

Дифференциально-диагностическое значение оценки кристаллогенных свойств пузырной жидкости у пациентов с буллезными дерматозами

Мартусевич А. К.

д.б.н., руководитель, лаборатория медицинской биофизики Университетской клиники

Кривоногова П. Л.

аспирант, кафедра кожных и венерических болезней

Биткина О. А.

д.м.н., профессор, кафедра кожных и венерических болезней

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д. 18

Автор для корреспонденции: Мартусевич Андрей Кимович; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Целью исследования явилось изучение особенностей дегидратационной структуризации пузырной жидкости при широком спектре буллезных дерматозов. Для достижения указанной цели получали пузырную жидкость у больных с герпетиформным дерматитом Дюринга (n=13), пузырчаткой (n=15), опоясывающим лишаем (n=17), экземой (n=18), аллергическим контактным дерматитом (n=10), буллезным пемфигоидом (n=4), фитофотодерматитом (n=6) и другими заболеваниями, сопровождающимися образованием пузырей. Все образцы биологической жидкости изучали методом тезиокристаллоскопии с применением собственной системы полуколичественных показателей. Оценка кристаллогенных свойств пузырной жидкости позволила продемонстрировать качественные и количественные различия морфоструктуры фаций пузырной жидкости, что дает возможность предполагать дифференциально-диагностическое значение исследования рассматриваемого биологического субстрата у пациентов с буллезными дерматозами.

Ключевые слова: биокристалломика, дерматология, кристаллогенные свойства, пузырная жидкость

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-106-116

Буллезные дерматозы – большая разнородная группа заболеваний, патогенетически объединенные формированием пузырей с экссудатом различного состава [1-4]. Несмотря на специфичную клиническую картину некоторых из них, большинство пузырных дерматозов сходны по характеру и локализации высыпаний, а также по манифестации и симптоматике патологии [2-4]. Это обуславливает необходимость поиска и изучения возможностей скрининговых экспресс-тестов, которые бы позволяли дифференцировать рассматриваемую биосреду по составу и физико-химическим свойствам [3], что и может служить основой алгоритма их дифференциальной диагностики.

В этом плане привлекают внимание методы биокристалломики, основанные на исследовании способности анализируемого биосубстрата к дегидратационной самоорганизации в форме специфической картины – фации [5-10]. На следующем этапе исследования возможна полуколичественная (критериальная) либо количественная оценка фаций, дающая возможность однозначно дифференцировать различия состава биоматериала [7,8,10-15].

В дерматологии также представлены отдельные работы, которые подтвердили диагностическую ценность биокристалломных технологий при отдельных заболеваниях дерматовенерологического профиля [16-20] и системных метаболических нарушениях, сопровождающих нарушения целостности кожи при травмах и ожогах [21], однако кристаллоскопический анализ пузырной жидкости ранее не проводился. Пузырная жидкость – специфичный для буллезных дерматозов биологический субстрат, получаемый непосредственно из состоятельных пузырей [1]. Следовательно, логично предполагать, что данная биосреда способна наиболее детально отображать особенности формирующихся у пациентов метаболических сдвигов [2,4], в связи с чем особый интерес представляет сопоставление кристаллогенных свойств пузырной жидкости при различных дерматозах, сходных по клинической картине и локальному статусу кожи.

На основании этого целью исследования явилось изучение особенностей дегидратационной структуризации пузырной жидкости при широком спектре буллезных дерматозов.

Материал и методы исследования

Для достижения указанной цели получали пузырную жидкость у больных с герпетиформным дерматитом Дюринга (n=13), пузырчаткой (n=15), опоясывающим лишаем (n=17), экземой (n=18), аллергическим контактным дерматитом (n=10), буллезным пемфигоидом (n=4), фитофотодерматитом (n=6) и другими заболеваниями, сопровождающимися образованием пузырей.

