

**Диспансеризация больных
аутоиммунными буллезными
дерматозами с полиморбидной
патологией**

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

Диспансеризация больных аутоиммунными буллезными дерматозами с полиморбидной патологией

Монография

Электронное издание
сетевого распространения

Екатеринбург
УГМУ
2022

УДК 616.5-07-08

ББК 55.831.6

Д48

Авторы: М. А. Уфимцева, Е. П. Гурковская, Ю. М. Бочкарев, И. Ф. Вишневская, К. Н. Сорокина, К. И. Николаева, С. Б. Антонова, А. С. Шубина, Н. В. Симонова, Н. В. Савченко, Е. С. Мильникова, М. С. Ефимова

Диспансеризация больных аутоиммунными буллезными дерматозами с полиморбидной патологией : монография / М. А. Уфимцева, Е. П. Гурковская, Ю. М. Бочкарев [и др.] ; Урал. гос. мед. ун-т, М-во здравоохранения РФ. — Екатеринбург : УГМУ, 2022. — 136 с. — Загл. с титул. экрана. — ISBN 978-5-00168-024-6. — Текст. Изображение : электронные.

Аутоиммунные буллезные дерматозы являются одними из самых тяжелых заболеваний кожи и слизистых оболочек, требующих назначения высокодозной глюкокортикостероидной терапией, что приводит к развитию осложнений и побочных эффектов терапии в первые несколько месяцев лечения. Монография посвящена вопросам диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами с полиморбидной патологией, вопросам профилактики и коррекции осложнений системной глюкокортикостероидной терапии.

В монографии представлены актуальность проблемы, термины и определения, классификации, существующие современные методы лечения. Представлены результаты комплексного клинико-инструментального обследования больных аутоиммунными буллезными дерматозами, дана оценка параметров качества жизни пациентов. Материалы иллюстрированы таблицами и клиническими примерами в виде фотографий.

Монография предназначена для врачей-дерматовенерологов, врачей-стоматологов, врачей-терапевтов, студентов медицинских вузов.

УДК 616.5-07-08

ББК 55.831.6

Авторы выражают глубокую признательность ректору ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному врачу РФ Ковтун Ольге Петровне, главному врачу ГБУЗ СО «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер», кандидату медицинских наук Струину Николаю Львовичу за предоставленную возможность проведения научных исследований.

ISBN 978-5-00168-024-6

© Уральский государственный
медицинский университет, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1.	
СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ. ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ БУЛЛЕЗНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ (<i>Уфимцева М.А., Гурковская Е.П., Бочкарев Ю.М., Вишневская И.Ф.</i>).....	9
1.1 Эпидемиологические аспекты буллезных дерматозов. Современные подходы к терапии.....	9
1.2 Особенности клинического течения аутоиммунных буллезных дерматозов.....	14
1.3 Полиморбидная патология у больных аутоиммунными буллезными дерматозами.....	21
1.4 Осложнения базисной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами.....	24
1.5 Качество жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами. . . .	32
1.6 Современное состояние диспансерного наблюдения больных аутоиммунными буллезными дерматозами.....	33
ГЛАВА 2.	
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (<i>Гурковская Е.П., Николаева К.И., Шубина А.С.</i>).....	36
ГЛАВА 3.	
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ БУЛЛЕЗНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ И ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (<i>Гурковская Е.П., Сорокина К.Н., Мыльникова Е.С., Савченко Н.В.</i>).....	46
3.1 Социально-эпидемиологические и клинические характеристики	46

пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами.	
3.2 Особенности полиморбидной патологии у больных буллезными дерматозами, получающими системную глюкокортикостероидную терапию.	62
3.3 Осложнения базисной медикаментозной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами.	71
3.4 Качество жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами.	80
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (Гурковская Е.П., Симонова Н.В.)	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Гурковская Е.П., Ефимова М.С.)	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (Гурковская Е.П., Антонова С.Б.).	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	102
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	129
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Опросник качества жизни SF-36.	133
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Дерматологический индекс качества жизни.	135

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные буллезные дерматозы являются одними из самых тяжелых дерматологических заболеваний, характеризующихся прогрессирующим течением, развитием urgentных осложнений [19, 109]. Среди них наиболее распространенными являются акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид Левера, герпетиформный дерматит Дюринга, приобретенный буллезный эпидермолиз [29, 117, 234].

Изучение клинического течения аутоиммунных буллезных дерматозов, а также профилактики осложнений, диспансерного наблюдения больных остается важной задачей в дерматовенерологии [5, 9, 18, 29, 35, 44, 47]. Необычная локализация и атипичные проявления дерматозов данной группы приводят к диагностическим ошибкам и запоздалой диагностике дерматоза, отсрочке начала лечения, прогрессированию заболевания, что, в свою очередь, требует назначения высоких доз препаратов базисной терапии [10, 56, 107, 135, 201, 262].

В настоящее время основными патогенетическими методами лечения аутоиммунных буллезных дерматозов является базисная терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами [18, 25, 164, 248]. Длительное лечение, а в некоторых случаях пожизненный прием базисных препаратов, сопровождается развитием таких осложнений, как стероидный сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, артериальная гипертензия, стероидные язвы желудочно-кишечного тракта, венозные тромбозы, стероидный остеопороз, значительно утяжеляющих как течение самого дерматоза, так и общее состояние больного, в том числе, приводящих к летальному исходу [104, 122, 131, 253].

В то же время, прогноз заболевания ухудшает наличие имеющейся сопутствующей патологии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами, которые относятся к заболеваниям с высокой полиморбидностью, что обусловлено возрастом больных и назначением иммуносупрессивного лечения [49, 75, 123, 166, 179, 224, 252].

Вместе с тем, по данным ряда авторов [72, 99, 214, 225, 244], назначение

высоких доз системных глюкокортикостероидов приводит к декомпенсированному течению сопутствующих заболеваний, повышению показателей инвалидизации и смертности больных и, как следствие, увеличением медицинских расходов на лечение и реабилитацию таких пациентов.

В связи с этим, возникает необходимость совершенствования диспансерного наблюдения, в том числе и междисциплинарного взаимодействия врача-дерматовенеролога и врачей смежных специальностей, включающего разработку медицинских и профилактических технологий, позволяющих своевременно и наиболее полно оказывать комплекс профилактических, лечебно-диагностических мероприятий больным аутоиммунными буллезными дерматозами.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ. ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ БУЛЛЕЗНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ

1.1 Эпидемиологические аспекты буллезных дерматозов. Современные подходы к терапии

Аутоиммунные буллезные дерматозы (АБД) – группа приобретенных и наследственных заболеваний кожи, приводящих к утрате трудоспособности, в том числе стойкой, а также смертности. Основным морфологическим элементом при АБД является пузырь, формирующийся в результате выработки аутоантител, направленных против различных структур дермо-эпидермального соединения [41, 117, 216].

К аутоиммунным буллезным дерматозам относятся акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид Левера, герпетиформный дерматит Дюринга, приобретенный и врожденный буллезный эпидермолиз, семейная пузырчатка Хейли-Хейли, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, герпес беременных и другие [7, 29, 169, 234].

По данным ретроспективного исследования, проведенного M. Ghiasi et al. в 2017 году, за 10 летний период, наиболее распространенными среди аутоиммунных буллезных дерматозов являются акантолитическая пузырчатка (45,3 % случаев) и буллезный пемфигоид (48,3 %). Приобретенный буллезный эпидермолиз зарегистрирован у 0,3 % больных.

Акантолитическая пузырчатка (АП) встречается повсеместно, однако показатель заболеваемости варьирует от 0,08 случая на 100 тыс. населения в Финляндии до 1,6 случая в Израиле [5, 108]. В Российской Федерации заболеваемость АП в 2014 году составила 1,9 случая на 100 тыс. населения,

распространенность 4,8 случая на 100 тыс. населения [19]. Акантолитическая пузырьчатка чаще встречается среди народов, проживающих в Средиземноморье, и у лиц еврейской национальности [7].

Истинная акантолитическая пузырьчатка составляет примерно 1,0 % всех дерматологических заболеваний, при этом доля вульгарной пузырьчатки составляет 80,0 % среди всех форм пузырьчатки [36, 108, 233]. В настоящее время, несмотря на проводимое лечение, смертность от АП сохраняется на уровне 10,0–30,0 % [11, 108, 207].

Буллезный пемфигоид является наиболее распространенным аутоиммунным пузырьным дерматозом в Израиле и ряде стран Европы [81, 119]. В России заболеваемость буллезным пемфигоидом, по данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году составила 1,1 случай на 100 тыс. взрослого населения, распространенность – 2,6 случаев на 100 тыс. взрослого населения [19].

Герпетиформный дерматит Дюринга, как и буллезный пемфигоид, имеет наибольшую эпидемиологическую значимость в странах Европы и России. Так, заболеваемость в Российской Федерации в 2014 году составила 0,8 случая на 100 тыс. населения в год, а распространенность – 2,0 случая на 100 тыс. населения [19]. Однако, в отличие от других аутоиммунных буллезных дерматозов, его рассматривают как глютензависимую энтеропатию, для лечения которой системные глюкокортикостероиды (ГКС) используются в качестве адъювантной терапии [64, 78].

Семейная доброкачественная пузырьчатка Гужеро-Хейли-Хейли наследуется по аутосомно-доминантному типу, дебютируя в детском возрасте, однако ряд авторов приводит данные о дебюте пузырьчатки Хейли-Хейли в возрасте 20–30 лет [47, 138, 265]. Распространенность заболевания составляет 2,0 на 100 тыс. населения [133, 161].

Врожденный и приобретенный буллезный эпидермолиз встречаются в редких спорадических случаях [4, 38, 76, 155].

Акантолитической пузырьчаткой и буллезным пемфигоидом страдают

одинаково часто как мужчины, так и женщины, хотя, по данным ряда авторов, в последнее десятилетие возросла заболеваемость среди женщин [109, 117, 137, 196]. Манифестация первых клинических проявлений АП приходится на возраст 50–60 лет, хотя в последние годы участились случаи дебюта АП в молодом возрасте (до 45 лет), по данным зарубежных авторов самый молодой пациент описан в возрасте 15 лет, а самый старший – в возрасте 87 лет [92, 111, 217]. Буллезный пемфигоид является наиболее распространенным заболеванием среди лиц старше 60 лет [117]. Герпетиформный дерматит Дюринга чаще встречается у мужчин и дебютирует, как правило, в возрасте 30–40 лет [154, 218].

Одним из механизмов, объясняющих развитие этих заболеваний, является изменение иммунной системы под воздействием триггерных факторов при наличии генетической предрасположенности [19, 30, 40, 43, 65, 176, 200, 236].

Существенное влияние на развитие и течение аутоиммунных буллезных дерматозов оказывают следующие факторы: солнечное излучение, высокая температура, гормональные изменения, в том числе во время беременности, стресс, прием лекарственных средств, содержащих тиоловые и сульфидные группы (пенициллин, цефалоспорины, каптоприл, аспирин, рифампицин и другие), пищевые продукты, также содержащие тиолы, гликозиды, фенолы (чеснок, репчатый лук, горчица, орехи и другие), инфекционные агенты (вирус простого герпеса, вирус Эбштейн – Барр, цитомегаловирус), паранеопластический процесс, ионизирующая радиация, контакт с пестицидами [3, 6, 54, 103, 118, 121, 126, 157, 192, 220, 241, 245]. В. Ozkesici et al. (2017 г.) описывают клинический случай возникновения буллезного пемфигоида у 26-летней женщины, получавшей длительный курс ПУВА-терапии по поводу лечения грибовидного микоза.

По данным M. Daneshpazhooh et al. (2016 г.), возникновение акантолитической пузырчатки также может быть индуцировано оперативными вмешательствами, стоматологическими процедурами и травмой.

L. Sagi et al. (2011 г.) провели когортное исследование больных пузырчаткой и буллезным пемфигоидом, направленное на изучение роли инфекционных агентов как триггерных факторов развития данных дерматозов.

Авторы установили более высокие титры антител к инфекциям у пациентов с пузырчаткой и буллезным пемфигоидом, по сравнению с контрольной группой. Также ученые отметили роль вируса гепатита В, вируса гепатита С, *Helicobacter pylori*, токсоплазм и ЦМВ как факторов, способствующих генетической предрасположенности к аутоиммунным буллезным дерматозам.

Несмотря на большое количество доступных исследований, выбор препаратов для лечения АБД остается спорным. Терапевтические подходы к лечению больных буллезными дерматозами можно разделить на традиционное лечение и новые методы терапии, такие как применение иммуноглобулина, плазмаферез, иммуносорбция [116, 242, 245]. К наиболее перспективным методам лечения АБД можно отнести биологические препараты [222, 243]. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные об отсроченных эффектах данных препаратов, что не позволяет в настоящее время их включить в стандарты оказания медицинской помощи больным аутоиммунными буллезными дерматозами [101, 172, 219].

Системные ГКС по-прежнему являются «золотым стандартом» в терапии аутоиммунных буллезных дерматозов [18, 25, 164, 248].

До внедрения в лечебную практику системных глюкокортикостероидов больные АП погибали в течение 1–2 лет [102, 162]. Применение ГКС, а затем и иммунодепрессантов улучшили прогноз заболевания, однако и в настоящее время смертность сохраняется на высоком уровне, что связано с развитием осложнений гормональной терапии [52, 89]. Больные АБД вынуждены длительное время принимать высокие дозы системных ГКС, а в некоторых случаях пожизненно находиться на поддерживающей иммуносупрессивной терапии [41, 44, 226]. В терапии АБД используются иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, азатиоприн и др.) с целью снижения суточной дозы ГКС, а также при резистентности больных к ГКС [19, 89, 164, 226].

Согласно Кохрановскому обзору (2009 г.), для лечения АП используется целый ряд препаратов в разных дозах и комбинациях, что осложняет выбор оптимальной схемы лечения. Кроме того, эффективность терапии может

варьироваться у разных больных. В систематическом обзоре показан недостаток данных для обоснования наиболее эффективной и безопасной схемы лечения. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной схемы лечения, в особенности для определения оптимальной дозы ГКС, роли адъювантных иммуносупрессивных препаратов и оценки отсроченных нежелательных явлений для улучшения соотношения риска и пользы [152].

Средняя суточная доза ГКС, в зависимости от распространенности и тяжести патологического процесса, варьирует от 60 до 100 мг/сут в течение первых 2 месяцев лечения, после чего идет медленное (6–12–24 месяцев) снижение дозы ГКС до поддерживающей [19, 156, 248]. Минимальная поддерживающая доза может варьировать от 2,5 до 30 мг в сутки и назначается, как правило, пожизненно, лишь в редких случаях от применения ГКС удается отказаться [19, 28, 30].

Длительный прием высоких доз системных ГКС сопровождается развитием тяжелых, ургентных осложнений, таких как стероидный сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, артериальная гипертензия, стероидные язвы желудочно-кишечного тракта, глюкокортикоидный остеопороз, венозные тромбозы, проявляющихся в первые 3–6 месяцев от начала лечения [22, 26, 170, 205].

По данным R. N. Clayton et al. (2011 г.), показатель смертности у лиц, принимавших системные ГКС, примерно в два раза выше, чем в общей популяции. Основными причинами летального исхода являются инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность и венозная тромбоз.

Таким образом, несмотря на редкость аутоиммунных буллезных дерматозов, актуальность их изучения обусловлена увеличением удельного веса лиц молодого трудоспособного возраста (до 40 лет), высоким уровнем инвалидизации и смертности больных, как в результате прогрессирования самого заболевания, так и в результате развития осложнений базисной терапии.

1.2 Особенности клинического течения аутоиммунных буллезных дерматозов

Клиническое течение пузырных дерматозов варьирует от локализованных форм с относительно легкой степенью тяжести до генерализованных летальных форм и характеризуется образованием пузырей, вскрывающихся с образованием длительно не заживающих эрозий, возникающих как на коже, так и на слизистых оболочках глаз, носа, полости рта, пищевода, половых органах.

По данным литературного обзора J. Sánchez-Pérez et al. (2005 г.), у 60,0 % больных акантолитической пузырчаткой наблюдалось поражение кожи и слизистых оболочек, у 30,0 % только поражение кожных покровов, у 10,0 % поражение только слизистых оболочек. При этом вульгарная пузырчатка в 67,0–85,0 % случаев дебютирует на слизистой полости рта, в ретромолярной области и зева, что длительное время может быть единственным проявлением болезни [9, 39]. Поражение слизистых оболочек, по данным М. Н. Javanbakht et al. (2012 г.), приводит к дефициту основных микроэлементов, таких как цинк, медь, селен, вследствие недостаточного их поступления в организм, в связи с выраженными субъективными симптомами (боль в ротовой полости во время еды, затруднения при глотании). Дефицит микроэлементов, обладающих противовоспалительным, регенеративным действием, в свою очередь, приводит к развитию порочного круга и замедляет процессы регенерации и эпителизации эрозий на слизистой ротовой полости.

Врач-стоматолог одним из первых сталкивается с данным заболеванием. У больного наблюдаются эрозии в ротовой полости, боль в горле при приеме пищи, разговоре, чувство жжения, дискомфорт, дисфагия, одинофагия, галитоз, гиперсаливация, наличие ярко-красных эрозий, покрытых белесоватым налетом и окаймленных обрывками эпидермиса (остатки покрывки пузыря), кровоточащими при дотрагивании шпателем [24, 56]. Однако, несмотря на характерные жалобы, заставляющие пациентов обратиться за медицинской помощью, отмечаются многочисленные диагностические ошибки. Больные

длительное время получают лечение по поводу афтозного стоматита, кандидоза слизистых, эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая, что приводит к прогрессированию АБД и вовлечению в патологический процесс кожных покровов и слизистых оболочек внутренних органов [24, 189].

По данным A. J. Alcaide-Martín et al. (2010 г.), при акантолитической пузырьчатке в патологический процесс могут также вовлекаться слизистые оболочки глаз, носа, гениталий. В отечественной литературе сведения о частоте и характере поражения глаз, носа, слизистой пищевода, гениталий освещены недостаточно. Необходимо отметить, что высыпания в данных локализациях при дебюте заболевания способствуют задержке адекватного лечения в связи с редкостью возникновения и недостаточной информированностью врачей смежных специальностей об АБД, что приводит к прогрессированию заболевания и значительному снижению качества жизни пациентов.

Поражение слизистой глаз у больных акантолитической пузырьчаткой встречается в 14,3 % случаев, при этом степень тяжести клинических проявлений варьирует от конъюнктивита до тяжелых эрозивных изменений слизистой глаз, слепоты, вследствие перфорации роговицы [135, 185]. Высыпания могут локализоваться как на слизистой одного глаза, так и на обоих [63]. Авторы отмечают, что в большинстве случаев поражение слизистой глаз не является первичной локализацией процесса при дебюте заболевания, а развивается в связи с прогрессированием дерматоза. Исследователи отмечают, что основными жалобами, предъявляемыми больными АП с поражением глаз, являются боль, чувство жжения, ощущение инородного тела в глазу, светобоязнь, раздражение слизистой глаз, слезотечение [173, 185]. При этом наиболее часто при вульгарной пузырьчатке наблюдаются гиперемия конъюнктивы – в 87,5 % случаев, эрозии век – в 41,6 % случаев, пузыри и/или эрозии конъюнктивы наблюдаются у 6,0 % больных, фиброз конъюнктивы встречался лишь в 1,0 % случаев [184, 212]

R. Brackley et al. (2011 г.) описали 43-летнюю женщину, страдающую акантолитической пузырьчаткой с поражением конъюнктивы глаза, возникшим через 20 лет от начала заболевания.

N. Kozeis et al. (2010 г.) приводят описание вульгарной пузырчатки у 76-летней женщины, с тяжелым односторонним поражением правого глаза, в виде эрозий и язв на слизистой век и конъюнктиве. Авторы отмечают, что высыпания сохранялись, несмотря на получаемую системную ГКС терапию. Значительное улучшение наблюдалось после использования внутриглазных инъекций триамцинолона. Авторы обращают внимание на необходимость ранней диагностики и мультидисциплинарный подход к ведению больных с поражением глаз при АП, для предотвращения тяжелых инвалидизирующих последствий.

По данным R. Nakamura et al. (2017 г.), наблюдавших 123 пациента с аутоиммунными буллезными дерматозами, у каждого второго больного наблюдались поражение слизистой глотки и гортани, у 36,1 % пациентов диагностировано вовлечение слизистой оболочки пищевода.

Одними из первых, поражение слизистой пищевода при вульгарной пузырчатке описал H. Mobacken и et al. в 1988 г., при этом исследователи отмечают, что слизистая гастро-дуоденальной зоны была интактна. Клинические симптомы вовлечения пищевода, такие как боли в эпигастральной области, появились во время лечения ударными дозами ГКС и ошибочно были приняты за язвы стероидного происхождения. Купирование симптомов поражения пищевода удалось достичь при одновременном увеличении дозировки системных ГКС и назначении H₂-гистаминоблокатора. Авторы указывают на необходимость тщательного эндоскопического обследования пациентов с жалобами, характерными для патологии ЖКТ, с целью дифференциальной диагностики поражений пищевода.

Аналогичные данные приводят A. Al-Janabi и S. Greenfield (2015 г.), наблюдавшие поражение пищевода при пузырчатке. Диспепсические явления у пациента не купировались ингибиторами протонной помпы, при проведении ЭГДС наблюдались обширные изъязвления пищевода, интактная слизистая оболочка желудка и ДПК. Для верификации диагноза выполнена биопсия слизистой оболочки пищевода, проведена ПИФ, по результатам обследования установлен диагноз вульгарная пузырчатка. Регресс высыпаний наблюдался после

нескольких курсов пульс-терапии системными ГКС и циклофосфамидом.

Зарубежные ученые описывают клинические наблюдения отслойки слизистой оболочки пищевода у больных АП, сопровождающейся кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [254]. Основными симптомами поражения пищевода при АП являются дисфагия (57,1 % случаев), одинофагия (21,4 % случаев), в отличие от симптомов, характерных для стероидных язв ЖКТ, таких как желудочно-кишечные кровотечения, сопровождающиеся рвотой и/или меленой [114]. При проведении ЭГДС во всех случаях наблюдалась диффузная отслойка слизистой оболочки пищевода. Авторы обращают внимание, что своевременная диагностика АП и проведение эндоскопического исследования позволяют снизить частоту отслойки слизистой оболочки пищевода и смертность от рецидивирующих кровотечений [53, 112].

P. Cecinato et al. в 2015 году впервые приводят подробное описание эндоскопической картины поражения слизистой пищевода у больных акантолитической пузырьчаткой. Авторы отмечают, что характерными признаками, наблюдающимися при проведении эндоскопического исследования, являются пузыри, эрозии в виде красных продольных линий или кольцевых трещин с отслойкой слизистой и обширными кровотечениями на всем протяжении пищевода. По данным O. Zehou et al. (2017 г.), при проведении ЭГДС у больных с поражением пищевода также наблюдались стриктуры и рубцовые изменения, требующие дилатации. Кроме того, у одного пациента наблюдалась перфорация пищевода.

S. Faias et al. (2004 г.) описывают случай изолированного поражения пищевода как единственного симптома пузырьчатки. Пациентку 34-х лет в течение 1,5 лет беспокоили дисфагия и чувство жжения за грудиной, в связи с чем проведена ЭГДС. Высыпаний на слизистых оболочках и кожных покровах не отмечалось. При первоначальном прохождении эндоскопа через пищевод и последующей эндоскопии наблюдалась нормальная слизистая оболочка. Однако при удалении эндоскопа наблюдалась диффузная гиперемия слизистой оболочки пищевода, эрозии и участки отслойки эпителия на протяжении пищевода.

Гистологическое исследование биоптата слизистой пищевода показало наличие супрабазальной щели с акантолизом, кератиноциты в виде «надгробных плит». Через 2 недели лечения системными ГКС, ингибиторами протонной помпы и иммуносупрессантами симптомы регрессировали.

Вовлечение слизистой половых органов наблюдали N. D. Fairbanks Barbosa et al. (2012 г.) в 22,0 % случаев, при этом наиболее часто эрозии локализовались на слизистой вульвы, а у 1/3 пациенток поражение слизистой вульвы было единственным проявлением акантолитической пузырчатки. Авторы отмечают наличие у пациенток с высыпаниями на слизистой оболочке гениталий атипичных плоскоклеточных клеток, первоначально расцененных как признак диспластического процесса, однако при дальнейшем исследовании выявлены акантолитические клетки.

Исследователи отмечают, что, помимо распространенной формы, акантолитическая пузырчатка может встречаться и в виде ограниченных высыпаний. V. D. Mandel et al. (2016 г.) описали клинический случай себорейной пузырчатки у 74-летнего мужчины, дебют заболевания у которого сопровождался изолированным поражением кожи в области спинки носа. Кожный процесс был представлен корками и чешуйками. Диагноз АП был установлен на основании типичной гистологической картины. Z. Abbas et al. (2014 г.) также наблюдали локализованную форму АП. Авторы приводят описание 41-летней женщины, у которой единственным проявлением были чешуйки и геморрагические корки на красной кайме нижней губы. Высыпания наблюдались в течение 6 месяцев, при этом кожные покровы и слизистые оболочки были свободны от высыпаний. M. S. Rebello et al. (2016 г.) также описывают больную вегетирующей пузырчаткой, с изолированным поражением спинки языка в виде церебриформных борозд и извилин.

Имеются единичные исследования о сочетании аномалии ногтей и вульгарной пузырчатки. Поражение ногтевых пластинок в виде паронихии или онихомадезиса могут предшествовать поражению кожных покровов при пузырчатке, а в некоторых случаях рецидив ониходистрофий наблюдается

незадолго до обширных и тяжелых обострений дерматоза [255, 270].

Ошибки в диагностике акантолитической пузырьчатки приводят к ухудшению состояния больного и распространению процесса [42]. В. Н. Завадский (2013 г.) приводит описание серии клинических случаев поздней диагностики себорейной пузырьчатки и, как следствие, трансформацию эритематозной формы в более тяжелую – вульгарную. Подобный случай наблюдали И. А. Чистякова и др. (2008 г.), описывая больную себорейной пузырьчаткой. Авторы сообщают о прогрессировании дерматоза и распространении пузырей на кожу туловища после близкофокусной рентгенотерапии, проведенной больной по поводу ошибочно установленной базалиомы лица. Первоначальные высыпания были представлены геморрагическими корками на кончике носа и слизистой оболочке носовых ходов. Авторы указывают на сложность клинической диагностики пузырьчатки и необходимость проведения обследования пациентов перед назначением лечения.

По данным Э. А. Баткаева и др. (2006 г.), диагноз вульгарной пузырьчатки на первичном приеме у врача-дерматовенеролога был заподозрен лишь у 41,6 % больных, у 25,0 % пациентов диагноз установлен через месяц, у 33,3 % больных – через 6 месяцев с момента обращения за медицинской помощью.

В. Marinović et al. (2005 г.) приводят описание акантолитической пузырьчатки у 78-летней женщины, которая в течение нескольких месяцев наблюдалась с диагнозом актинический кератоз, с атипичными проявлениями в виде желтых корок в левой преаурикулярной области и в области правого глаза.

Отечественные исследователи сообщают, что в 58,6 % случаев диагностические ошибки совершают врачи-дерматовенерологи, которые расценили клинику акантолитической пузырьчатки как проявления аллергического дерматита, экземы, токсидермии, пиодермии [1, 42]. В. Т. Базаев и др. (2017 г.) приводят описание случая вегетирующей пузырьчатки у 58-летнего мужчины, имитирующей рак кожи. Высыпания были представлены эрозиями, вегетациями, корками. При дебюте наблюдались пустулы, эрозии и корки, которые локализовались на лице и волосистой части головы. Больному проведена лучевая

терапия по поводу множественных базалиом лица и плоскоклеточного рака кожи, что привело к распространению высыпаний и прогрессированию дерматоза. L. Pavlovsky et al. (2008 г.) также наблюдали пациентов с атипичными проявлениями акантолитической пузырьчатки, в результате чего больные длительное время получали лечение по поводу таких заболеваний, как псориаз, опоясывающий герпес, базалиома, ограниченный гиперкератоз.

Нетипичная клиническая картина и необычная локализация процесса являются одними из наиболее частых причин диагностических ошибок не только акантолитической пузырьчатки, но и других пузырьных дерматозов.

