

## Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз

Теплюк Н.П.<sup>2</sup>, Белоусова Т.А.<sup>2</sup>, Грабовская О.В.<sup>2</sup>, Пятилова П.М.<sup>2</sup>, Алленова А.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория по изучению репаративных процессов в коже НИЦ (зав. – проф. С.Б. Ткаченко) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва; <sup>2</sup>кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (зав. – проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

*Представлен обзор литературы по линейному IgA-зависимому буллезному дерматозу. Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и лечении. Приведено собственное наблюдение случая линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза. Подробно описана клиническая картина и диагностика с использованием стандартных и других эффективных неинвазивных методов исследования.*

**Ключевые слова:** линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (LAD); IgA; аутоиммунные буллезные заболевания; системные глюкокортикостероиды; дапсон.

Для цитирования: *Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 40-45*

### LINEAR IGA-DEPENDENT BULLOUS DERMATOSIS

*Tepluyk N.P.<sup>2</sup>, Belousova T.A.<sup>2</sup>, Grabovskaya O.V.<sup>2</sup>, Pyatilova P.M.<sup>2</sup>, Allenova A.S.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Research Center, I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>V.A. Rakhmanov Department of Skin and Sexually-Transmitted Diseases, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

*Published data on linear IgA-dependent bullous dermatosis – modern data on the etiology, pathogenesis, and therapy are presented. The authors present their observation of a patient with linear IgA-dependent bullous dermatosis. The clinical picture is described in detail; the disease was diagnosed by standard and other effective noninvasive methods.*

**Key words:** linear IgA-dependent bullous dermatosis (LAD); IgA; autoimmune diseases; total systems glucocorticosteroids; dapson.

Citation: *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18 (1): 40-45*

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (Linear IgA disease, LAD) – хроническое приобретенное аутоиммунное буллезное заболевание, которое характеризуется образованием субэпидермальных пузырей и линейной фиксацией IgA как в lamina densa, так и в lamina lucida базальной мембраны [1].

Заболевание встречается в двух возрастных категориях [2]:

- у детей младше 5 лет оно известно как хроническая буллезная болезнь детского возраста;
- у лиц старше 60 лет как собственно линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз.

Ассоциация заболевания с HLA выявлена только у детей и связана с HLA-B8, HLA-CW7 и HLA-DR3 [3].

Триггерными факторами при LAD могут быть различные лекарственные препараты, такие как ванкомицин, цефалоспорины, диклофенак, каптоприл и др. [4–12]. Наиболее часто медикаментозный LAD наблюдается при приеме ванкомицина [13–16]. Этиология медикаментоз-

ного LAD остается неясной. Предположительно заболевание вызвано иммунным ответом против антигена гаптен-белок. Медикаментозная форма LAD протекает тяжелее, чем идиопатическая [15].

LAD паранеопластического генеза встречается в 5% случаев преимущественно при лимфопролиферативных процессах [16–20]. У ряда больных опухоль диагностируется уже после наступления ремиссии кожного заболевания [17, 19, 20].

В литературе представлены данные о связи LAD с воспалительными заболеваниями кишечника, такими как язвенный колит [21–23] и болезнь Крона [24]. R. Watchorn и соавт. [25] проводили исследования о влиянии оперативного удаления пораженного участка кишечника на течение LAD и у ряда больных достигли полной ремиссии заболевания. Однако полученные данные были статистически незначимы [25].

Триггерными факторами могут быть также перенесенные инфекционные заболевания [26, 27], вакцинация против гриппа [28], воздействие УФ-излучения и химикатов [17, 29–32]. Возможно сочетание с другими аутоиммунными процессами, например системной красной волчанкой, дерматомиозитом и ревматоидным артритом [33].

В настоящее время LAD и герпетиформный дерматит Дюринга рассматривают как два самостоятельных заболевания. В отличие от герпетиформного дерматита Дюринга LAD, как правило, не связан с глютенчувствительной энтеропатией, и аглютенная диета не оказывает положительного эффекта на течение заболевания [34–36].

#### Сведения об авторах:

Теплюк Наталья Павловна, доктор мед. наук, профессор (Tepluykn@gmail.com); Белоусова Татьяна Алексеевна, кандидат мед. наук, доцент (belka-1147@mail.ru); Грабовская Ольга Валентиновна, кандидат мед. наук, доцент (olgadoctor@mail.ru); Пятилова Полина Михайловна, ординатор (pupolina@mail.ru); Алленова Анастасия Сергеевна, аспирант (erika-mma@yandex.ru)

#### Corresponding author:

Tepluyk Natalya, MD PhD DSc, prof. (Tepluykn@gmail.com)