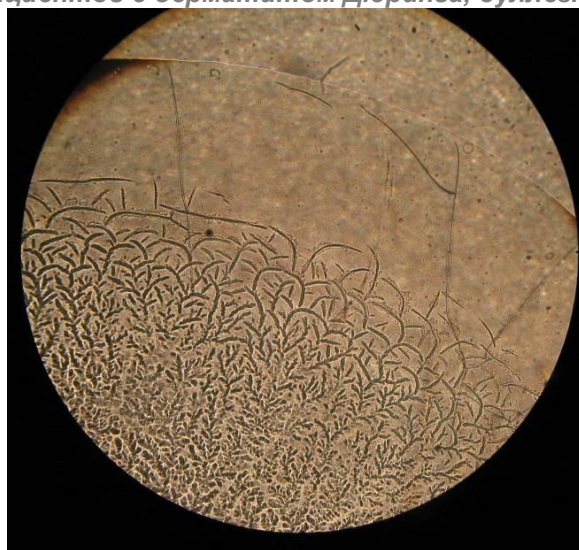
Все образцы биологической жидкости изучали методом тезиокристаллоскопии [7,14]. Оценку результатов структуризации осуществляли путем морфологического и визуаметрического (критериального) анализа [14,17]. Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса.

Результаты и обсуждение

На первом этапе выполнения данного фрагмента работы проанализированы морфологические характеристики кристаллоскопической фазии пузырной жидкости. Установлено, что дегидратированные образцы биожидкости при дерматите Дюринга отличаются достаточно широкой краевой зоной, в которой присутствуют единичные разломы, преимущественно имеющие центростремительную ориентацию (рис. 1.). При этом основными структурными элементами высушенного образца у данного контингента пациентов являются мономорфные хвощеобразные кристаллы. Также образующиеся структуры характеризуются равномерностью распределения и умеренно выраженными признаками деструкции.

Рис. 1. Кристаллограммы пузырной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с дерматитом Дюринга, буллезным пемфигоидом



А. Дерматит Дюринга



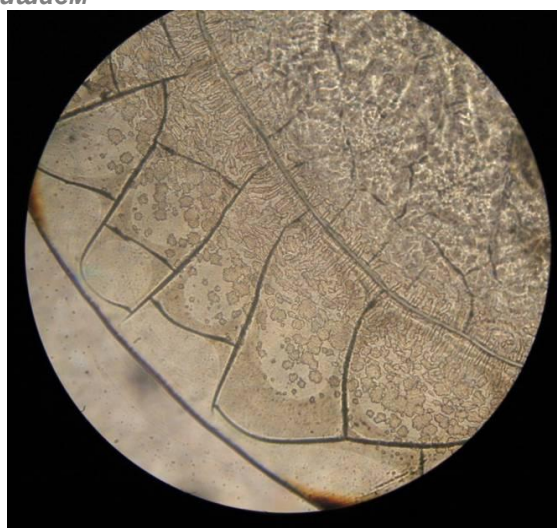
Б. Буллезный пемфигоид

При буллезном пемфигоиде микропрепараты пузырной жидкости образованы полиморфными элементами, а также аморфными включениями различного размера, причем большинство элементов имеют высокую степень деструкции (особенно в центральной зоне). Наиболее существенные преобразования компонентов краевой зоны фазии, которая характеризуется средними размерами, наличием многочисленных размеров, распространенных по всему образцу, в совокупности с токсическими изменениями текстуры, в том числе известными как «языки Арнольда» (рис. 1).

Рис. 2. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с пузырчаткой и опоясывающим лишаем

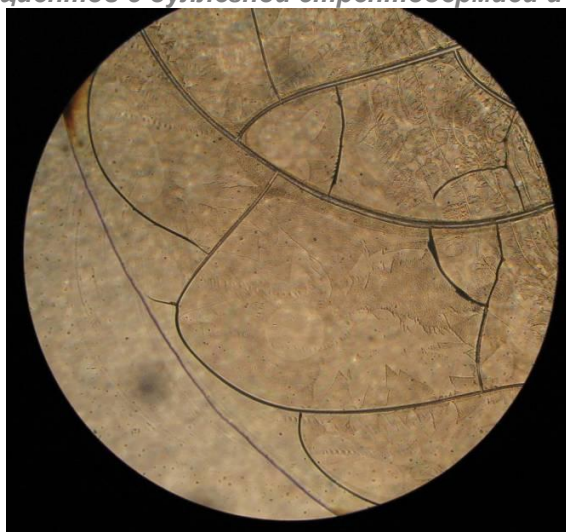


А. Пузырчатка



Б. Герпес зостер

Рис. 3. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с буллезной стрептодермией и буллезной формой саркомы Капоши



А. Стрептодермия буллезная



Б. Буллезная форма саркомы Капоши

У пациентов с пузырчаткой в микропрепаратах высушенной пузырьной жидкости обнаруживали достаточно широкую краевую зону без разломов, формирование неоднородностей в промежуточной зоне фации (рис. 2). В центре образцов фиксировали наличие сферолитоподобных элементов, однородно формирующих кристаллический рисунок и обладающих средней степенью деструкции. Включения иного строения единичны.