Атипичный клинический случай семейной пузырьчатки Хейли-Хейли описывают S. Iijima et al. (2014 г.). Авторы обращают внимание на атипичную локализацию дерматоза у 61-летнего мужчины и его 57-летней сестры. Высыпания у мужчины были представлены эритемой, пузырьками с вялой крышкой и чешуйками на лице, передней поверхности шеи, передней брюшной стенке, без поражения складок. У сестры высыпания локализовались в паховых и подмышечных складках, а также наблюдались эритематозно-эрозивные очаги на лбу, шее, груди и верхней части спины. Диагноз семейной пузырьчатки Хейли-Хейли подтвержден гистологическим и иммунофлюоресцентным методами. Подобный случай описывают M. V. Reyes et al. (2016 г.) у больной семейной пузырьчаткой Хейли-Хейли, у которой высыпания локализовались на спине в межлопаточной области в виде кольцевидной бляшки, без типичного поражения крупных складок.

По данным E. Cozzani et al. (2015 г.), до 20,0 % случаев буллезного пемфигоида при дебюте заболевания характеризуются отсутствием типичных пузырей, высыпания представлены эритемой, везикулами, волдырями. Также авторы сообщают о нетипичных случаях буллезного пемфигоида у детей, с поражением слизистой гениталий, кожи лица, ладоней и подошв [167].

C. P. Twine et al. (2010 г.) продемонстрировали случай поздней диагностики буллезного пемфигоида, возникшего после операции по поводу реваскуляризации правой нижней конечности. Запоздалая диагностика была обусловлена сходством клинической картины дерматоза с сухой гангреной.

Аналогичный случай нетипичного течения буллезного пемфигоида приводят T. Ikeda et al. (2012 г.), описывая больную, получавшую в течение 10 лет лечение по поводу экземы, у которой высыпания были представлены эритемой, везикулами и корками.

Таким образом, ограниченные высыпания, поражение слизистых оболочек, необычная локализация и атипичные проявления буллезных дерматозов приводят к диагностическим ошибкам и запоздалой диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов, отсрочке начала лечения, прогрессированию заболевания, что, в свою очередь, требует назначения высоких доз системных ГКС.

Клинические симптомы позволяют лишь заподозрить пузырьный дерматоз, для окончательной постановки диагноза необходимо обследование больных, включающее не только оценку клинических симптомов Никольского, Асбо-Хансена, симптома «груши», но и проведение цитологического, гистологического, иммунофлюоресцентного, серологического методов исследования.

1.3 Полиморбидная патология у больных аутоиммунными буллезными дерматозами

Полиморбидность – сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний у одного пациента, совпадающих по времени [31].

Согласно Кохрановскому обзору (2016 г.), большое количество людей имеют более одного хронического заболевания, которое называется коморбидностью или мультиморбидностью [151]. По данным L. G. Glynn et al. (2011 г.), полиморбидность наблюдалась у 66,2 % пациентов в возрасте старше 50 лет.

По данным U. Sambamoorthi et al. (2015 г.), в Соединенных Штатах Америки (США) почти каждый второй взрослый (117 миллионов) имел хроническое заболевание, 68,4 % пожилых людей имели два или более хронических состояния, а 36,4 % – четыре или более. Авторы отмечают, что

затраты здравоохранения растут экспоненциально по мере увеличения у больных числа хронических состояний.

В настоящее время существует ряд валидизированных методов оценки коморбидной патологии, такие как система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), система CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), индекс Kaplan-Feinstein, индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease), но наиболее прогностически значимым является индекс Чарлсон, основанный на учете количества сопутствующих заболеваний и возраста пациента, так как позволяет спрогнозировать смертность пациентов за 10-летний период [49, 174, 251, 267].

Впервые М. Е. Charlson et al. (1987 г.) предложили данную шкалу для оценки прогноза больных с длительным периодом наблюдения, влияния количества полиморбидной патологии на смертность пациентов, страдающих раком молочной железы. Индекс Чарлсон представляет собой сумму баллов, полученную при оценке наличия определенных сопутствующих нозологий и возраста пациента, при этом балл за возраст увеличивается на один за каждую декаду жизни после 40 лет.

Большинство исследований зарубежных ученых сводятся к выявлению наиболее распространенных заболеваний у больных АБД и не включают оценку тяжести диагностированной полиморбидной патологии.

Согласно исследованиям зарубежных ученых, полиморбидная патология выявлена у 84,0 % больных буллезным пемфигоидом, при этом среднее количество сопутствующих заболеваний у одного пациента составляет $3,2 \pm 1,6$, при этом наиболее часто диагностировались артериальная гипертензия и неврологические расстройства, такие как деменция, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз [123, 179, 269]. Также авторы отмечают, что у больных буллезным пемфигоидом выявлен более высокий риск развития инсультов [166, 210].

По данным Y. A. Leshem et. al. (2011 г.), наблюдавших 160 пациентов с АБД, у 6,3 % больных диагностированы другие аутоиммунные заболевания, из

них у 3,6 % – аутоиммунный тиреоидит, у 2,7 % – ревматоидный артрит. Похожие данные приводит К. Heelan et al. (2015 г.), установивший высокий уровень ассоциации АБД с сахарным диабетом, гипотиреозом, воспалительными заболеваниями кишечника.

Зарубежные авторы приводят сравнительные данные, отмечая, что у больных буллезным пемфигоидом чаще выявлялись артериальная гипертензия, почечная недостаточность и сахарный диабет; у больных АП – остеоартрит, гипотиреоз, дефицит массы тела; у пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга регистрировались разнообразные хронические заболевания [71, 142, 175, 206].

N. Nishiura et al. (2017 г.) описывают 67-летнего больного буллезным дерматозом с тяжелой анемией и спонтанными гематомами. После лабораторных исследований диагностирована приобретенная гемофилия А, однако, авторы сообщают, что в ходе обследования у больного был также выявлен аутоиммунный тиреоидит Хашимото.

Ученые отмечают, что с началом глюкокортикостероидной терапии полиморбидная патология, в частности гипертоническая болезнь, сахарный диабет, переходит в декомпенсированное состояние и требует коррекции ранее проводимой терапии. Авторы также обращают внимание на необходимость учитывать характер сопутствующей патологии при назначении медикаментозной терапии [72, 99, 142].

Таким образом, наличие полиморбидной патологии приводит к ухудшению состояния больных с АБД в целом, неконтролируемому течению сопутствующих заболеваний, повышению показателей инвалидизации и смертности больных.

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно данных о распространенности полиморбидной патологии и индексе Чарлсон у больных АБД, приводятся лишь единичные сведения об ассоциации АБД с другими патологическими состояниями.

1.4 Осложнения базисной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами

Осложнения системной ГКС терапии могут включать изменения со стороны многих органов и систем. Так, к наиболее быстро возникающим и urgentным осложнениям относятся со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия, тромбоэмболии; со стороны костно-мышечной системы – стероидный остеопороз, саркопения, и, как следствие, низкоэнергетические переломы; со стороны эндокринной системы – стероидный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, синдром Иценко – Кушинга; со стороны пищеварительной системы – желудочно-кишечные кровотечения, вследствие развития стероидной язвенной болезни; со стороны органов зрения – катаракта и глаукома, а также психические расстройства, иммунодепрессия и многие другие [19, 25, 104, 122, 170, 205, 209, 271]. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности применения ГКС [94, 159].

Зарубежные исследователи в разное время изучали зависимость частоты и тяжести побочных эффектов от дозы и длительности кортикостероидной терапии. F. Buttgerit et al. (2002 г.) приводят стандартизованную номенклатуру доз и схем лечения ГКС: так прием кортикостероидов в дозе до 7,5 мг/сут оценено как низкие дозы, 7,5–30 мг/сут – средние дозы, 30–100 мг/сут – высокие дозы, более 100 мг/сут – очень высокие. Авторы отмечают линейную зависимость от дозы ГКС при развитии таких осложнений, как синдром Иценко – Кушинга, гиперкоагуляция, а также пороговую зависимость при приеме ГКС в дозе более 7,5 мг/сут для таких осложнений, как артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, стероидный остеопороз [104, 238, 239, 263].

D. Wormser et al. (2017 г.) провели когортное исследование с целью оценить риск развития осложнений системной кортикостероидной терапии у больных АБД, получавших пероральные ГКС в течение 1 года и более. Авторы сообщают, что каждый грамм ГКС увеличивает риск развития осложнений на 1 %, риск – катаракты на 2 %.

В многоцентровых исследованиях установлен высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих системные ГКС [131, 139, 144]. Риск осложнений оценивали с учетом возможного влияния других имеющихся у пациентов факторов риска, таких как атеросклероз сосудов, нарушение толерантности к глюкозе, курение, поражения органов мишеней, в том числе, гипертрофии левого желудочка, протеинурии и наличие полиморбидной патологии [127, 131]. В результате исследований были определены 4 категории абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений, у 80,0 % пациентов наблюдался «высокий» или «очень высокий» риск сердечно-сосудистых осложнений [131, 139].

D. Kitterer et al. (2015 г.) изучали влияние длительной гормональной терапии на липогенез и отложение жира в области эпикарда и перикарда. Кроме этого, авторы пытались определить, может ли этот эффект быть дозозависимым. В результате проведенного исследования авторы указывают, что в группе пациентов, принимающих ГКС, отложение жира в эпикард и перикард было достоверно больше, чем в контрольной группе. Наибольшее отложение жира наблюдалось в группе больных, принимавших высокие дозы ГКС (более 7,5 мг/сут). Кроме этого, авторы отметили, что у 6,0 % пациентов развился сахарный диабет и увеличился удельный вес артериальной гипертензии, по сравнению с группой контроля.

M. C. Alves Coelho et al. (2015 г.) в журнале European «Journal of Endocrinology» приводят обзор изменений в системе свертывания крови у больных с эндогенным и экзогенным синдромом Кушинга, а также возможную профилактику гиперкоагуляции. Гиперкоагуляция, при синдроме Кушинга, может быть обусловлена имеющейся коморбидной патологией, в том числе артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением. Активация системы гемостаза при гиперкортицизме способствует развитию атеросклероза и увеличивает риск тромбоэмболических осложнений у больных с синдромом Кушинга [58, 177].

Механизм тромбоэмболических осложнений при гиперкортицизме

включает эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и стаз крови – триада Вирхова. Считается, что для развития тромбоза у данных пациентов достаточно наличия хотя бы двух факторов из триады Вирхова [143]. Большинство исследований показало, что гиперкоагуляция объясняется повышением уровня таких прокоагулянтных факторов, как факторы VIII, IX и фактор Виллебранда, а также нарушение фибринолитической активности из-за повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1. Следовательно, возникает уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличивается выработка тромбина, что приводит к повышению вязкости крови и увеличению риска тромбообразования [143, 160, 181].

Несколько исследований выявили связь между приемом ГКС и венозными тромбозами, при этом у пациентов, принимающих пероральные ГКС, риск был достоверно выше по сравнению с лицами, которые применяли инъекционные формы ГКС, а также наблюдалось повышение риска развития тромбоза с увеличением суточной дозы ГКС [258, 260]. Также авторы отмечают, что риск венозной тромбоза был выше среди лиц, которые принимали системные ГКС в течение 3 месяцев [149, 261].

В то же время, F. Hui et al. (2015 г.), сообщают о случае возникновения дисфункционального маточного кровотечения у больной акантолитической пузырчаткой на фоне приема системной ГКС терапии.

Глюкокортикостероиды регулируют ключевые звенья метаболизма глюкозы во всех тканях организма. В печени ГКС обеспечивают экспрессию основных глюконеогенных ферментов, в скелетных мышцах играют важную роль в использовании периферической глюкозы, в поджелудочной железе провоцируют гипергликемию, ингибируя глюкозо-индуцированную секрецию инсулина из В-клеток [129, 230]. ГКС играют центральную роль в патогенезе и развитии метаболического синдрома, который представляет собой ассоциацию множества метаболических аномалий, таких как резистентность к инсулину, гипергликемия, дислипидемия, ожирение и артериальная гипертензия [134, 204]. При этом следует отметить, что у пациентов, принимающих ГКС, риск развития

гипергликемии, инсулиновой резистентности и сахарного диабета повышается с увеличением среднесуточной дозы стероидов [125, 253].

C. Alavi et al. (2008 г.) изучали распространенность гипергликемии, вызванной применением глюкокортикостероидов у больных с различными клиническими формами акантолитической пузырчатки. В исследовании приняли участие 200 пациентов с вульгарной и листовидной формами АП. Все пациенты получали системную глюкокортикостероидную терапию. Главным показателем идентификации гипергликемии являлся уровень глюкозы в крови. Гипергликемия была выявлена у 40,0 % пациентов, получавших системную глюкокортикостероидную терапию.

По данным A. Darjani et al. (2017 г.), наблюдавших пациентов с АБД, стероидный сахарный диабет диагностирован у 22,2 % больных, еще у 22,2 % установлено нарушение гликемии натощак, при этом ученые отмечают, что разница выявления указанных состояний у пациентов, получающих высокую суточную дозу пероральных ГКС (1–2 мг/кг массы тела) и в группе больных, получающих пульс-терапию системными ГКС, была незначительна.

Авторы отмечают важность своевременного выявления и лечения гипергликемии, нарушения толерантности глюкозы и необходимость стандартизированного подхода для контроля пациентов, которым назначена длительная системная глюкокортикостероидная терапия, что позволит снизить частоту развития стероидного сахарного диабета, и улучшит качество жизни больных [20, 66]

Кортикостероиды, взаимодействуя с GC-рецепторами в костях, подавляют репликацию и дифференцировку остеобластов из клеток предшественников, стимулируют апоптоз остеобластов за счет ингибирования GC-гена транскрипции IL-11, ингибируют выработку ПГ, IL 1, 6, факторов роста костной ткани, тем самым влияя на ремоделирование костей, угнетая образование костной ткани [32]. Также ГКС снижают абсорбцию кальция в кишечнике и его канальцевую реабсорбцию, повышают экскрецию с мочой, вследствие изменений минерального обмена индуцируется вторичный гиперпаратиреозидизм, который, в

свою очередь, также активирует резорбцию костной ткани [32]. ГКС снижают продукцию гонадотропинов и половых гормонов, вызывают деградацию коллагена, а уменьшение количества белковых компонентов в результате катаболизма белков может также приводить к изменению прочности костной ткани [27]. Таким образом, формируется вторичный глюкокортикоид-индуцированный остеопороз [22, 27, 32, 57].

По данным О. М. Лесняк и др. (2013 г.), стероидный остеопороз является основной формой вторичного остеопороза, уступая по распространенности лишь постменопаузальному и сенильному, и характеризуется быстрой потерей костной массы и повышением риска развития переломов уже в ранние сроки после начала терапии ГКС. Дополнительными факторами риска развития остеопороза являются: женский пол, пожилой возраст, дефицит массы тела, отягощенный семейный анамнез по остеопорозу.

Согласно данным отчета Международного фонда остеопороза (IOF, 2017 г.), в мире у каждой третьей женщины и у каждого третьего мужчины старше 50 лет диагностируются переломы костей, связанные с остеопорозом. При этом половина из них погибает в течение первого года после перелома шейки бедра, а вторая половина инвалидизируется и нуждается в повседневной медицинской и социальной помощи.

Снижение минеральной плотности костной (МПК) ткани при избытке кортизола было впервые отмечено Н. Cushing около 50 лет назад, при этом снижение МПК максимально выражено в первые 3–6 месяцев лечения глюкокортикостероидами [57, 124].

По данным J. Dreiherr et al. (2012 г.), потеря костной массы наблюдается даже при приеме низких доз системных глюкокортикостероидов (2,5 мг/сут) и увеличивается при повышении суточной дозы ГКС. Авторы отмечают, что риск развития переломов у больных пузырчаткой в 2,5 раза выше, чем у пациентов с остеопорозом без пемфигоида. Диагностически значимыми показателями являются данные двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [105, 246].

В зарубежных исследованиях частота выявления стероидного остеопороза у

больных акантолитической пузырьчаткой составляет 40,0 % [75, 268]. У 30,0 % – 50,0 % таких пациентов наблюдаются переломы позвоночника и шейки бедра [62], в то время как иные смертельные исходы, обусловленные заболеваниями, индуцированными глюкокортикостероидной терапией, составляют 10 % [105].

По данным S. Z. Ghodsi et al. (2014 г.), акантолитическая пузырьчатка, как аутоиммунное заболевание, также опосредованно приводит к повышению активности остеокластов и резорбции костной ткани за счет продукции ИЛ-6 и ФНО- α , влияющих на метаболизм костной ткани, что способствует более быстрому формированию стероидного остеопороза.

Авторы обращают внимание, что больным, принимающим системные ГКС более 3 месяцев, необходимо проходить денситометрическое исследование до начала терапии ГКС и каждые 6–12 месяцев во время терапии кортикостероидами [191].

D. Jadeja et al. (2016 г.) приводят описание клинического случая развития двустороннего асептического некроза головки бедренной кости у 28-летнего мужчины, больного вульгарной пузырьчаткой, получившего 7 туров пульс терапии дексаметазоном.

Риск инвалидизации пациентов, получающих ГКС, вследствие возникновения переломов повышается при сочетании таких поражений, как стероидный остеопороз и саркопения [130, 181]. Термин «саркопения» используется для обозначения прогрессирующего снижения мышечной массы и мышечной силы.

Глюкокортикоиды влияют на белковый обмен, индуцируют катаболизм белков, снижают скорость синтеза белка, приводя к атрофии мышц [130, 136]. Механизм формирования стероидной миопатии заключается в том, что ГКС ингибируют перенос аминокислот в мышцы, ингибируют стимулирующее действие инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 и аминокислот на фосфорилирование двух ключевых факторов, участвующих в синтезе белка [128, 140]. Глюкокортикоиды также вызывают мышечную слабость, понижая уровень

калия и фосфата в сыворотке крови [82, 130].

H. Cushing в 1994 году впервые отметил, что у пациентов с эндогенным избытком глюкокортикоидов развивается потеря мышечной массы и слабость, преимущественно в проксимальных отделах туловища и конечностей. Саркопения формируется постепенно, медленно прогрессирует и, как правило, сопровождается незначительной болезненностью [202]. По данным L. Sailler et al. (2013 г.), у 60,0 % больных, получающих стероидную терапию более 4 недель, развивается глюкокортикоид-индуцированная миопатия. Прием ГКС в малых дозах (менее 10 мг/сутки) редко приводит к возникновению саркопении, в то время как высокие дозы преднизолона или эквивалентных препаратов (более 40–60 мг/сутки) индуцируют развитие клинически значимой миопатии в течение 2 недель после начала терапии ГКС. Авторы обращают внимание на необходимость физической активности пациентов, принимающих ГКС, а также соблюдения низкоуглеводной диеты для снижения клинической тяжести стероидной миопатии [202, 223].

Глюкокортикостероиды, изменяя уровень кортизола, влияют на метаболизм дофамина и потенциально могут вызывать психотические симптомы [100]. Тяжелые психиатрические эффекты хронической избыточной стимуляции GC-рецепторов экзогенными или эндогенными ГКС были изучены широко. Даже у пациентов, которым проводилась краткосрочная кортикостероидная терапия, наблюдались симптомы гипомании, депрессии и даже психоза [85].

V. Kumar et al. (2013 г.) сравнивали частоту возникновения психических расстройств в зависимости от длительности, тяжести заболевания, оценивали отношение к внешности, социальной поддержки, инвалидности, качеству жизни у пациентов, получающих ГКС терапию по поводу АП, у пациентов, страдающих псориазом, и у здоровых лиц. В группе больных пузырчаткой психические расстройства встречались чаще: расстройство адаптации наблюдалось в 16,0 % случаев, депрессия в 8,0 %, острый и транзиторный психоз у 2,0 % больных.

Подобное исследование провели Y. Wohl et al. в 2015 году. Авторы установили, что наиболее часто у больных пузырчаткой регистрируется

психическая депрессия.

Ученые обращают внимание, что высокий удельный вес психиатрических и психосоциальных расстройств у больных пузырчаткой, указывает на необходимость дальнейшего изучения социально-психологических аспектов этих нарушений и должны учитываться при ведении таких пациентов, так как они могут стать одной из основных причин низкой приверженности пациентов назначенному лечению [85, 100, 182, 211].

В литературе приводятся единичные рекомендации для пациентов, длительно принимающих средние и высокие дозы ГКС. Так, L. Buckley et al. (2017 г.) дают рекомендации по профилактике и лечению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, которые включают модификацию образа жизни, прием кальция, витамина Д, продолжительный прием бисфосфонатов пациентами с умеренным и высоким риском развития переломов. J. Dreiherr et al. (2012 г.) рекомендуют пациентам с акантолитической пузырчаткой начинать профилактику и лечение остеопороза в начале болезни при назначении глюкокортикостероидной терапии.

Многодисциплинарная целевая группа EULAR в 2013 году определила рекомендации для больных, получающих средние и высокие дозы ГКС (7,5–100 мг/сут). К основным рекомендациям относится разъяснение больным цели назначения ГКС – для повышения приверженности к лечению; модификация образа жизни, включая диету и физическую активность – для снижения риска осложнений стероидной терапии; обучение пациентов и врачей общей практики возможному развитию осложнений и обострению интеркуррентных заболеваний, их профилактики и симптоматического лечения; оценка сопутствующих заболеваний у пациентов, предрасположенных к развитию побочных эффектов и осложнений; титрование дозы ГКС врачами-специалистами и постоянный мониторинг состояния больного, получающего ГКС [115, 238, 239].

1.5 Качество жизни больных буллезными дерматозами

Согласно определению ВОЗ (1999 г.), качество жизни (КЖ) – это совокупность факторов, определяющих физическое, психологическое, эмоциональное, социальное состояние больного и основанных на его субъективном восприятии [33]. Исключительно важным является то, что все функции оценивают пациенты, и именно этот способ получения информации о состоянии больных делает эти данные чрезвычайно ценными. Методы изучения качества жизни основываются на определении пациентом уровня своего физического, психического, социального и экономического благополучия [50]. Все эти компоненты могут быть проанализированы отдельно или в целом с помощью различных анкет, тестов, шкал, индексов [215]. К валидизированным опросникам для исследования качества жизни больных относятся: опросник оценки качества жизни Европейской группы изучения качества жизни, индекс общего психологического благополучия, профиль влияния болезни, шкала беспокойства и депрессии, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала самооценки тревоги Шихана, шкала самооценки депрессии Цунга, в том числе дерматологический индекс качества жизни, и краткая форма оценки здоровья-опросник SF 36 [37, 50, 214].

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) позволяет определить количественно влияние АД на качество жизни больных, в то время как с помощью опросника SF-36 можно оценить влияние не только АД, но и в целом коморбидной патологии на все сферы качества жизни, такие как физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, психическое здоровье, общее здоровье, жизнеспособность и социальное функционирование [37].

В литературе имеются лишь единичные сообщения о влиянии аутоиммунных буллезных дерматозов на качество жизни пациентов, что влияет на приверженность пациентов к медикаментозной терапии и прогноз заболевания. D. F. Sebaratnam et al. (2012 г.) сообщают о влиянии пузырных дерматозов на

многочисленные области качества жизни пациентов: их благосостояние, возможность вести активный образ жизни, общение с родственниками и в социуме, возможность вести сексуальную жизнь, а также их финансовый статус. Качество жизни больных исследователи оценивали с помощью Dermatology Life Quality Index (DLQI). Снижение качества жизни в большей степени наблюдалось у женщин с вульгарной пузырчаткой. Также ухудшение качества жизни связано с получаемой медикаментозной терапией и возникшими вследствие этого осложнениями [67, 215]. По данным исследователей, часто развивающиеся осложнения, а также необходимость дополнительного лечения сопутствующей патологии, снижают комплаентность пациентов к лечению [214, 225]. Авторы наблюдали сильную связь между возникающими психическими расстройствами у больных акантолитической пузырчаткой и снижением показателей качества жизни, что также приводит к снижению приверженности пациентов к медикаментозной терапии [214, 244].

Низкое качество жизни и низкая комплаентность пациентов дополнительно ухудшают прогноз аутоиммунных буллезных дерматозов.

1.6 Современное состояние диспансерного наблюдения больных аутоиммунными буллезными дерматозами

В части 5 статьи 46 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» под диспансерным наблюдением понимают проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц, проводимое в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (РОДВК, 2012 г.), обследование больных АБД

включает консультацию врача-терапевта 30,0–50,0 % больных буллезным пемфигоидом, 50,0 % больных герпетиформным дерматитом, 50,0–80,0 % больных АП, а также для больных герпетиформным дерматитом Дюринга дополнительно консультацию врача-гастроэнтеролога, для больных буллезным пемфигоидом консультацию врача-эндокринолога, для больных АП консультации врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога, врача-акушера-гинеколога, с частотой предоставления услуги 0,1–0,4. Больным БП и герпетиформным дерматитом Дюринга рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, органов малого таза, почек и надпочечников 1 раз в год. Контроль лабораторных показателей крови 1 раз – в 1–2 месяца. Консультация больных АБД врачом-кардиологом, врачом-ревматологом, а также проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ультразвукового исследования сердца и сосудов, ФГДС в стандарты оказания медицинской помощи не включены, равно как и медикаментозные препараты, направленные для профилактики таких осложнений, как стероидный остеопороз, стероидная катаракта, депрессия.

В соответствии с клиническими рекомендациями (ФКР РОДВК, 2015 г.), диспансерное наблюдение больных АБД включает для больных БП рекомендации по мониторингу артериального давления для контроля состояния сердечно-сосудистой системы и контроль уровня глюкозы в крови, консультацию врача-эндокринолога. Рекомендации для врача-дерматовенеролога по диспансерному наблюдению за пациентами с АП включают клиническое обследование и контроль лабораторных анализов 1 раз в 6 месяцев, инструментальное обследование (рентгенография легких, денситометрия, ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, щитовидной железы, органов малого таза), консультации смежных специалистов 1 раз в год. Для больных герпетиформным дерматитом Дюринга вопросы диспансерного наблюдения не освещены.

В клинических рекомендациях Минздрава России и стандартах оказания медицинской помощи больным буллезными дерматозами указано обследование у

врача-терапевта, врача-эндокринолога, но не учитывается возможное наличие имеющейся полиморбидной патологии и появление таких осложнений, как стероидный остеопороз, катаракта, стероидные язвы ЖКТ, декомпенсация сопутствующей патологии, требующих обследования и диспансерного наблюдения у профильных специалистов.

Таким образом, оценка клинической степени тяжести, активности заболевания, наличие полиморбидной патологии, наряду с оценкой качества жизни пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами, позволяют врачу осуществлять персонифицированный подход при ведении таких пациентов и разработать индивидуальную программу профилактики неконтролируемого течения сопутствующей патологии и профилактики осложнений базисной терапии.

Однако в литературе вопросы диспансерного наблюдения и профилактические мероприятия для больных аутоиммунными буллезными дерматозами освещены недостаточно.

ГЛАВА 2.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности (зав. кафедрой – доктор мед. наук, доцент М. А. Уфимцева) Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН О. П. Ковтун), г. Екатеринбург.

Проведенное исследование включало обследование пациентов с целью выявления патологии внутренних органов, осложнений и дальнейшего проведения медико-профилактических мероприятий. Данный раздел исследования выполнялся при научном консультировании доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, врача-терапевта, врача-кардиолога Н. В. Изможеровой.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Уральском государственном медицинском университете (протокол № 10 от 16.12.2016 г.). В исследование на основе добровольного информированного согласия были включены лица, соответствующие критериям включения, при отсутствии критериев исключения, обратившиеся за первичной медико-санитарной специализированной и специализированной медицинской помощью в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер».