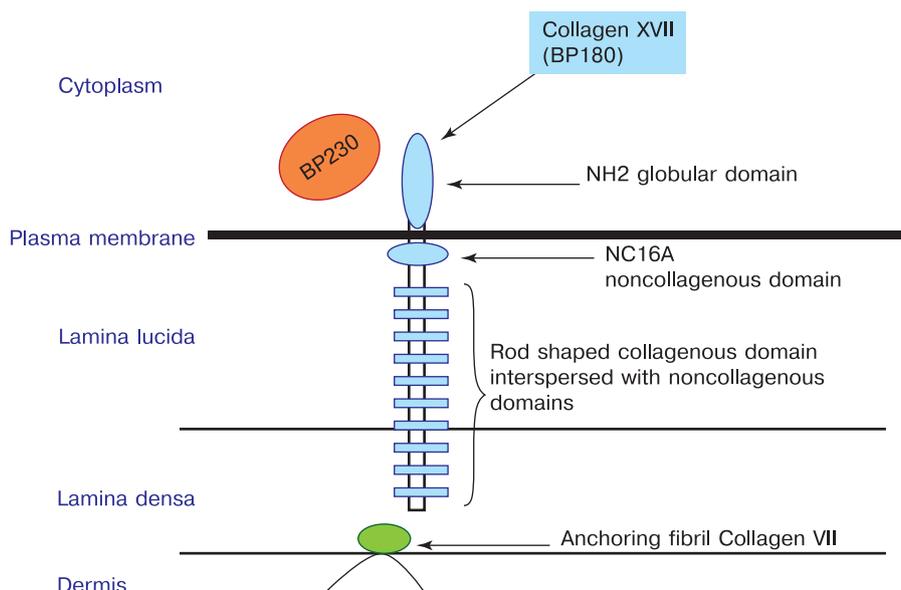


Рис. 1. Строение коллагена XVII [1].

Основной мишенью аутоантител при LAD является BP180/collagen XVII/BPAg2 – основной структурный компонент дермоэпидермального адгезивного комплекса (рис. 1). Он имеет внутриклеточный домен, который взаимодействует с BPAg1 (BP230) и другими компонентами [37], и внеклеточный домен, пересекающий lamina lucida в зоне якорных филаментов и встраивающийся в lamina densa. Часть внеклеточного домена коллагена XVII физиологически расщепляется и подвергается действию протеолитических ферментов, образуя внеклеточные фрагменты массой 120 и 97 кДа [2]. Следовательно, мишенями IgA-аутоантител может быть как вся молекула коллагена XVII, так и ее части (120 и 97 кДа), что встречается гораздо чаще [1].

Другими редкими антигенами-мишенями могут быть внутриклеточный BP230 (BPAg1), LAD285 (285 кДа), встречающийся в единичных случаях в светлой пластинке и под плотной пластинкой, а также коллаген VII (250 кДа) и ламинин 332 [39, 40].

Субъединицы ламинина 332 обычно являются мишенью IgA-аутоантител при ванкомицин-индуцированном [41] и паранеопластическом LAD с вовлечением слизистых оболочек полости рта и глаз [42].

Вместе с тем, по мнению М. Haerberle [42], при выявлении IgA-аутоантител к коллагену VII типа заболевание следует расценивать как проявление приобретенного буллезного эпидермолиза; а обнаружение IgA-антител к антигенам буллезного пемфигоида (BP230, BP180) свидетельствует в пользу диагноза IgA-зависимого буллезного пемфигоида.

В практической медицине диагноз LAD ставят на основании клинических, гистопатологических и иммунологических данных.

Клинические проявления LAD полиморфны. Высыпания могут быть представлены папулами, бляшками, везикулами и пузырями, расположенными на эритематозном фоне или неизменной коже. Очаги располагаются на коже туловища, конечностей, лица и волосистой части головы [43]. Возможно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек преимущественно ротовой полости и глаз. В редких случаях появлению высыпаний предшествуют зуд или жжение. В целом зуд характерен для данного заболевания, однако его выраженность может быть различной [44].

При гистологическом исследовании выявляют субэпидермальный пузырь. Клеточный инфильтрат варьиру-



Рис. 2. Больная А. Клиническая картина дерматоза на момент поступления.  
а – высыпания на животе; б – на спине; в – в аксиллярной области справа.

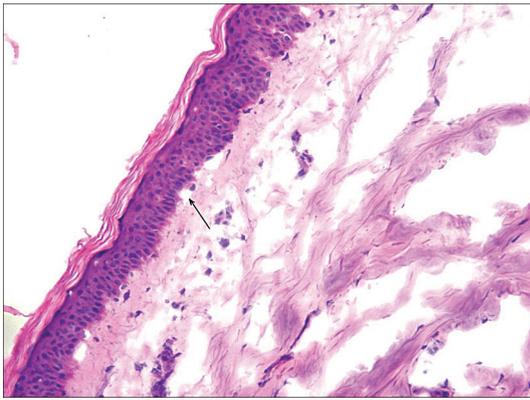


Рис. 3. Та же больная. Гистологическое исследование биоптата. Стрелкой обозначен формирующийся подэпидермальный пузырь.

