УДК: 616.529.1-07-08

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИОБРЕТЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

А.Б. РАХМАТОВ[1], Б.Б. ЭРНАЗАРОВ[1], Х.И. НАСИМОВ[1], Н.А. МУСТАНОВ[1]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21354941

АННОТАЦИЯ

Приобретённый буллёзный эпидермолиз (ПБЭ, epidermolysis bullosa acquisita, EBA) — редкий хронический аутоиммунный субэпидермальный буллёзный дерматоз, обусловленный продукцией аутоантител класса IgG и/или IgA к коллагену VII типа — ключевому компоненту якорных фибрилл дермо-эпидермального соединения. Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, варьирующим от классической механо-буллёзной формы до воспалительных вариантов, имитирующих другие аутоиммунные буллёзные дерматозы. В настоящем обзоре систематизированы современные данные об эпидемиологии, патогенезе, антигенной структуре коллагена VII типа, клинических формах, методах диагностики, дифференциальной диагностике и терапевтических подходах к лечению ПБЭ. Особое внимание уделено новым молекулярным мишеням в патогенезе заболевания, современным серологическим и иммунофлюоресцентным методам диагностики, а также перспективным терапевтическим стратегиям, включая биологическую терапию и таргетные подходы.

Ключевые слова: *приобретённый буллёзный эпидермолиз, коллаген VII типа, аутоиммунные буллёзные дерматозы, прямая иммунофлюоресценция, ритуксимаб, внутривенные иммуноглобулины.*

АННОТАЦИЯ

Orttirilgan bulloz epidermoliz (epidermolysis bullosa acquisita, EBA) — dermoepidermal birikmaning langarlovchi fibrillalarining asosiy komponenti hisoblangan VII tip kollagenga qarshi IgG va/yoki IgA sinfidagi autoantitanalarning hosil bo‘lishi bilan bog‘liq bo‘lgan kam uchraydigan surunkali autoimmun subepidermal pufakli dermatozdir. Kasallik aniq klinik polimorfizm bilan tavsiflanadi: klassik mexano-bulloz shakldan tortib boshqa autoimmun pufakli dermatozlarni taqlid qiluvchi yallig‘lanish variantlarigacha namoyon bo‘lishi mumkin. Ushbu sharhda EBA ning epidemiologiyasi, patogenezi, VII tip kollagenning antigen tuzilishi, klinik shakllari, diagnostika usullari, differensial diagnostika va davolash yondashuvlariga oid zamonaviy ma’lumotlar tizimlashtirilgan. Shuningdek, kasallik patogenezidagi yangi molekulyar nishonlar, zamonaviy serologik va immunoflyuorestsensiya diagnostika usullari hamda biologik terapiya va nishonli davolash usullarini o‘z ichiga olgan istiqbolli terapevtik strategiyalarga alohida e’tibor qaratilgan.

Калит сўзлар: *orttirilgan bulloz epidermoliz, VII tip kollagen, autoimmun pufakli dermatozlar, to‘g‘ridan-to‘g‘ri immunoflyuorestsensiya, rituksimab, vena ichiga yuboriladigan immunoglobulinlar.*

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is a rare chronic autoimmune subepidermal blistering dermatosis caused by the production of IgG and/or IgA autoantibodies directed against type VII collagen, a key component of anchoring fibrils of the dermal–epidermal junction. The disease is characterized by pronounced clinical polymorphism, ranging from the classical mechanobullous form to inflammatory variants that mimic other autoimmune blistering dermatoses. This review systematizes current data on the epidemiology, pathogenesis, antigenic structure of type VII collagen, clinical forms, diagnostic methods, differential diagnosis, and therapeutic approaches to the treatment of EBA. Particular attention is given to new molecular targets involved in the pathogenesis of the disease, modern serological and immunofluorescence diagnostic methods, as well as promising therapeutic strategies including biological therapy and targeted approaches.

Key words: *epidermolysis bullosa acquisita, type VII collagen, autoimmune blistering dermatoses, direct immunofluorescence, rituximab, intravenous immunoglobulins.*

Приобретённый буллёзный эпидермолиз (ПБЭ) относится к группе редких аутоиммунных буллёзных дерматозов и представляет собой клинико-иммунологически гетерогенное заболевание, основным патогенетическим механизмом которого является аутоиммунная агрессия против коллагена VII типа. Несмотря на значительный прогресс в понимании иммунопатогенеза аутоиммунных буллёзных заболеваний кожи, диагностика и лечение ПБЭ по-прежнему остаются сложной клинической задачей. Это обусловлено как редкостью заболевания, так и выраженным клиническим полиморфизмом, вследствие чего ПБЭ часто ошибочно диагностируется как буллёзный пемфигоид, рубцующий пемфигоид, линейный IgA-дерматоз или поздняя кожная порфирия.

Термин «epidermolysis bullosa acquisita» был впервые использован G. Elliott в 1895 году для описания пациентов с буллёзными высыпаниями, клинически сходными с врождёнными формами дистрофического буллёзного эпидермолиза, однако развившимися во взрослом возрасте. В дальнейшем, диагностические критерии заболевания были уточнены и дополнены иммунопатологическими методами исследования, что позволило выделить ПБЭ в самостоятельную нозологическую форму. Среди субэпидермальных аутоиммунных буллёзных дерматозов наиболее распространённым является буллёзный пемфигоид (БП) с заболеваемостью от 2,4 до 21,7 новых случаев на миллион населения в год, тогда как ПБЭ встречается значительно реже — с годовой заболеваемостью менее 0,5 на миллион и распространённостью около 3 на миллион населения [19, 25]. Общей чертой обоих дерматозов является субэпидермальный механизм пузыреобразования и выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов, что определяет актуальность детального изучения каждого из заболеваний.

ПБЭ является крайне редким заболеванием. Среди всех аутоиммунных субэпидермальных буллёзных дерматозов доля ПБЭ не превышает 2–3%. Заболевание может возникать в любом возрасте, однако чаще диагностируется у взрослых, преимущественно в возрасте 40–60 лет, с медианным возрастом около 50 лет (диапазон 1–94 года). Описаны как спорадические случаи, так и единичные семейные наблюдения, не имеющие чёткой генетической детерминированности [1–4, 7, 8, 25, 38].

Данные о гендерной предрасположенности остаются противоречивыми. По результатам крупных аналитических исследований, гендерное распределение практически равное: около 54% женщин и 46% мужчин, что исключает значимую половую предрасположенность [38]. Отмечены этнические особенности заболеваемости, включая более высокую частоту ПБЭ среди афроамериканцев и отдельных азиатских популяций. Установлена ассоциация заболевания с определёнными HLA-аллелями, в частности HLA-DR2, HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16. У пациентов африканского происхождения преобладает аллель HLA-DRB1*15 [1–4, 7, 8, 17, 25]. В педиатрической практике ПБЭ

встречается редко, однако описаны наблюдения, в которых наиболее частыми проявлениями заболевания у детей являлись пузыри, милиумы, рубцевание, эрозии полости рта и ониходистро-фия. Прогноз и ответ на терапию у детей, по имеющимся данным, значительно лучше, чем у взрослых [22, 41].