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет, установленный диагноз аутоиммунного буллезного дерматоза, добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: деменция, другие тяжелые психические заболевания, ВИЧ-инфекция.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

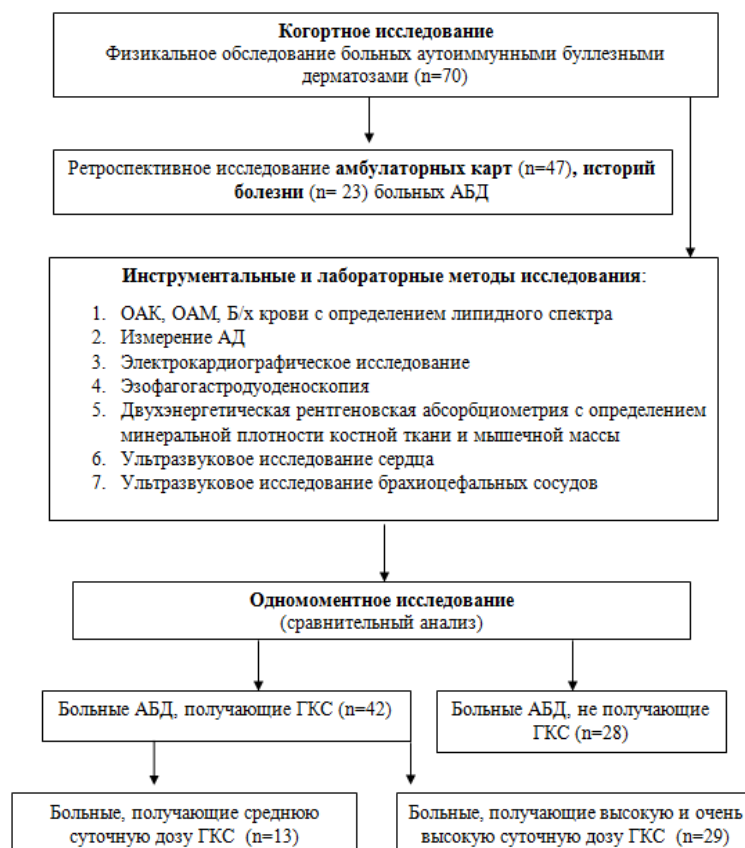


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для реализации задачи 1 проведено проспективное когортное исследование, включающее обследование 70 больных аутоиммунными буллезными дерматозами, из них 31 (44,3 %) – мужчины и 39 (55,7 %) – женщины в возрасте от 19 до 85 лет; медиана среднего возраста больных АД составила 60 лет (межквартильный интервал (МКИ): 51,0 ÷ 73,0 года).

В исследовании диагноз акантолитическая пузырчатка установлен 32 (45,7 %) больным, герпетиформный дерматит Дюринга диагностирован у 22 (31,4 %) пациентов, хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли зарегистрирована у 6 (8,6 %) больных АД, у 6 (8,6 %) больных установлен буллезный пемфигоид Левера, приобретенный буллезный эпидермолиз диагностирован у 4 (5,7 %) пациентов.

Диагноз АП устанавливали в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи больным пузырчаткой, утвержденным

приказом МЗСР РФ № 856 от 15.12.2006 г., и федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015 г.) на основании клинической картины заболевания, положительного симптома Никольского, обнаружения клеток Тцанка цитологическим методом.

Диагноз подтверждали гистологическим исследованием, при этом в биопсийном материале учитывали обнаружение внутриэпидермального пузыря, акантолиза и акантолитических клеток, а также методом непрямой иммунофлюоресценции определяли циркулирующие IgG-аутоантитела против антигенов межклеточной связывающей субстанции.

Диагноз герпетиформного дерматита Дюринга был установлен на основании стандартов оказания специализированной медицинской помощи больным герпетиформным дерматитом, утвержденным приказом МЗ РФ № 1608н от 28.12.2012 г., федеральных клинических рекомендаций РОДВК (2015 г.), наличия эозинофилии в пузырьной жидкости, обнаружения при гистологическом исследовании субэпидермального пузыря и /или полости, содержащей нейтрофилы и эозинофилы.

Буллезный пемфигоид Левера диагностировался в соответствии со стандартом оказания специализированной помощи больным буллезным пемфигоидом, утвержденным МЗ РФ № 1600н от 28.12.2012 г., федеральных клинических рекомендаций РОДВК (2015 г.), обнаружения при гистологическом исследовании субэпидермальной полости с поверхностным инфильтратом в дерме, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов, а также отсутствия акантолитических клеток и эозинофилии пузырьной жидкости при цитологическом методе.

Доброкачественная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли, приобретенный буллезный эпидермолиз диагностировались на основании анамнестических, клинических, лабораторных данных. Для подтверждения диагноза проводилось патоморфологическое исследование. Для семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли при гистологическом исследовании типичным было обнаружение акантолитической полости и/или щели в супрабазальной зоне

эпидермиса, акантолиза, паракератоза, отека сосочков дермы в области дна пузыря, периваскулярного инфильтрата дермы, представленного лимфоидными клетками; для приобретенного буллезного эпидермолиза наличие субэпидермальной полости с нейтрофилами и эозинофилами, плотного нейтрофильного инфильтрата в дерме, микроабсцессов в сосочковом слое дермы.

Для оценки степени тяжести акантолитической пузырчатки с поражением кожных покровов использовалась оценка тяжести пузырчатки по Mahajan [257] (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка тяжести поражения кожи и слизистых оболочек при пузырчатке по Mahajan

№	Степень тяжести	Поражение кожи	Поражение слизистых оболочек
1.	Легкая (1+)	Поражение 10 % поверхности тела (или только слизистой полости рта) Пациент способен осуществлять повседневную деятельность без дискомфорта.	Поражена только слизистая щек. Жевание и глотание не затруднены.
2.	Умеренная (2+)	Поражение 10–25 % поверхности тела с поражением слизистой полости рта. Пациент способен осуществлять повседневную деятельность с дискомфортом.	Поражена слизистая щек, десен, губ Затруднен прием твердой пищи.
3.	Тяжелая (3+)	Поражение 25–50 % поверхности тела с поражением слизистой полости рта. Пациент не способен осуществлять повседневную деятельность.	Обширные поражения слизистой оболочки. Затруднен прием полутвердой пищи.

Продолжение таблицы 1

№	Степень тяжести	Поражение кожи	Поражение слизистых оболочек
---	-----------------	----------------	------------------------------

№	Степень тяжести	Поражение кожи	Поражение слизистых оболочек
4.	Очень тяжелая (4+)	Поражение > 50 % поверхности тела с поражением слизистых оболочек полости рта. Постельный режим или осложнения.	Обширное поражение слизистой полости рта. Поражение слизистых оболочек других локализаций. Трудности при приеме жидкости (пациент не способен принимать через рот никакой пищи и питья).

Для оценки степени тяжести акантолитической пузырчатки с поражением слизистой оболочки полости рта использовалась система градации для пузырчатки слизистой полости рта по Saraswat [227] (таблица 2).

Таблица 2 – Система градации для пузырчатки слизистой полости рта по Saraswat

№	Название продуктов
1.	Вода
2.	Молоко, жидкий суп
3.	Йогурт, фруктовое пюре, мягкий творожный крем
4.	Желе, студень
5.	Омлет, картофельное пюре
6.	Запеченная рыба, отварной картофель, вареная морковь
7.	Хлеб, кондитерские изделия
8.	Яблоко, сырая морковь
9.	Говядина, свинина, баранина

При расчете показателя степени тяжести, наличие симптомов во время принятия пищи или напитков оценивается в баллах: наличие постоянной болезненности и/или кровоточивости в полости рта = 1 балл, иногда = 1/2 балла, никогда = 0 баллов. Количество баллов от 0 (нет симптомов) до 45 (тяжелые симптомы) вычисляются следующим образом: балл для каждого продукта умножается на номер строки, и все девять строк суммируются.

Оценка степени тяжести герпетиформного дерматита Дюринга, буллезного пемфигоида, приобретенного буллезного эпидермолиза проводилась по классификации M. Pfitze et al. (2007) – оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS) (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS)

№	Поражение кожи и слизистых оболочек	Параметры оценки ABSIS
	Поражение кожи (два компонента оценки):	
1.	Первый компонент оценки	Распространенность (% поражения кожи по "правилу девятки"): 0–100 %
2.	Второй компонент оценки	Взвешенный коэффициент (используется как множитель для оценки качества очагов)

При расчете показателя степени тяжести, площадь поражения кожных покровов оценивается по правилу девяток: голова + шея = 9 %; верхняя конечность = 9 %; туловище = 36 % (грудь = 18 %, спина = 18 %); нижняя конечность = 18 %; гениталии = 1 %. Взвешенный коэффициент определяется в зависимости от высыпаний: для пузырей – 1,5; для эрозий – 1; для эпителизирующихся очагов – 0,5. Количество баллов от 0 (нет симптомов) до 150 (тяжелые симптомы) вычисляются путем умножения % поражения кожи на взвешенный коэффициент.

Далее проведено ретроспективное исследование (решение задачи 2) 47 амбулаторных карт и 23 историй болезни у данной группы больных, до дебюта аутоиммунного буллезного дерматоза, из них 31 (44,3 %) мужчины и 39 (55,7 %) женщин в возрасте от 18 до 83 лет; медиана среднего возраста больных АБД составила 54 года (межквартильный интервал (МКИ): 41,5 ÷ 67,0 года).

Для решения задачи 3 проведено физикальное, лабораторное и инструментальное обследование данной группы больных (70 пациентов с АБД).

Физикальное исследование включало осмотр пациентов, измерение роста и массы тела. Общеклинические лабораторные исследования включали общий

анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением липидного спектра.

Инструментальное обследование включало измерение артериального давления (АД) тонометром фирмы OMRON M6 Comfort (Китай), проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) аппаратом фирмы Olympus Q-30 (Япония), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с определением минеральной плотности костной ткани и мышечной массы аппаратом фирмы Hologic Discovery (США), электрокардиографическое исследование аппаратом фирмы CardiMax FX-7102 (Китай), ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов ультразвуковым сканером фирмы SonoScape S6 (Китай).

Для оценки риска развития остеопоротических переломов, согласно рекомендациям ВОЗ, рассчитывался индекс FRAX (рисунок 2). Индекс FRAX рассчитывался на консультативном приеме, на сайте <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>.

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: **Россия** Имя / ID: Корнеева А.В. О факторах риска

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
Возраст: год: месяц: день:

2. Пол Мужской женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом нет да

6. Перелом бедра у родителей нет да

7. Курение в настоящее время нет да

8. Глюкокортикоиды нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
показатель T

ВМІ: 26.2
The ten year probability of fracture (%)
with BMD

Major osteoporotic	27
Hip fracture	11

Если у вас есть значение TBS, нажмите здесь:

Рисунок – 2 Расчет индекса FRAX

При этом показатель менее 10,0 % считался низким риском, от 10,0 % до 20,0 % умеренным, более 20,0 % высоким риском, при определении риска развития перелома бедренной кости показатель менее 1,5 % определялся как низкий, от 1,5 % до 3,0 % – умеренный, более 3,0 % – высокий.

Для оценки полиморбидной патологии определен индекс Чарлсон, представляющий собой сумму баллов за наличие определенных сопутствующих заболеваний и баллов, начисляемых за каждое десятилетие жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (таблица 4).

К заболеваниям, оценивающимся при расчете индекса Чарлсон, относятся сердечно-сосудистые заболевания, деменция, хронические заболевания легких, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь, поражение печени, сахарный диабет, заболевания почек, печени, злокачественные новообразования, синдром приобретенного иммунодефицита, при этом в зависимости от степени тяжести сопутствующих заболеваний количество начисляемых баллов может быть равно 1, 2, 3 и 6 баллам.

Таблица 4 – Индекс полиморбидности Чарлсон

№	Баллы	Заболевания
1.	1	Инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Сахарный диабет
2.	2	Гемиплегия Ум Умеренная или тяжелая болезнь почек Сахарный диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия, лимфомы

Продолжение таблицы 4

№	Баллы	Заболевания
3.	3	Умеренное или тяжелое поражение печени
4.	6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
5.	—	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т. д.)

С помощью индекса Чарлсон можно спрогнозировать 10-летнюю выживаемость больных: так, при количестве баллов от 1 до 3 смертность больных составляет от 4,0 % до 23,0 % соответственно, а при сумме баллов более 5 риск смертности возрастает до 79,0 % (таблица 5).

Таблица 5 – Расчет риска летального исхода за 10-летний период

№	Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %	Риск летального исхода, %
1.	0	99	1
2.	1	96	4
3.	2	90	10
4.	3	77	23
5.	4	53	47
6.	5	21	79

При проведении сравнительного анализа больные АБД (n = 70) были разделены на группы. В первую группу вошли больные акантолитической пузырьчаткой, буллезным пемфигоидом, приобретенным буллезным эпидермолизом, получавшие ГКС-терапию (n = 46), во вторую пациенты с герпетиформным дерматитом Дюринга, семейной пузырьчаткой Хейли-Хейли, не получавшие системных ГКС (n = 24). Далее больные 1 группы были разделены на 2 подгруппы, в зависимости от суточной дозы кортикостероидной терапии. В 1 подгруппе больные АБД получали среднюю суточную дозу ГКС (n = 13), пациенты 2 подгруппы – высокую и очень высокую суточную дозу ГКС (n = 29). Распределение пациентов на группы в зависимости от принимаемой суточной

дозы системных ГКС проводилось на основании стандартизированной номенклатуры доз глюкокортикоидов и схем лечения ГКС, принятой многодисциплинарной целевой группой EULAR для лечения больных в ревматологии, согласно которой суточные дозы пероральных ГКС до 7,5 мг/сут оценены как низкие дозы, 7,5–30 мг/сут – средние дозы, 30–100 мг/сут – высокие дозы, более 100 мг/сут – очень высокие [115].

Для решения задачи 4, с целью оценки качества жизни больных буллезными дерматозами, в исследуемой группе определен показатель качества жизни больных с помощью валидизированного опросника SF-36 (Приложение А), а также определен дерматологический индекс качества жизни больных АБД (Приложение Б).

Опросник SF-36 учитывает такие показатели (шкалы) качества жизни, как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность. Все шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» [23, 37].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов «Excel 2000» и «STATISTICA-13». Для расчета размера выборки использовались методы Kelsey, Fleiss и Fleiss с коррекцией непрерывности. Распределение не подчиняется нормальному закону распределения. В группе были рассчитаны медиана, 25 и 75 квартили, использовались непараметрические статистические методы, дисперсионный и корреляционный анализ с поправкой на непрерывность (критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, точный метод Фишера). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ БУЛЛЕЗНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ И ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1 Социально-эпидемиологические и клинические характеристики пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами

В данной главе приводятся социальные, эпидемиологические, клинические особенности АБД, обуславливающие тяжесть течения дерматозов, показатели стойкой утраты трудоспособности и необходимости назначения системной глюкокортикоидной терапии.

Среди пациентов исследуемой группы преобладали больные АП – 32 (45,7 %) пациента. Пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга было 22 (31,4 %) (рисунок 3). Соотношение мужчин и женщин, страдающих АП составляло 1,0 : 1,1, герпетиформным дерматитом Дюринга – 1,0 : 2,0.

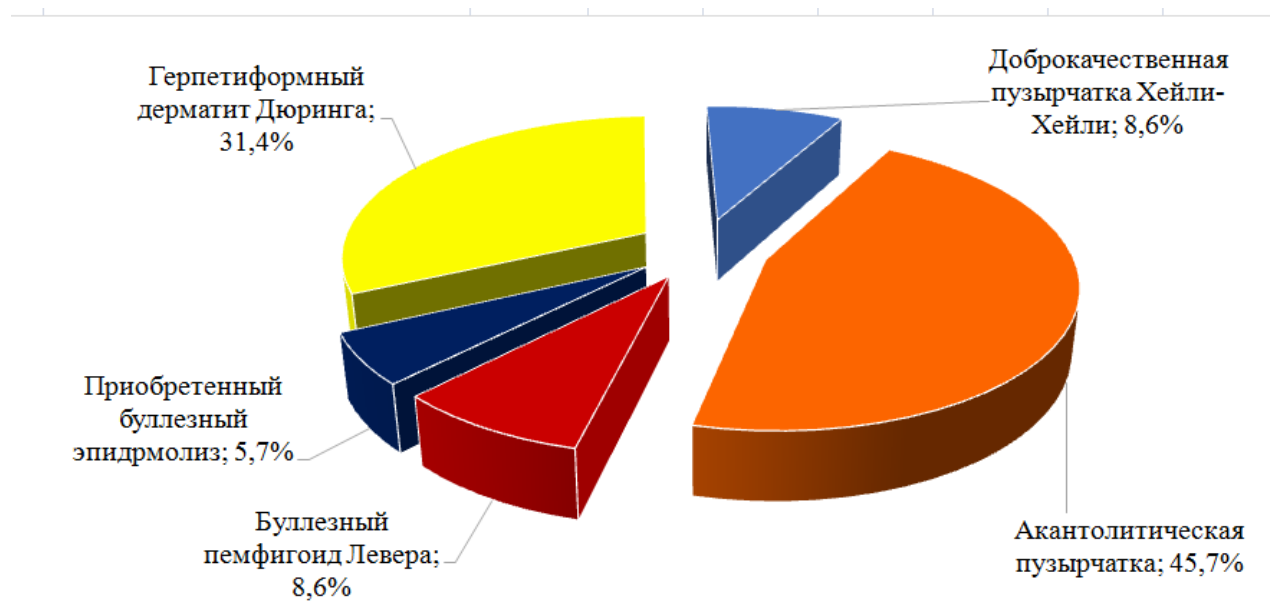


Рисунок 3 – Нозологическая характеристика больных исследуемой группы
(n = 70)

Среди пациентов исследуемой группы АД встречались преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста – у 44 (62,8 %) больных. Медиана среднего возраста для мужчин, больных АД, составила 57 лет (46,5 ÷ 72,5 года), для женщин – 66 лет (53,5 ÷ 73,0 года) (таблица 6).

Таблица 6 – Гендерные показатели больных исследуемой группы по нозологиям (n = 70)

№	Нозология	Пол и медиана возраста больных исследуемой группы							
		число пациентов		возраст	число пациентов		возраст	число пациентов	
		абс.	%	Me	абс.	%	Me	абс.	%
1	Акантолитическая пузырчатка	15	21,4	58 48,0 ÷ 61,0	17	24,3	62 56,5 ÷ 70,0	32	45,7
2	Герпетиформный дерматит Дюринга	8	11,4	58,5 49,5 ÷ 73,5	14	20,0	69 68,0 ÷ 77,0	22	31,4
3	Доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли	3	4,3	76,5 75,3 ÷ 77,8	3	4,3	71 65,0 ÷ 77,0	6	8,6
4	Буллезный пемфигоид Лёвера	4	5,8	40 35,0 ÷ 45,5	2	2,9	45 44,0 ÷ 49,0	6	8,6
5	Приобретенный буллезный эпидермолиз	1	1,4	75 75,0 ÷ 75,0	3	4,3	45 42,0 ÷ 49,5	4	5,7
6	Всего	31	44,3	57 46,5 ÷ 72,5	39	55,7	66 53,5 ÷ 73,0	70	100

Следует отметить, что каждый второй больной АД (30 чел., 42,8 %) был трудоспособного возраста: каждый второй мужчина с АД был молодого и среднего возраста, каждая четвертая женщина была трудоспособного возраста ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 – Гендерные показатели больных исследуемой группы (n = 70)

№	Возраст больных исследуемой группы	Пол больных исследуемой группы						p
		муж.		жен.		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	25–44 лет (молодой возраст)	7	10,0	4	5,7	11	15,7	> 0,05
2.	44–60 лет (средний возраст)	11	15,7	11	15,7	22	31,4	> 0,05
3.	60–74 лет (пожилой возраст)	8	11,4	14	20,0	22	31,4	> 0,05
4.	75–90 лет (старческий возраст)	5	7,1	10	14,3	15	21,4	> 0,05
5.	Всего	31	44,3	39	55,7	70	100,0	—

Каждый третий пациент был работающим (21 чел., 30,0 %), девять (12,8 %) больных АБД трудоспособного возраста не работали в связи с заболеванием, что могло быть обусловлено тяжестью АБД, при этом инвалидность у данных пациентов установлена не была (рисунок 4). Лишь у 12 (17,1 %) пациентов с АБД установлена стойкая утрата трудоспособности, из них у семи (10,0 %) – инвалидность II группы, у четырех (5,7 %) – III, и у одного больного – I группа инвалидности.

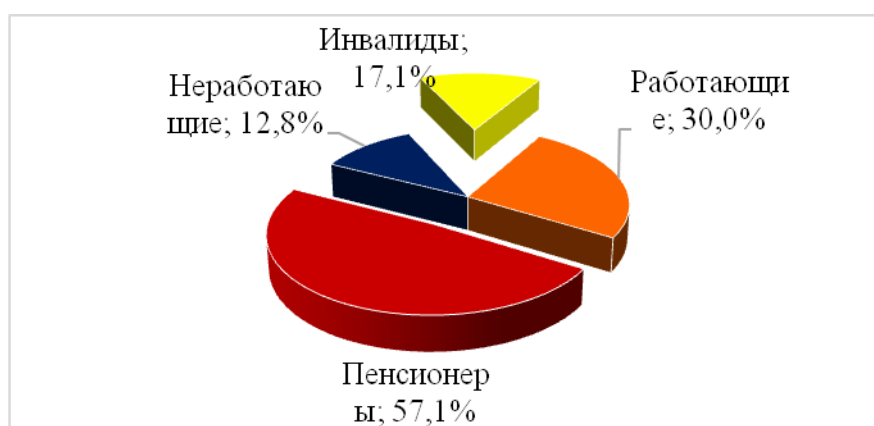


Рисунок 4 – Социальная характеристика больных исследуемой группы (n = 70)

В структуре патологических состояний, обуславливающих инвалидность, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы,

которые встречались у каждого четвертого пациента. АП, как причина инвалидности, наблюдались лишь у двух больных из 12 (рисунок 5).

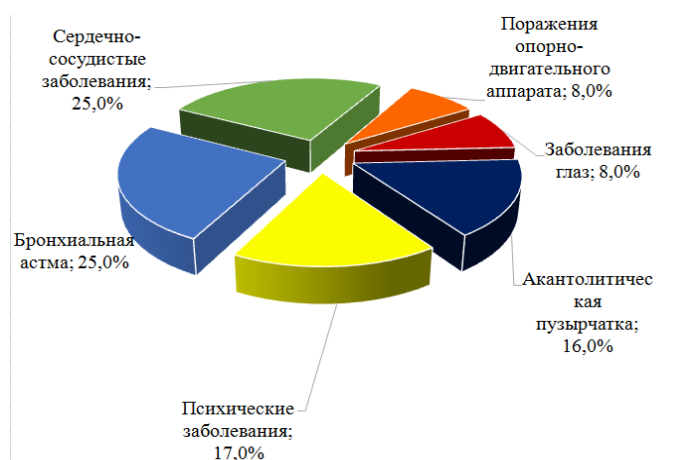


Рисунок 5 – Структура заболеваний, являющихся причиной инвалидности больных АД ($n = 12$)

У каждого четвертого больного АД инвалидность в связи с патологией внутренних органов установлена после дебюта АД; у каждого второго больного – до появления клинических симптомов АД, причем у одного больного АП инвалидность установлена через год после дебюта дерматоза, а у второго больного АП, лишь через три года после дебюта АД (рисунок 6).

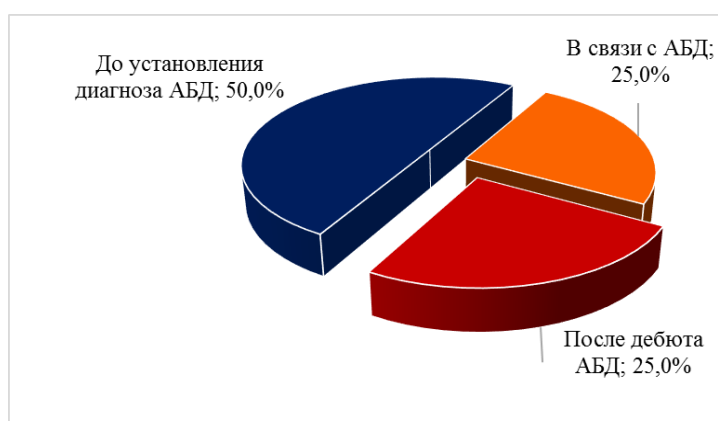


Рисунок 6 – Сроки установления инвалидности в зависимости от дебюта АД ($n = 12$)

Обращает внимание, что 42 (60,0 %) больных АД нуждались в назначении системных ГКС, среди них стероидная терапия была назначена всем больным АД (32 чел., 76,2 %), всем больным буллезным пемфигоидом Левера (6 чел., 14,3 %) и всем пациентам с приобретенным буллезным эпидермолизом (4 чел., 9,5 %) (рисунок 7). Суточная доза пероральных ГКС подбиралась индивидуально, в зависимости от степени тяжести буллезного дерматоза, из расчета 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки для больных АД; 0,5–0,75 мг/кг массы тела в сутки для больных буллезным пемфигоидом Левера и 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки для пациентов с приобретенным буллезным эпидермолизом.

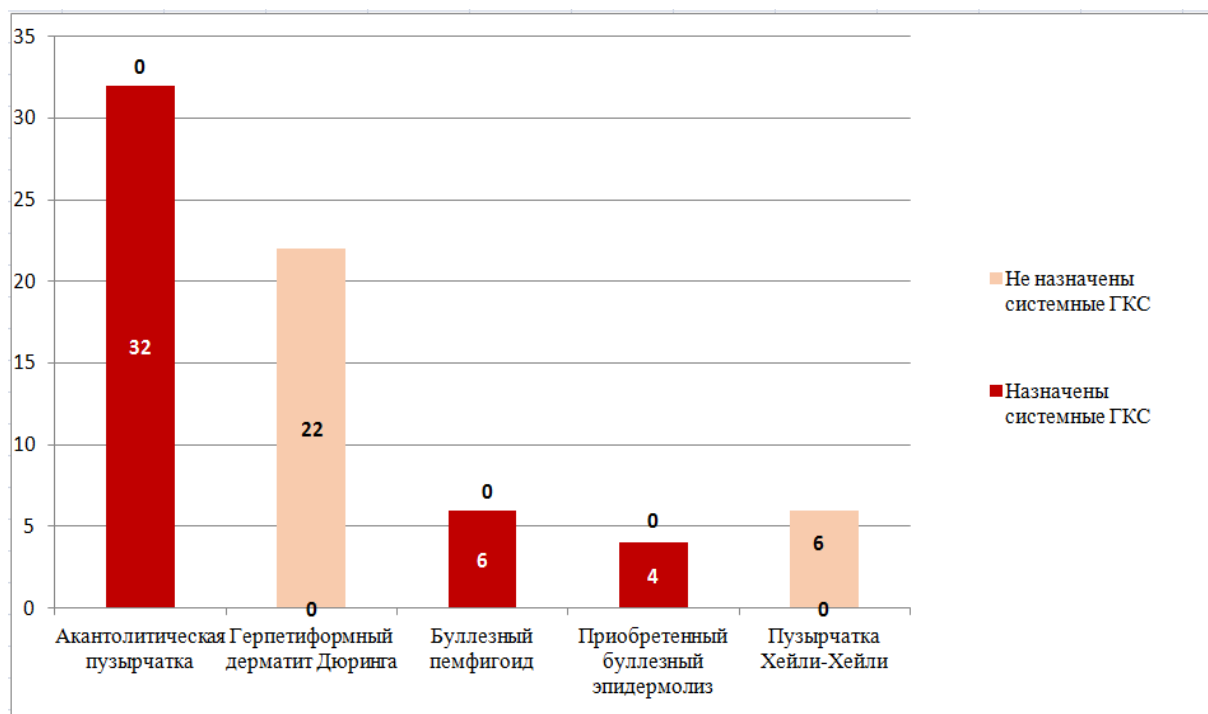


Рисунок 7 – Число пациентов, нуждавшихся в назначении системных ГКС (n = 42)

Среди всех больных исследуемой группы соотношение пациентов, обратившихся с дебютом АД, и больных АД с обострением заболевания было примерно одинаковым (таблица 8), при этом у половины больных, обратившихся с обострением АД, причиной обострения стало снижение суточной дозы

системных ГКС.

Таблица 8 – Характеристика больных в зависимости от фазы заболевания АД (n = 70)

№	Фазы заболевания АД	Пол больных исследуемой группы						p
		муж		жен		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Дебют	12	17,1	16	22,9	28	40,0	> 0,05
2.	Обострение	14	20,0	13	18,6	27	38,6	> 0,05
3.	Ремиссия	0	0,0	5	7,1	5	7,1	< 0,05

У большинства пациентов обострения АД возникали 1 раз в год, а у четверых больных заболевание было склонно к непрерывно-рецидивирующему течению (рисунок 8).