Структура дегидратированных образцов пузырьной жидкости при опоясывающем лишае характеризуется в центральной зоне образованием полиморфных элементов с субтотальной деструкцией на фоне однородной текстуры (рис. 2). В промежуточной зоне

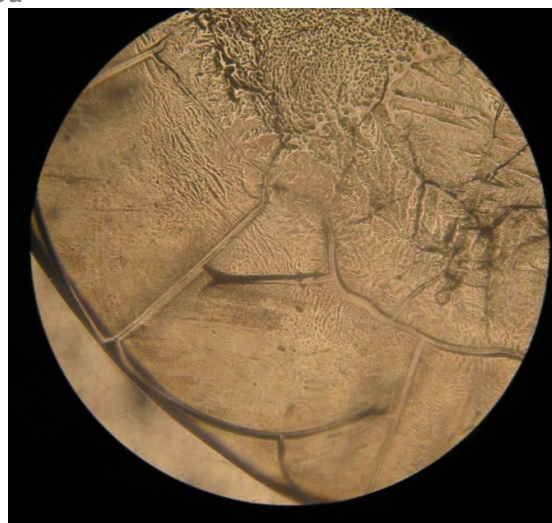
фации выявлены звездчатые фигуры. Краевая зона микропрепаратов в этом случае узкая, с разнонаправленными, но структурированными разломами.

У больных с дерматозами стрептококковой этиологии также формируется узкая белковая краевая зона, однако в ней присутствуют многочисленные, хаотично расположенные разломы (рис. 3). Особенностью этих образцов является резкое снижение кристаллогенной активности биосреды («обеднение фации») формирование «языков Арнольда» в промежуточной зоне микропрепаратов, причем разломы присутствуют по всей текстуре фации.

Рис. 4. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с фитофотодерматитом и экземой



А. Фитофотодерматит



Б. Экзема

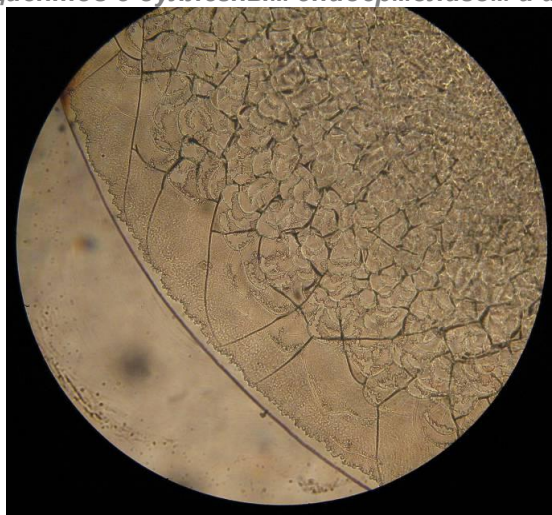
При буллезной форме саркомы Капоши отмечали выраженную полиморфность картины, причем спектр элементов был представлен как монокристаллами, так и неразветвленными крестообразными дендритами (рис. 3). Большинство структур имели признаки значительной деструкции. Следует подчеркнуть, что между отдельными зонами фации обнаруживался особо отчетливый переход. При этом краевая зона в данном случае была умеренно сужена, содержала хаотично расположенные разломы.

Главными особенностями фаций пузырьной жидкости пациентов с экземой служили высокая гетерогенность элементов, значительная степень их разрушенности (рис. 4). Также обращают на себя отсутствие перехода между зонами микропрепарата, формирование широкой краевой зоны с глубокими разломами, образование «стрий» в промежуточной зоне и разнородных «островков» кристаллизации.

У больных с фитофотодерматитом в микропрепаратах пузырьной жидкости присутствовали друзоподобные структуры, окружающие хаотично расположенные разломы (рис. 4). Эта тенденция наиболее отчетливо выражена в промежуточной зоне. В центральной зоне образцов имели место однородные элементы, формирование которых сложно

однозначно определить вследствие тотальной деструкции. Краевая зона фаций широкая, но включает большое количество разломов, распространяющихся на все зоны.