ет: наблюдается преобладание нейтрофилов, в ряде случаев формирующих в области вершечек сосочков дермы микроабсцессы. Однако данные образования характерны для герпетиформного дерматита Дюринга, что может приводить к диагностическим ошибкам. Выявление подэпидермального пузыря и инфильтрата, состоящего из мононуклеарных клеток и эозинофилов, не образующих микроабсцессы, могут приводить к ошибочному диагнозу буллезного пемфигоида. Таким образом, данные гистологического исследования не являются специфичными [1].

При ультразвуковом дерматоскопировании при LAD можно выявить подэпидермальные пузыри, а также некоторые особенности окружающей ткани (выраженный отек и инфильтрация) [45, 46].

Исследование с помощью конфокальной микроскопии позволяет определить пузыри и уровень их расположения, а также инфильтрат [47].

Золотым диагностическим стандартом буллезных дерматозов является метод прямой иммунофлюоресценции (прямая РИФ). Методом прямой РИФ непораженной кожи выявляют линейную фиксацию IgA вдоль базальной мембраны как в lamina densa, так и в lamina lucida. В редких случаях возможна линейная фиксация IgM, IgG, и C3-компонента комплемента [2].

При исследовании сыворотки методом непрямой РИФ в 50% случаев выявляют циркулирующие антитела к базальной мембране, но титры выявленных антител низкие (1:10–1:20). Чувствительность метода повышается при

использовании в качестве субстрата биоптата, расщепленного одномолярным раствором NaCl [39].

При диагностике LAD применяют также метод иммуноблоттинга и иммуноэлектронную микроскопию (ИЭМ). Последняя позволяет определить область фиксации IgA [48–49]:

- светлая пластинка базальной мембраны;
- по обе стороны плотной пластинки базальной мембраны.

По данным J. Allen и F. Wojnarowska [50] метод иммуноблоттинга является более чувствительным, чем метод непрямой РИФ.

Лечение LAD проводят, как правило, сульфоновыми препаратами (СП) или сочетанной терапией системными глюкокортикостероидами (ГКС) и СП. При отсутствии поражения слизистых оболочек положительный эффект наблюдается при терапии дапсоном в дозе 50–200 мг/сут или другими СП, который достигается уже через 48–72 ч [51]. При вовлечении в процесс слизистых оболочек пациенты более резистентны к монотерапии дапсоном; в этом случае к проводимой терапии добавляют системные ГКС [52]. При противопоказаниях к СП и системным ГКС препаратами выбора являются цитостатики (азатиоприн) или иммуносупрессоры (циклоsporин А) [53–54]. Существует предположение, что резистентность к проводимой терапии наблюдается при одновременной фиксации IgA и IgG, что приводит к кумулятивному эффекту антигенной стимуляции [9]. При лекарственном LAD отмена провоцирующего препарата может приводить к клиническому выздоровлению. P. Klein и соавт. [55] наблюдали больного с ванкомицин-индуцированным LAD, у которого появление новых высыпаний прекратилось спустя 2 нед после отмены препарата.

Приводим собственное клиническое наблюдение случая LAD.

Пациентка 45 лет, домохозяйка, поступила в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся мучительным зудом. Больна с августа 2012 г., когда на коже внутренней поверхности правого бедра, аксиллярных и паховых складок появились единичные высыпания без зуда, которые быстро покрылись корочками. В кожно-венерологическом диспансере по месту жительства был выставлен диагноз пиодермии и назначен сумамед и раствор фукоцина местно, после чего высыпания полностью регрессировали. В ноябре того же года отметила появление генерализованных зудящих высыпаний в виде мелких напряженных пузырьков и пузырей диаметром до 0,5 см, расположенных