Этиология приобретённого буллёзного эпидермолиза окончательно не установлена, однако совокупность клинических, иммунологических и экспериментальных данных убедительно свидетельствует об аутоиммунной природе заболевания. Ключевым патогенетическим фактором ПБЭ является продукция аутоантител, направленных против коллагена VII типа — основного структурного компонента якорных фибрилл дермо-эпидермального соединения [3, 4, 9–11]. Коллаген VII типа представляет собой гомотримерную молекулу молекулярной массой около 290 кДа, состоящую из трёх идентичных α-цепей. Каждая α-цепь включает центральный коллагеновый домен, обеспечивающий формирование тройной спирали, и два неколлагеновых домена: крупный N-терминальный домен NC1 (≈145 кДа) и меньший С-терминальный домен NC2 (≈30 кДа). N-терминальный домен NC1 локализуется в области lamina densa и sublamina densa и содержит несколько иммунодоминантных эпитопов [3, 4, 9–11]. У большинства пациентов с ПБЭ аутоантитела направлены преимущественно против эпитопов домена NC1, реже — против NC2 или центрального коллагенового домена. Аутоантитела класса IgG (реже — IgA), нарушают структурную функцию коллагена VII типа и обусловливают субламинарное образование пузырей в области lamina densa базальной мембраны. Антитела к коллагену VII типа выявляются приблизительно у 60% пациентов с ПБЭ [23, 25]. Иммунореактивность к различным доменам коллагена VII типа может частично определять клинический фенотип заболевания и степень воспалительной активности [3, 4, 9–11, 25].

Связывание аутоантител IgG и/или IgA с коллагеном VII типа в области якорных фибрилл приводит к каскаду иммунных реакций, включающих активацию комплемента, рекрутирование воспалительных клеток и высвобождение протеолитических ферментов. При прямой иммунофлюо-ресценции выявляются линейные депозиты IgG и/или IgA вдоль базальной мембраны, преимущественно на дермальной стороне дермо-эпидермального соединения. Активация комплемента играет важную роль в патогенезе ПБЭ. Отложения компонентов комплемента, в частности C3 и C5, выявляются у большинства пациентов и ассоциированы с более выраженным воспалительным компонентом. Образование C5a способствует хемотаксису и активации нейтрофилов, которые считаются ключевыми эффекторными клетками повреждения тканей при ПБЭ. Существенное значение имеет C5aR2-зависимая петля самоамплификации, участвующая в усилении C5aR1-опосредованной активации нейтрофилов и регуляции экспрессии Fcγ-рецепторов на эффекторных клетках [9–11, 13, 21].

Нейтрофилы, активируемые через Fcγ-рецепторы и компоненты комплемента, инфильтрируют папиллярную дерму и высвобождают протеолитические ферменты, включая нейтрофильную эластазу, желатиназу B (MMP-9) и другие матриксные металлопротеиназы. Эти ферменты вызывают деградацию компонентов якорных фибрилл и нарушение прочности дермо-эпидермального соединения [9–11, 13]. Ключевым внутриклеточным медиатором нейтрофильной активации выступает фосфолипаза Cγ2 (PLCγ2). Экспериментальные исследования показали, что нейтрофилы с дефицитом PLCγ2 полностью утрачивают способность отвечать на иммунные комплексы C7/анти-C7, включая продукцию супероксида, распластывание клеток и высвобождение MIP-2 и LTB4. На уровне хемокиновой регуляции клеточного рекрутирования существенную роль играет рецептор CCR2, дефицит которого значимо снижает тяжесть экспериментального ПБЭ [18, 22]. Клеточная инфильтрация при ПБЭ характеризуется чёткой временно́й организацией: нейтрофилы рекрутируются двумя последовательными волнами, тогда как моноциты достигают максимума между

этими волнами, что указывает на гетерогенность эффекторных клеточных популяций [18]. TNF-зависимое воспаление играет центральную роль в тканевом повреждении: анти-TNF терапия снижает количество моноцитов/макрофагов и экспрессию TNF в поражённой коже, тогда как депозиты IgG и C3 на дермо-эпидермальной границе остаются сопоставимыми, что разграничивает TNF-зависимое тканевое воспаление от механизмов связывания аутоантител [20].

Экспериментальные модели показали, что блокирование нейтрофильной эластазы или дефицит комплемента существенно снижает выраженность дермоэпидермального расщепления, что подчёркивает центральную роль нейтрофил-зависимого воспаления в патогенезе заболевания [9–11, 13].

Помимо гуморальных механизмов, в патогенезе ПБЭ участвует клеточный иммунный ответ. Дендритные клетки и макрофаги, поглощая иммунные комплексы, способствуют презентации антигена и активации CD4+ Т-лимфоцитов. Последние, в свою очередь, поддерживают продукцию аутоантител В-клетками и усиливают воспалительный ответ. Доминирующим цитокиновым профилем при ПБЭ является Th1-поляризация, характеризующаяся значимым повышением экспрессии IFNγ, T-bet, CXCR3 и CCR5 в зоне поражения при неизменных Th2-маркерах. Аутореактивные Th1-эффекторы, секретируя IFNγ в очагах поражения, способны подавлять заживление ран и поддерживать хроническое воспаление. На транскрипционном уровне отмечается значимое усиление активации NF-κB p65 в поражённой коже, тогда как циркулирующие маркеры нейтрофильной активности (H_2O_2, MMP-9, нейтрофильная эластаза) остаются неизменными, что указывает на ограничение воспалительного процесса тканью кожи [15, 16, 19]. Патогенез ПБЭ включает петлю воспалительной амплификации, в которой эпидермальное повреждение рекрутирует аутореактивные Th1-клетки, стимулирующие локальную продукцию IFNγ и хронизацию ран. Модуляция Th1-ответа на уровне лимфоузлов прерывает этот цикл без нарушения функции аутоантител, что является механизмом, конвергентным с PLCγ2-зависимым нейтрофильным звеном [15, 22].