Рис. 5. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи у пациентов с буллезным эпидермолизом и аллергическим контактным дерматитом



А. Буллезный эпидермолиз



Б. Аллергический контактный дерматит

При буллезном эпидермолизе обнаруживали крайне узкую краевую зону на фоне расширения промежуточной, включающей многочисленные разломы (рис. 5). В центральной зоне встречаются однородные элементы с субтотальной деструкцией, причем ее выраженность нарастает от периферии к центру фации.

Рис. 6. Кристаллограммы пузырьной жидкости и макроскопический вид измененной кожи при дерматите беременных



При аллергическом контактном дерматите особенности включают крайнюю гетерогенность центральной зоны с totally разрушенными элементами, «пузырьковые» включения и присутствующие во всех зонах разломы (рис. 5). При этом краевая зона микропрепаратов сужена, имеет неоднородную текстуру.

Наконец, при буллезном дерматите беременных наблюдали формирование дугообразных кристаллических структур в центральной зоне, образование широкой, но лишенной элементов краевой зоны, причем в препарате практически отсутствуют разломы (рис. 6). Также регистрировали умеренную отграниченность зон фации друг от друга и частично неоднородную текстуру микропрепарата.

Второй этап исследования включал морфометрический анализ собственной кристаллизации пузырной жидкости при наиболее клинически сходных буллезных дерматозах.

Рис. 7. Индекс структурности и кристаллизруемость фаций пузырной жидкости при различных дерматозах

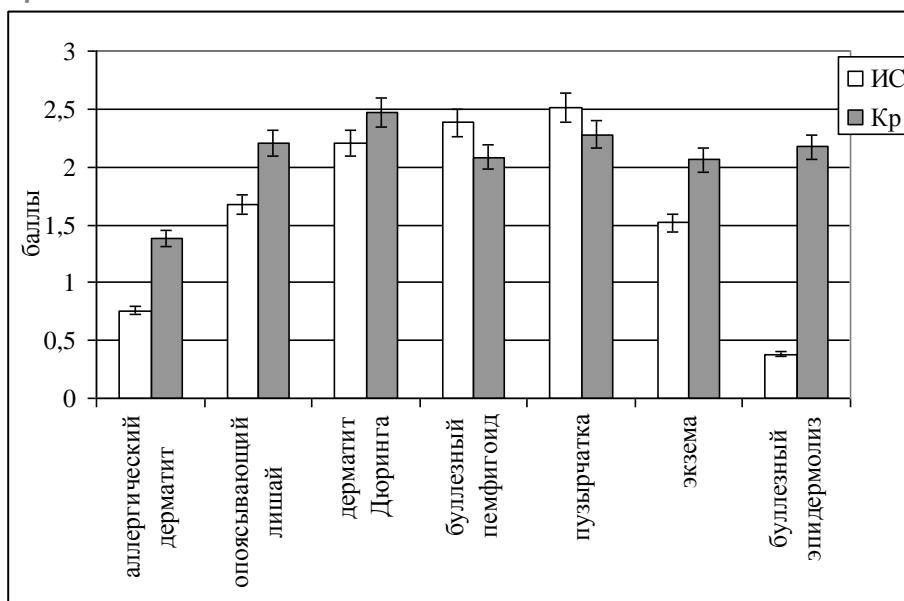
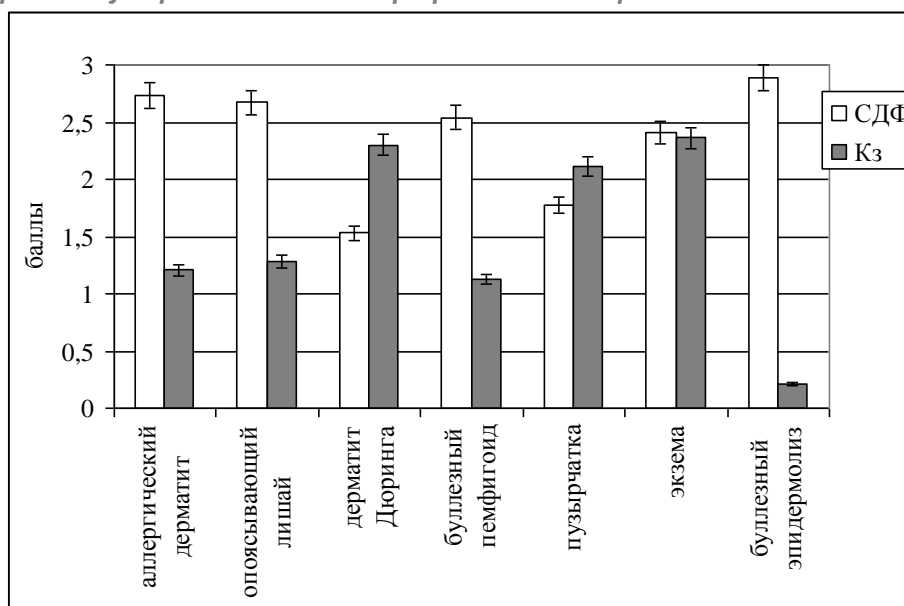