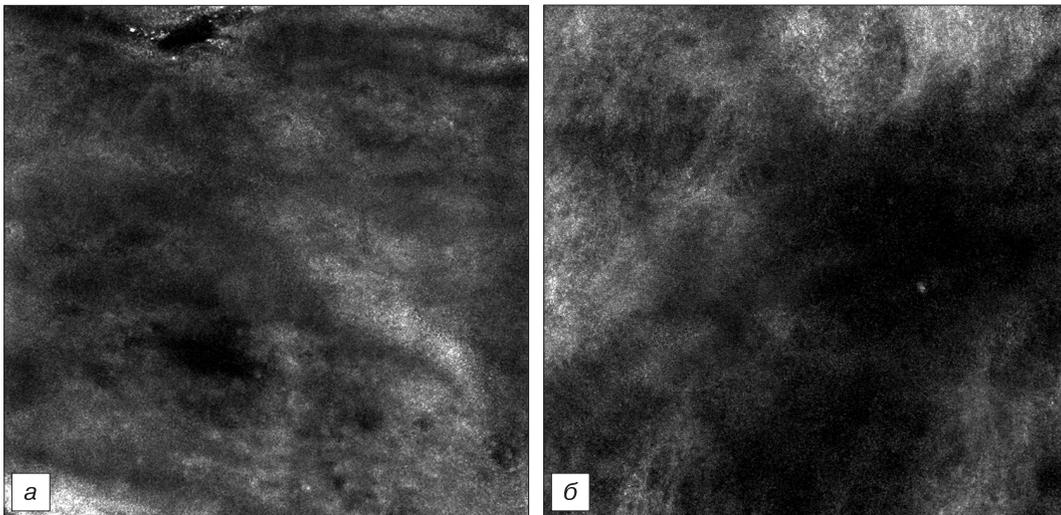


Рис. 4. Та же больная. Конфокальная микроскопия. а – инфильтрат; б – подэпидермальный пузырь.

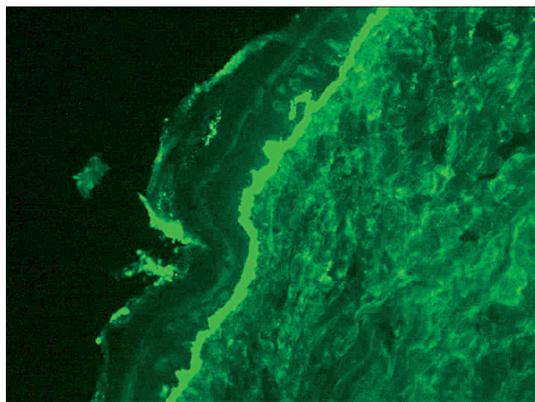


Рис. 5. Та же больная. Иммуногистохимическое исследование биоптата.

на коже туловища, преимущественно на боковых поверхностях. При повторном обращении к дерматологу по месту жительства на основании клинической картины был поставлен диагноз герпетиформного дерматита Дюринга и назначены безглютеновая диета, преднизолон в дозе 35 мг/сут в сочетании с корригирующей терапией, дапсон в дозе 50 мг/сут; местно – ГКС-мази и фулорцин. Был рекомендован прием преднизолона по схеме: 35 мг/сут в течение 1 нед с последующим снижением на 5 мг в неделю. На фоне проводимой терапии прекратилось появление свежих элементов, старые высыпания регрессировали, зуд был полностью купирован. При снижении дозы преднизолона до 5 мг/сут стала отмечать появление единичных высыпаний на коже туловища, сопровождающихся легким зудом, по поводу чего к врачу не обращалась. Самостоятельно смазывала очаги ГКС-мазями и фулорцином. Через год (в феврале 2014 г.) после стрессовой ситуации пациентка отметила появление большого количества новых высыпаний, в связи с чем повторно ее проконсультировал дерматолог. Доза преднизолона была увеличена с 5 до 20 мг/сут, доза дапсона – с 50 до 100 мг/сут. Однако на фоне проводимой терапии полная ремиссия не была достигнута, единичные пузырьки продолжали появляться. Несмотря на это, больная самостоятельно снижала дозу преднизолона на 5 мг за 7–10 дней. Кожный процесс продолжал прогрессировать, появлялись новые высыпания. По этому поводу в мае 2014 г. больная самостоятельно обратилась и была госпитализирована в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

На момент госпитализации получала преднизолон (5 мг/сут) и дапсон (100 мг/сут). При осмотре на момент поступления

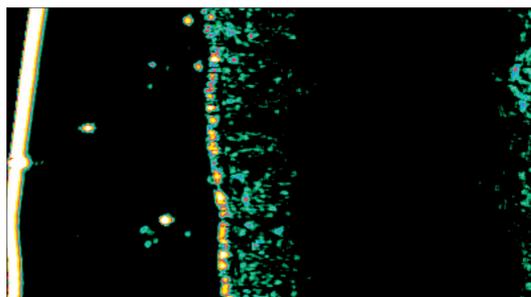


Рис. 6. Та же больная. Ультразвуковое исследование кожи.

кожный процесс имел распространенный характер (рис. 2, а, б). Сыпь обильная, симметричная, локализовалась преимущественно на коже туловища. Отмечались также высыпания на коже разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, аксиллярных областей, задней поверхности шеи, лица и волосистой части головы. Высыпания были представлены воспалительными пятнами, везикулами, единичными пузырьками с плотной покрывкой и эрозиями, покрытыми слоистыми корками, немногочисленными линейными эскориациями (рис. 2, в). В некоторых очагах везикулы и пузыри были сгруппированы и располагались на эритематозном фоне. Феномен Никольского – отрицательный. При осмотре слизистых оболочек патологии не выявлено. Ногтевые пластины не поражены. Субъективно больную беспокоил мучительный зуд.