Таким образом, тканевое повреждение при ПБЭ реализуется через согласованное взаимодействие нескольких патогенетических звеньев. В центре модели находится PLCγ2-опосредованная нейтрофильная активация, запускающая самоусиливающийся воспалительный каскад: депозиция антител к коллагену VII типа активирует нейтрофилы, провоцируя высвобождение провоспали-тельных медиаторов и последовательное привлечение дополнительных лейкоцитарных волн [22]. Параллельно функционирует комплемент-зависимый путь, при котором C5aR2 поддерживает воспалительное праймирование через модуляцию экспрессии Fcγ-рецепторов [21]. Адаптивный иммунный ответ не ограничивается В-клеточной продукцией аутоантител: аутореактивные Th1-эффекторы поддерживают хроническое воспаление в очагах поражения [15]. В качестве регулятора клеточного состава инфильтрата выступает ось CCR2/CCL2, осуществляющая как смещение поляризации тканевых макрофагов в противовоспалительную сторону, так и нейрогенное усугубление зуда и расчёсывания [18]. Совокупность этих механизмов формирует несколько потенциальных терапевтических мишеней, среди которых блокада TNF рассматривается как перспективный подход [20].

Патогенность аутоантител к коллагену VII типа была подтверждена в ряде экспериментальных моделей. Пассивный перенос анти-коллаген VII антител лабораторным животным приводит к формированию субэпидермальных пузырей, клинически и морфологически сходных с ПБЭ у человека. Активная иммунизация коллагеном VII типа также индуцирует заболевание, причём его выраженность зависит от генетического фона животных и активности комплемент-зависимых механизмов. Важно отметить, что локализация воспалительного ответа не определяется исключительно отложением аутоантител и активацией комплемента: показано отсутствие различий в количестве субклассов IgG и C3 на дермо-эпидермальном

соединении между поражёнными и непоражёнными участками кожи [10, 11, 15].

ПБЭ нередко ассоциирован с системными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, что подчёркивает системный характер иммунных нарушений. Наиболее убедительная связь установлена с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно болезнью Крона, частота которой среди пациентов с ПБЭ достигает 25–30%. Описаны ассоциации с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, аутоиммунными тиреоидитами, псориазом, амилоидозом, множественной эндокринопатией, сахарным диабетом, а также с гематологическими злокачественными новообразованиями, включая лимфомы и множественную миелому. Кроме того, описаны ассоциации с гепатитом С и карциномами [2, 5, 25, 34, 38]. Конвергентность данных из разнородных источников свидетельствует о том, что системный воспалительный контекст является характерной чертой ПБЭ, что диктует необходимость целенаправленного скрининга на коморбидные состояния и их обязательного учёта при планировании иммуносупрессивной терапии.

Клиническая картина приобретённого буллёзного эпидермолиза отличается выраженным полиморфизмом, что обусловлено различиями в иммунопатогенетических механизмах, уровне воспалительной активности и локализации поражения. В настоящее время ПБЭ рассматривается не как единый клинический вариант, а как спектр фенотипов, объединённых общим аутоантигеном — коллагеном VII типа. Клинические формы заболевания могут сосуществовать у одного пациента или трансформироваться в процессе течения [1–4, 7, 8]. Согласно данным крупных исследований, механобуллёзный вариант (классическая форма) наблюдается примерно у 38% пациентов, тогда как немеханобуллёзные (воспалительные) формы составляют большинство — около 55% случаев, а сочетание обоих вариантов — около 7%. Это указывает на численное преобладание воспалительных фенотипов над классическим. Поражение слизистых оболочек при обоих вариантах отмечается примерно в 60% случаев [25, 35, 38]. Современная классификация включает одну невоспалитель-ную (классическую) и несколько воспалительных форм ПБЭ.

Классическая форма ПБЭ является прототипом заболевания и по клинической картине наиболее близка к дистрофическим формам врождённого буллёзного эпидермолиза. Основным клиническим признаком является повышенная хрупкость кожи с образованием напряжённых пузырей после минимальной механической травмы.

Пузыри возникают преимущественно на коже акральных областей и в зонах хронического давления и трения — на тыльной поверхности кистей и стоп, в области локтевых и коленных суставов, крестцовой области. Пузыри формируются на внешне неизменённой коже, имеют плотную покрышку и содержат серозное или геморрагическое содержимое. После вскрытия пузырей образуются эрозии, заживление которых сопровождается атрофическим рубцеванием, дисхромией и формированием множественных милиумов. Вовлечение волосистой части головы может отмечаться у значительной части пациентов [2, 5, 25, 34]. При длительном течении заболевания развиваются выраженные дистрофические изменения: ониходистрофия вплоть до полной утраты ногтевых пластин, рубцовая алопеция, фиброз и деформация пальцев кистей с формированием псевдосиндакти-лии, а также стриктуры пищевода, приводящие к дисфагии. В лёгких случаях классическая форма может клинически напоминать позднюю кожную порфирию, что требует проведения целенаправленной дифференциальной диагностики.

Воспалительная форма ПБЭ по типу буллёзного пемфигоида является наиболее частым фенотипом заболевания, особенно на ранних этапах его развития. До 50% пациентов с ПБЭ первоначально демонстрируют клиническую картину, практически неотличимую от классического буллёз-ного пемфигоида. Заболевание проявляется распространёнными везикуло-буллёзными высыпаниями, локализующимися на коже туловища, проксимальных отделов конечностей и в

кожных складках. Пузыри располагаются на эритематозном или уртикарном фоне и часто сопровождаются зудом. В отличие от классической формы, связь высыпаний с механической травмой выражена слабо или отсутствует. Заживление эрозий обычно происходит без выраженного рубцевания и формирования милиумов. Клиническая схожесть с буллёзным пемфигоидом является причиной диагностических ошибок: от 5 до 10% пациентов, направляемых с диагнозом буллёзного пемфигоида, в дальнейшем имеют верифицированный диагноз ПБЭ.

Клинический вариант с преимущественным поражением слизистых оболочек характеризуется доминирующим поражением слизистых оболочек при минимальном или умеренном вовлечении кожи. Наиболее часто поражаются слизистая оболочка полости рта, конъюнктива глаз, слизистая оболочка пищевода, гортани и половых органов [7, 8, 12]. По данным крупных исследований, поражение слизистых оболочек регистрируется приблизительно у 23% пациентов с ПБЭ; наиболее часто поражается слизистая полости рта, тогда как вовлечение глаз и гениталий отмечается значительно реже, пищевода — ещё реже, а гортани и трахеи — в минимальном проценте наблюдений. Клиническая картина поражения слизистых включает пузыри и болезненные эрозии, склонные к хроническому течению и рубцеванию, корочковый ринит, назальные синехии, фарингеальную эритему, ларингеальные эрозии и стеноз, а стриктуры пищевода могут осложняться дисфагией и риском формирования фистул [2, 5, 25, 38]. Поражение глаз может приводить к развитию рубцую-щего конъюнктивита, симблефарона и снижению зрения вплоть до слепоты. Следует отметить, что вовлечение слизистых оболочек может наблюдаться и при других формах ПБЭ, однако при данном варианте оно является ведущим клиническим проявлением [7, 8, 12].