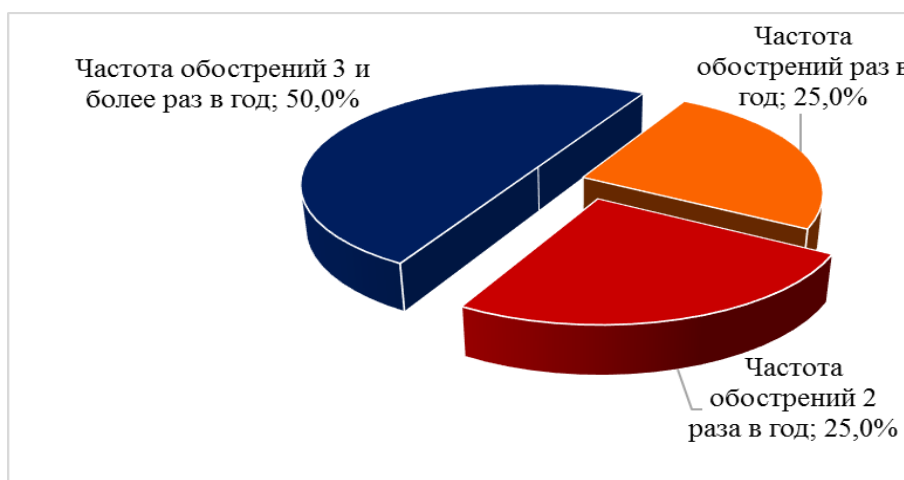


Рисунок 8 – Частота возникновения обострений АД у больных исследуемой группы (n = 70)

Таким образом, в структуре больных АД преобладают лица молодого и среднего трудоспособного возраста. При этом следует отметить, что инвалидность установлена не у всех неработающих пациентов с АД.

Среди клинических форм АП как у женщин, так и у мужчин преобладала

вульгарная форма (23 чел., 71,9 %); листовидная и паранеопластическая пузырьчатка наблюдались лишь у мужчин (рисунок 9).

При обследовании семь из 15 мужчин и пять из 17 женщин обратились за медицинской помощью с дебютом АП, каждый второй мужчина и каждая четвертая женщина – с обострением дерматоза, еще у пяти из 17 женщин установлена медикаментозная ремиссия заболевания. При этом шесть пациентов с дебютом АП обратились за медицинской помощью в течение месяца с момента появления жалоб, четверо больных – через 3 месяца. У мужчин, больных АП, медиана длительности заболевания составила 48 месяцев (45,6 ÷ 63,6 месяцев), у женщин – 60 месяцев (42,0 ÷ 80,4 месяцев).

Установлено, что основными жалобами больных АП являлись болезненность в месте высыпаний, которая встречалась у 27 (84,4 %) больных АП; чувство жжения беспокоило восемь (25,0 %) больных.

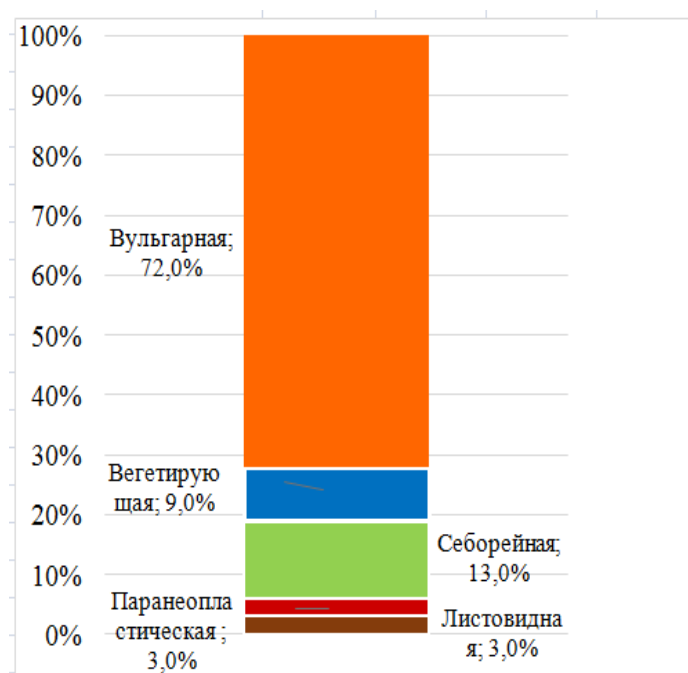


Рисунок 9 – Клинические формы АП (n = 32)

Среди жалоб, характерных для поражения слизистой оболочки рта и пищевода, преобладали дисфагия и одинофагия, которые наблюдались у девяти

(28,2 %) и у пяти (15,7 %) больных, а также галитоз, при этом достоверно значимых гендерных различий выявлено не было (таблица 9).

Таблица 9 – Жалобы больных АП, из числа исследуемой группы (n = 32)

№ п/п	Жалобы	Пол больных АП						P
		муж.		жен.		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Жалобы, характерные для поражения кожных покровов								
1.	Болезненность	11	34,4	16	50,0	27	84,4	> 0,05
2.	Чувство жжения	4	12,5	4	12,5	8	25,0	> 0,05
3.	Зуд	4	12,5	3	9,4	7	21,9	> 0,05
4.	Озноб	2	6,3	3	9,4	5	15,7	> 0,05
5.	Беспокойство	2	6,3	2	6,3	4	12,5	> 0,05
6.	Повышение температуры	2	6,3	2	6,3	4	12,5	> 0,05
7.	Чувство стянутости кожи	2	6,3	1	3,1	3	9,4	> 0,05
Жалобы, характерные для поражения слизистой оболочки носа, ротовой полости и пищевода								
8.	Дисфагия	2	6,3	7	21,9	9	28,2	> 0,05
9.	Одинофагия	2	6,3	3	9,4	5	15,7	> 0,05
10.	Неприятный запах изо рта	3	9,4	4	12,5	7	21,9	> 0,05
11.	Першение в горле	1	3,1	0	0,0	1	3,1	> 0,05
12.	Сукровичные выделения из носа	1	3,1	0	0,0	1	3,1	> 0,05
Жалобы, характерные для поражения конъюнктивы глаза								
13.	Слезотечение	2	6,3	3	9,4	5	15,7	> 0,05

Степень вовлеченности кожных покровов и слизистых оболочек у больных вульгарной формой АП была различной. При дебюте заболевания у каждого третьего мужчины было поражение только кожных покровов (кожа туловища и конечностей, область крупных складок). В группе женщин у каждой второй пациентки наблюдалось поражение слизистых оболочек ($p < 0,03$) (рисунок 10). У пациентов с себорейной и листовидной формами АП наблюдалось поражение только кожных покровов (волосистой части головы, кожи туловища). У двух больных вегетирующей формой АП были поражены кожные покровы и слизистая оболочка ротовой полости, у одного пациента в процесс вовлечена только кожа в области паховых складок. У пациента с паранеопластической пузырьчаткой

наблюдалось сочетанное поражение слизистых оболочек рта, глаз и кожных покровов туловища.

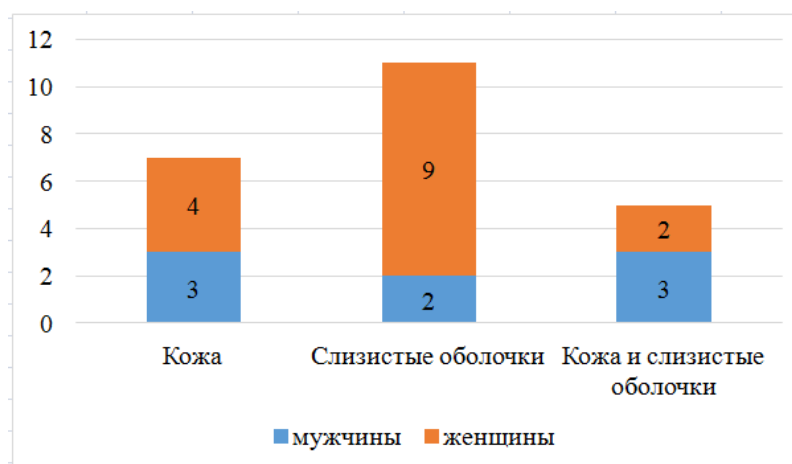


Рисунок 10 – Локализация высыпаний при дебюте заболевания у больных вульгарной формой АП (n = 23), $p < 0,03$

В большинстве случаев, как у мужчин, так и у женщин наблюдалось поражение слизистой ротовой полости: у восьми из 15 мужчин и у 12 из 17 женщин соответственно (таблица 10). У двух больных, при проведении ЭГДС установлено поражение слизистой оболочки пищевода. Обращает внимание, что у каждого третьего пациента высыпания на слизистой носа, глаз, пищевода и гениталий не были расценены как проявления АП.

Таблица 10 – Поражение слизистых оболочек у больных АП (n = 32)

№	Слизистые оболочки (дебют)	Мужчины	Женщины	Всего	P
		абс.	абс.	абс.	
1.	Слизистая ротовой полости	8	12	20	> 0,05
2.	Слизистая носа	0	2	2	> 0,05
3.	Конъюнктура глаз	2	4	6	> 0,05
4.	Слизистая оболочка пищевода	0	2	2	> 0,05
5.	Слизистая гениталий	1	2	3	> 0,05
6.	Всего лиц с поражением слизистых оболочек	20 больных АП из 32			—
Примечание. * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие					

Клинический пример № 1.

Мужчина М, 46 лет, обратился на консультативный прием к врачу-дерматовенерологу в ГБУЗ О СОКВД с жалобами на болезненные высыпания в ротовой полости, красной кайме губ, глаз.

Считает себя больным в течение 3 недель. Впервые высыпания появились на слизистой ротовой полости и красной кайме губ, сопровождались выраженной болезненностью и дисфагией. Через неделю высыпания появились на конъюнктиве обоих глаз, сопровождались дискомфортом, чувством инородного тела в глазу. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно использовал наружно мазь «Ацикловир», без положительного эффекта.

При осмотре на слизистой ротовой полости, в области моляров, твердого и мягкого неба, красной кайме губ ярко-красные эрозии неправильных очертаний, покрытые беловато-серым налетом, кровоточащие при дотрагивании (рисунок 11).



Рисунок 11 – Пациент М, 46 л. Диагноз: Акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма, дебют. Болезненные эрозии на слизистой оболочке рта, красной кайме губ

На красной кайме губ эрозии покрыты серозно-геморрагической коркой. Симптомом Никольского положительный.

На конъюнктиве глаз билатерально наблюдается выраженная гиперемия, дряблый, вялый пузырь, заполненный серозной жидкостью (рисунок 12).



Рисунок 12 – Пациент М, 46 л. Диагноз: Акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма, дебют. Гиперемия, пузырь на слизистой оболочке левого глаза

Для подтверждения диагноза проведено цитологическое и гистологическое исследование. В мазке-отпечатке со слизистой ротовой полости, красной кайме губ, конъюнктиве глаз обнаружены акантолитические клетки Тцанка, в биопсийном материале внутриэпидермальный пузырь, содержащий единичные акантолитические клетки и эозинофилы. В поверхностных отделах дермы преимущественно периваскулярные смешаноклеточные инфильтраты.

На основании клинико-anamnestических данных, результатов цитологического и гистологического исследования установлен диагноз: Акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма, с поражением слизистой ротовой полости и конъюнктивы глаз, тяжелой степени тяжести, дебют.

При оценке степени тяжести АП у пациентов исследуемой группы было преобладание средней и тяжелой степени тяжести дерматоза. В группе женщин, согласно индексу Mahajan, преимущественно встречалась средняя степень

тяжести АП, наблюдаемая в семи (21,9 %) случаях, в группе мужчин преобладали пациенты с тяжелой степенью тяжести (7 чел., 21,9 %).

При оценке поражения слизистой полости рта, по системе градации АП для слизистой оболочки по Saraswat, среди женщин преобладали пациентки с тяжелой степенью тяжести (5 чел., 15,6 %), среди мужчин преимущественно встречались больные со средней степенью тяжести поражения слизистых оболочек ($p < 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Оценка степени тяжести дерматоза у больных АП (n = 32)

№ п/п	Степень тяжести АД	Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Акантолитическая пузырьчатка (индекс Mahajan)							
1.	Легкая степень	1	3,1	1	3,1	2	6,3
2.	Средняя степень	6	18,8	7	21,9	13	40,6
3.	Тяжелая степень	7	21,9	4	12,5	11	34,4
Система градации АП для слизистой оболочки по Saraswat							
1.	Легкая степень	0	0,0	2	6,3	2	6,3
2.	Средняя степень	7	21,9	3	9,4	10	31,3
3.	Тяжелая степень	1	3,1	5	15,6	6	18,8

Степень тяжести других АД определяли с помощью индекса ABSIS. Среди 22 больных герпетическим дерматитом Дюринга, как у мужчин, так и у женщин преобладали пациенты со средней степенью тяжести – 16 (72,7 %) больных.

При оценке степени тяжести буллезного пемфигоида, согласно индексу ABSIS, у женщин наблюдалась только средняя степень тяжести, у мужчин как средняя, так и тяжелая степени тяжести.

У женщин с приобретенным буллезным эпидермолизом встречались легкая, средняя и тяжелая степени тяжести одинаково часто.

Среди пациентов с семейной доброкачественной пузырьчаткой Хейли-Хейли наблюдались только легкая и средняя степени тяжести дерматоза (таблица 12).

Таблица 12 – Оценка индексом ABSIS степени тяжести прочих АД (n = 38)

№ п/п	Степень тяжести АД	Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Герпетиформный дерматит Дюринга							
1.	Легкая степень	1	4,5	1	4,5	2	9,0
2.	Средняя степень	4	18,2	12	54,5	16	72,7
3.	Тяжелая степень	1	4,5	3	13,6	4	18,3
Буллезный пемфигоид Лёвэра							
1.	Легкая степень	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2.	Средняя степень	1	16,7	2	33,3	3	50,0
3.	Тяжелая степень	3	50,0	0	0,0	3	50,0
Приобретенный буллезный эпидермолиз							
1.	Легкая степень	0	0,0	1	25,0	1	25,0
2.	Средняя степень	1	25,0	1	25,0	2	50,0
3.	Тяжелая степень	0	0,0	1	25,0	1	25,0
Семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли							
1.	Легкая степень	2	33,3	1	16,7	3	50,0
2.	Средняя степень	1	16,7	2	33,3	3	50,0
3.	Тяжелая степень	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Следует отметить, что 48 (68,6 %) пациентов первоначально обратились за медицинской помощью к врачу-дерматовенерологу. Больные (13 чел., 18,5 %) АД с поражением слизистой оболочки ротовой полости обратились к врачу-стоматологу. На третьем месте по обращаемости – врач-терапевт (рисунок 13).

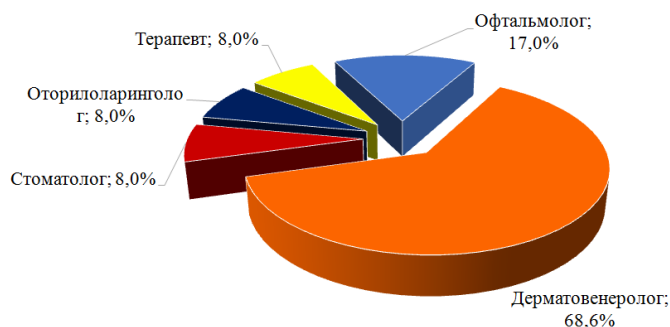


Рисунок 13 – Структура обращаемости больных АД за медицинской помощью (n = 70)

Важно отметить, что при первичном обращении к врачу-дерматовенерологу 48 (68,6 %) больных АБД диагноз соответствовал лишь у 10 (20,8 %) пациентов. 37 (47,8 %) больным проводилось лечение, включающее топические ГКС по поводу ошибочных диагнозов: пиодермии, аллергического дерматита, токсидермии, экземы, микоза, псориаза (рисунок 14).

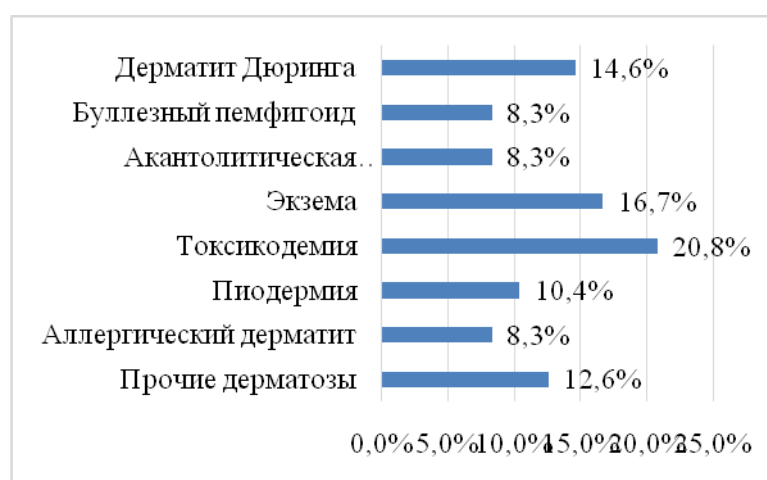


Рисунок 14 – Первоначальный диагноз больных АБД при обращении к врачу-дерматовенерологу (n = 48)

Аналогичная ситуация наблюдалась и при обращении больных АП к смежным специалистам. Врачом-стоматологом пузырьные высыпания в ротовой полости у 10 (76,9 %) больных АП были расценены как проявления афтозного стоматита. Врач-терапевт диагностировал токсидермию, герпесвирусную инфекцию, атопический дерматит. Врач-офтальмолог установил диагноз конъюнктивит.

Клинический пример № 2.

Женщина Р., 54 лет. Обратилась на консультацию к дерматовенерологу с жалобами на болезненные эрозии в ротовой полости, затруднения при проглатывании пищи, потерю аппетита, неприятный запах изо рта, чувство жжения.

Считает себя больной в течение 3 месяцев, впервые болезненные

высыпания появились в ротовой полости после протезирования зубов. Врачом-стоматологом по месту жительства установлен диагноз афтозный стоматит. Назначено лечение: полоскание растворами антисептиков, витамин Е, облепиховое масло, без эффекта. Через 1 месяц появился пузырь на боковой поверхности языка и слизистой нижней губы. Через 3 месяца с момента появления высыпаний направлена на консультацию к врачу-дерматовенерологу.

При осмотре патологический процесс ограничен слизистой полостью рта. Пораженные участки слизистой соприкасаются с полиметаллическими коронками больших моляров верхней и нижней челюстей. Слизистая, прилегающая к непротезированным участкам, интактна. Эрозии ярко-красного цвета, неправильных очертаний, покрытые сероватым налетом (рисунок 15).

Симптом Никольского положительный. На боковой поверхности языка наблюдается цепь округлых эрозий диаметром от 0,5 см до 1,0 см (рисунок 16). Единичные эрозии на деснах в области шейки зубов.



Рисунок 15 – Акантолитическая пузырьчатка, вульгарная форма, дебют. Болезненные эрозии на слизистой оболочке рта, в области протезированных зубов



Рисунок 16 – Акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма, дебют.

Округлая эрозия на боковой поверхности языка

При цитологическом анализе в мазке-отпечатке обнаружены акантолитические клетки. При исследовании биопсийного материала гистологические признаки акантолитической пузырчатки.

Диагноз: Акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма, тяжелой степени тяжести, дебют.

Медикаментозная терапия: удалены биметаллические протезы, произведена санация полости рта. Дипроспан 1,0 в/м № 2, преднизолон per os 125 мг/сут в течение 20 дней, с последующим снижением суточной дозы. Веро-метотрексат 20,0 мг в/м № 5. Метаболические, антиоксидантные, анаболические, антигистаминные, антацидные препараты, препараты кальция, гепатопротекторные средства. Наружная обработка ротовой полости.

В процессе лечения через 1,5 месяца выявлены такие осложнения, как синдром Иценко – Кушинга, гипергликемия, дислипидемия. Через 3 месяца, с момента приема системных ГКС, диагностирован стероидный остеопороз, осложненный компрессионным переломом ThX-ThXII, тромбофлебит вен левой нижней конечности. Несмотря на проводимую терапию основного заболевания и профилактику осложнений, больная через 6 месяцев лечения умерла от

тромбоэмболии легочной артерии, возможно развившейся вследствие длительного приема высоких доз системных ГКС.

Таким образом, при клиническом обследовании 70 больных АБД установлены следующие клинико-эпидемиологические характеристики: каждый второй больной АБД был трудоспособного возраста (30 чел., 42,8 %), из них преобладали мужчины (18 чел., 60,0 %); у 13 (40,6 %) больных АП установлено поражение слизистых оболочек глаз, носа, пищевода, гениталий; у девяти (12,8 %) неработающих больных АБД трудоспособного возраста стойкая утрата трудоспособности не установлена, при этом они не работали, в связи с имеющимся кожным заболеванием.

3.2 Особенности полиморбидной патологии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами

На основании ретроспективного исследования амбулаторных карт и историй болезни 70 больных АБД исследуемой группы, у 57 (81,4 %) из них установлена полиморбидная патология, диагностированная до дебюта буллезного дерматоза. Медиана среднего возраста в группе мужчин, больных АБД, составила 49 лет (41,5 ÷ 63,0 года), в группе женщин – 56 лет (45,0 ÷ 67,5). У 34 (48,6 %) пациентов исследуемой группы выявлено два и более сопутствующих заболевания.

При этом, в структуре патологии внутренних органов заболевания сердечно-сосудистой системы диагностированы у 37 (52,8 %) пациентов, патология желудочно-кишечного тракта зарегистрирована у 29 (41,4 %) больных, эндокринопатии наблюдались у 14 (20,0 %) больных, заболевания костно-мышечной системы встречались у 11 (15,7 %) больных АБД, что не противоречит популяционным данным. Также у пациентов диагностированы бронхиальная астма, почечно-клеточный рак, аденокарцинома толстого кишечника, сенильная катаракта (таблица 13).

Таблица 13 – Структура соматической патологии у больных АБД (n = 70)

№	Класс болезней по МКБ-10	АП		ГДД		Прочие БД		Всего		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Класс IX. Болезни системы кровообращения	15	21,4	15	21,4	7	10,0	37	52,8	> 0,05
2	Класс XI. Болезни органов пищеварения	13	18,6	9	11,4	7	10,0	29	41,4	> 0,05
3	Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	8	11,4	2	2,9	4	5,7	14	20,0	> 0,05
4	Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	8	11,4	2	2,9	1	1,4	11	15,7	> 0,05
5	Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	1	1,4	5	7,1	1	1,4	7	10,0	> 0,05
6	Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	6	8,6	0	0,0	1	1,4	7	10,0	> 0,05
7	Класс X. Болезни органов дыхания	4	5,7	0	0,0	1	1,4	5	7,1	> 0,05
8	Класс II. Новообразования	2	2,9	0	0,0	2	2,9	4	5,8	> 0,05

Продолжение таблицы 13

№	Класс болезней по МКБ-10	АП		ГДД		Прочие БД		Всего		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
9	Класс VI. Болезни нервной системы	1	1,4	0	0,0	0	0,0	1	1,4	> 0,05
11	Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения	1	1,4	1	1,4	0	0,0	2	2,8	> 0,05
Всего лиц с патологией внутренних органов		57 (81,4 %)								
Примечание: * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.										

Обращает внимание, что среди 37 пациентов с сердечно-сосудистой патологией у всех больных АБД выявлена артериальная гипертензия (АГ). При этом у каждого второго мужчины зарегистрирована 2 или 3 степень АГ (таблица 14).

Таблица 14 – Структура артериальной гипертензии по степени у больных исследуемой группы (n = 37)

№	Степени АГ	Мужчины		Женщины		Всего		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	1 степень	6	16,2	12	32,4	18	48,6	> 0,05
2.	2 степень	4	10,8	7	18,9	11	29,7	> 0,05
3.	3 степень	3	8,1	5	13,5	8	21,6	> 0,05

У 21 (56,7 %) пациента из 37 больных с АГ встречалось поражение органов мишеней (ПОМ: гипертрофия левого желудочка, атеросклеротические бляшки магистральных сосудов, клиренс креатинина < 60 мл/мин), а у 13 (35,1 %)

выявлены ассоциированные клинические состояния (АКС) (рисунок 17).

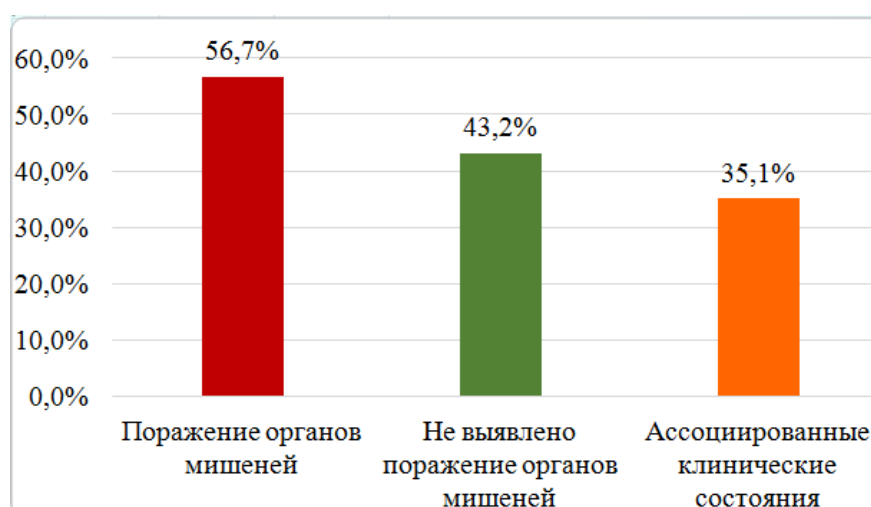


Рисунок 17 – Распределение пациентов по стадиям гипертонической болезни (n = 37)

Среди АКС у 11 (84,6 %) пациентов с патологией ССС выявлена ишемическая болезнь сердца, у трех (23,0 %) больных в анамнезе зарегистрирован инфаркт миокарда, у девяти (69,2 %) пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность, еще у двоих (15,4 %) больных выявлена хроническая почечная недостаточность (таблица 15). Атерогенная дислипидемия зарегистрирована у пяти (13,5 %) больных АБД. При этом следует отметить, что двум из трех пациентов с ранее установленной гипертензией потребовалось назначение системных ГКС в связи с АБД.

Таблица 15 – Структура АКС у больных с заболеваниями ССС (n = 13)

№	Нозологии	Пол больных исследуемой группы		
		муж.	жен.	всего
		абс.	абс.	абс.
1.	Ишемическая болезнь сердца	6	5	11
1.1	ПИКС	2	1	3
1.2	Стенокардия напряжения II ф. кл.	4	4	8

Продолжение таблицы 15

№	Нозологии	Пол больных исследуемой группы		
		муж.	жен.	всего
		абс.	абс.	абс.
2.	Хроническая сердечная недостаточность (II, III ф. кл)	3	6	9
3.	Хроническая почечная недостаточность	1	1	2
Всего лиц с АКС		13 (35,1 %)		
Примечание: * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.				

В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта у 19 (65,5 %) из 29 больных АБД с патологией ЖКТ диагностированы эндоскопические признаки гастрита, каждый третий пациент страдал хроническим холециститом и/или хроническим панкреатитом. Следует отметить, что только двум больным АБД с жалобами со стороны ЖКТ в анамнезе проведено ЭГДС; в одном случае диагностирован эзофагит, в другом обнаружены эрозии на протяжении всего органа, которые были расценены как проявления эрозивного эзофагита. Однако обращает внимание, что данные проявления регрессировали после назначения системных ГКС. Также у одной пациентки наблюдалась стриктура пищевода неизвестной этиологии, вследствие чего пациентка не могла принимать пероральные ГКС (таблица 16).

Таблица 16 – Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных АБД (n = 29)

№	Нозологии	Пол больных исследуемой группы						p
		муж.		жен.		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Эзофагит	0	0,0	2	6,9	2	6,9	> 0,05
2.	Стриктура пищевода	0	0,0	1	3,4	1	3,4	> 0,05
3.	Хронический гастрит	5	17,2	14	48,3	19	65,5	> 0,05
4.	Язвенная болезнь желудка и ДПК	3	10,3	0	0,0	3	10,3	> 0,05
5.	Хронический холецистит	2	6,9	7	24,1	9	31,0	> 0,05
6.	Хронический панкреатит	1	3,4	10	34,5	11	37,9	> 0,05
7.	Хронический дуоденит	0	0,0	2	6,9	2	6,9	> 0,05
8.	Жировой гепатоз	0	0,0	1	3,4	1	3,4	> 0,05
Всего больных с заболеваниями ЖКТ из числа больных АБД						29 (41,4 %)		
Примечание. * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.								