Рис. 8. Степень деструкции фации и выраженность краевой зоны в дегидратированных микропрепаратах пузырной жидкости при различных дерматозах



Так, наиболее существенное повышение кристаллогенной активности пузырной жидкости отмечали при герпетиформном дерматите Дюринга, буллезном пемфигоиде и пузырчатке. При этих заболеваниях одновременно регистрировали одновременное нарастание индекса структурности и кристаллизуемости (рис. 7). Напротив, у пациентов с аллергическим контактным дерматитом и буллезным эпидермолизом фации фиксировали уменьшение кристалогенного потенциала биосреды, наблюдаемое преимущественно по индексу структурности. Промежуточным вариантом служит опоясывающий лишай.

Наиболее высокая степень деструкции элементов имела место при аллергическом контактном дерматите, опоясывающем лишае и буллезном эпидермолизе, тогда как минимальные значения показателей выявлены при дерматозе Дюринга и пузырчатке (рис. 8). Следует подчеркнуть, что во всех случаях фиксировали как минимум среднюю степень разрушенности кристаллических структур, что указывало на тяжесть патологического процесса.

Максимальный размер краевой белковой зоны обнаруживали при дерматите Дюринга, пузырчатке и экземе, а наименьший диаметр данной зоны – у больных с буллезным эпидермолизом. Промежуточное значение критерия выявлено при аллергическом дерматите, экземе и буллезном пемфигоиде.

Заключение

Таким образом, оценка кристаллогенных свойств пузырной жидкости позволила продемонстрировать различие морфоструктуры фаций, что дает возможность предполагать дифференциально-диагностическое значение исследования рассматриваемого биологического субстрата у пациентов с пузырными дерматозами.

Список литературы

1. Самцов А.В., Белоусова И.Е. Буллезные дерматозы. М., 2012. 144 с.
2. Чеботарев В.О., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В. с соавт. Дерматовенерология. М., 2013. 584 с.
3. Tambe S., Hafliger S., Borradori L. Clinical challenges and recent advances in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Exper. Rev. Dermatol.* 2013; 7 (4): 407-416.
4. Tsuruta D., Ishii N., Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4 (7): 735-745.
5. Громова И.П. Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом «открытая капля». *Гигиена и санитария* 2005; (2): 66-69.