Линейный IgA-зависимый вариант характеризуется преобладанием отложений IgA вдоль базальной мембраны при иммунофлюоресцентном исследовании. Клинически заболевание проявляется появлением везикул и пузырей, нередко с кольцевидным или герпетиформным расположе-нием, что может напоминать герпетиформный дерматит Дюринга или линейный IgA-буллёзный дерматоз. Воспалительный компонент при данном варианте, как правило, выражен умеренно. Рубцевание и формирование милиумов наблюдаются редко. Вопрос о нозологической самостоятельности IgA-опосредованного ПБЭ остаётся дискуссионным. Депозиты IgA статистически значимо чаще выявляются при немеханобуллёзной форме ПБЭ по сравнению с механобуллёзной, а при ПБЭ с вовлечением слизистых оболочек — чаще, чем при изолированном кожном поражении, что отражает различия в иммунопатологических механизмах между клиническими подтипами [12, 14, 38].

ПБЭ по типу пемфигоида Бранстинга–Перри является редким клиническим вариантом заболевания. Он характеризуется преимущественной локализацией пузырных и эрозивных высыпаний в области головы, лица, шеи и верхней части туловища при минимальном вовлечении слизистых оболочек [40]. Для данного варианта характерно выраженное рубцевание после заживления элементов, что может приводить к косметически значимым дефектам. Клиническая картина напоми-нает классический пемфигоид Бранстинга–Перри, однако иммунологически выявляются аутоанти-тела к коллагену VII типа.

Клинические формы приобретённого буллёзного эпидермолиза. Таблица 1

Клиническая форма	Основные клинические проявления	Типичная локализация	Воспаление	Рубцевание и милиумы	Основные дифференциальные диагнозы
Классическая (механо-буллёзная)	Напряжённые пузыри на неизменённой коже, эрозии после минимальной	Акральные области, зоны давления и трения	Минимальное	Выражено	Дистрофический ВБЭ, поздняя кожная порфирия

	травмы				
Воспалительная по типу буллёзного пемфигоида	Пузыри и везикулы на эритематозном или уртикарном фоне, зуд	Туловище, конечности, складки	Выраженное	Минимальное	Буллёзный пемфигоид
С поражением слизистых оболочек	Пузыри и эрозии слизистых, склонность к рубцеванию	Полость рта, глаза, пищевод, гениталии	Переменное	Выражено	Рубцующий пемфигоид, буллёзная форма СКВ
Линейный IgA-зависимый вариант	Везикулы и пузыри с кольцевидным или герпетиформным расположением	Туловище, конечности	Умеренное	Редко	Линейный IgA-дерматоз, дерматит Дюринга
Вариант по типу пемфигоида Бранстинга–Перри	Пузыри и эрозии с последующим рубцеванием	Голова, шея	Умеренное	Выражено	Пемфигоид Бранстинга–Перри

Следует подчеркнуть, что клинические формы ПБЭ не являются строго изолированными. В процессе заболевания возможно сочетание признаков различных фенотипов или их последовательная трансформация, например переход воспалительного пемфигоидоподобного варианта в класси-ческую механо-буллёзную форму. Данный феномен отражает динамический характер аутоиммунного процесса и вариабельность иммунного ответа.

Диагностика приобретённого буллёзного эпидермолиза представляет значительные трудно-сти в связи с выраженным клиническим полиморфизмом заболевания и его сходством с другими аутоиммунными субэпидермальными буллёзными дерматозами. Надёжная верификация диагноза возможна только при комплексной оценке клинических данных, результатов гистологического исследования и иммунопатологических методов.

Диагностический поиск при подозрении на ПБЭ должен быть поэтапным и включать последовательное применение морфологических и иммунологических методов. Базовый алгоритм включает: клиническую оценку и анализ анамнеза; гистологическое исследование биоптата кожи; прямую реакцию иммунофлюоресценции; исследование методом salt-split skin; серологические методы (непрямая ИФ, ELISA, иммуноблоттинг) для выявления антител к коллагену VII типа. Только сочетание указанных методов позволяет надёжно дифференцировать ПБЭ от буллёзного пемфигоида, рубцующего пемфигоида, линейного IgA-буллёзного дерматоза и других заболеваний [36].

Гистологическая картина ПБЭ характеризуется наличием субэпидермального пузыря. При классической, невоспалительной форме пузырная полость, как правило, бедна клеточными элементами, а воспалительный инфильтрат в дерме выражен минимально. При воспалительных формах в полости пузыря и в верхних отделах дермы могут выявляться нейтрофилы и в меньшем количестве эозинофилы. Гистологическое исследование не позволяет достоверно дифференцировать ПБЭ от других субэпидермальных буллёзных дерматозов и должно рассматриваться как вспомогательный метод диагностики [3, 4].

Прямая реакция иммунофлюоресценции (ПИФ) является ключевым методом первичной иммунопатологической диагностики ПБЭ. Типичной находкой является линейное отложение IgG и/или IgA вдоль базальной мембраны эпидермиса. В ряде случаев выявляются также депозиты компонентов комплемента, преимущественно C3 [8, 10, 12].

Принципиальным достижением последних лет стало описание серрационных паттернов при ПИФ. ПБЭ является единственной формой пемфигоида, при которой обнаруживается u-образный (u-серрационный) паттерн отложения иммунных депозитов в зоне базальной мембраны, характеризующийся

направленными кверху дугами. Данный паттерн формируется исключительно при отложении иммунореактантов, специфичных к коллагену VII типа в зоне sublamina densa между корневищами базальных кератиноцитов, и выявляется лишь при ПБЭ и буллёзной системной красной волчанке. По данным крупных когортных исследований, u-серрационный паттерн обладает чувствительностью 100% и специфичностью 100% для диагностики ПБЭ [24]. Точечные фокусы коллагена VII типа при исследовании расщеплённой кожи располагаются на 2–8 мкм ниже зоны базальной мембраны с неравномерным распределением преимущественно в верхней части дермаль-ных сосочков. Связывание IgG4 с субэпидермальными спеклами коллагена VII типа предложено в качестве нового дополнительного диагностического критерия ПБЭ с высокой специфичностью при дифференциации с анти-LN332 пемфигоидом слизистых оболочек и анти-p200 пемфигоидом [23].