У восьми (72,7 %) из 11 больных АБД наблюдался впервые выявленный или ранее установленный остеопороз и остеопения. Необходимо отметить, что лекарственная терапия у этих пациентов, до включения в исследование, состояла из приема НПВС и препаратов кальция (рисунок 18).

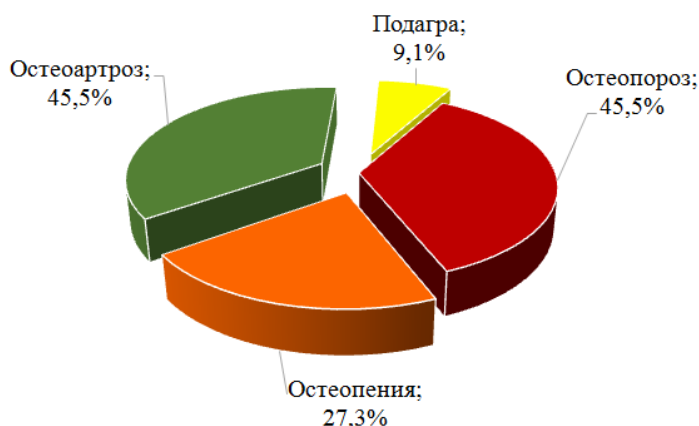


Рисунок 18 – Структура заболеваний костно-мышечной системы АБД (n = 11)

Обращает внимание, что среди эндокринопатий у восьми (57,1 %) из 14 больных АБД диагностирован сахарный диабет 2 типа, данная патология выявлена до приема системных ГКС. У четырех (28,6 %) пациентов диагностирован аутоиммунный тиреоидит (таблица 17).

Таблица 17 – Структура эндокринной патологии у больных АБД (n = 14)

№	Нозологии	Пол больных исследуемой группы						p
		муж.		жен.		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Сахарный диабет 2 типа	2	14,3	6	42,9	8	57,1	> 0,05
2.	Аутоиммунный тиреоидит	0	0,0	4	28,6	4	28,6	> 0,05
3.	Гипотиреоз	0	0,0	2	14,3	2	14,3	> 0,05
4.	Ожирение I, II степени	1	7,1	2	14,3	3	21,4	> 0,05
Всего больных с эндокринной патологией из числа больных АБД						14 (20,0 %)		
Примечание. * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.								

Патология органов зрения выявлена у семи больных АБД, первое ранговое место занимают больные с сенильной катарактой, при этом каждому второму пациенту требовалось хирургическое лечение. У двух пациентов диагностирован конъюнктивит и блефарит.

Заболевания других органов и систем, встречавшихся в единичных случаях, представлены в таблице 18. Следует отметить, что у четырех (5,7 %) больных АБД диагностировано злокачественное новообразование, которое могло быть триггерным фактором в развитии паранеопластической пузырьчатки, буллезного пемфигоида Левра.

Таблица 18 – Структура прочей соматической патологии у больных АБД (n = 70)

№	Нозологии	Пол больных исследуемой группы					
		муж.		жен.		всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	Новообразования	3	4,3	1	1,4	4	5,7
1.1	Почечно-клеточный рак почки	1	1,4	0	0,0	1	1,4
1.2	Аденокарцинома желудка (в анамнезе)	0	0,0	1	1,4	1	1,4
1.3	Аденокарцинома толстой кишки	1	1,4	0	0,0	1	1,4
1.4	Плоскоклеточный рак губы (в анамнезе)	1	1,4	0	0,0	1	1,4
2.	Дыхательная система	2	2,9	3	4,3	5	7,1
2.1	ХОБЛ	2	2,9	0	0,0	2	2,9
2.2	Бронхиальная астма	0	0,0	2	2,9	2	2,9
2.3	Хронический ринофарингит	0	0,0	1	1,4	1	1,4
3.	Заболевания мочеполовой системы	0	0,0	6	8,6	6	8,6
3.1	Хронический пиелонефрит	0	0,0	6	8,6	6	8,6
4.	Заболевания нервной системы	0	0,0	2	2,9	2	2,9
4.1	Остеохондроз	0	0,0	1	1,4	1	1,4
4.2	Сенсорная полинейропатия	0	0,0	1	1,4	1	1,4
5.	Психиатрические расстройства	0	0,0	1	1,4	1	1,4
5.1	Шизофрения	0	0,0	1	1,4	1	1,4
6.	Инфекционные и паразитарные болезни	1	1,4	1	1,4	2	2,9
6.1	Хронический гепатит	0	0,0	1	1,4	1	1,4
6.2	Описторхоз	1	1,4	0	0,0	1	1,4
7.	Болезни крови	1	1,4	2	2,9	3	4,3
7.1	Железодефицитная анемия	1	1,4	2	2,9	3	4,3
Всего больных с прочей соматической патологией						17 (24,3 %)	
Примечание. * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.							

Всем больным АБД рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон. Медиана индекса Чарлсон у больных АБД составила 2,5 (1 ÷ 3), риск летального исхода за 10-летний период равен 16,5 %, при этом гендерных различий при сравнении

индекса Чарлсон не наблюдалось. Необходимо отметить высокий удельный вес больных с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2 типа, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при этом существенных различий с популяционными данными не выявлено.

Ни у одного больного АБД не были зарегистрированы: поражение периферических сосудов, преходящее нарушение мозгового кровообращения, коллагенозы, цирроз печени без портальной гипертензии, острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией, острый и хронический лимфо- или миелолейкоз, лимфомы, цирроз печени с портальной гипертензией, синдром приобретенного иммунодефицита, входящие в расчет индекса Чарлсон.

У одного мужчины с буллезным пемфигоидом Лёвера до дебюта АБД зарегистрировано шесть сопутствующих заболеваний, среди которых почечно-клеточный рак правой почки, ИБС: ПИКС (2007 г.), стенокардия напряжения II ф. кл., ГБ III стадии, риск 4, ХСН II ф. кл., сахарный диабет 2 типа, катаракта, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, индекс Чарлсон был равен 8, а риск летального исхода составлял более 79,0 %.

Таким образом, на основании ретроспективного исследования 70 амбулаторных карт и историй болезни больных АБД до возникновения буллезного дерматоза полиморбидная патология зарегистрирована у 57 (81,4 %) пациентов, при этом установлено, что первое ранговое место занимает артериальная гипертензия, диагностированная у 37 (52,8 %) больных, на втором месте – патология желудочно-кишечного тракта, выявленная у 29 (41,4 %) пациентов, а также установлено высокое значение индекса полиморбидности Чарлсон ($Me = 2,5 (1 \div 3)$), который соответствует 16,5 % риску летального исхода за 10-летний период, что свидетельствует о необходимости обследования и диспансерного наблюдения данной категории больных у смежных специалистов и дополнительного обследования при назначении системной ГКС-терапии.

3.3 Осложнения базисной медикаментозной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами

Все больные АБД получали лечение в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи и федеральными клиническими рекомендациями (РОДВК, 2015). При этом наибольший удельный вес составили больные, получавшие системные ГКС как в монотерапии (33 чел., 47,2 %), так и в комбинации с другими препаратами базисной терапии АБД (13 чел., 18,6 %). 22 (29,9 %) пациента с герпетиформным дерматитом Дюринга получали лечение дапсоном, шесть (8,6 %) пациентов с пузырьчаткой Хейли-Хейли, получали в качестве базовой терапии только топические ГКС (рисунок 19).

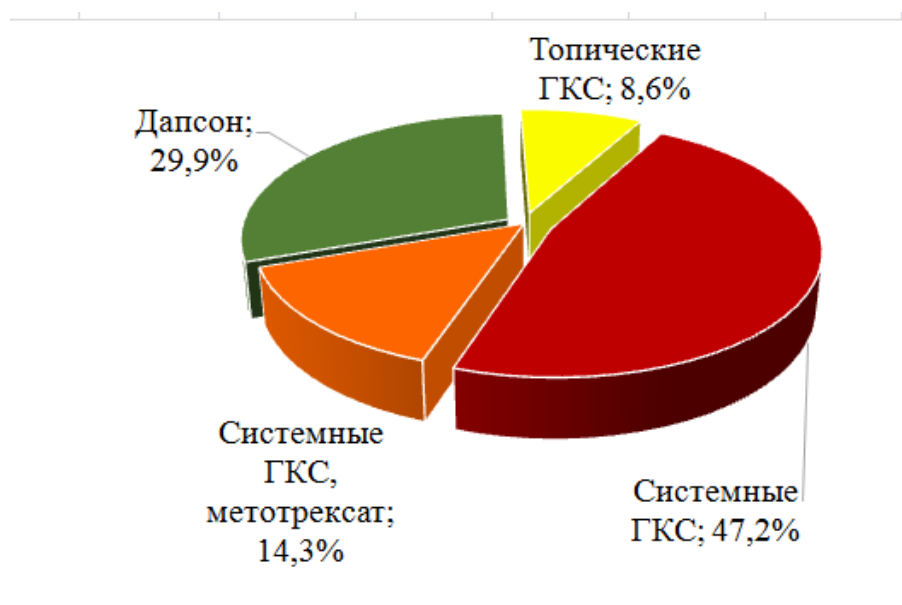


Рисунок 19 – Базисное лечение больных АБД (n = 70)

Все больные АБД (n = 70) были поделены на две группы, в первую группу вошли пациенты с акантолитической пузырьчаткой, буллезным пемфигоидом, приобретенным буллезным эпидермолизом, принимающие системные ГКС

(42 чел., 60,0 %), во вторую группу больные герпетиформным дерматитом Дюринга, семейной пузырьчаткой Хейли-Хейли, не принимающие стероидную терапию (28 чел., 40,0 %).

Впоследствии больные первой группы были разделены на две подгруппы в зависимости от дозировки получаемых препаратов. Первая подгруппа включала 13 (31,0 %) пациентов, принимающих пероральные ГКС в средних суточных дозах (7,5–30 мг в сутки), вторую подгруппу составили 29 (69,0 %) больных, принимающих высокие и очень высокие суточные дозы пероральных ГКС (30–100 мг/сут, > 100 мг/сут). Следует отметить, что во 2 подгруппе, принимали пероральные ГКС в высоких и очень высоких суточных дозах 16 (38,1 %) женщин и 13 (30,9 %) мужчин с АД (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели суточной дозы ГКС у больных исследуемой группы (n = 70)

№	Доза ГКС	Пол больных исследуемой группы						P
		муж.		жен.		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Больные, не принимающие ГКС	10	14,3	18	25,7	28	40,0	> 0,05
2.	Больные, принимающие ГКС	21	30,0	21	30,0	42	60,0	> 0,05
2.1.	Низкие дозы (< 7,5 мг/сут)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
2.2.	Средние дозы (7,5–30 мг/сут)	8	19,0	5	11,9	13	31,0	> 0,05
2.3.	Высокие дозы (30–100 мг/сут)	11	26,2	14	33,3	25	59,5	> 0,05
2.4.	Очень высокие дозы (> 100 мг/сут)	2	4,8	2	4,8	4	9,5	> 0,05
3.	Всего	31	44,3	39	55,7	70	100,0	> 0,05

Необходимо отметить, что у каждого второго пациента продолжительность лечения системными ГКС не превышала 3 месяца, 12 (26,1 %) больных АД принимали базисную стероидную терапию более года (рисунок 20).

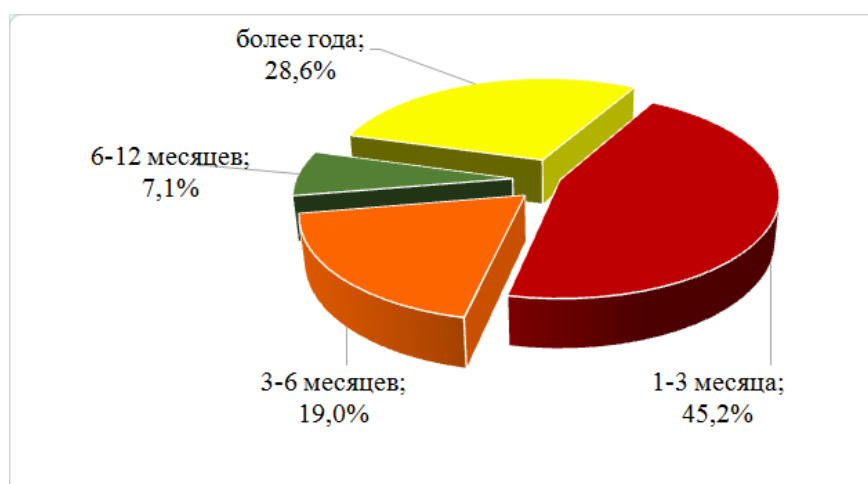


Рисунок 20 – Длительность терапии системными ГКС у больных исследуемой группы (n = 42)

После назначения системных ГКС осложнения базисной терапии зафиксированы у 29 (69,0 %) больных АБД. Следует отметить, что достоверно чаще осложнения наблюдались у женщин, получающих высокие дозы системных ГКС, по сравнению с мужчинами, получающими такую же суточную дозу ГКС ($p < 0,03$) (таблица 20).

Таблица 20 – Осложнения от базисной терапии у больных АБД (n = 42)

№	Осложнения базисной терапии	Пол больных исследуемой группы						P
		муж.		жен.		всего		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Больные, не имеющие осложнений	10	23,8	3	7,2	13	31,0	> 0,05
2.	Больные, получившие осложнения	11	26,2	18	42,9	29	69,0	> 0,05
2.1.	Низкие дозы (< 7,5 мг/сут)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
2.2.	Средние дозы (7,5–30 мг/сут)	2	6,9	2	6,9	4	13,8	> 0,05
2.3.	Высокие дозы (30–100 мг/сут)	7	24,1	14	48,3	21	72,4	< 0,03
2.4.	Очень высокие дозы (> 100 мг/сут)	2	6,9	2	6,9	4	13,8	> 0,05

Следует обратить внимание, что наибольшее количество осложнений

зарегистрировано у 21 (72,4 %) больного АД, получавших высокие суточные дозы пероральных ГКС, при этом у 9 (31,0 %) из них, осложнения появились в первые три месяца с момента лечения, у 5 (17,2 %) в период от 3 до 6 месяцев, у 3 (10,3 %) больных спустя 6 месяцев, и у 4 (13,8 %) пациентов через год от начала глюкокортикостероидной терапии (таблица 21).

Среди наиболее часто диагностируемых осложнений ГКС-терапии, первое место занимает синдром Иценко – Кушинга, выявленный у 18 (62,0 %) пациентов АД, при этом у 11 (61,1 %) из них осложнение наблюдалось в первые три месяца с момента назначения системных ГКС, у 7 (38,9 %) – через три месяца.

Таблица 21 – Сроки возникновения осложнений, в зависимости от длительности приема системных ГКС (n = 29)

№	Осложнения базисной терапии	Средние дозы		Высокие дозы		Очень высокие дозы		Всего		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	1–3 месяца	1	3,4	9	31,0	1	3,4	11	37,9	< 0,05
2.	3–6 месяцев	1	3,4	5	17,2	1	3,4	7	24,1	> 0,05
3.	6–12 месяцев	1	3,4	3	10,3	1	3,4	5	17,2	> 0,05
4.	более 1 года	1	3,4	4	13,8	1	3,4	6	20,7	> 0,05
5.	Всего	4	13,8	21	72,4	4	13,8	29	100	> 0,05

На втором месте среди осложнений находится повышение артериального давления (АД), так вновь выявленной АГ не наблюдалось, однако у 11 (37,9 %) больных наблюдалось отсутствие коррекции АГ разной степени. Следует отметить, что повышение АД, требующее коррекции антигипертензивной терапии у шести (54,5 %) пациентов выявлено в период от одного до трех месяцев от начала лечения системными ГКС, а у пяти (45,5 %) больных – в период от трех до шести месяцев.

Среди выявленных осложнений наблюдался высокий удельный вес

пациентов (9 чел., 31,0 %) с эндоскопическими признаками эрозивного гастрита. Обращает внимание, что в семи (24,1 %) случаях изменения ЭГДС наблюдались у больных, получающих высокие и очень высокие суточные дозы пероральных ГКС через 3–4 месяца с момента назначения стероидной терапии.

Декомпенсация сахарного диабета 2 типа диагностирована у семи (24,1 %) пациентов, в связи с чем всем больным потребовалась консультация врача-эндокринолога, с целью коррекции дозы сахароснижающих лекарственных средств. Данное осложнение преимущественно появилось у пациентов в период от одного до трех месяцев, от начала приема системных ГКС, при этом в два раза чаще выявлялось у лиц, принимающих высокие и очень высокие суточные дозы пероральных ГКС.

Стероидный остеопороз, как осложнение терапии ГКС, наблюдался у шести (20,7 %) больных АБД, при этом встречался в период от трех до шести месяцев с момента начала приема стероидной терапии.

Обращает внимание, что у пяти (17,2 %) больных диагностированы тромбозы сосудов нижних конечностей, выявленные спустя шесть месяцев лечения системными кортикостероидами.

Также у значительного числа пациентов наблюдались такие осложнения, как кандидоз слизистых оболочек, дислипидемия, гипергликемия, регистрируемые у больных в первые шесть месяцев стероидной терапии. При этом следует отметить, что наиболее часто и в более ранние сроки осложнения возникали у пациентов, принимающих высокие и очень высокие суточные дозы пероральных ГКС (таблица 22).

Таблица 22 – Виды осложнений у больных АД, получающих базисную терапию системными ГКС (n = 42)

№	Осложнения базисной терапии	Пациенты, получающие средние суточные дозы ГКС		Пациенты, получающие высокие и очень высокие суточные дозы ГКС		Всего		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Синдром Иценко – Кушинга	2	6,9	16	55,1	18	62,0	> 0,05
2.	Декомпенсация АД	3	10,3	8	27,6	11	37,9	> 0,05
3.	Эрозивный гастрит	2	6,9	7	24,1	9	31,0	> 0,05
4.	Кандидоз слизистых оболочек	1	3,4	8	27,6	9	31,0	> 0,05
5.	Дислипидемия	2	6,9	6	20,7	8	27,6	> 0,05
6.	Декомпенсация сахарного диабета 2 типа	2	6,9	5	17,2	7	24,1	> 0,05
7.	Гипергликемия	1	3,4	6	20,7	7	24,1	> 0,05
8.	Стероидный остеопороз	2	6,9	4	13,8	6	20,7	> 0,05
9.	Гипернатриемия	1	3,4	5	17,2	6	20,7	> 0,05
10.	Тромбозы	1	3,4	4	13,8	5	17,2	> 0,05
11.	Стероидная катаракта	1	3,4	4	13,8	5	17,2	> 0,05
12.	Остеопения	1	3,4	3	10,3	4	13,8	> 0,05
13.	Миалгия	0	0,0	4	13,8	4	13,8	> 0,05
Всего количество больных АД с осложнениями						29 (69,0 %)		
Примечание. * – Общее количество наблюдений превышает 100,0 %, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека								

При сравнении показателей биохимического анализа крови у больных АД, значение уровня глюкозы, холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП), креатинина было достоверно выше в группе пациентов, получавших стероидную терапию, а также у пациентов данной группы

наблюдалось достоверно значимое снижение уровня клубочковой фильтрации (СКФ) (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у больных АД, получающих и не получающих системные ГКС (n = 70)

№	Показатели биохимического анализа крови	Пациенты, не получающие системные ГКС (n = 28)	Пациенты, получающие системные ГКС (n = 42)	Нормальное значение	P
		медиана (25-й ÷ 75-й квартили)	медиана (25-й ÷ 75-й квартили)		
1.	Глюкоза, ммоль/л	5,11 (4,5 ÷ 4,8)	5,48 (4,9 ÷ 6,3)	3,6–6,2	< 0,03
2.	Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,3 ÷ 4,6)	5,74 (5,0 ÷ 7,1)	2,0–5,2	< 0,005
3.	Триглицериды, ммоль/л	1,16 (0,8 ÷ 1,0)	1,5 (1,1 ÷ 1,8)	0,4–1,7	< 0,02
4.	ХС ЛВП, ммоль/л	2,7 (1,4 ÷ 2,2)	4,79 (3,8 ÷ 4,5)	> 1,0	< 0,01
5.	ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 (2,4 ÷ 3,3)	1,9 (1,3 ÷ 2,6)	< 3,0	> 0,05
6.	Общий билирубин, мкмоль/л	13,2 (11,2 ÷ 12,3)	17,5 (12,6 ÷ 21,5)	2,0–20,0	> 0,05
7.	Креатинин, мкмоль/л	68,2 (58,8 ÷ 66,6)	82 (74,4 ÷ 89,9)	62,0–115,0	< 0,01
8.	СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	87,0 (82,5 ÷ 85,5)	68,5 (60,0 ÷ 86,0)	80,0–120,0	< 0,05

У всех больных АД был рассчитан индекс FRAX. У 11 (15,8 %) больных установлен высокий риск развития остеопоротических переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости. При этом у больных, получавших высокие суточные дозы пероральных ГКС, индекс FRAX был достоверно выше, чем в группе больных, не получавших системные ГКС, а также в группе пациентов получавших средние суточные дозы ГКС (p < 0,03) (рисунок 21).

У двух мужчин исследуемой группы с выявленным стероидным остеопорозом случился перелом проксимального отдела бедренной кости; еще у двух пациентов диагностирован асептический некроз головки бедренной кости; у одной женщины выявлен компрессионный перелом позвоночника.

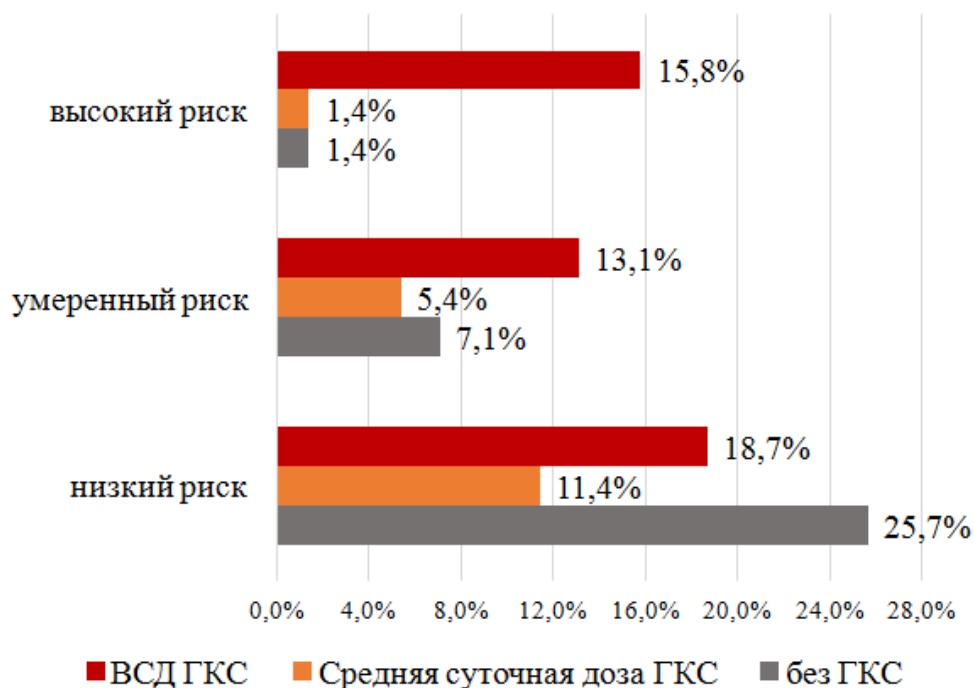


Рисунок 21 – Риск развития остеопоротических переломов (индекс FRAX) у больных АД ($p < 0,03$)

Всем больным АД повторно рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон. Медиана индекса Чарлсон в группе больных АД, не получающих системную ГКС терапию, составила 3 (1 ÷ 4); у пациентов, получающих системные ГКС, медиана была выше и составила 3,5 (2 ÷ 5), что соответствует повышению риска летального исхода до 34,5 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что в группе пациентов, получающих системные ГКС, индекс Чарлсон увеличился на единицу, по сравнению с тем, каким он был у пациентов до дебюта АД и назначения ГКС-терапии, при этом возраст больных в группе, в среднем, увеличился на 6–8 лет. Достоверно выше индекс Чарлсон наблюдался у больных АД, медиана составила 4 (3,5 ÷ 4,0), чем у больных герпетиформным дерматитом Дюринга (Me = 3 (3 ÷ 4) и прочими АД ($p < 0,05$). У больных АД преобладают пациенты с индексом полиморбидности более 3 баллов (23 чел., 32,8 %). В группе больных герпетиформным дерматитом Дюринга преобладали пациенты с индексом

Чарлсон 3 и 4 балла (14 чел., 20,0 %). У больных прочими АБД (буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз) наибольший удельный вес составили больные с индексом Чарлсон более 4 баллов (5 чел., 7,1 %), что может быть обусловлено тем, что данную группу составляли более возрастные пациенты. В соответствии с методикой расчета индекса полиморбидности, с увеличением возраста на одно десятилетие, индекс Чарлсон повышается на 1 балл (таблица 24). Высокие баллы индекса Чарлсон имеют более прогностически неблагоприятное значение и соответствуют уменьшению процента 10-летней выживаемости больных, так, значение индекса Чарлсон, равное 4 баллам, соответствует 46,0 % риску летального исхода в течение ближайших 10 лет.

Таблица 24 – Значение индекса Чарлсон у больных АБД (n = 70)

№	Значение индекса Чарлсон	АП		ГДД		Прочие АБД		Всего		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	0 баллов	2	2,9	1	1,4	3	4,3	6	8,6	> 0,05
2.	1 балл	4	5,7	2	2,9	3	4,3	9	12,9	> 0,05
3.	2 балла	3	4,3	2	2,9	3	4,3	8	11,4	> 0,05
4.	3 балла	8	11,4	5	7,1	1	1,4	14	20,0	> 0,05
5.	4 балла	7	10,0	9	12,9	1	1,4	17	24,3	> 0,05
6.	более 4 баллов	8	11,4	3	4,3	5	7,1	16	22,9	> 0,05

Следует отметить, что у четырех больных АБД наступил летальный исход, при этом причиной смерти в двух случаях стал перелом проксимального отдела бедренной кости; в одном случае летальный исход наступил, вследствие наличия неоперабельной аденокарциномы толстого кишечника; в одном случае пациентка погибла от тромбоэмболии легочной артерии, при этом индекс Чарлсон у данных больных был выше 6, что соответствует более 79,0 % риску летального исхода.

Таким образом, среди 42 (60,0 %) больных АБД, получавших системные ГКС, осложнения диагностированы в 29 (69,0 %) случаях. При этом установлено, что у больных превалирует синдром Иценко – Кушинга (18 чел., 62,0 %), декомпенсированное течение АГ (11 чел., 37,9 %) и сахарного диабета 2 типа

(7 чел., 24,1 %), эрозивный гастрит (9 чел., 31,0 %); у шести (20,7 %) больных выявлен стероидный остеопороз; помимо этого, у больных АБД установлено высокое значение (3,5 балла) индекса полиморбидности Чарлсон, зафиксировано достоверно значимое повышение уровня глюкозы, показателей липидного обмена, креатинина, что свидетельствует о необходимости проведения коррекции симптоматической терапии у больных АБД.

3.4 Качество жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами

Всем пациентам исследуемой группы проведена оценка качества жизни по опросникам SF-36 и ДИКЖ. При этом у каждого второго пациента исследуемой группы показатель физического здоровья был ниже среднего (38 чел, 54,3 %), а показатель психического здоровья был ниже среднего у каждого третьего пациента (27 чел., 38,5 %).