Из анамнеза жизни удалось установить, что больная в течение 2 лет принимала различные БАД для снижения массы тела. Кроме того, страдает аллергическим ринитом, вызываемым различными запахами. Наследственность не отягощена, сопутствующих заболеваний и вредных привычек нет.

В клинике были проведены обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование гормонов щитовидной железы, исследование крови на антитела к глиадину и к эндомизию; гистологическое и иммуногистохимическое исследования неизменной кожи плеча вблизи высыпаний, ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи, конфокальная микроскопия кожи. Параллельно с этим проводили онкопоиск: анализ крови на онкомаркеры рака груди, яичников и поджелудочной железы; УЗИ щитовидной железы, маммография, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости.

В процессе онкопоиска выявлены узлы щитовидной железы без признаков малигнизации. Все остальные показатели в пределах нормы (с учетом проводимой терапии):

- в общем анализе крови отмечен стероидный лейкоцитоз от  $9,48$  до  $15,4 \cdot 10^9/\text{л}$  и ускорение СОЭ до  $21$  мм/ч;



Рис. 7. Та же больная. Клиническая картина после лечения. а – на спине; б – на боковой поверхности туловища.

- в биохимическом анализе крови: стероидная гипергликемия до 6,3 ммоль/л (норма 4,1–5,9 ммоль/л);
- общий анализ мочи без патологии;
- гормоны щитовидной железы без патологии;
- онкомаркеры: СА15-3 13,3 ЕД/мл, СА19-9 10,46 ЕД/мл, СА125 8 ЕД/мл в пределах нормы;
- эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии; катаральный рефлюкс-эзофагит, гастродуоденит; дуоденогастральный рефлюкс;
- Антитела к глиадину IgA и IgG в пределах нормы, антитела к эндомизию IgA и IgG (EMA) не обнаружены.

При гистологическом исследовании биоптата выявили суб-эпидермальный пузырь и дермальный инфильтрат с преобладанием в нем нейтрофильных лейкоцитов (рис. 3); при конфокальной микроскопии – диффузный инфильтрат в области эпидермо-дермального соединения (рис. 4, а); пузырь, расположенный субэпидермально (рис. 4, б); при иммуногистохимическом исследовании биоптата обнаружена линейная фиксация IgA вдоль базальной мембраны (рис. 5); при УЗИ пораженной кожи – диффузное снижение акустической плотности дермы (рис. 6).

На основании результатов обследования больной установлен диагноз линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза.

На первом этапе в связи с остротой процесса после проведения диагностической биопсии, конфокальной микроскопии и УЗИ кожи была сделана инъекция Sol. Digrospani 2 мл внутримышечно; продолжен прием дапсона в дозе 100 мг/сут и преднизолона (5 мг/сут) в сочетании с корригирующей терапией; в связи с присоединением вторичной пиодермии провели 2 курса системной антибиотикотерапии.

После получения результатов иммуногистохимического исследования доза преднизолона была увеличена до 70 мг/сут, продолжена терапия дапсоном (100 мг/сут) и местная терапия (ГКС-мази и фулорцин).

Через 2 нед процесс полностью купировали (рис. 7), начато снижение суточной дозы преднизолона на 10 мг в неделю.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение с приемом преднизолона в дозе 30 мг/сут с рекомендацией дальнейшего снижения дозы на 5 мг в неделю до 20 мг/сут. В связи с появлением единичных пузырьков на коже боковых поверхностей туловища на фоне приема преднизолона 20 мг/сут доза дапсона увеличена до 150 мг/сут, а дальнейшее снижение преднизолона продолжено по методике снижения системных ГКС, разработанной на кафедре кожных и венерических болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова [56]. Согласно этой методике, дозу системного ГКС один день в неделю снижают на ¼ таблетки, с последующим возвращением к предыдущей дозе, в каждую последующую неделю кратность снижения дозы на ¼ таблетки с возвращением к предыдущей дозе увеличивается на один день.

По данным литературы [52], при лечении линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза возможно повышение дозы дапсона до 200 мг/сут для достижения положительного эффекта.

В настоящее время LAD рассматривается как заболевание аутоиммунного генеза.

Клинические проявления LAD и герпетиформного дерматита Дюринга схожи. В случае преобладания буллезных элементов требуется проведение дифференциального диагноза LAD с буллезным пемфигоидом Лёвера.

Клиническая картина заболевания не имеет патогномичных симптомов, в связи с чем для его верификации проводятся дополнительные исследования. Диагностика LAD основывается на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании (прямая РИФ) биоптатов кожи. Для проведения гистологического исследования наиболее информативной является биопсия кожи, взятая в области эритемы. Для проведения прямой РИФ проводится биопсия неизмененного участка кожи. В последнее время становятся актуальными неинвазивные методы диагностики: в частности конфокальная микроскопия, которая при LAD может заменить гистологическое исследование, неизбежно связанное с травматизацией кожных покровов.