Метод salt-split skin является ключевым этапом иммунопатологической диагностики ПБЭ и позволяет надёжно дифференцировать его от других аутоиммунных субэпидермальных буллёзных дерматозов. Сущность метода заключается в инкубации биоптата клинически неизменённой кожи в гипертоническом растворе хлорида натрия (1 M NaCl) в течение 24–72 часов с последующим расщеплением дермо-эпидермального соединения [7, 8, 10, 12]. При ПБЭ отложения IgG и/или IgA выявляются на дермальной стороне расщепления (дно искусственного пузыря), что отражает направленность аутоантител против коллагена VII типа. При буллёзном пемфигоиде иммунные депозиты располагаются на эпидермальной стороне расщепления. Salt-split skin считается основой дифференциальной диагностики между ПБЭ и буллёзным пемфигоидом. Следует учитывать, что при рубцующем пемфигоиде результаты salt-split skin могут быть вариабельными. Несмотря на высокую диагностическую ценность, метод подвержен ошибкам: использование кожи из зоны активного воспаления, недостаточная продолжительность инкубации, неправильные условия хранения биоптата и некорректная трактовка слабых или фокальных иммунных депозитов.

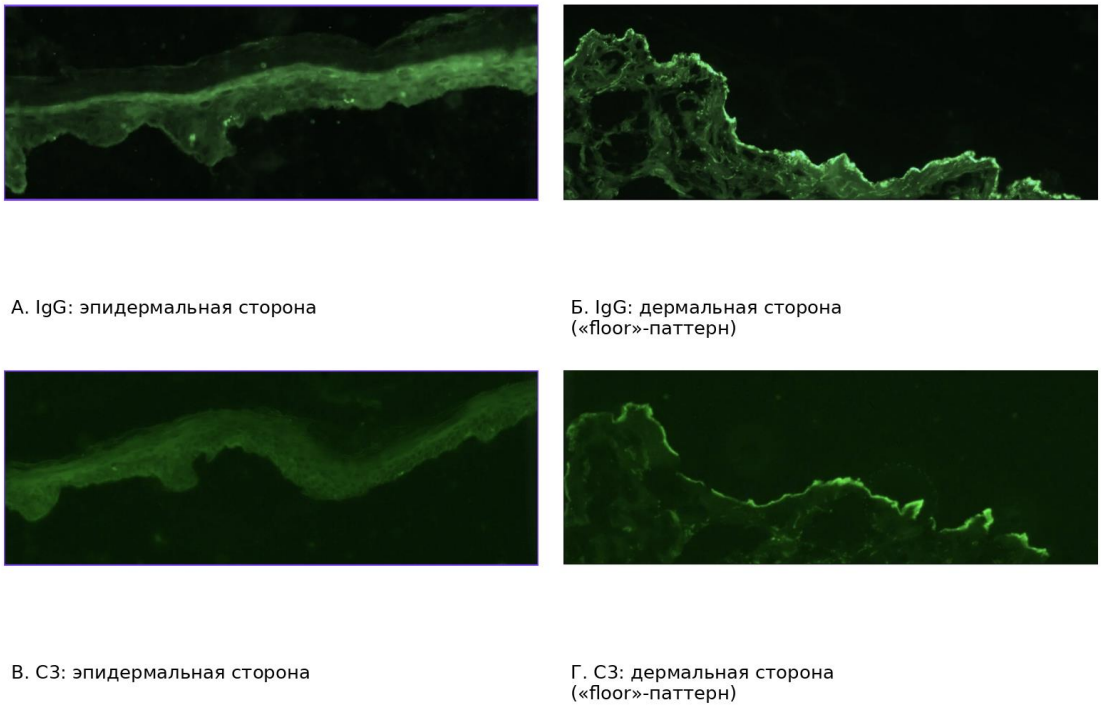


Рис. 1. Salt-split skin ПИФ (ssDIF) при приобретённом буллёзном эпидермолизе.

Серологические методы являются важным дополнением к тканевой иммунофлюоресценции. Непрямая иммунофлюоресценция проводится с использованием субстратов из расщеплённой человеческой кожи или пищевода обезьяны; чувствительность метода составляет в среднем 30–60%. Современные методы ELISA с рекомбинантными доменами NC1 и NC2 позволяют количественно определить уровень аутоантител, однако чувствительность ELISA также ограничена — около 54% [8, 10, 12, 26]. Перспективным направлением является технология Biochip-мозаики для детекции дермальных аутоантител, которая позволяет параллельно выявлять аутоантитела к ламинину β4, коллагену VII типа и ламинину 332, обеспечивая высокую чувствительность и специфичность, а также одновременную серодифференциацию ПБЭ, анти-p200 пемфигоида и других заболеваний с дермальным связыванием IgG. Дополнительным практическим преимуществом является стоимость процедуры, приблизительно в два раза ниже ELISA [26, 27]. Следует отметить, что отрицательные результаты серологических тестов не исключают диагноз ПБЭ, особенно при локализованных или маловоспалительных формах заболевания, в том числе в серонегативных вариантах с линейными депозитами IgG/C3 при отсутствии циркулирующих антител [37].

Дифференциальная диагностика ПБЭ и других субэпидермальных буллёзных дерматозов.
Таблица 2

Признак	ПБЭ	Рубцующийся пемфигоид слизистых оболочек (MMP)	Буллёзный пемфигоид (BP)	Линейный IgA-буллёзный дерматоз
Возраст начала	Чаще взрослые	Чаще пожилые	Пожилые	Дети и взрослые
Кожные проявления	Пузыри после минимальной травмы, рубцы, милиумы	Минимальные или отсутствуют	Напряжённые пузыри на воспалённой коже	Везикулы и пузыри
Поражение слизистых	Часто	Ведущий признак	Редко	Возможно
Рубцевание	Характерно	Характерно	Отсутствует	Редко
ПИФ	Линейные IgG/IgA ± C3	Линейные IgG ± C3	Линейные IgG, C3	Линейные IgA
Salt-split skin	Дермальная сторона	Эпидермальная, (крайне редко дермальная или смешанная)	Эпидермальная сторона	Чаще эпидермальная
Основные антигены	Коллаген VII типа	BP180, BP230, laminin 332, integrin α6β4	BP180, BP230	BP180, LAD-1
Серология (ELISA)	anti-Col VII	anti-BP180, anti-laminin 332 и др.	anti-BP180	anti-BP180 (IgA)

Рубцующийся пемфигоид слизистых оболочек (MMP) представляет собой гетерогенную группу аутоиммунных буллёзных дерматозов с преимущественным поражением слизистых оболочек. При MMP аутоантитела могут быть направлены против BP180, BP230, ламинина 332, интегрина α6β4 и, реже, коллагена VII типа. При salt-split skin результаты при MMP могут быть вариабельными: депозиты выявляются как на эпидермальной, так и на дермальной стороне расщепления [7, 8, 10, 12].