Установлено, что у пациентов, страдающих АП и прочими АБД, показатель физического здоровья был достоверно ниже, чем у пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга ($p < 0,02$), при этом достоверно значимых различий показателя психического здоровья среди пациентов с АБД получено не было, однако значение этого показателя было средним и ниже среднего (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных исследуемой группы (n = 70)

№	Опросник SF-36	АП		ГДД		Прочие АБД		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Показатель физического здоровья								
1.	Низкий	10	14,3	3	7,1	6	8,6	< 0,02
2.	Пониженный	8	11,4	5	12,9	6	8,6	> 0,05
3.	Средний	12	17,1	9	7,1	3	4,3	> 0,05
4.	Повышенный	2	2,9	5	0,0	1	1,4	> 0,05
5.	Высокий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05

Продолжение таблицы 25

№	Опросник SF-36	АП		ГДД		Прочие АБД		Р
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Показатель психического здоровья								
1.	Низкий	1	1,4	0	8,6	0	0,0	> 0,05
2.	Пониженный	14	20,0	6	22,9	6	8,6	> 0,05
3.	Средний	16	22,9	16	0,0	9	12,9	> 0,05
4.	Повышенный	1	1,4	0	0,0	1	1,4	> 0,05
5.	Высокий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	—

Также выявлено значительное влияние кожного процесса на снижение качества жизни больных АБД. Так, 65 (92,9 %) пациентов отметили, что наличие высыпаний на коже, болезненность эрозий, зуд и другие симптомы заболевания существенно влияют на физическую и психическую составляющую их качества жизни (таблица 26).

Таблица 26 – Показатель ДИКЖ у больных исследуемой группы (n = 70)

№	Показатель ДИКЖ	АП		ГДД		Прочие АБД		Р
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	Не оказывает влияния	2	2,9	0	0,0	0	0,0	> 0,05
2.	Оказывает незначительно	2	2,9	1	1,4	0	0,0	> 0,05
3.	Оказывает умеренно	12	17,1	8	11,4	6	8,6	> 0,05
4.	Оказывает сильно	16	22,9	13	18,6	10	14,3	> 0,05

Установлено, что у неработающих пациентов трудоспособного возраста и пациентов, имеющих стойкую утрату трудоспособности, показатель физического здоровья регистрировался достоверно ниже, чем у работающих больных АБД, при этом медиана физического здоровья у данных больных составила 35,5 (19,5 ÷ 50,5); показатель психического здоровья у неработающих пациентов

трудоспособного возраста соответствовал пониженному значению (Me = 42,6 (36,1 ÷ 46,8), однако статистической достоверности выявлено не было (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительный анализ показателей качества жизни, полученных с помощью опросника SF-36 у больных АБД трудоспособного возраста (работающих и неработающих) и инвалидов

№	Качество жизни SF-36	Работающие (n = 21)	Неработающие (n = 9)	Инвалиды (n = 12)	P
		Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	
1.	Физическое здоровье	40,3 (24,6 ÷ 52,3)	39,1 (31,8 ÷ 51,8)	17,3 (12,3 ÷ 29,3)	< 0,02
2.	Психическое здоровье	47,5 (38,5 ÷ 50,7)	37,1 (29,1 ÷ 50,3)	41,1 (35,9 ÷ 45,1)	> 0,05

Медиана показателя физического здоровья у больных АБД, получающих системные ГКС, составила 28,3 (15,6 ÷ 47,1), что соответствует пониженному значению по сравнению с пациентами, не получающими гормональную терапию, у которых медиана находилась в пределах среднего значения и составляла 44,7 (28,4 ÷ 54,1) ($p < 0,01$). Показатель психического здоровья у больных обеих групп практически не отличался и находился в пределах среднего значения (таблица 28).

Таблица 28 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД в зависимости от проводимой базисной терапии (n = 70)

№	Качество жизни SF-36	Пациенты, не получающие ГКС (n = 28)	Пациенты, получающие ГКС (n = 42)	P
		Me (МКИ)	Me (МКИ)	
1.	Физическое здоровье	44,7 (28,4 ÷ 54,1)	28,3 (15,6 ÷ 47,1)	< 0,01
2.	Психическое здоровье	44,9 (37,8 ÷ 51,4)	43,3 (35,5 ÷ 49,0)	> 0,05

Также были рассчитаны показатели качества жизни, полученные с

помощью опросника SF-36, у больных, в зависимости от значения индекса полиморбидности Чарлсон. При этом установлено, что достоверно значимые более низкие показатели физического здоровья были у больных АБД, имеющих индекс Чарлсон более 4, по сравнению с пациентами, страдающими АБД, с индексом полиморбидности равным или ниже 3 ($p < 0,01$), при этом показатели психического здоровья находились на одном уровне (таблица 29).

Таблица 29 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД в зависимости от значения индекса полиморбидности Чарлсон (n = 70)

№	Качество жизни SF-36	Индекс Чарлсон ≤ 3 (n = 37)	Индекс Чарлсон ≥ 4 (n = 33)	P
		Me (МКИ)	Me (МКИ)	
1.	Физическое здоровье	44,7 (28,4 ÷ 54,1)	28,3 (15,6 ÷ 47,1)	< 0,001
2.	Психическое здоровье	44,9 (37,8 ÷ 51,4)	43,3 (35,5 ÷ 49,0)	> 0,05

При сравнении показателей качества жизни в группе пациентов, получающих ГКС, установлено достоверно значимое снижение значения медианы показателя физического здоровья в зависимости от длительности приема гормональной терапии ($p < 0,04$); достоверно значимых различий показателя психического здоровья у данных больных не наблюдалось, однако значение показателя было ниже среднего (таблица 30).

Таблица 30 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД, получающих системные ГКС в зависимости от длительности приема гормональной терапии (n = 42)

№	Качество жизни SF-36	ГКС-терапия 1–3 месяца	ГКС-терапия 3–6 месяцев	ГКС-терапия 6–12 месяцев	ГКС-терапия более 1 года	P
		Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	
1.	Физическое здоровье	33,4 (17,3 ÷ 47,5)	26,1 (17,8 ÷ 47,1)	27,7 (39,8 ÷ 45,6)	23,3 (12,1 ÷ 37,2)	< 0,04

2.	Психическое здоровье	44,8 (37,7 ÷ 47,2)	34,6 (28,5 ÷ 37,6)	38,9 (38,5 ÷ 44,1)	40,7 (35,1 ÷ 49,7)	> 0,05
----	-------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	--------

Таким образом, при оценке качества жизни больных АБД достоверно установлено снижение показателя физического здоровья у инвалидов и неработающих больных трудоспособного возраста ($Me = 17,3$ ($12,3 \div 29,3$) и $Me = 39,1$ ($31,8 \div 51,8$) соответственно), у больных, получающих системные ГКС ($Me = 28,3$ ($15,6 \div 47,1$), у больных с индексом полиморбидности Чарлсон больше 4 ($Me = 28,3$ ($15,6 \div 47,1$), а также установлено снижение показателя физического здоровья, в зависимости от длительности приема гормональной терапии ($p < 0,04$), что свидетельствует о необходимости совершенствования диспансерного наблюдения, повышения внимания к данной группе больных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ФЗ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 (часть 5, статья 46) под диспансерным наблюдением понимают «...проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц, проводимое в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти...» (Российская газета. 23.11.2011, № 5639).

Также в соответствии с ФЗ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011г. (глава 9, статья 70) «...лечащий врач организует своевременное квалифицированное обследование и лечение пациента, предоставляет информацию о состоянии его здоровья, по требованию пациента или его законного представителя приглашает для консультаций врачей-специалистов, при необходимости созывает консилиум врачей...» (Российская газета. 23.11.2011, № 5639).

Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение больных АБД осуществляется врачом-дерматовенерологом. Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-дерматовенерологом амбулаторно, либо в условиях дневного стационара. При наличии медицинских показаний больной АБД направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь в стационарных условиях.

При постановке диагноза акантолитическая пузырьчатка, герпетиформный дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид Левера, приобретенный буллезный эпидермолиз врач-дерматовенеролог назначает базисную терапию, согласно федеральным стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям Минздрава России.

Также одним из последних направлений, способствующих повышению эффективности лечения и снижению смертности, является учет полиморбидной патологии, что позволяет персонифицировать тактику ведения больных [158, 247].

Согласно докладу Кубанова А. А. на XVII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (2017 г.), распространенность АП в РФ составляет 5,5 на 100 тыс. населения, при этом распространенность данного АБД в УрФО составляет 4,3 на 100 тыс. населения. Несмотря на невысокую распространенность АБД, смертность, по данным отечественных и зарубежных исследователей, достигает 30,0 %, что обусловлено как тяжестью самого заболевания, так и развитием осложнений в процессе лечения [1, 163], в связи с чем, больные АБД должны находиться на диспансерном учете врача-дерматовенеролога на протяжении всей жизни [1, 8].

Так, по данным Y. B. Lee et al. (2018), выявлена более высокая распространенность вульгарной и листовидной акантолитической пузырьчатки у лиц с метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, при этом авторы отмечают, что смертность у таких больных выше, по сравнению со смертностью в популяции у лиц такого же возраста.

Кроме этого, зарубежные авторы отмечают, что в связи с увеличением ассоциации акантолитической пузырьчатки с инфекционными заболеваниями кожных покровов, патологией костно-мышечной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, возрастает стоимость лечения таких пациентов в круглосуточном стационаре на несколько тысяч долларов [69].

Y. Lee Henaff et al. (2018) в своем исследовании отмечают важность наблюдения за больными акантолитической пузырьчаткой, так как пациенты полагаются на медицинских работников, в надежде получить полноценное лечение и наблюдение, а при невнимательном отношении и нерегулярном обследовании могут отказаться от лечения, что приводит к ухудшению кожного процесса.

Целью исследования стала разработка научно-обоснованных рекомендаций, направленных на оптимизацию диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами, на основании определения распространенности, клинического и прогностического значения полиморбидной патологии и осложнений базисной терапии у больных буллезными дерматозами. Задачи исследования включали оценку социально-эпидемиологических, клинических характеристик пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами; установление частоты и структуры полиморбидной патологии у больных буллезными дерматозами; определение частоты и характера осложнений медикаментозной терапии у больных буллезными дерматозами; оценку качества жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами.

Исследование проводилось в несколько этапов. *На первом этапе* определены современные социально-эпидемиологические и клинические характеристики пациентов с АБД. Так, установлен высокий удельный вес больных молодого трудоспособного возраста (30 чел., 42,9 %), что подтверждает данные отечественных и зарубежных ученых, отмечающих в последнее десятилетие «омоложение» АБД [17, 110, 207]. Также в исследование выявлены больные трудоспособного возраста, не имеющие инвалидности, но не работающие в связи с имеющимся кожным заболеванием, что свидетельствует о дефектах при прохождении МСЭ больных данной категории. К. Neelan et al. (2015 г.) отмечают, что 48,9 % пациентов с аутоиммунным буллезным дерматозом не работают, при этом более половины из них в связи с наличием кожного процесса, который снижает качество жизни и работоспособность больных. В отечественной литературе этот вопрос освещен недостаточно.

Среди обследованных больных АБД, преобладали пациенты с акантолитической пузырчаткой, которые составили 45,7 % больных исследуемой группы, менее распространенными были буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга, приобретенный буллезный эпидермолиз. Полученные данные, несколько отличаются от результатов исследований, проведенных зарубежными учеными. Так, по данным F. Hubnera et al. (2016 г.), в Германии за 2014 г.

наиболее распространенным аутоиммунным буллезным заболеванием явился буллезный пемфигоид (распространенность 25,9 на 100 000 населения), распространенность акантолитической пузырчатки была практически в три раза меньше и составила 9,4 на 100 000 населения, а также наблюдались единичные случаи приобретенного буллезного эпидермолиза.

По данным A. B. Serwin et al. (2018 г.), проводившим эпидемиологическое исследование в Польше, распространенность акантолитической пузырчатки составляла 3,67 на 1 000 000 населения, соотношение между женщинами и мужчинами было 2,8. При этом авторы также отмечают, что наиболее часто наблюдалась вульгарная форма акантолитической пузырчатки, диагностированная у 66,7 % больных. Результаты проведенного исследования не противоречат зарубежным данным. Так, в исследовании преобладали больные с вульгарной формой акантолитической пузырчатки (72 % пациентов), однако соотношение женщин и мужчин было практически одинаковым и составляло 1 : 1,1.

M. Sar-Pomian et al. (2018 г.) приводят данные о корреляции степени тяжести акантолитической пузырчатки с поражением волосистой части головы, отмечая что высыпания на коже головы встречались у 13,8 % больных. В проведенном исследовании поражение волосистой части наблюдалось у 16,0 % больных себорейной и листовидной формой пузырчатки, при этом у 40,0 % пациентов была средняя степень тяжести, а у 20,0 % диагностирована тяжелая степень тяжести.

По данным зарубежных и отечественных ученых, более чем у 50 % больных АП наблюдается поражение слизистых оболочек; наиболее часто пузыри появляются на слизистой оболочке ротовой полости. Высыпания на слизистых оболочках конъюнктивы, носа, глотки, пищевода, гениталий часто остаются недиагностируемыми или же не расцениваются как проявления основного заболевания [35, 73]. E. Altun et al. (2018 г.) приводят результаты исследования, согласно которым, у 63,3 % пациентов высыпания локализовались на слизистой ротовой полости, у 16,3 % поражены только кожные покровы, у 20,4 % пузыри наблюдались на коже и слизистой ротовой полости. Так, в проведенном

исследовании у 20 (62,5 %) больных вульгарной формой АП установлено поражение слизистых оболочек, при этом у 13 (40,6 %) больных высыпания также локализовались и на других слизистых оболочках, вовлечение только кожных покровов диагностировано у 21,8 % пациентов, а сочетание наличия высыпаний на коже и слизистых оболочках встречалось в 15,7 случаев.

M. McFarlane et al. (2018 г.) приводят данные о вовлечении в патологический процесс слизистой пищевода, встречающееся в 5,4 % случаев при вульгарной форме акантолитической пузырчатки. Авторы описывают 54-летнюю женщину с 10-летним анамнезом заболевания, у которой в стадии ремиссии появились дисфагия и одинофагия. При проведении ЭГДС наблюдались эрозии на слизистой пищевода, диагноз акантолитическая пузырчатка подтвержден гистологическим исследованием. Результаты проведенного исследования не противоречат зарубежным данным. Так, эрозии на слизистой оболочке пищевода, обнаруженные при проведении ЭГДС, встречались у 6,5 % больных вульгарной формой акантолитической пузырчатки.

Зарубежные авторы отмечают важность проведения дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов с целью своевременного начала медикаментозной терапии. Так, E. Austin et al. (2018 г.) приводят описание пациентки с листовидной пузырчаткой, которая в течение длительного времени наблюдалась и получала лечение по поводу псориаза, при этом диагноз акантолитической пузырчатки подтвержден гистологическим исследованием. По результатам проведенного исследования, лишь 20,8 % пациентам, обратившимся к врачу-дерматовенерологу, диагностирован аутоиммунный буллезный дерматоз, при этом 16,7 % больных проводилось лечение по поводу экземы, 20,8 % – токсидермии, 10,4 % – пиодермии.

На втором этапе проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт и историй болезни больных АБД, с целью выявления сопутствующей патологии внутренних органов до дебюта АБД и назначения базисной иммуносупрессивной терапии.

Врачи и ученые во всем мире в последнее десятилетие сообщают о влиянии

полиморбидной патологии на клиническое течение заболевания, качество жизни, эффективность лечения основного заболевания и его прогноз, отмечая, что чем больше сопутствующих заболеваний у пациента, тем хуже качество жизни больного и выше риск летального исхода [178, 221]. Наряду с этим, с увеличением количества полиморбидных заболеваний увеличиваются медицинские затраты, связанные, в первую очередь, с высоким показателем госпитализации данных пациентов. Так, частота госпитализации больных буллезным пемфигоидом за 10-летний период в США увеличилась с 25,8 случаев до 32,6 случаев в год. Также авторы отмечают, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у больных буллезным пемфигоидом были сердечно-сосудистые, инфекционные и аутоиммунные заболевания, при этом смертность у этих пациентов была значительно выше, чем у больных такого же возраста, но не имеющих АБД [79, 142].

Также у больных АБД была обнаружена высокая полиморбидность с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, что, в том числе, обусловлено медикаментозной терапией основного заболевания длительным приемом пероральных ГКС [88, 95, 141].

По результатам проведенного исследования, у 81,4 % больных, получавших системные глюкокортикостероиды, зафиксирована полиморбидная патология, при этом у 48,6 % пациентов установлено более двух сопутствующих заболеваний.

Зарубежные ученые оценивали риск развития фибрилляции предсердия у пациентов с вульгарной пузырчаткой. Авторы отмечают, что смертность среди больных с акантолитической пузырчаткой и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как ишемическая болезнь сердца и аритмия, выше, чем в популяции. Ученые сообщают о высоком риске развития аритмии предсердий у пациентов с акантолитической пузырчаткой, при этом риск повышается у больных, принимающих высокие дозы глюкокортикостероидов [106, 183]. Так, в исследовании выявлена высокая распространенность АГ; данное заболевание имели 37 (52,8 %) больных АБД, также у 11 (29,7 %) из них диагностирована стабильная стенокардия, ХСН, что соответствует данным, полученным в

зарубежных исследованиях.

По результатам исследования M. V. Ambiel et al. в 2014 г., оценивавших ассоциацию метаболического синдрома и акантолитической пузырчатки, установлено, что распространенность метаболического синдрома у пациентов с АП, получающих стероидную терапию, превышает общие популяционные данные в два раза.

Нарушения углеводного обмена выявлены у восьми больных АБД, аутоиммунный тиреоидит установлен у четырех пациентов, что несколько ниже распространенности эндокринопатии у пациентов с АБД, полученных в других исследованиях [171, 194]. Так, по данным K. Kridin et al. (2018 г.), частота аутоиммунного тиреоидита Хашимото среди больных аутоиммунными буллезными дерматозами составляет 12,9 %, при этом авторы отмечают, что данным заболеванием щитовидной железы страдают только мужчины с АБД. В проведенном исследовании, аутоиммунный тиреоидит диагностирован только у четырех женщин с АБД.

Также в исследовании наблюдалась высокая распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта (29 чел., 41,4 %). При этом у 65,5 % больных диагностирован хронический гастрит, у 37,9 % – хронический панкреатит, в 31,05 случаев – хронический холецистит. Полученные в исследовании результаты, несколько превышают популяционные показатели, представленные как в отечественной, так и зарубежной литературе [21, 232].

В результате проведенного исследования, остеопороз диагностирован у 11,4 % больных АБД. Однако по данным Uçmak D. et al. (2013 г.), частота встречаемости остеопороза у больных акантолитической пузырчаткой выше, чем в проведенном исследовании и составляет 32,5 %. При этом авторы отмечают высокий удельный вес больных АП с остеопенией, выявленной при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии также у 32,5 % пациентов. В проведенном исследовании остеопения диагностирована только у 3 больных акантолитической пузырчаткой.

Большинство зарубежных исследований сводится к подсчету количества

сопутствующих заболеваний у больных АБД без оценки индекса полиморбидности и учета тяжести диагностированного ими полиморбидного заболевания [93]. Индекс Чарлсон является «золотым стандартом» в исследованиях различного типа для оценки полиморбидности, с его помощью можно спрогнозировать заболеваемость, смертность, количество госпитализаций, расходы на лечение [247].

Исследование позволило оценить частоту и структуру полиморбидной патологии у больных АБД, что в дальнейшем позволит персонифицировать тактику ведения пациентов. В ходе исследования был рассчитан индекс Чарлсон у больных АБД, медиана составила 2,5; данный уровень индекса Чарлсон свидетельствует о высоком риске летального исхода (16,5 %) в течение 10 лет.

На третьем этапе, в ходе клинико-инструментального обследования больных АБД, были диагностированы и проанализированы осложнения медикаментозной терапии.

В клинической практике до сих пор системные ГКС остаются главной патогенетической терапией больных АБД, при этом назначаемое лечение может привести к развитию осложнений от легкой степени тяжести до ургентных, требующих экстренной медицинской помощи. Зарубежные ученые отмечают зависимость частоты возникновения осложнений от длительности приема и суточной дозы пероральных ГКС [148, 259]. Так, по данным когортных исследований, у 85,1 % больных, получающих системные ГКС, диагностирована неконтролируемая артериальная гипертензия, у 47,0 % пациентов выявлен сахарный диабет, у 41,3 % – ожирение, гиперлипидемия [80, 127, 240, 266].

В исследовании первое ранговое место среди осложнений системной ГКС-терапии занимает синдром Иценко – Кушинга, отсутствие коррекции АД наблюдалось у 11 (37,9 %) больных, получающих стероидную терапию. Также изучались показатели липидного спектра, при этом установлено повышение показателей ЛНП, ХС и ТГ и уменьшение уровня ЛВП у больных, принимающих пероральные ГКС.

В ходе обследования пациентов было выявлено, что, помимо высокой

встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, у больных АБД выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта, стероидный остеопороз (6 чел., 20,7 %). В зарубежных исследованиях частота встречаемости стероидного остеопороза достигает 30,0 % – 40,0 %, при этом авторы отмечают высокий удельный вес пациентов с остеопоротическими переломами [68, 96, 132].

Зарубежные ученые отмечают высокий уровень инфекционных осложнений у пациентов, длительно принимающих системные ГКС. Так, L. J. Li et al. (2017 г.) отмечают, что у 61,3 % пациентов, получающих ГКС, наблюдалась бактериальная инфекция, при этом 47,4 % приходится на инфекционные осложнения дыхательной системы, а развивающаяся лимфопения и респираторная недостаточность являются прогностически неблагоприятным фактором летального исхода.

Ряд авторов отмечают высокую распространенность тромбозов у пациентов, принимающих ГКС, при этом в структуре венозной тромбоэмболии в 61,2 % встречался тромбоз глубоких вен, у 38,8 % диагностирована легочная эмболия [87, 180]. В проведенном исследовании тромбы в сосудах нижних конечностях диагностированы у пяти (17,2 %) больных АБД, а у одной пациентки, несмотря на проводимую профилактическую терапию, наступил летальный исход вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

В исследовании летальный исход наступил у четырех пациентов с АБД, трое из которых умерли вследствие осложнений гормональной терапии.

На четвертом этапе проведена оценка качества жизни больных АБД.

Качество жизни является интегральным показателем, который оценивается самим пациентом. По данным M. A. Penha et al. (2015 г.), наибольшими факторами, оказывающими влияние на качество жизни пациентов, являются выраженные клинические симптомы, длительность заболевания и осложнения, возникающие в процессе лечения.

Так, E. Q. Wang et al. в 2018 г. оценивали влияние аутоиммунного буллезного дерматоза на производительность труда пациентов. Согласно результатам которого, было установлено значительное влияние кожного процесса

на работоспособность у каждого третьего больного.

В результате исследования выявлено, что АБД являются существенным фактором риска снижения качества жизни, при этом показано, что в наибольшей степени страдает физическая составляющая здоровья у пациентов, принимающих системные ГКС, а также качество жизни значительно снижено у пациентов с высоким индексом полиморбидности Чарлсон.

В проведенном исследовании у 72,5 % пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами, после консультации смежных специалистов, наблюдалось улучшение течения соматической патологии. Так, среди 11 больных с осложнением глюкокортикостероидной терапии в виде отсутствия коррекции артериального давления, после наблюдения у врача-кардиолога течение артериальной гипертензии удалось стабилизировать, при этом 54,5 % пациентов нуждались в смене антигипертензивных препаратов. Среди больных АБД с осложнениями базисной терапии, в виде декомпенсации сахарного диабета 2 типа и гипергликемии, в 48,2 % случаев потребовалась консультация врача-эндокринолога с целью коррекции симптоматической терапии. При дальнейшем диспансерном наблюдении данных больных, повторная консультация врача-эндокринолога проводилась 1 раз в год, при этом декомпенсации сахарного диабета, повышения уровня гликозилированного гемоглобина у больных не наблюдалось.

Среди больных, получающих глюкокортикостероидную терапию, с осложнениями со стороны костно-мышечной системы, в виде стероидного остеопороза и остеопении, 54,5 % пациентов, после консультации врача-ревматолога, проведено лечение бисфосфонатами, 45,5 % получали препараты кальция и витамин Д₃.

По результатам исследования, взяты под диспансерное наблюдение 64 (91,4 %) больных АБД, из них 9 (12,8 %) направлены на медико-социальную экспертизу, при этом трём из них установлена стойкая утрата трудоспособности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди обследованных пациентов, у 40,6 % больных акантолитической пузырчаткой наблюдалось поражение слизистых оболочек, не расцененное как симптом кожного заболевания; аутоиммунный буллезный дерматоз диагностирован у 42,8 % больных трудоспособного возраста, из них 60,0 % – мужчины; при этом 12,8 % больных трудоспособного возраста, с не установленной стойкой утратой трудоспособности, не работали в связи с имеющимся кожным заболеванием.

2. При анализе первичной медицинской документации пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами, до возникновения кожного заболевания полиморбидная патология зарегистрирована у 81,4 % больных, при этом у 48,6 % пациентов выявлено два и более сопутствующих заболевания; среди полиморбидной патологии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами наиболее часто наблюдались артериальная гипертензия (52,8 % больных), заболевания желудочно-кишечного тракта (41,4 % пациентов), сахарный диабет 2 типа и остеопороз (11,4 % больных), также у больных установлено высокое значение индекса полиморбидности Чарлсон (2,5), что соответствует 16,5 % риску летального исхода за 10-летний период.

3. У 69,0 % пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами, получающих системные глюкокортикостероиды, диагностированы осложнения стероидной терапии, при этом синдром Иценко – Кушинга наблюдался у 30,4 % пациентов, отсутствие коррекции артериальной гипертензии – у 37,9 % больных, декомпенсация сахарного диабета 2 типа – у 24,1 % лиц, стероидный остеопороз – у 20,7 % больных; у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды, установлено повышение индекса полиморбидности Чарлсон до 3,5 баллов, а также зафиксировано повышение уровня глюкозы, показателей липидного обмена, креатинина; летальный исход зафиксирован у 9,5 % больных, получающих стероидную терапию.

4. Влияние симптомов аутоиммунного буллезного дерматоза на снижение качества жизни выявлено у 92,9 % больных, при этом у 54,3 % пациентов показатель физического здоровья был ниже среднего значения, среди них преобладали неработающие больные, инвалиды, пациенты с индексом Чарлсон более 4 баллов, больные, получающие стероидную терапию; также наблюдалось снижение показателя физического здоровья в зависимости от длительности приема стероидной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу-дерматовенерологу, при назначении системной глюкокортикостероидной терапии пациентам с аутоиммунными буллезными дерматозами, рекомендуется направлять больных на дополнительное лабораторное и инструментальное обследование, консультации смежных специалистов (терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, ревматолога и других специалистов), в соответствие с имеющейся у них полиморбидной патологией, а также с целью профилактики возможных осложнений базисной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами.