Дерматоз отличается упорным течением и требует индивидуального подхода к лечению больного. Моно-

терапия сульфоновыми препаратами часто оказывается неэффективной. Более эффективна сочетанная терапия системными ГКС и сульфоновыми препаратами, однако она требует постоянного наблюдения за пациентом в связи с возможностью развития осложнений.

В настоящее время LAD рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, входящая в группу буллезных дерматозов. Золотым диагностическим стандартом диагностики LAD является выявление специфических изменений кожи в виде линейной фиксации IgA вдоль базальной мембраны. Терапия этого дерматоза сходна с лечением герпетиформного дерматита Дюринга: препаратами первой линии являются СП, при неэффективности которых назначают системные ГКС в средних терапевтических дозах.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Venning V.A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2012; 32(2): 245–53.
2. Wojnarowska F., Marsden R.A., Bhogal B., Black M.M. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 19(5, Pt 1): 792–805.
3. Collier P.M., Wojnarowska F., Welsh K., McGuire W., Black M.M. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141(5): 867–75.
4. Dellavalle R.P., Burch J.M., Tayal S., Golitz L.E., Fitzpatrick J.E., Walsh P. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatitis mimicking toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(5, Suppl): S56–7.
5. Collier P.M., Wojnarowska F. Drug-induced linear immunoglobulin A disease. *Clin. Dermatol.* 1993; 11(4): 529–33.
6. Palmer R.A., Ogg G., Allen J., Banerjee A., Ryatt K.S., Ratnavel R., Wojnarowska F. Vancomycin-induced linear IgA disease with autoantibodies to BP180 and LAD285. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145(5): 816–20.
7. Camilleri M., Pace J.L. Linear IgA bullous dermatitis induced by piroxicam. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 1998; 10(1): 70–2.
8. Bouldin M.B., Clowers-Webb H.E., Davis J.L., McEvoy M.T., Davis M.D. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatitis: case report and review. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75(9): 967–70.
9. Herron M., Zone J. Dermatitis herpetiformis and Linear IgA bullous dermatitis. In: Bologna J., Jorizzo J., Rapini R., eds. *Dermatology*. Boston: Mosby Elsevier; 2003: 479–87.
10. Rao C.L., Hall R.P. Linear IgA Dermatitis and chronic bullous disease of childhood. In: Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill Medical; 2008; 485–90.
11. Baden L., Apovian C., Imber M., Dover J.S. Vancomycin induced linear IgA bullous dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1988; 124(8): 1186–8.
12. Kuechle M., Stegemeir E., Maynard B., Gibson L.E., Leiferman K.M., Peters M.S. Drug induced linear IgA bullous dermatitis: report of six cases and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30(2, Pt 1): 187–92.
13. Nousari H.C., Kimyai-Asadi A., Caeiro J.P., Anhalt G.J. Clinical, demographic, and immunohistologic features of vancomycin-induced linear IgA bullous disease of the skin. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(1): 1–8.
14. Fortuna G., Salas-Alanis J.C., Guidetti E., Marinkovich M.P. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatitis: a real and separate nosological entity? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(6): 988–94. doi: 10.1016/j.jaad.2011.09.018.
15. Chanal J., Ingen-Housz-Oro S., Ortonne N., Duong T.A., Thomas M., Valeyrie-Allanore L., et al. Linear IgA bullous dermatitis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169(5): 1041–8. doi: 10.1111/bjd.12488.
16. Yhim H.Y., Kwon D.H., Lee N.R., Song E.K., Yim C.Y., Kwak J.Y. Linear IgA bullous dermatitis following autologous PBSC transplantation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(1):156–8. doi: 10.1038/bmt.2010.73.
17. Godfrey K., Wojnarowska F., Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br. J. Dermatol.* 1990; 123(4): 447–52.
18. Jouan N., Plantin P., Berthou C., Gavanou J., Le Roy J.P., Schollhammer M., et al. Association of IgA linear dermatitis and non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Rev. Med. Interne.* 1992; 13(2): 153–5.
19. Usmani N., Baxter K.F., Child J.A., Sheehan-Dare R. Linear IgA disease in association with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151(3): 710–1.
20. Jacyk W.K., Nagel G.J., van der Hoven A.E. Linear IgA dermatitis and Hodgkin's lymphoma—report of a case in an African and review of the literature. *J. Dermatol.* 1990; 17(10): 633–7.
21. Taniguchi T., Maejima H., Saito N., Katsuoka K., Haruki S. Case of linear IgA bullous dermatitis-involved ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009; 15(9): 1284–5. doi: 10.1002/ibd.20795.
22. Paige D.G., Leonard J.N., Wojnarowska F., Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136(5): 779–82.
23. Yamada S., Makino T., Jinnin M., Sakai K., Fukushima S., Inoue Y., et al. Association of linear IgA bullous disease with ulcerative colitis: a case of successful treatment with infliximab. *Dermatology*. 2013; 227(4): 295–8. doi: 10.1159/000355354.
24. Birnie A.J., Perkins W. A case of linear IgA disease occurring in a patient with colonic Crohn's disease. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(5): 1050–2.
25. Wozniak K., Kalinska-Bienias A., Hashimoto T., Kowalewski C. UV-induced linear

- IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171(6): 1578–81. doi: 10.1111/bjd.13154.
26. Baldari U., Raccagni A.A., Celli B., Righini M.G. Chronic bullous disease of childhood following Epstein-Barr virus seroconversion: a case report. *Clin. Exp. Dermatol.* 1996; 21(2): 123–6.
  27. Simon J.C., Dietrich A., Kapp A., Schöpf E. Chronic bullous dermatosis in childhood. Association with salmonella enteritis. *Hautarzt.* 1995; 46(7): 485–9.
  28. Alberta-Wszolek L., Mousette A.M., Mahalingam M., Levin N.A. Linear IgA bullous dermatosis following influenza vaccination. *Dermatol. Online J.* 2009; 15(11): 3.
  29. Girao L., Fiadeiro T., Rodrigues J.C. Burn-induced linear IgA dermatosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2000; 14(6): 507–10.
  30. Wozniak K., Kalinska-Bienias A., Hashimoto T., Kowalewski C. UV-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171(6): 1578–81. doi: 10.1111/bjd.13154.
  31. Salmhofer W., Soyer H.P., Wolf P., Födinger D., Hödl S., Kerl H. UV light-induced linear IgA dermatosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(1): 109–15.
  32. He C., Xu H., Xiao T., Geng L., Chen H.D. Localized linear IgA dermatosis induced by UV light-treatment for herpes zoster. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46(5): 500–2.
  33. Tobon G.J., Toro C.E., Bravo J.C., Cañas C.A. Linear IgA bullous dermatosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27(3): 391–3.
  34. Sachs J.A., Leonard J.N., Awad J., McCloskey D., Festenstein H., Hitman G.A., et al. A comparative serological and molecular study of linear IgA disease and dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* 1988; 118(6): 759–64.
  35. Leonard J.N., Griffiths C.E., Powles A.V., Haffenden G.P., Fry L. Experience with a gluten free diet in the treatment of linear IgA disease. *Acta Derm. Venereol.* 1987; 67(2): 145–8.
  36. Leonard J.N., Haffenden G.P., Unsworth D.J., Ring N.P., Holborow E.J., Fry L. Evidence that the IgA in patients with linear IgA disease is qualitatively different from that of patients with dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* 1984; 110(3): 315–21.
  37. Hopkinson S.B., Baker S.E., Jones J.C. Molecular genetic studies of a human epidermal autoantigen (the 180-kD bullous pemphigoid antigen/BP180): identification of functionally important sequences within the BP180 molecule and evidence for an interaction between BP180 and alpha 6 integrin. *J. Cell. Biol.* 1995; 130(1): 117–25.
  38. Zone J.J., Taylor T.B., Meyer L.J., Petersen M.J. The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPA2. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 110(3): 207–10.
  39. Zone J.J., Pazderka Smith E., Powell D., Taylor T.B., Smith J.B., Meyer L.J. Antigenic specificity of antibodies from patients with linear basement membrane deposition of IgA. *Dermatology.* 1994; 189 (Suppl. 1): 64–6.
  40. Sakaguchi M., Bito T., Oda Y., Kikusawa A., Nishigori C., Munetsugu T., et al. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. *J.A.M.A. Dermatol.* 2013; 149(11): 1308–13. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5691.
  41. Zenke Y., Nakano T., Eto H., Koga H., Hashimoto T. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the a3 subunit of laminin-332. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170(4): 965–9.
  42. Haeblerle M.T. Linear IgA Dermatitis. <http://emedicine.medscape.com/article/1063590-overview>. 2014. (Accessed dec. 2014)
  43. Fortuna G., Marinokovich M.P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin. Dermatol.* 2012; 30(1): 38–50. doi: 10.1016/j.clinidematol.2011.03.008.
  44. Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008; 5: 26–29. [Makhneva N.V. Nikolsky's sign in the clinical picture of autoimmune bullous dermatoses. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2008; 5: 26–29]. (in Russian)
  45. Schmid-Wendtner M.H., Burgdorf W. Ultrasound Scanning in Dermatology. *Arch. Dermatol.* 2005; 141(2): 217–24.
  46. Wortsman X.C., Holm E.A., Wulf H.C., Jemec G.B. Real-time spatial compound ultrasound imaging of skin. *Skin Res. Technol.* 2004; 10(1): 23–31.
  47. Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б., Овчинникова А.Ю., Лукашева Н.Н. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на примере Vivascope 1500: принцип работы и возможности применения в дерматологии. *Российский медицинский форум: научный альманах.* 2008; 1: 38–43.
  - [Potekaev N.N., Tkachenko S.B., Ovchinnikova A.Ju., Lukasheva N.N. Confocal scan laser microscopy by the example of Vivascope 1500: principle of operating and the possibility of applying in dermatology. *Rossiyskiy meditsinskiy forum: nauchniy al'manakh.* 2008; 1: 36–4]. (in Russian) Available at: <http://www.mma.ru/upload/iblock/01e/01e62009f74113e1802ee98572c40609.pdf>
  48. Bhogal V., Wojnarowska F., Marsden R.A., Das A., Black M.M., McKee P.H. Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br. J. Dermatol.* 1987; 117(3): 289–96.
  49. Prost C., De Leca A.C., Combemale P., Labeille B., Martin N., Cosnes A., et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectronmicroscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J. Invest. Dermatol.* 1989; 92(1): 39–45.
  50. Allen J., Wojnarowska F. Linear IgA disease: the IgA and IgG response to the epidermal antigens demonstrates that intermolecular epitope spreading is associated with linear IgA rather than IgG antibodies, and is more common in adults. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149(5): 977–85.
  51. Wojnarowska F. Linear IgA dapsone responsive bullous dermatosis. *J. R. Soc. Med.* 1980; 73(5): 371–3.
  52. Ng S.Y., Venning V.V. Management of linear IgA disease. *Dermatol. Clin.* 2011; 29(4): 629–30. doi: 10.1016/j.det.2011.06.014.
  53. Young H., Coulson I. Linear IgA disease: successful treatment with cyclosporine. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(1): 204–5.
  54. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.П., Паничкина Г.С., Заборова В.А., Лысенко Л.В., Мищенко А.В. Терапевтическая тактика при стероидрезистентной пузырчатке. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2003; 2: 11–16.
  - [Potekaev N.S., Kochergin N.G., Teplyuk N.P., Panichkina G.S., Zaborova V.A., Lysenko L.V., Michenko A.V. Therapeutic tactics in the treatment of steroid-resistant pemphigus. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2003; 2: 11–16]. (in Russian)
  55. Klein P.A., Callen J.P. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis after vancomycin discontinuance in a patient with renal insufficiency. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42(2 Pt 2): 316–23.
  56. Потекаев Н.С., Махнева Н.В., Теплюк Н.П. Современная терапия аутоиммунной пузырчатки и превентивные меры осложнений; Методические рекомендации, М.: ММА; 2013.
  - [Potekaev N.S., Makhneva N.G., Teplyuk N.P. *Modern therapy of autoimmune pemphigus and preventive measures of complications.* Guidelines. Moscow: MMU; 2013]. (in Russian)