Дифференциальная диагностика ПБЭ должна проводиться прежде всего с другими аутоиммунными субэпидермальными буллёзными дерматозами. Наибольшие диагностические трудности возникают при разграничении ПБЭ с рубцующимся пемфигоидом слизистых оболочек, буллёзным пемфигоидом и линейным IgA-буллёзным

дерматозом [3, 4, 7, 10, 12]. При ПБЭ ведущими признаками являются повышенная хрупкость кожи, пузыри после минимальной травмы, склонность к рубцеванию и образованию милиумов, а также возможное поражение слизистых оболочек. Для буллёзного пемфигоида более характерны выраженный воспалительный компонент, зуд и отсутствие стойких рубцовых изменений. Рубцующийся пемфигоид слизистых оболочек отличается преимущественным поражением слизистых с минимальными кожными проявлениями.

Лечение ПБЭ представляет собой сложную клиническую задачу в связи с редкостью заболевания, гетерогенностью клинических форм и нередко выраженной резистентностью к стандартной иммуносупрессивной терапии. В отличие от буллёзного пемфигоида, терапевтический ответ при ПБЭ менее предсказуем, а достижение стойкой ремиссии зачастую требует комбинированных и длительных схем лечения. Доказательная база для большинства применяемых терапевтических режимов остаётся ограниченной, а международные руководства содержат принципиальные расхождения, прежде всего в отношении терапии второй–третьей линии и рефрактерных форм [8, 10, 12, 28, 29].

Основными целями лечения ПБЭ являются: подавление аутоиммунного воспаления и продукции аутоантител; профилактика образования новых пузырей; ускорение эпителизации эрозий; предотвращение рубцовых осложнений, особенно при поражении слизистых оболочек. Немедикаментозные меры включают минимизацию механической травматизации кожи, использование щадящих средств ухода, бережную обработку эрозий и профилактику вторичных инфекций. Поддерживающая терапия — включая надлежащий уход за ранами и профилактику инфекционных осложнений — является обязательным компонентом ведения всех пациентов [2, 5, 34].

При лёгких и локализованных формах ПБЭ все международные руководства рекомендуют топический клобетазола пропионат; в ряде руководств допускается пробный курс топических стероидов даже при распространённом заболевании ввиду побочных эффектов длительной системной терапии. При тяжёлом течении большинство руководств рекомендуют системные глюкокортикостероиды (преднизолон 0,5–1,5 мг/кг/сут) в качестве индукционной терапии. Монотерапия глюкокортикостероидами редко обеспечивает стойкий контроль заболевания, поэтому они рассматриваются преимущественно как средство индукции ремиссии с последующим переходом на стероидсберегающие схемы [28, 29].

Для снижения кумулятивной дозы глюкокортикостероидов и поддержания ремиссии используются различные иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препараты. Дапсон (1–2 мг/кг/сут) и колхицин (0,6–2,5 мг/сут) наиболее эффективны при воспалительных вариантах ПБЭ, особенно при нейтрофильном типе воспаления; их эффективность при классической механо-буллёзной форме ограничена. Азатиоприн и микофенолата мофетил (1 г 2 раза/сут) широко применяются для поддерживающей терапии, в том числе при поражении слизистых оболочек. Микофенолата мофетил обеспечивает ответ через 2–4 месяца и позволяет добиться полной отмены стероидов, хотя поддержание ремиссии может быть затруднено. Метотрексат может использоваться при сочетании ПБЭ с другими аутоиммунными заболеваниями. Циклоспорин рассматривается как вариант терапии резистентных форм, однако его применение ограничено профилем безопасности [8, 10, 12, 17, 29, 34].

Внутривенные иммуноглобулины (IVIG) являются одним из наиболее эффективных методов лечения рефрактерных форм ПБЭ. Препарат назначается курсами в суммарной дозе 2–3 г/кг массы тела, распределённой на 3–5 дней, с повторением курсов каждые 4–6 недель [8, 10]. Терапевтическое действие высокодозного IgG при ПБЭ носит мультимодальный характер и включает несколько молекулярных механизмов. Ключевым является FcRn-опосредованная нейтрализация, приводящая к снижению уровня патогенных анти-COL7-IgG в коже и сыворотке. Помимо этого, высокодозный IgG полностью подавляет отложение комплемента C3 вдоль дермо-эпидермального соединения, дозозависимо снижает продукцию внеклеточных активных форм кислорода нейтрофилами и оказывает конкурентное субстратное ингибирование нейтрофильной эластазы, снижая расщепление желатина. Мультимодальность действия может объяснять эффективность IVIG в случаях, когда

стандартная иммуносупрессивная терапия недостаточна [30].

Ритуксимаб (моноклональное антитело к CD20) занимает важное место в лечении тяжёлых и резистентных форм ПБЭ. Его терапевтический эффект обусловлен деплецией В-клеток и снижением продукции аутоантител к коллагену VII типа. Ритуксимаб по лимфомному протоколу (4 × 375 мг/м²) обеспечивает полную ремиссию, тогда как схема 1000 мг каждые 2 недели может давать лишь частичный ответ. Комбинация ритуксимаба с ежемесячными инфузиями IVIG позволяет стабилизировать течение болезни, однако индивидуальная вариабельность ответа остаётся значительной [8, 10, 12, 29, 38, 39].

При рефрактерном ПБЭ большинство международных руководств признают IVIG, ритуксимаб, анти-IgE антитела, иммуноадсорбцию и плазмаферез опциями спасения, резервируя циклофосфамид ввиду токсичности [28].

Среди перспективных терапевтических подходов особый интерес представляет пропранолол, который дозозависимо подавляет индуцированное иммунными комплексами высвобождение активных форм кислорода из нейтрофилов, не влияя на активацию Т- и В-лимфоцитов. Установлена ключевая роль сигнального пути FoxO в его механизме действия. Как системное, так и топическое (1–5% крем) применение пропранолола демонстрирует эффективность при хорошей переносимости в экспериментальных моделях. Селективное воздействие исключительно на индуцированное иммунными комплексами высвобождение активных форм кислорода — без угнетения других звеньев иммунного ответа — позволяет ожидать более благоприятного инфекционного профиля безопасности по сравнению с циклофосфамидом и ритуксимабом [31]. Другие перспективные направления включают антиген-специфическую иммуноадсорбцию, насыщение FcRn, EndoS, анти-GM-CSF, анакинру, модуляцию FcγRIIB и ингибиторы JAK-киназ. Однако данные об их эффективности пока основаны преимущественно на экспериментальных моделях и единичных клинических наблюдениях [10, 12, 29].

При вовлечении слизистых оболочек, особенно глаз, гортани и пищевода, требуется раннее и агрессивное системное лечение с целью предотвращения необратимых рубцовых осложнений. Предпочтение отдаётся комбинированным схемам, включающим глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные препараты и/или ритуксимаб с IVIG. Для лёгкой воспалительной активности глазного ПБЭ предпочтителен дапсон, а при рефрактерном поражении — IVIG, этанерцепт и ритуксимаб. Пациенты с данным фенотипом заболевания должны наблюдаться мультидисциплинарной командой с участием офтальмологов и оториноларингологов [28, 29, 30].

Терапевтические опции при приобретённом буллёзном эпидермолизе. Таблица 3

Препарат / метод	Основной механизм	Клинические формы ПБЭ	Эффективность	Особые комментарии
Системные глюкокортикостероиды (преднизолон)	Подавление воспаления и иммунного ответа	Воспалительные формы, MMP-подобный фенотип	Умеренная	Эффективны для индукции ремиссии; монотерапия редко обеспечивает стойкий контроль
Дапсон	Подавление нейтрофильного воспаления	Воспалительные формы, IgA-вариант	Умеренная	Ограниченная эффективность при классической механо-буллёзной форме
Колхицин	Ингибирование нейтрофильной хемотаксии	Воспалительные формы	Умеренная	Может использоваться как стероидсберегающий препарат
Азатиоприн	Ингибирование пролиферации лимфоцитов	Все формы, поддерживающая терапия	Умеренная	Часто применяется в комбинации с ГКС

Микофенолата мофетил	Подавление B- и T-клеточного ответа	Воспалительные и слизистые формы	Умеренная–высокая	Хороший профиль переносимости при длительной терапии
Метотрексат	Антиметаболит, иммуномодуляция	Ассоциированные аутоиммунные формы	Ограниченная	Используется при сочетанной аутоиммунной патологии
Циклоспорин	Ингибирование T-клеточной активации	Рефрактерные формы	Умеренная	Ограничен токсичностью при длительном применении
Внутривенные иммуноглобулины (IVIG)	Нейтрализация аутоантител, модуляция Fc-рецепторов	Тяжёлые и резистентные формы, слизистые поражения	Высокая	Эффективны при рефрактерном течении, часто в комбинации
Ритуксимаб (anti-CD20)	Деплеция B-клеток	Тяжёлые, резистентные формы, MMP-подобный фенотип	Высокая	Один из наиболее эффективных методов при резистентном ПБЭ
Ритуксимаб + IVIG	Комплексное подавление гуморального иммунитета	Крайне тяжёлые формы	Очень высокая	Используется в специализированных центрах
Ингибиторы TNF-α	Подавление провоспалительных цитокинов	Отдельные случаи	Недостаточно данных	Нет стандартизированных рекомендаций
Ингибиторы JAK-киназ	Блокада цитокинового сигнального пути	Экспериментальные случаи	Недостаточно данных	Перспективное, но не рутинное направление

Прогноз ПБЭ характеризуется значительной вариабельностью и определяется клиническим фенотипом, степенью воспалительной активности, вовлечением слизистых оболочек и ответом на терапию. У большинства пациентов заболевание протекает хронически, с чередованием периодов относительной стабилизации и обострений. Спонтанные длительные ремиссии встречаются редко. Достижение полной ремиссии без поддерживающей терапии при ПБЭ, по имеющимся данным, крайне затруднительно [7, 8, 10, 29]. Классическая механо-буллёзная форма отличается относительно низкой воспалительной активностью, однако ассоциирована с прогрессирующим структурным повреждением кожи. Воспалительные формы могут демонстрировать более выраженный терапевтический ответ, но нередко требуют агрессивной и длительной иммуносупрессии. Прогноз и ответ на лечение у детей значительно лучше, чем у взрослых [8, 10, 12, 41].

К факторам неблагоприятного течения относятся: выраженное поражение слизистых оболочек; классическая механо-буллёзная форма с выраженной хрупкостью кожи; высокая активность аутоиммунного процесса; резистентность к системным глюкокортикостероидам; наличие ассоциированных системных аутоиммунных заболеваний; поздняя диагностика. Ранняя и адекватно подобранная терапия является ключевым фактором, определяющим прогноз [7, 8, 10, 12].

Приобретённый буллёзный эпидермолиз нередко сочетается с другими аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, что подчёркивает системный характер иммунных нарушений. Наиболее клинически значимая ассоциация установлена с воспалительными заболеваниями кишечника, прежде всего болезнью Крона, частота которой среди пациентов с ПБЭ достигает 25–30%. Хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника, по-видимому, способствует утрате иммунной толерантности и формированию аутоантител к коллагену VII типа, который экспрессируется как в коже, так и в кишечном эпителии [2, 5, 7, 8, 10, 15, 25, 34]. У пациентов с ПБЭ описаны ассоциации с системной

красной волчанкой, ревматоидным артритом, аутоиммунными тиреоидитами, псориазом, системными васкулитами, амилоидозом, сахарным диабетом, гепатитом С, лимфопролиферативными заболеваниями и солидными опухолями. Выявление сопутствующих заболеваний требует междисциплинарного подхода и может влиять на выбор терапии ПБЭ [7, 8, 25, 34, 38].

Таким образом, приобретённый буллёзный эпидермолиз представляет собой редкий, клинически и иммунологически гетерогенный аутоиммунный субэпидермальный буллёзный дерматоз, диагностика и лечение которого остаются сложной задачей современной дерматологии. Основой патогенеза заболевания является аутоиммунная агрессия против коллагена VII типа — ключевого структурного компонента якорных фибрилл дермо-эпидермального соединения. Современные данные существенно расширили представления о молекулярных механизмах патогенеза, включая роль PLCγ2-зависимой нейтрофильной активации, C5aR2-опосредованной воспалительной амплификации, CCR2-хемокинового рекрутирования и Th1/TNF-α-доминирующего цитокинового профиля. Выраженное разнообразие клинических фенотипов ПБЭ — от классической механо-буллёзной формы до воспалительных и пемфигоидоподобных вариантов — нередко приводит к диагностическим ошибкам. В этой связи особое значение приобретает комплексный диагностический подход, включающий прямую иммунофлюоресценцию с анализом серрационного паттерна, метод salt-split skin и современные серологические методы, в том числе перспективную технологию Biochip-мозаики. Терапия ПБЭ характеризуется ограниченной предсказуемостью ответа. Использование системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов, внутривенных иммуноглобулинов и ритуксимаба позволяет добиться контроля заболевания у значительной части пациентов. Среди перспективных подходов особый интерес представляют пропранолол, антиген-специфическая иммуноадсорбция и модуляция FcγRIIB. Однако доказательная база остаётся ограниченной, что указывает на настоятельную необходимость проведения крупных многоцентровых исследований, создания международного регистра пациентов с ПБЭ и стандартизации диагностических и терапевтических протоколов [1–4, 7–12, 25, 28, 29, 38].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьёв А.В., Шмидт Э. Приобретённый буллёзный эпидермолиз: клиника, диагностика и лечение. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;6:28–36.
2. Чикин В., Знаменская Л., Нефедова М., Чариков В. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;91(3):109–118. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-109-118.
3. Akbarzadeh R, Czyz C, Thomsen S, et al. Monocyte populations are involved in the pathogenesis of experimental epidermolysis bullosa acquisita. Front Immunol. 2023;14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1241461.
4. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, et al. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. J Am Acad Dermatol. 2018;78(5):e1–e16.
5. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(1):26–51. doi: 10.1007/s12016-017-8633-4.
6. Bageta ML, Cella E, Cervini AB, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: a case series of three paediatric patients. Clin Exp Dermatol. 2022;47(7):1346–1349. doi: 10.1111/ced.15112.
7. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
8. Carmona-Rocha E, Aguado M, Tubau C, et al. Epidermolysis bullosa acquisita induced by atezolizumab. JDDG. 2023;21(11):1407–1409. doi: 10.1111/ddg.15203.
9. Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Autoimmune blistering diseases of the skin: pathophysiology and diagnosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;54(1):1–13.
10. Daneshpazhooh M, Fazlolahi S, Mahmoudi H, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: the most frequent pemphigoid disease in patients with dermal binding autoantibodies by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin in Tehran, Iran. J Eur Acad Dermatol