6. Залеский М.Г., Эмануэль В.Л. Физико-химическая интерпретация результатов исследования литогенной мочи с помощью диагностикума «Литос-система». *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; (12): 19-23.
7. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., Кошкин А.Н. Перспективы развития кристаллографических методов исследования. *Вятский медицинский вестник* 2003; (3): 6-11.
8. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Тезиографические исследования крови и их практические возможности. *Вестник новых медицинских технологий* 2004; 11 (1-2): 23-25.
9. Рапис Е.Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка. М.: «МИЛТА - ПКП ГИТ», 2003. 368 с.
10. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; (3): 25-32.
11. Дерябина Н.И., Залеский М.Г. Содержание белковых компонентов в капле сыворотки крови при ее высушивании. *Вестник новых медицинских технологий* 2005; 12 (1): 85-87.
12. Савина Л.В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови здорового и больного человека. Краснодар, 1999. 238 с.
13. Тарасевич Ю.Ю. Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей. *Успехи физических наук* 2004; 174 (7): 779-790.
14. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 143 (3): 385-358.
15. Pauchard L., Parisse F., Allain C. Influence of salt content on crack patterns formed through colloidal suspension desiccation. *Phys. Rev. E.* 1999; 59: 3737.
16. Баранова О.А. Метаболічні порушення та обґрунтування можливості використання тезіграфічного методу дослідження при псорізі. *Врачебное дело* 1999; (4): 18-22.
17. Биткина О.А., Кривоногова П.Л., Мартусевич А.К., Пантелеева Г.А. Физико-химические параметры биологических жидкостей при герпетиформном дерматите Дюринга. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2012; (4): 11-15.
18. Гришина А.А., Криваткин С.Л., Мартусевич А.К. с соавт. Биокристалломный мониторинг эффективности озонотерапии псориаза. *Revista de Ozonoterapia* 2009; 3 (1, Suppl.): 101-104.
19. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кононенко Е.В. с соавт. Кристаллографические исследования биологических жидкостей у больных хроническими дерматозами. Екатеринбург, 1997. 41 с.
20. Слепова С.Б., Аюпова А.К., Ющенко А.А., Урляпова Н.Г. Морфологический анализ ротовой жидкости при хронических микобактериозах. *Успехи современного естествознания* 2005; (12): 92-93.
21. Мартусевич А.К., Дмитроченков А.В., Разумовский А.В., Галова Е.А. Возможности мониторинга физико-химических свойств биологических жидкостей в комбустиологии. *Медицина* 2018; (1): 149-160.

Diagnostic value of estimation of crystallogenic properties of cystic fluid in bullous dermatoses patients

Martusevich A. K.

Doctor of Biology, Head, Laboratory for Medical Biophysics

Krivosnogova P. L.

Graduate Student, Chair for Dermatology and Venerology

Bitkina O. A.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Dermatology and Venerology

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Corresponding Author: Martusevich Andrew; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

The aim of the study was to estimate the features of dehydration structurization of the cystic fluid in a wide range of bullous dermatoses. To achieve this goal the cystic fluid was collected in patients with Dühring herpetiformis dermatitis (n=13), pemphigus (n=15), shingles (n=17), eczema (n=18), allergic contact dermatitis (n=10), bullous pemphigoid (n=4), phytophotodermatitis (n=6) and other diseases associated with blistering. All samples of biological fluid were studied by teziocrystalloscopy using our own system of semi-quantitative parameters. Assessment of crystallogenic properties of cystic fluid allowed demonstration of qualitative and quantitative differences in morphostructure of cystic fluid facies, making it possible to assume differential diagnostic value of the study of biological substrate in patients with bullous dermatoses.

Key words: biocrystallogics, dermatology, crystallogenic properties, cystic fluid

References

1. Samtsov A.V., Belousova I.E. Bulleznnye dermatozy [Bullous dermatoses]. Moscow, 2012. 144 s. (In Russ.)
2. Chebotarev V.O., Tamrazova O.B., Chebotareva N.V. et al. *Dermatovenerologiya* [Dermatovenerology] Moscow, 2013. 584 s. (In Russ.)
3. Tambe S., Hafliger S., Borradori L. Clinical challenges and recent advances in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Exper. Rev. Dermatol.* 2013; 7 (4): 407-416.
4. Tsuruta D., Ishii N., Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4 (7): 735-745.
5. Gromova I.P. Kristalloskopicheskiy sposob izuchenija syvorotki krovi v toksikologo-gigienicheskom jeksperimente metodom «otkrytaja kaplja». [Crystallographic method of blood serum study in toxicological and hygienic experiment by "open drop" method]. *Gigiena i sanitarija* [Hygiene and sanitary] 2005; (2): 66-69. (In Russ.)
6. Zaleskij M.G., Jemanujel V.L. Fiziko-himicheskaja interpretacija rezultatov issledovanija litogennoj mochi s pomoshhju diagnostikuma «Litos-sistema». [Physical and chemical interpretation of the results of lythogenic urine study with "Lythos-system" diagnosticum]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics] 2005; (12): 19-23. (In Russ.)
7. Kamakin N.F., Martusevich A.K., Koshkin A.N. Perspektivy razvitija kristallograficheskikh metodov issledovanija. [Perspectives of the development of crystallographic methods]. *Vjatskij medicinskij vestnik* [Vyatka medical bulletin] 2003; (3): 6-11. (In Russ.)