Поступила 22.12.14

Received 22.12.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.514-036.12-07

## Хроническая крапивница: подход к диагностике среди узких специалистов и врачей общей практики в России

Колхир П.В.<sup>1</sup>, Олисова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Кочергин Н.Г.<sup>1,2</sup>, Сулайманов Ш.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов (зав. – проф. Н.Г. Кочергин) Научно-исследовательского центра; <sup>2</sup>кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия; <sup>3</sup>Ошская межобластная объединенная клиническая больница (директор – проф. Ш.А. Сулайманов), Республика Кыргызстан

*Хроническая крапивница (ХК) – широко распространенное кожное заболевание, характеризующееся почти ежедневным появлением волдырей, зуда, иногда ангиоотечков, и сохраняющееся в течение более 6 нед. Цель работы – изучение информированности в большой когорте узких специалистов (аллергологов, дерматологов) и врачей общей практики (педиатры, терапевты) из разных городов России о методах диагностики, применяемых при ХК, путем оценки знания международных и национальных клинических рекомендаций и согласительных документов. В исследование пригласили 1500 врачей (350 аллергологов-иммунологов, 500 дерматологов, 300 педиатров, 350 терапевтов). После исключения анкет с дефектными для обработки данными в исследование включили 300 анкет врачей, из них 60 (20%) аллергологов-иммунологов, 108 (36%) дерматологов, 61 (20,3%) педиатр, 71 (23,7%) терапевт. Из всех опрошенных врачей 42,7% оказались знакомы с национальными и зарубежными клиническими рекомендациями по диагностике ХК. Информированность аллергологов оказалась выше, чем у терапевтов, в 4,9 раз по сравнению с педиатрами в 2,9 раза, дерматологами в 2,3 раза ( $\chi^2_1 = 76,110$ ;  $p < 0,0001$ ;  $V = 0,504$ ). Врачи, не знакомые с согласительными документами, в большей степени врачи первичного звена (терапевты, педиатры), были склонны к неоптималь-*