Venereol. 2021;35(6):e370–e371. doi: 10.1111/jdv.17137.
11. Fordham S, O'Bryen J, Bricknell J, et al. Epidermolysis bullosa acquisita mechanica. Aust J Gen Pract. 2023;52(3):122–125. doi: 10.31128/ajgp-06-22-6474.
12. Gribaleva E, van der Meijden S, Kramer D, et al. Subepidermal type VII collagen speckles as an additional clue for diagnosing epidermolysis bullosa acquisita by salt-split skin serum analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(5):e384–e386. doi: 10.1111/jdv.17926.
13. Habif TP. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
14. Hirose M, Kasprick A, Beltsiou F, et al. Reduced skin blistering in experimental epidermolysis bullosa acquisita after anti-TNF treatment. Mol Med. 2016;22(1):918–926. doi: 10.2119/molmed.2015.00206.
15. Holtsche M, Beek N, Künstner A, et al. Diagnostic value and practicability of serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy in pemphigoid diseases. Acta Derm Venereol. 2021;101(3):adv00410. doi: 10.2340/00015555-3748.
16. Iwata H, Bieber K, Tiburzy B, et al. B cells, autoantibodies and Fc receptors in epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol. 2013;133(6):1536–1544.
17. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
18. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
19. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: from pathophysiology to novel therapeutic options. J Invest Dermatol. 2016;136(1):24–33.
20. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):307–312.
21. Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(10):1137–1144.
22. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, et al. Activation of the complement system in bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. Br J Dermatol. 2011;165(5):1030–1037.
23. Miyamoto D, Gordilho JO, Santi CG, Porro AM. Epidermolysis bullosa acquisita. An Bras Dermatol. 2022;97(4):409–423. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.010.
24. Montagnon CM, Lehman JS, Murrell DF, et al. Subepithelial autoimmune bullous dermatoses disease activity assessment and therapy. J Am Acad Dermatol. 2016;85(1):18–27. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.161.
25. Niebuhr M, Bieber K, Banczyk D, et al. Epidermal damage induces Th1 polarization and defines the site of inflammation in murine epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol. 2020;140(9):1713–1722.e9. doi: 10.1016/j.jid.2020.01.022.
26. Patel PM, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid, and epidermolysis bullosa acquisita. Am J Clin Dermatol. 2020;21(4):557–565. doi: 10.1007/s40257-020-00513-3.
27. Patzelt S, Engin RM, Drenovska K, et al. Standardized indirect immunofluorescence-based detection of dermal-binding autoantibodies in pemphigoid diseases: a prospective international multicentre study. Br J Dermatol. 2026;194(1):163–165. doi: 10.1093/bjd/ljaf385.
28. Pipi E, Kasprick A, Iwata H, et al. Multiple modes of action mediate the therapeutic effect of intravenous IgG in experimental epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol. 2022;142(6):1552–1564.e8. doi: 10.1016/j.jid.2021.08.448.
29. Schauer F, Nyström A, Kunz M, et al. Case report: diagnostic and therapeutic challenges in severe mechanobullous epidermolysis bullosa acquisita. Front Immunol. 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.883967.
30. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2013;381(9863):320–332.
31. Seiler DL, Kleingarn M, Kähler KH, et al. C5aR2 deficiency ameliorates inflammation in murine epidermolysis bullosa acquisita by regulating Fcγ receptor expression on neutrophils. J Invest Dermatol. 2022;142(10):2715–2723.e2. doi: 10.1016/j.jid.2021.12.029.
32. Sprague KA, Sivesind TE, Szeto MD, et al. From the Cochrane Library: interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. J Am Acad Dermatol. 2022;86(6):e273–e274. doi: 10.1016/j.jaad.2022.02.017.

33. Staniszewska I, Lanckorońska J, Kalińska-Bienias A. Epidermolysis bullosa acquisita: diagnostic difficulties. Dermatol Rev. 2023;110(5):628–632. doi: 10.5114/dr.2023.134680.
34. Stüssel P, Schulze DK, Künzel S, et al. Propranolol is an effective topical and systemic treatment option for experimental epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol. 2020;140(12):2408–2420. doi: 10.1016/j.jid.2020.04.025.
35. Szilveszter KP, Vikár S, Horváth ÁI, et al. Phospholipase Cγ2 is essential for experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol. 2022;142(4):1114–1125. doi: 10.1016/j.jid.2021.09.019.
36. Tešanović PD, Bukvić MZ, Marinović B. Epidermolysis bullosa acquisita — current and emerging treatments. J Clin Med. 2023;12(3):1139. doi: 10.3390/jcm12031139.
37. Tikhonovskaya I, Katina M. Subepidermal bullous dermatoses. Part II. Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2019;18(3):7–15. doi: 10.22263/2312-4156.2019.3.7.
38. Tukaj S, Mantej J, Sitko K, et al. Pathological relevance of anti-Hsp70 IgG autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. Front Immunol. 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.877958.
39. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(2):157–169.
40. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, et al. Autoantibodies to type VII collagen induce blistering in a passive transfer mouse model. J Invest Dermatol. 2015;135(4):1057–1064.
41. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Fitzpatrick's Dermatology. Chapter 56. McGraw-Hill; 2019.
42. Yilmaz K, Kiehne C, Holtsche MM, Schmidt E. Seltene Varianten der Pemphigoiderkrankungen. Die Dermatologie. 2023;74(12):937–947. doi: 10.1007/s00105-023-05242-2.
43. Zhou S, Zou Y, Pan M. Brunsting-Perry pemphigoid transitioning from previous bullous pemphigoid. JAAD Case Reports. 2020;6(3):192–194. doi: 10.1016/j.jdcr.2019.12.018.