8. Kidalov V.N., Hadarcev A.A., Jakushina G.N. Teziograficheskie issledovaniya krovi i ih prakticheskie vozmozhnosti. [Teziographic studies of the blood and its practice possibilities]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2004; 11 (1-2): 23-25. (In Russ.)
9. Rapis E.G. Belok i zhizn. Samoorganizacija, samosborka i simmetrija nanostrukturnykh supramolekuljarnykh plenok belka [Self-organization, self-building and symmetry of nanostructure supramolecular protein layers]. Moscow: «MILTA - PKP GIT», 2003. 368 s. (In Russ.)
10. Shabalin V.N., Shatohina S.N. Morfologija biologicheskikh zhidkostej v klinicheskoy laboratornoj diagnostike [Morphology of biological fluids in clinical laboratory diagnostics]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2002; (3): 25-32. (In Russ.)
11. Derjabina N.I., Zaleskij M.G. Soderzhanie belkovykh komponentov v kaple syvorotki krovi pri ee vysyhanii. [Protein components in the drop of blood serum in its drying]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2005; 12 (1): 85-87. (In Russ.)
12. Savina L.V. Kristalloskopicheskie struktury syvorotki krovi zdorovogo i bol'nogo cheloveka [Crystalloscopic structures of blood serum of healthy and ill individuals]. Krasnodar, 1999. 238 s. (In Russ.)
13. Tarasevich Ju.Ju. Mehanizmy i modeli degidratacionnoj samoorganizacii biologicheskikh zhidkostej. [Mechanisms and models of dehydration self-organization of biological fluids]. *Uspehi fizicheskikh nauk [Advances in physical sciences]* 2004; 174 (7): 779-790. (In Russ.)
14. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 143 (3): 385-358.
15. Pauchard L., Parisse F., Allain C. Influence of salt content on crack patterns formed through colloidal suspension desiccation. *Phys. Rev. E.* 1999; 59: 3737.
16. Baranova O.A. Metabolichni porushennya ta obgruntuvannya mozhlivosti vikoristannya tezigrafichnogo metodu doslidzhennya pri psorizi [Metabolic disorders and justification of possibilities of tezigraphic method in psoriasis]. *Vrachebnoe delo [Medical practice]* 1999; (4): 18-22. (In Russ.)
17. Bitkina O.A., Krivonogova P.L., Martusevich A.K., Panteleeva G.A. Fiziko-himicheskie parametry biologicheskikh zhidkostej pri gerpetiformnom dermatite Dyuringa [Physical and chemical parameters of biological fluids in herpetiformic dermatitis Duhring]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej [Russian journal of skin and venerological diseases]* 2012; (4): 11-15. (In Russ.)
18. Grishina A.A., Krivatkin S.L., Martusevich A.K. et al. Biokristallomnyj monitoring effektivnosti ozonoterapii psoriaza [Biocrystallomic monitoring of ozone therapy effectiveness in psoriasis]. *Revista de Ozonoterapia* 2009; 3 (1, Suppl.): 101-104. (In Russ.)
19. Kungurov N.V., Kohan M.M., Kononenko E.V. et al. Kristallograficheskie issledovaniya biologicheskikh zhidkostej u bol'nykh hronicheskimi dermatozami [Crystallographic studies of biological fluids at patients with chronic dermatoses]. Ekaterinburg, 1997. 41 p. (In Russ.)
20. Slepova S.B., Ayupova A.K., Yushchenko A.A., Urlyapova N.G. Morfologicheskij analiz rotovoj zhidkosti pri hronicheskikh mikobakteriozah [Morphological analysis of oral fluid in chronic mucobacterioses]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in modern natural history]* 2005; (12): 92-93. (In Russ.)
21. Martusevich A.K., Dmitrochenkov A.V., Razumovskij A.V., Galova E.A. Vozmozhnosti monitoringa fiziko-himicheskikh svoystv biologicheskikh zhidkostej v kombustologii [Possibilities of the monitoring of physical and chemical properties of biological fluids in combustiology]. *Medicina [Medicine]* 2018; (1): 149-160. (In Russ.)