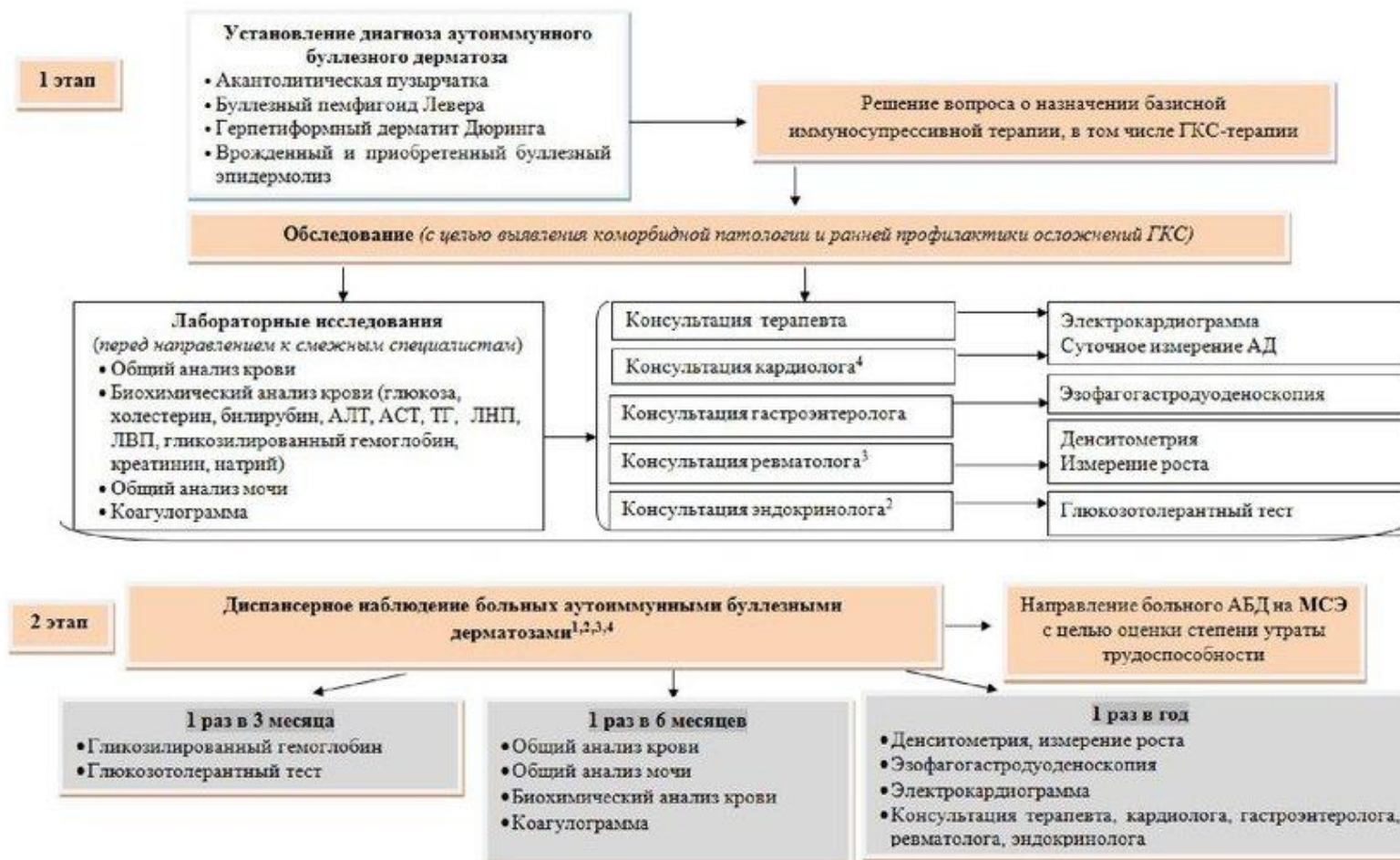
2. При назначении базисной терапии больным аутоиммунными буллезными дерматозами, в связи с наличием полиморбидной патологии и возможным развитием осложнений медикаментозного лечения, в комплекс лабораторного обследования рекомендуется включить оценку общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, определением СОЭ, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, с определением уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, липидного спектра, печеночных трансаминаз, креатинина, а также коагулограмму.

3. Для профилактики декомпенсации соматической патологии и осложнений медикаментозного лечения у больных аутоиммунными буллезными дерматозами к дополнительному инструментальному обследованию, при назначении базисной терапии, целесообразно включить проведение электрокардиограммы, эзофагогастродуоденоскопии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которые назначаются и интерпретируются на консультативном приеме смежных специалистов (терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, ревматолога, по показаниям и других специалистов).

4. В период диспансерного наблюдения врачу-дерматовенерологу рекомендуется своевременно направлять больного аутоиммунным буллезным

дерматозом на медико-социальную экспертизу, с целью определения степени утраты трудоспособности, в связи с наличием полиморбидной патологии и осложнениями медикаментозного лечения, приводящими к значительному снижению качества жизни больных.

5. С целью повышения качества диспансерного наблюдения врачам-дерматовенерологам рекомендуется использовать алгоритм диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами, определяющий этапы и преемственность в работе врачей-дерматовенерологов и смежных специалистов (рисунок 22).



1 Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пузырчаткой, герпетиформным дерматитом Дюринга, буллезным пемфигоидом, 2015 г. 2 Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2017 г. 3 Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение ГКС остеопороза», 2013 г. 4 Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2016 г.

Рисунок 22 – Алгоритм диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБД	аутоиммунные буллезные дерматозы
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКС	ассоциированные клинические состояния
АП	акантолитическая пузырьчатка
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ДИКЖ	Дерматологический индекс качества жизни
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МКИ	межквартильный интервал
НПВС	нестероидный противовоспалительные средства
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПИФ	реакция прямой иммунофлюоресценции
ПОМ	поражение органов мишеней
РОДВК	Российское общество дерматовенерологов и косметологов
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТГ	триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	холестерин
ХС ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность

ЭГДС эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булгакова, А. И. Распространенность, этиология и клинические проявления пузырчатки / А. И. Булгакова, З. Р. Хисматулина, Г. Ф. Габидуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Том 11, № 6 (66). – С. 86–90.
2. Вегетирующая пузырчатка, имитирующая рак кожи / В. Т. Базаев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 146–150.
3. Вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус при аутоиммунной пузырчатке: действительно ли их роль случайна? Предварительное сообщение / Н. В. Махнева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44, № 1. – С. 13–17.
4. Врожденный буллезный эпидермолиз / С. Г. Лыкова [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 4. – С. 54–60.
5. Давиденко, Е. Б. Прогнозирование характера течения аутоиммунной пузырчатки с применением клинических и иммуногистохимических методов исследования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Давиденко Елена Борисовна. – Москва, 2013. – С. 23.
6. Давиденко, Е. Б. Триггерные факторы и аутоиммунная пузырчатка / Е. Б. Давиденко, Н. В. Махнева // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 6. – С. 16–22.
7. Дерматовенерология. Национальное руководство / под редакцией Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 1024.
8. Жучков, М. В. Правовые и организационно-методические аспекты диспансерного наблюдения за пациентами с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки / М. В. Жучков, М. А. Тарасова, Д. Б. Сонин // Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). – 2017. – № 1. – С. 33–35.
9. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ: руководство / под ред. проф. Е. В. Боровского, проф. Н. Ф. Машкиллейсона. – М. : МЕДпресс,

2001. – С. 177–194.

10. Завадский, В. Н. К вопросу диагностики и лечения себорейной пузырчатки / В. Н. Завадский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 1. – С. 18–21.

11. Карзанов, О. В. Истинная пузырчатка: патогенез, диагностика, лечение / О. В. Карзанов // Доктор.ру. – 2008. – Том 39, № 2. – С. 58–61.

12. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М. : УП ПРИНТ, 2017. – С. 112.

13. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 40–54.

14. Клинические рекомендации: Артериальная гипертония у взрослых [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа : <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>, свободный. (Дата обращения: 03.02.2018 г.).

15. Клинические рекомендации: Дерматит герпетиформный [Электронный ресурс]. – 2016. – URL : <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/841>, свободный.

16. Клинические рекомендации: Пемфигоид буллезный [Электронный ресурс]. – 2016. – URL : <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/696>, свободный. (Дата обращения: 03.02.2018 г.).

17. Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте / Э. Г. Бахмутова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 19. – С. 1187–1190.

18. Кубанов, А. А. Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки / А. А. Кубанов, Т. В. Абрамова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 19–27.

19. Кубанова, А. А. Поиск мишеней для таргетной терапии

аутоиммунных заболеваний в дерматологии / А. А. Кубанова, А. Э. Карамова, А. А. Кубанов // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 159–164.

20. Левченко, О. А. Наблюдение отдалённых результатов лечения ранних стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у больных тяжёлыми дерматозами / О. А. Левченко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 86–89.

21. Лежнева, И. Ю. Распространенность и факторы риска хронического гастрита // И. Ю. Лежнева, Н. М. Балабина // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 31–33.

22. Лесняк, О. М. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше: клинические рекомендации / О. М. Лесняк, И. А. Баранова, Н. В. Торопцова. – Ярославль : Литера, 2013. – С. 27.

23. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски – Грина: плюсы и минусы универсального теста. Работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 63–65.

24. Луницына, Ю. В. Роль врача-стоматолога в ранней диагностике истинной пузырчатки / Ю. В. Луницына // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 3. – С. 22–23.

25. Лыкова, С. Г. Истинная акантолитическая пузырчатка: патогенетические механизмы и особенности кортикостероидной терапии / С. Г. Лыкова, Т. Б. Решетникова, А. В. Спицына // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2001. – № 1. – С. 9–13.

26. Макарова, Я. Ю. Оценка роли иммунного статуса на развитие осложнений кортикостероидной терапии истинной акантолитической пузырчатки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Макарова Янина Юрьевна. – Новосибирск, 2004. – С. 28.

27. Марченкова, Л. А. Патогенез и тактика лечения глюкокортикоидного остеопороза: роль альфакальцидола / Л. Ф. Марченкова // Фарматека. – 2016. –

№ 7. – С. 80–85.

28. Махнева, Н. В. Клинико-иммунологические особенности аутоиммунной пузырчатки в стадии клинической ремиссии / Н. В. Махнева, Е. Б. Давиденко, Л. В. Белецкая // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 4. – С. 105–108.

29. Махнева, Н. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты в ранней диагностике и лечении аутоиммунных буллезных дерматозов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Махнева Наталья Викторовна. – Москва, 2009. – С. 53.

30. Махнева, Н. В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки / Н. В. Махнева, Е. Б. Давиденко, Л. В. Белецкая // *Альманах клинической медицины*. – 2014. – № 34. – С. 9–14.

31. Надаль-Гинард, К. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня / К. Надаль-Гинард // *Новая медицина тысячелетия*. – 2012. – № 6. – С. 22–24.

32. Насонов, Е. Л. Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза: новый взгляд на "старую" проблему / Е. Л. Насонов // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – № 2. – С. 907–913.

33. Новик, А. А. Исследование качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко – М. : Гэотар-Мед, 2004. – С. 12–13.

34. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 29.11.2011 г. № 323-ФЗ // *Российская газета*. – 2011. – № 5639 (23.11.2011).

35. Обыкновенная пузырчатка: особенности терапии в полости рта / В. В. Чеботарев [и др.] // *V Медицинский вестник северного Кавказа*. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 215–217.

36. Ошибки в диагностике вульгарной пузырчатки / И. В. Хамаганова [и др.] // *Проблемы современной науки и образования*. – 2016. – Т. 8, № 50. – С. 149–151.

37. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
38. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая / В. В. Чикин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 109–118.
39. Разработка и применение поликомпонентной адгезивной мази для лечения эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с обыкновенной пузырчаткой / С. В. Сирак [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 15–22.
40. Решетникова, Т. Б. Роль иммунопатологических процессов в генезе истинной акантолитической пузырчатки и методы их коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Решетникова Татьяна Борисовна. – Новосибирск, 2005. – С. 34.
41. Самцов, А. В. Буллезные дерматозы : монография / А. В. Самцов. – СПб. : ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. – С. 144.
42. Совершенствование диагностики вульгарной пузырчатки / Э. А. Баткаев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 5. – С. 49–51.
43. Суздальцева, И. В. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации при истинной пузырчатке, оптимизация ее терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Суздальцева Инга Вячеславовна. – Москва, 2009. – С. 28.
44. Теплюк, Н. П. Совершенствование глюкокортикоидной терапии истинной акантолитической пузырчатки с учетом оценки функционального состояния системы гипофиз-надпочечники и цитокинового профиля : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Теплюк Наталия Павловна. – Москва, 2011. – С. 40.
45. Торсуев, Н. А. Буллезные дерматозы / Н. А. Торсуев, Н. Д. Шеклаков, В. Н. Романенко. – М. : Медицина, 1979. – С. 296.

46. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
47. Черныш, Е. С. Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Черныш Екатерина Сергеевна. – Москва, 2016. – С. 24.
48. Чистякова, И. А. Вульгарная пузырчатка, спровоцированная ятрогенными факторами / И. А. Чистякова, Р. Д. Мугадова, Ю. Г. Дворовая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 2. – С. 86–87.
49. Ширинский, В. С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 1. – С. 7–12.
50. Эрдес, Ш. Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите / Ш. Эрдес, К. Ж. Эрдес / Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С. 47–52.
51. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / L. Buckley [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2017. – Vol. 69, №8. – P. 1095–1110.
52. A 6-year treatment experience for pemphigus: retrospective study of 69 Chinese patients / Y. X. Bai [et al.] // Dermatol Ther. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 84–87.
53. A case of bleeding duodenal ulcer with pemphigus vulgaris during steroid therapy / K. Niho [et al.] // Clin J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 223–227.
54. A case of retroperitoneal Castleman's disease with paraneoplastic pemphigus / Z. Zhang [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2016. – Vol. 41, № 5. – P. 548–552.
55. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson [et al.] // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
56. A Study on Oral Mucosal Lesions in 3500 Patients with Dermatological

Diseases in South India / R. S. Arvind Babu [et al.] // *Ann Med Health Sci Res.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 84–93.

57. Adachi, J. D. Corticosteroid-induced osteoporosis / J. D. Adachi // *Int J Fertil Womens Med.* – 2001. – Vol. 46, № 4. – P. 190–205.

58. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy / M. C. Coelho [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173, № 4. – P. 11–21.

59. Alavi, C. Prevalence of hyperglycemia, caused by application of the steroids at patients with pemphigus vulgaris / C. Alavi, S. Basu, D. Torigian // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – № 4. – P. 1061.

60. Al-Janabi, A. Pemphigus vulgaris: a rare cause of dysphagia [Электронный ресурс] / A. Al-Janabi, S. Greenfield // *BMJ Case Rep.* – 2015. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620203/>, свободный. (Дата обращения: 21.02.2017 г.).

61. Ambiel, M. V. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients / M. V. Ambiel, A. M. Roselino // *An Bras Dermatol.* – 2014. – Vol. 89, № 5. – P. 752–756.

62. Amiche, M. A. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials / Amiche, M. A., J. M. Albaum // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27, № 5. – P. 1709–1718.

63. An uncommon ocular manifestation of pemphigus vulgaris: conjunctival mass / H. A. Uludag [et al.] // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2013. – Vol. 21, № 5. – P. 400–402.

64. Antiga, E. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis / E. Antiga, M. Caproni // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2015. – Vol. 13, № 8. – P. 257–265.

65. Appearance of antidesmocollin 1 autoantibodies leading to a vegetative lesion in a patient with pemphigus vulgaris [Электронный ресурс] / Y. Yamaguchi [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.15834>, свободный. (Дата обращения: 21.02.2017 г.).

66. Assessment of the Prevalence and Risk Factors Associated With Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus in Pemphigus Vulgaris Patients / A. Darjani [et al.] // *Acta Med Iran.* – 2017. – Vol. 55, № 6. – P. 375–380.

67. Assessment of quality of life in patients with chronic oral mucosal diseases: a questionnaire-based study / B. Rajan [et al.] // *Perm J.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 123–127.

68. Association of pemphigus and systemic corticosteroid use with comorbid health disorders: A case-control study [Электронный ресурс] / D. Y. Hsu [et al.] // *Dermatol Online J.* – 2017. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+of+pemphigus+and+systemic+corticosteroid+use+with+comorbid+health+disorders> %3A+A+case-control+study, свободный. (Дата обращения: 30.05.2016 г.).

69. Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide Inpatient Sample / Z. Ren [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32, № 10. – P. 1768–1776.

70. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects / E. Cozzani [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 438–445.

71. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases / S. Vassileva, K. Drenovska, K. Manuelyan // *Clin Dermatol.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 364–375.

72. Autoimmune Blistering Diseases in the Elderly: Clinical Presentations and Management / M. Kim, L. Borradori, D. F. Murrell // *Drugs Aging.* – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 711–723.

73. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica / K. C. Broussard [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 205–213.

74. Autoimmune bullous diseases. The spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature / L. Sagi [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 10, №9. – P. 527–535.

75. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree

relatives / Y. A. Leshem [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2011. – Vol. 50, № 7. – P. 827–831.

76. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management / K. T. Amber [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 54, № 1. – P. 26–51.

77. Autoimmune bullous disease and Hashimoto's disease complicated by acquired hemophilia A / N. Nishiura [et al.] // *Rinsho Ketsueki.* – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 233–238.

78. Barnadas, M. A. Dermatitis Herpetiformis: A Review of Direct Immunofluorescence Findings / M. A. Barnadas // *Am J Dermatopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 283–288.

79. Barrick, B. J. Specific causes of death in patients with bullous pemphigoid as measured by death certificate data: a retrospective cohort study / B. J. Barrick, C. M. Lohse, J. S. Lehman // *Int J Dermatol.* – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 56–61.

80. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with cushing disease: a multicenter retrospective study / E. B. Geer [et al.] // *Endocr Pract.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 962–970.

81. Biomarkers related to bullous pemphigoid activity and outcome / D. Giusti [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2017. – Vol. 26, № 12. – P. 1240–1247.

82. Bodine, S. C. Glucocorticoids and Skeletal Muscle / S. C. Bodine, J. D. Furlow // *Adv Exp Med Biol.* – 2015. – Vol. 872. – P. 145–176.

83. Brackley, R. Conjunctival erosions associated with pemphigus vulgaris / R. Brackley, J. M. Pagani // *Optom Vis Sci.* – 2011. – Vol. 88, № 8. – P. 1010–1013.

84. Bullous pemphigoid presenting as dry gangrene in a revascularized limb / C. P. Twine [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 732–734.

85. Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus / S. Tabolli [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170, № 5. – P. 1087–1091.

86. Cerebriform Cutaneous Lesions in Pemphigus vegetans / M. S. Rebello [et al.] // *Indian J Dermatol.* – 2016. – Vol. 61, № 2. – P. 206–208.

87. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and

after surgery / L. Manetti [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, № 5. – P. 783–791.

88. Changing prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid: It is the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [Электронный ресурс] / A. Gravani [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Режим доступа : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14957>, свободный. (Дата обращения: 14.09.2016 г.).

89. Cholera, M. Management of Pemphigus Vulgaris / M. Cholera, N. Chainani-Wu // *AdvTher.* – 2016. – Vol. 33, № 6. – P. 910–958.

90. Clinical and Demographic Characteristics of Pemphigus Vulgaris Patients / E. Altun [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2018. – Vol. 26, № 2. – P. 119–125.

91. Clinical characteristics and prognosis of long-term glucocorticoid users with community-acquired pneumonia / L. J. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 98, № 10. – P. 738–743.

92. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients with skin diseases: a cross sectional study from Sudan [Электронный ресурс] / N. M. Suliman [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2013. – Режим доступа : <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6831-13-66>, свободный. (Дата обращения: 21.04.2017 г.).

93. Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan / Y. W. Chiu [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 375–381.

94. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A / D. Y. Hsu [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 174, № 6. – P. 1290–1298.

95. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort / A. Pankakoski [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 157–161.

96. Compston, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update / J. Compston // *Endocrine.* – 2018. – Vol. 61, № 1. – P. 7–16.

97. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus / D. Wormser [et al.] // *J*

Am Acad Dermatol. – 2017. – Vol. 77, № 2. – P. 379–381.

98. Cushing, H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932 / H. Cushing // *Obes Res.* – 1994. – Vol. 2, № 5. – P. 486–508.

99. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services / J. M. Valderas [et al.] // *Ann Fam Med.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 357–363.

100. Depression in patients with pemphigus: is it a major concern? / P. Layegh [et al.] // *J Dermatol.* – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 434–437.

101. Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab / L. N. Albers [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77, № 6. – P. 1074–1082.

102. Di Marco, C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment / C. Di Marco // *R I Med J.* – 2016. – Vol. 99, № 12. – P. 28–31.

103. Do serum prolactin levels correlate with antibodies against desmoglein in pemphigus vulgaris? [Электронный ресурс] / F. Irajli [et al.] // *Adv Biomed Res.* – 2016. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220690/>, свободный. (Дата обращения: 26.04.2016 г.).

104. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects / D. Huscher [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 7. – P. 1119–1124.

105. Dreier, G. Treatment tactics pemphigus and osteoporosis / G. Dreier // *Int J Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 425–429.

106. Electrocardiographic changes after high-dose corticosteroid pulse therapy in pemphigus patients / M. Pishgahi [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2018. – Vol. 29, № 8. – P. 802–805.

107. Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease / R. Nakamura [et al.] // *Dig Endosc.* – 2017. – Vol. 29, № 7. – P. 765–772.

108. Epidemiologic study of 20 cases of pemphigus at Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Spain / A. J. Alcaide-Martín [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2010. – Vol. 101, № 6. – P. 524–533.

109. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: a 29-year retrospective study / S. Baum [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 382–387.

110. Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases / S. Yayli [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 181–188.

111. Epidemiology of pemphigus vulgaris in the Northeast China: a 10-year retrospective study / X. Zhu [et al.] // *J Dermatol.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 70–75.

112. Esophageal dissecans: a rare life-threatening presentation of recurrent pemphigus vulgaris / R. Shah [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2015. – Vol. 33. – № 12. – P. 1845.

113. Esophageal involvement by pemphigus vulgaris resulting in dysphagia / P. Cecinato [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 271–272.

114. Esophageal Involvement of Pemphigus Vulgaris Associated with Upper Gastrointestinal Bleeding / S. Chang [et al.] // *Clinical Endoscopy.* – 2014. – Vol. 47, № 5. – P. 452–454.

115. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases / N. Duru [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 12. – P. 1905–1913.

116. Evaluating the Efficacy of Double-Filtration Plasmapheresis in Treating Five Patients With Drug-Resistant Pemphigus / T. Higashihara [et al.] // *Ther Apher Dial.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 243–247.

117. Evaluation of Autoimmune Bullous Diseases in Elderly Patients in Iran: A 10-Year Retrospective Study / M. Ghiasi [et al.] // *Skinmed.* – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 175–180.

118. Evaluation of prolactin levels in patients with newly diagnosed pemphigus vulgaris and its correlation with pemphigus disease area index / V. Lajevardi [et al.] // *Int J Womens Dermatol.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 53–55.

119. Failure of initial disease control in bullous pemphigoid: a retrospective study of hospitalized patients in a single tertiary center / N. Kremer [et al.] // *Int J*

Dermatol. – 2017. – Vol. 56, № 10. – P. 1010–1016.

120. Familial benign pemphigus atypical localization [Электронный ресурс] / M. V. Reyes [et al.] // Dermatol Online J. . – 2016. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27617466>, свободный. (Дата обращения: 26.04.2017 г.).

121. Family study of monozygotic twins affected by pemphigus vulgaris / A. M. Salathiel [et. al.] // Hum Immunol. – 2016. – Vol. 77, № 7. – P. 600–604.

122. Fardet, L. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events / L. Fardet, B. Fève // Drugs. – 2014. – Vol. 74, № 15. – P. 1731–1745.

123. Frequency of Neurological Disorders in Bullous Pemphigoid Patients: A Cross-Sectional Study [Электронный ресурс] / S. Khosravani [et al.] // Int Sch Res Notices. – 2017. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630891>, свободный. (Дата обращения: 26.04.2018 г.)

124. Fujiwara, S. Glucocorticoid and Bone. Fracture risk of steroid-induced osteoporosis / S. Fujiwara // Clin Calcium. – 2014. – Vol. 24, № 9. – P. 1295–1300.

125. Geer, E. B. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism / E. B. Geer, J. Islam, C. Buettner // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2014. – Vol. 43. – № 1. – P. 102.

126. Ghalayani, P. Assessment of IgG Antibodies Against HSV1, HSV2, CMV and EBV in Patients with Pemphigus Vulgaris Versus Healthy People / P. Ghalayani, F. Rashidi, Z. Saberi // J Dent (Tehran). – 2015. – Vol. 12, № 11. – P. 835–840.

127. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial / D. H. van Raalte [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. 2383–2391.

128. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy / O. Schakman [et al.] // Int J Biochem Cell Biol. – 2013. – Vol. 45, № 10. – P. 2163–2172.

129. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy / J. H. Gurwitz [et al.] // Arch Intern Med. – 1994. – Vol. 154, № 1. – P. 97–101.

130. Glucocorticoids Induce Bone and Muscle Atrophy by Tissue-Specific Mechanisms Upstream of E3 Ubiquitin Ligases / A. Y. Sato [et al.] // *Endocrinology*. – 2017. – Vol. 158. – № 3. – P. 677.

131. Glucocorticoids Induce Nondipping Blood Pressure by Activating the Thiazide-Sensitive Cotransporter / J. R. Ivy [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 5. – P. 1037.

132. Glucocorticoids suppress Wnt16 expression in osteoblasts in vitro and in vivo / S. Hildebrandt [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8711.

133. Graham, P. M. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) treated with electron beam radiation / P. M. Graham, A. Melkonian, D. Fivenson // *JAAD Case Rep*. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 159–161.

134. Gulliford, M. C. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population / M. C. Gulliford, J. Charlton, R. Latinovic // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – № 12. – P. 2729.

135. Gunther, C. Involvement of mucous membranes in autoimmune bullous diseases / C. Gunther // *Hautarzt*. – 2016. – Vol. 67. – № 10. – P. 779.

136. Gupta, A. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment / A. Gupta, Y. Gupta // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 17. – № 5. – P. 916.

137. Gupta, V. K. A globally available internet-based patient survey of pemphigus vulgaris: epidemiology and disease characteristics / V. K. Gupta, T. E. Kelbel, D. Nguyen // *Dermatol Clin*. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 393–404.

138. Hailey-Hailey disease / N. Yadav [et al.] // *Indian Dermatol Online J*. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. 148.

139. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines / T. Mancini [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2004. – Vol. 61. – № 6. – P. 777.

140. Hirschfeld, H. P. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide / H. P. Hirschfeld, R. Kinsella, G. Duque // *Osteoporos Int*. – 2017. – Vol. 22. – P. 2781–2790.

141. Hooten, J. Updates on the management of autoimmune blistering diseases / J. Hooten, R. Hall 3rd, A. Cardones // *Skin Therapy Lett.* – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 1–6.

142. Hospitalization, inpatient burden and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the U.S.A / Z. Ren [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. – Vol. 176, № 1. – P. 87–99.

143. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome is reversible following remission / D. Kastelan [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2013. – Vol. 78. – № 1. – P. 106.

144. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography / N. M. Neary [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – № 5. – P. 2052.

145. Ikeda, T. Case of atypical bullous pemphigoid with generalized pruritus and eczema as the prodrome for 10 years / T. Ikeda, K. Okamoto, F. Furukawa // *J Dermatol.* – 2012. – Vol. 39, № 8. – P. 720–721.

146. Impact of long-term steroid therapy on epicardial and pericardial fat deposition: a cardiac MRI study / D. Kitterer [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 30. – № 14. – P. 130.

147. Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: A nationwide, population-based study (2006–2015) / Y. B. Lee [et al.] // *J Dermatol.* – 2018. – Vol. 45, № 12. – P. 1396–1402.

148. Incidence and risk of glucocorticoid-associated adverse effects in patients with rheumatoid arthritis [Электронный ресурс] / J. C. Wilson [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2018. – Режим доступа : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.23611>, свободный. (Дата обращения: 21.02.2017 г.).

149. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicentercohort study / D. J. Stuijver [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 11. – P. 3532.

150. Increased risk of severe course of pemphigus in patients with pemphigus-associated alopecia: a prospective observational study [Электронный ресурс] / M. Sar-Pomian [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2018. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30251415>, свободный. (Дата обращения: 21.09.2018 г.)

151. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings / S. M. Smith [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 14. – № 3.

152. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Cochrane Database / L. K. Martin [et al.] // Syst Rev. – 2009. – Vol. 21. – № 1. – P. 63.

153. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus / M. Pfutze [et al.] // Eur J Dermatol. – 2007. – Vol. 14. – № 4. – P. 11.

154. Jakes, A. D. Dermatitis herpetiformis [Электронный ресурс] / A. D. Jakes, S. Bradley, L. Donlevy // BMJ. – 2014. – Режим доступа : <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2557.long>, свободный. (Дата обращения: 28.03.2017).

155. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of junctional and dystrophic epidermolysis bullosa / K. Tamai [et al.] // Arch Dermatol Res. – 2003. – Vol. 295. – P. 28.

156. Japanese guidelines for the management of pemphigus / Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease, M. Amagai [et al.] // J Dermatol. – 2014. – Vol. 41. – № 6. – P. 486.

157. Jiang, Q. Paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia: A case report / Q. Jiang, H. B. Zhang // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96. – № 8. – P. 6184.

158. Jin, L. Multimorbidity Analysis According to Sex and Age towards Cardiovascular Diseases of Adults in Northeast China / L. Jin, X. Guo, J. Dou // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8607.

159. Johannsson, G. Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid

replacement therapy / G. Johannsson, O. Ragnarsson // *Front Horm Res.* –2014. – Vol. 43. – P. 44.

160. Kang, K. T. Endothelium-derived Relaxing Factors of Small Resistance Arteries in Hypertension / K. T. Kang // *Toxicol Res.* – 2014. – Vol. 30. – № 3. – P. 148.

161. Kelati A. Dermoscopic presentation of Hailey-Hailey disease / A. Kelati, G. Argenziano, F. Z. Mernissi // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 31–33.

162. Khatri, M. L. Pemphigus in North-Western Yemen: A therapeutic study of 75 cases / M. L. Khatri // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2016. – Vol. 82. – № 3. – P. 359.

163. Kridin, K. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, R. Bergman // *Eur J Dermatol.* – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 26–37.

164. Kubin, M. E. Glucocorticoids: The mode of action in bullous pemphigoid / M. E. Kubin, L. Hellberg, R. Palatsi // *Exp Dermatol.* – 2017. – Vol. 26, № 12. – P. 1253–1260.

165. Kumar, V. Psychiatric morbidity in pemphigus and psoriasis: a comparative study from India / V. Kumar, S. K. Mattoo, S. Handa // *Asian J Psychiatr.* –2013. – Vol. – 6. – № 2. – P. 156.

166. Lai, Y. C. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis / Y. C. Lai, Y. W. Yew, W. C. Lambert // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30, № 12. – P. 2007–2015.

167. Lamberts, A. Nonbullous cutaneous pemphigoid: a systematic review / A. Lamberts, J. M. Meijer, M. F. Jonkman // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 78, № 5. – P. 989–995.

168. Le Henaff, Y. Individuals With the Rare Disease Pemphigus: A Quest for Diagnostic [Электронный ресурс] / Y. Le Henaff, S. Heas // *Qual Health Res.* – 2018. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30296923>, свободный. (Дата обращения: 21.09.2018 г.)

169. Ljubojevic, S. Autoimmune bullous diseases associations / S. Ljubojevic, J. Lipozenčić // *Clin Dermatol.* – 2012. – Vol. 30. – № 1. – P. 33.
170. Long-term side effects of glucocorticoids / M. Oray [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15. – № 4. – P. 465.
171. Loss of work productivity and quality of life in patients with autoimmune bullous dermatoses / K. Heelan [et al.] // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 546–554.
172. Low-dose rituximab as an adjuvant therapy in pemphigus / J. Gupta [et al.] // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2017. – Vol. 83. – № 3. – P. 325.
173. Management of patients with ocular manifestations in vesiculobullous disorders affecting the mouth / M. S. Hansen [et al.] // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 885.
174. Medical comorbidity in complicated grief: Results from the HEAL collaborative trial / G. Robbins-Welty [et al.] // *J Psychiatr Res.* – 2017. – Vol. 20. – № 96. – P. 99.
175. Membranous glomerulonephropathy in a patient with bullous pemphigoid / M. Ikeda [et al.] // *CEN Case Rep.* – 2017. – Vol. 6. – № 1. – P. 54.
176. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology / A. R. Ahmed [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2016. – Vol. 25. – № 11. – P. 846.
177. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature / R. N. Clayton [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 3. – P. 642.
178. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea / H. W. Jeon [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 13–19.
179. Multimorbidity in bullous pemphigoid: a case-control analysis of bullous pemphigoid patients with age- and gender-matched controls / B. Sim [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31. – № 10. – P. 1714.
180. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study / O. M. Dekkers [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – № 6. – P. 2284.

181. Muniyappa, R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction / R. Muniyappa, J. R. Sowers // *Rev Endocr Metab Disord.* –2013. –Vol. 14. – № 1. – P. 12.
182. Namazi, M. R. Prescribing antidepressant drugs for pemphigus patients: An important point to keep in mind / M. R. Namazi // *Dermatol Online J.* –2004. – Vol. 10. – № 1. – P. 22.
183. Namazi, N. Risk of Atrial Fibrillation in Pemphigus Vulgaris / N. Namazi, S. Ariaeenejad, M. E. Azad // *Indian Dermatol Online J.* – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 275–277.
184. Ocular involvement in pemphigus vulgaris – a retrospective study of a large Spanish cohort / A. Espana [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2017. – Vol. 15. – № 4. – P. 403.
185. Ocular involvement in pemphigus vulgaris / M. Akhyani [et al.] // *J Dermatol.* – 2014. – Vol. 4. – № 7. – P. 621.
186. Oesophageal involvement in 26 consecutive patients with mucous membrane pemphigoid / O. Zehou [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. – Vol. 177. – № 4. – P. 1085.
187. Oesophageal pemphigoid: a rare cause of dysphagia [Электронный ресурс] / M. McFarlane [et al.] // *Clin J Gastroenterol.* – 2018. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oesophageal+pemphigoid%3A+a+rare+cause+of+dysphagia>, свободный. (Дата обращения: 27.11.2018 г.).
188. Oesophageal pemphigus vulgaris / H. Mobacken [et al.] // *Dermatologica.* – 1988. – Vol. 176. – № 5. – P. 269.
189. Oral pemphigus vulgaris: A case report with direct immunofluorescence study / S. J. Kumar [et al.] // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2016. – № 20. – P. 555.
190. Osteoporosis in patients with Pemphigus Vulgaris before steroid therapy / S. Z. Ghodsi [et al.] // *Acta Med Iran.* – 2014. – Vol. 12. – P. 883.
191. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review / J. M. Albaum [et al.] // *J Popul Ther Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 21. – № 3. – P. 504.
192. Pathophysiology of Autoimmune Bullous Diseases: Nature Versus Nurture

Indian / F. B. Patel [et. al.] // J Dermatol. – 2017. – Vol. 62. – № 3. – P. 267.

193. Patient with pemphigus vulgaris complicated with dysfunctional uterine bleeding upon glucocorticoid usage: a case report / F. Hui [et al.] // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2015. – Vol. 33. – № 2. – P. 220.

194. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study / K. Heelan [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2015. – Vol. 40. – № 6. – P. 599.

195. Pemphigus and depression comorbidity: a case control study / Y. Wohl [et al.] // Eur J Dermatol. – 2015. – Vol. 25. – № 6. – P. 605.

196. Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score / Z. Rahbar [et al.] // CJAMA Dermatol. – 2014. – Vol. 150. – № 3. – P. 272.

197. Pemphigus mimicking common skin diseases-atypical presentation delaying correct diagnosis: case series of five patients / L. Pavlovsky [et al.] // Isr Med Assoc J. – 2008. – Vol. 10. – № 6. – P. 434.

198. Pemphigus vulgaris presented with cheilitis / Z. Abbas [et al.] // Case Rep Dermatol Med. – 2014. – P. 197.

199. Pemphigus vulgaris with exclusive involvement of the esophagus: case report and review / S. Faias [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2004. – Vol. 60. – № 2. – P. 315.

200. Pemphigus vulgaris antibodies target the mitochondrial nicotinic acetylcholine receptors that protect keratinocytes from apoptolysis / A. Chernyavsky [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 80.

201. Pemphigus with features of both vulgaris and foliaceus variants localized to the nose / V. D. Mandel [et al.] // J Dermatol. – 2016. – Vol. 43. – № 8. – P. 943.

202. Pereira, R. M. Glucocorticoid-induced myopathy / R. M. Pereira, J. Freire de Carvalho // Joint Bone Spine. – 2011. – Vol. 78. – № 1. – P. 44.

203. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: evaluation of the German Cushing's Registry / C. M. Berr [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2017. – Vol. 176. – № 6. – P. 746.

204. Pilot Study Evaluating Steroid-Induced Diabetes after Antiemetic

Dexamethasone Therapy in Chemotherapy-Treated Cancer Patients / Y. Jeong [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 1429–1437.

205. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use / J. R. Curtis [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55. – № 3. – P. 426.

206. Possible triggering factors and comorbidities in newly diagnosed autoimmune bullous diseases / S. Akarsu [et al.] // *Turk J Med Sci.* – 2017. – Vol. 47. – № 3. – P. 840.

207. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study / A. Baican [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2015. – Vol. – 22. – № 10. – P. 48.

208. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany / F. Hubner [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136, № 12. – P. 2495–2498.

209. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients / A. Caplan [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76. – № 2. – P. 207.

210. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis / Y. D. Liu [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2017. – Vol. 309. – № 5. – P. 347.

211. Prolonged corticosteroid-therapy and anxiety-depressive disorders, longitudinal study over 12 months / M. Barrimi [et al.] // *Encephale.* – 2013. – Vol. 39. – № 1. – P. 65.

212. Prospective study of ocular manifestations of pemphigus and bullous pemphigoid identifies a high prevalence of dry eye syndrome / J. C. Tan [et al. [et al.] // *Cornea.* – 2015. – Vol. 34. – № 4. – P. 448.

213. Psoriasiform Pemphigus Foliaceus in an African American Female: An Important Clinical Manifestation / E. Austin [et al.] // *J Drugs Dermatol.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 471–473.

214. Quality of life in patients with pemphigus receiving adjuvant therapy / A. Paradisi [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 37. – № 6. – P. 630.
215. Quality of life and psychological status of patients with pemphigus vulgaris using Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaires / S. Z. Ghodsi [et al.] // *J Dermatol.* – 2012. – Vo. 39. – № 2. – P. 144.
216. Quality of life index in autoimmune bullous dermatosis patients / M. Á. Penha [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2015. – Vol. 90. – № 2. – P. 194.
217. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region / K. Kridin [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 75. – № 5. – P. 993.
218. Reunala, T. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet / T. Reunala, T. T. Salmi, K. Hervonen // *Acta Derm Venereol.* – 2015. – Vol. 95, № 8. – P. 917–922.
219. RF-Rituximab: Revolutionizing the Treatment of Pemphigus / D. Morgado-Carrasco [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2017. – Vol. 109, № 2. – P. 177–178.
220. Risk factors in patients with oral pemphigus vulgaris: a case-control study / M. Bakhshi [et al.] // *Gen Dent.* – 2016. – Vol. 64. – № 3. – P. 13.
221. Risk of Death in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Database Study in Finland / A. K. Försti [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol. 96, № 6. – P. 758–761.
222. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus / V. Anandan [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol. 11. – № 4. – P. WC01-WC06.
223. Sailler, L. Systemic glucocorticoid therapy: associated measures / L. Sailler, G. Pugnet, P. Arlet // *Rev Med Interne.* – 2013. – Vol. 34. – № 5. – P. 283.
224. Sambamoorthi, U. Multiple chronic conditions and healthcare costs among adults / U. Sambamoorthi, X. Tan, A. Deb // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* – 2015. – Vol. 15. – № 5. – P. 832.
225. Sampogna, F. Impact of different skin conditions on quality of life / F. Sampogna // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 148. – № 3. – P. 261.
226. Sanchez-Perez, J. Pemphigus / J. Sanchez-Perez, A. Garcia-Diez // *Actas*

Dermosifiliogr. – 2005. – Vol. 96, № 6. – P. 356.

227. Saraswat, A. A new grading system for oral pemphigus / A. Saraswat, B. Kumar // *Int J Dermatol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 164.

228. Sebaratnam, D. F. Quality of life in patients with bullous dermatoses / D. F. Sebaratnam, J. R. McMillan // *Clinics in Dermatology.* – 2012. – Vol. 30. – P. 107.

229. Serwin, A. B. Incidence of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in North-East Poland (Podlaskie Province) – a 15-year (2001–2015) bicentric retrospective study / A. B. Serwin, M. Koper, I. Flisiak // *Int J Dermatol.* – 2018. – Vol. 57, № 8. – P. 933–937.

230. Shi, M. Z. Steroid diabetes: an analysis of 28 cases / M. Z. Shi, S. F. Zhang // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 1989. – Vol. 28. – № 3. – P. 185.

231. Sibling cases of Hailey-Hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course / S. Iijima [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150. – № 1. – P. 99.

232. Sipponen, P. Chronic gastritis / P. Sipponen, H. I. Maaros // *Scand J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 50, № 6. – P. 657–667.

233. Souza, S. R. Validation of the commitment index of skin and mucous membranes in pemphigus vulgaris for the clinical evaluation of patients with pemphigus vulgaris / S. R. Souza, L. Azulay-Abulafia, L. V. Nascimento // *An Bras Dermatol.* – 2011. – Vol. 86. – № 2. – P. 291.

234. Spectrum of Autoimmune Bullous Diseases in Northern Greece. A 4-year Retrospective Study and Review of the Literature / A. Patsatsi [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2017. – Vol. 25. – № 3. – P. 201.

235. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology / F. Buttgerit [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2002. – Vol. 61. – № 8. – P. 722.

236. Stat3 regulates desmoglein 3 transcription in epithelial keratinocytes / X. Mao [et al.] // *JCI Insight.* – 2017. – Vol. 2. – № 9.

237. Steroid Induced Bilateral Avascular Necrosis of Head of Femur in an Adult Male Patient – A Case Report / D. Jadeja [et al.] // *Curr Drug Saf.* – 2016. – Vol. 11. –

№ 3. – P. 274.

238. Strehl, C. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force / C. Strehl, J. W. Bijlsma, M. de Wit // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 6. – P. 952–957.

239. Strehl, C. Long-term glucocorticoid therapy : Is there a safe dosage? / C. Strehl, F. Buttgereit // *Internist (Berl).* – 2016. – Vol. 57. – № 9. – P. 939.

240. Strohmayer, E. A. Glucocorticoids and cardiovascular risk factors // E. A. Strohmayer, L. R. Krakoff // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 409–417.

241. Study of the association between human leukocyte antigens (HLA) and pemphigus vulgaris in Brazilian patients / J. M. Gil [et. al.] // *Int J Dermatol.* – 2017. – Vol. 56. – № 5. – P. 562.

242. Successful and well-tolerated bi-weekly immunoadsorption regimen in pemphigus vulgaris / J. Dietze [et al.] // *Atheroscler Suppl.* – 2017. – Vol. 30. – P. 277.

243. Successful Treatment of a Bullous Pemphigoid Patient with Rituximab Who Was Refractory to Corticosteroid and Omalizumab Treatments / A. Bilgiç Temel [et al.] // *Case Rep Dermatol.* – 2017. – Vol. 9. – № 1. – P. 44.

244. Sung, J. Y. Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus / J. Y. Sung, M. R. Roh, S. C. Kim // *Ann Dermatol.* – 2015. – Vol. 27. – № 5. – P. 498.

245. Tavakolpour, S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / S. Tavakolpour // *Arch Dermatol Res.* – 2017. – Vol. 310, № 2. – P. 95–106.

246. Tee, S. I. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. I. Tee, G. Yosipovitch, Y. C. Chan // *Arch Dermatol.* – 2012. – Vol. 148. – № 3. – P. 314.

247. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs / M. Charlson [et al.] // *PLoS One.* [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа :

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112479>,

свободный. (Дата обращения: 27.02.2017 г.).

248. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients / A. Khaled [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – № 1. – P. 85.

249. The frequency of osteoporosis in patients with pemphigus vulgaris on treatment / D. Uçmak [et al.] // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – Vol. 79. – № 2. – P. 215.

250. The Inpatient Burden of Autoimmune Blistering Disease in US Children: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Data / Z. Ren [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. 297.

251. The Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score are useful tools for the prediction of mortality in patients with Candida bloodstream infection / M. P. Vaquero-Herrero [et al.] // *Mycoses.* – 2017. – Vol. 60. – № 10. – P. 676–685.

252. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost / L. G. Glynn [et al.] // *Fam Pract.* – 2011. – Vol. 28. – № 5. – P. 523.

253. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness / A. G. Moraitis [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2017. – Vol. 165. – P. 120.

254. The role of upper endoscopy in identifying oesophageal involvement in patients with oral pemphigus vulgaris / G. Galloro [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37. – № 3. – P. 199.

255. Tosti, A. Nail Involvement in Autoimmune Bullous Disorders / A. Tosti, M. Andre, D. F. Murrell // *Dermatol Clin.* – 2011. – Vol. 29. – № 3. – P. 513.

256. Trauma-induced pemphigus: a case series of 36 patients / M. Daneshpazhooh [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2016. – Vol. 14. – № 2. – P. 171.

257. Twelve-year clinic-therapeutic experience in pemphigus: Aretrospective study of 54 cases / V. K. Mahajan [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2005. – Vol. 44. – P. 827.

258. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study / S. A. Johannesdottir [et al.] // *JAMA Intern*

Med. – 2013. – Vol. 173. – № 9. – P. 752.

259. van der Goes, M. C. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases-positive and adverse effects [Электронный ресурс] / M. C. van der Goes, J.W. Jacobs, J.W. Bijlsma // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – Режим доступа : <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4686>, свободный. (Дата обращения: 21.02.2017 г.).

260. Venous thromboembolism in patients with pemphigus: A cohort study / Y. A. Leshem [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77. – № 2. – P. 260.

261. Venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: need of a careful investigation of the prothrombotic risk profile / S. Koutroumpi [et al.] // *Pituitary.* – 2013. – Vol. 16. – № 2. – P. 181.

262. Vulvo-cervico-vaginal manifestations and evaluation of Papanicolaou smears in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / N. D. Fairbanks Barbosa [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol. 67. – № 3. – P. 416.

263. Waljee, A. K. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study / A. K. Waljee, M. A. Rogers, P. Lin // *BMJ.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1415.

264. Wang, E. Q. The effects of autoimmune blistering diseases on work productivity: A review / E. Q. Wang, M. A. Castrillon Velasquez, D. F. Murrell // *Int J Womens Dermatol.* – 2018. – Vol. 4, № 3. – P. 131–138.

265. Weeks, W. B. Hailey / W. B. Weeks // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – № 19. – P. 1976.

266. Wei, L. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease / L. Wei, T. M. MacDonald, B. R. Walker // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 141. – № 10. – P. 770.

267. Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work / S. R. Austin [et al.] // *Med Care.* – 2015. – Vol. – 53. – № 9. – P. 72.

268. Wohl, Y. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study / Y. Wohl, J. Dreiherr, A. D. Cohen // *Arch Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. – № 10. – P. 1131.

269. Yu, C. Z. Phuan Bullous pemphigoid and antecedent neurological diseases: An association with dementia / C. Z. Yu Phuan, Y. W. Yew, H. L. Tey // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2017. – Vol. 83, № 4. – P. 457–461.

270. Zawar, V. Recurrent Paronychia as a Presenting Manifestation of Pemphigus Vulgaris: A Case Report / V. Zawar, M. Pawar, S. Kumavat // Skin Appendage Disord. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. 31.

271. Zelena, D. Steroids: The physiologic and pharmacologic effects of glucocorticoids / D. Zelena // Orv Hetil. – 2015. – Vol. 156, № 35. – P. 1415–1425.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 41
2. Рисунок 2 – Расчет индекса FRAХ. С. 46
3. Рисунок 3 – Нозологическая характеристика больных исследуемой группы. С. 50
4. Рисунок 4 – Социальная характеристика больных исследуемой группы. С. 52
5. Рисунок 5 – Структура заболеваний, являющихся причиной инвалидности больных. С. 53
6. Рисунок 6 – Сроки установления инвалидности, в зависимости от дебюта АБД. С. 53
7. Рисунок 7 – Число пациентов, нуждавшихся в назначении системных ГКС. С. 54
8. Рисунок 8 – Частота возникновения обострений АБД у больных исследуемой группы. С. 55
9. Рисунок 9 – Клинические формы АП. С. 56
10. Рисунок 10 – Локализация высыпаний при дебюте заболевания у больных вульгарной формой АП. С. 58
11. Рисунок 11 – Пациент М, 46 л. Диагноз: Акантолитическая пузырьчатка, вульгарная форма, дебют. Болезненные эрозии на слизистой оболочке рта, красной кайме губ. С. 59
12. Рисунок 12 – Пациент М, 46 л. Диагноз: Акантолитическая пузырьчатка, вульгарная форма, дебют. Гиперемия, пузырь на слизистой оболочке левого глаза. С. 60
13. Рисунок 13 – Структура обращаемости больных АБД за медицинской помощью. С. 62
14. Рисунок 14 – Первоначальный диагноз больных АБД, при обращении к врачу-дерматовенерологу. С. 63
15. Рисунок 15 – Акантолитическая пузырьчатка, вульгарная форма,

	дебют. Болезненные эрозии на слизистой оболочке рта, в области протезированных зубов.	С. 64
16.	Рисунок 16 – Акантолитическая пузырьчатка, вульгарная форма, дебют. Округлая эрозия на боковой поверхности языка.	С. 65
17.	Рисунок 17 – Распределение пациентов по стадиям гипертонической болезни.	С. 69
18.	Рисунок 18 – Структура заболеваний костно-мышечной системы АБД.	С. 71
19.	Рисунок 19 – Базисное лечение больных АБД.	С. 75
20.	Рисунок 20 – Длительность терапии системными ГКС у больных исследуемой группы.	С. 77
21.	Рисунок 21 – Риск развития остеопоротических переломов (индекс FRAX) у больных АБД.	С. 82
22.	Рисунок 22 – Алгоритм диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами.	С. 103
23.	Таблица 1 – Оценка тяжести поражения кожи и слизистых оболочек при пузырьчатке по Mahajan.	С. 43
24.	Таблица 2 – Система градации для пузырьчатки слизистой полости рта по Saraswat.	С. 44
25.	Таблица 3 – Оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS)	С. 45
26.	Таблица 4 – Индекс полиморбидности Чарлсон.	С. 47
27.	Таблица 5 – Расчет риска летального исхода за 10-летний период. .	С. 48
28.	Таблица 6 – Гендерные показатели больных исследуемой группы по нозологиям.	С. 51
29.	Таблица 7 – Гендерные показатели больных исследуемой группы. .	С. 52
30.	Таблица 8 – Характеристика больных в зависимости от фазы заболевания АБД.	С. 55
31.	Таблица 9 – Жалобы больных АП, из числа исследуемой группы. . .	С. 57
32.	Таблица 10 – Поражение слизистых оболочек у больных АП.	С. 58

33. Таблица 11 – Оценка степени тяжести дерматоза у больных АП. . . . С. 61
34. Таблица 12 – Оценка индексом ABSIS степени тяжести прочих АБД. С. 62
35. Таблица 13 – Структура соматической патологии у больных АБД. . С. 67
36. Таблица 14 – Структура артериальной гипертензии по степени у больных исследуемой группы. С. 68
37. Таблица 15 – Структура АКС у больных с заболеваниями ССС. . . . С. 69
38. Таблица 16 – Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных АБД. С. 71
39. Таблица 17 – Структура эндокринной патологии у больных АБД. . . С. 72
40. Таблица 18 – Структура прочей соматической патологии у больных АБД. С. 73
41. Таблица 19 – Показатели суточной дозы ГКС у больных исследуемой группы. С. 76
42. Таблица 20 – Осложнения от базисной терапии у больных АБД. . . . С. 77
43. Таблица 21 – Сроки возникновения осложнений, в зависимости от длительности приема системных ГКС. С. 78
44. Таблица 22 – Виды осложнений у больных АБД, получающих базисную терапию системными ГКС. С. 80
45. Таблица 23 – Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у больных АБД, получающих и не получающих системные ГКС. С. 81
46. Таблица 24 – Значение индекса Чарлсон у больных АБД. С. 83
47. Таблица 25 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных исследуемой группы. С. 84
48. Таблица 26 – Показатель ДИКЖ у больных исследуемой группы. . . С. 85
49. Таблица 27 – Сравнительный анализ показателей качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД трудоспособного возраста (работающих и неработающих) и инвалидов. С. 86

50. Таблица 28 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД, в зависимости от проводимой базисной терапии. С. 86
51. Таблица 29 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД, в зависимости от значения индекса полиморбидности Чарлсон. С. 87
52. Таблица 30 – Показатели качества жизни, полученные с помощью опросника SF-36, у больных АБД, получающих системные ГКС, в зависимости от длительности приема гормональной терапии. С. 87

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Опросник качества жизни SF-36

Ответьте, пожалуйста, на вопросы, выбрав только одну цифру

1	Как бы Вы в целом оценили состояние Вашего здоровья	Отличное Очень хорошее Хорошее Посредственное Плохое	1 2 3 4 5	2	Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад	Отличное Очень хорошее Хорошее Посредственное Плохое	1 2 3 4 5
3	Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?						
			Да, значительно ограничивают	Да, немного ограничивают	Нет, совсем не ограничивают		
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.		1	2	3		
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.		1	2	3		
В	Поднять или нести сумку с продуктами.		1	2	3		
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.		1	2	3		
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет.		1	2	3		
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.		1	2	3		
Ж	Пройти расстояние более одного километра.		1	2	3		
З	Пройти расстояние несколько кварталов.		1	2	3		
И	Пройти расстояние в один квартал.		1	2	3		
К	Самостоятельно вымыться, одеться.		1	2	3		
4	Бывало ли за последние 4 недели так, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:						
			Да	Нет			
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.		1	2			
Б	Выполнили меньше, чем хотели.		1	2			
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.		1	2			
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).		1	2			
5	Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего						
			Да	Нет			
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.		1	2			
Б	Выполнили меньше, чем хотели.		1	2			
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно.		1	2			
6	Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время	Совсем не мешало Немного Умеренно Сильно	1 2 3 4	7	Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за	Совсем не испытывал(а) Очень слабую Слабую	1 2 3 4

	с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?	Очень сильно	5		последние 4 недели?	Умеренную Сильную Очень сильную	5 6
8	В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?					Совсем не мешала Немного Умеренно Сильно Очень сильно	1 2 3 4 5
9	Как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель.						
		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6
10	Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?				Все время Большую часть времени Иногда Редко Ни разу	1 2 3 4 5	
11	Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?						
		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно	
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие.	1	2	3	4	5	
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых.	1	2	3	4	5	
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится.	1	2	3	4	5	
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5	

Интерпретация. Результаты ответов группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Показатель от 0 % до 20,0 % считался низким показателем качества жизни, от 21,0 % до 40,0 % – пониженным; от 41,0 % до 60,0 % - средним; от 61,0 % до 80,0 % - повышенным; от 81,0 % до 100,0 % - высоким.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Дерматологический индекс качества жизни

ФИО больного _____ Дата _____ Индекс _____

Диагноз _____

Ответьте, пожалуйста, на вопросы, поставив + напротив каждого ответа

1.	Беспокоили ли Вас зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не беспокоили	
2.	Испытывали ли Вы неловкость или стыд из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не испытывали	
3.	Мешало ли Вам состояние кожи при совершении покупок, работе по дому или на даче за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не мешало	
4.	Повлияло ли состояние Вашей кожи на выбор одежды за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не повлияло	
5.	Мешало ли состояние Вашей кожи контактам с окружающими или активному отдыху за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не мешало	
6.	Помешало ли состояние Вашей кожи занятиям физкультурой или спортом за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не помешало	
		Нет ответа	

7.	Повлияло ли состояние Вашей кожи на посещение работы или учебы за последнюю неделю? Если "нет", мешала ли проблема, возникшая у Вас с кожей, работе или учебе за последнюю неделю?	Да	
		Нет	
		Нет ответа	
		Сильно	
		Немного	
		Не мешала	
8.	Мешало ли состояние вашей кожи общению с близкими друзьями, родственниками, сексуальным партнером за последнюю неделю?	Очень часто	
		Часто	
		Редко	
		Не мешало	
		Нет ответа	
9.	Затрудняло ли состояние Вашей кожи интимные отношения, выбор полового партнера за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не затрудняло	
		Нет ответа	
10.	Изменило ли лечение кожного заболевания порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, уделяли меньше внимания дому) за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не изменило	
		Нет ответа	
11.	Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на все вопросы. Спасибо.		

Ответ оценивается по балльной системе: очень сильно/ очень часто – 3 балла; сильно/ часто – 2 балла; несильно/ немного – 1 балл; совсем нет/ не мешало/ не затрудняло – 0 баллов; нет ответа – 0 баллов.

№	Сумма баллов	Значение индекса
1.	0 – 1	Не оказывает эффекта на жизнь пациента
2.	2 – 5	Небольшой эффект на жизнь пациента
3.	6 – 10	Умеренный эффект на жизнь пациента
4.	11 – 20	Очень сильный эффект на жизнь пациента
5.	21 – 30	Чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента

Интерпретация индекса: баллы за каждый вопрос суммируются. Минимальное значение индекса – 0 баллов. Максимальное значение индекса – 30 баллов.

Научное издание

Уфимцева Марина Анатольевна,
Гурковская Евгения Петровна,
Бочкарев Юрий Михайлович,
и др.

Диспансеризация больных аутоиммунными
буллезными дерматозами
с полиморбидной патологией

Публикуется в авторской редакции

*Электронное сетевое издание размещено
в научном архиве УГМУ <http://elib.usma.ru/>*

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел УГМУ
620028, Екатеринбург, Репина, 3
Тел.: +7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru