

<https://doi.org/10.25208/vdv1185>



Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов

© Дрождина М.Б.*, Бобро В.А., Сенникова Ю.А.

Кировский государственный медицинский университет
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Представлен обзор высокоэффективных методов диагностики аутоиммунных пузырных дерматозов. Описана специфика выработки аутоантител, лежащих в основе патогенеза пузырных дерматозов. Учитывая тяжесть течения заболеваний и значительное ухудшение качества жизни пациентов, страдающих пузырными дерматозами, систематизирование диагностических критериев поможет улучшить прогнозирование и тактику ведения пациентов, а также оптимизировать работу по разработке целевых препаратов для лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: пузырчатка, пемфигоид, десмоглеин, десмоколлин, плектин, BP180, BP230, тип VII коллагена, ламинин, деамидированный глиадин, тканевая трансглутаминаза, антигенные эпитопы, BIOCHIP, многопараметрический иммуноферментный анализ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Источник финансирования: за счет средств авторов.

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):16–26.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1185>

C

urrent approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses

© Marianna B. Drozhdina*, Varvara A. Bobro, Yuliana A. Sennikova

Kirov State Medical Academy
K. Marks str., 112, 610998, Kirov, Russia

A modern review of highly effective methods for the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses are presented. The specificity of the production of autoantibodies underlying bullous dermatoses are described. Considering the severity of the disease and a significant deterioration in the quality of life of patients suffering from bullous dermatoses, the systematization of diagnostic criteria will help improve the prognosis and management of patients, and it will also help optimize work on the development of targeted drugs for the treatment of patients with this pathology.

Keywords: pemphigus, pemphigoid, desmoglein, desmocollin, pectin, BP180, BP230, collagen type VII, laminin, deamidated gliadin, tissue transglutaminase, antigenic epitopes, BIOCHIP, multivariate ELISA.

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in the article.

Source of funding: at the expense of the authors.

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA, Sennikova YA. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(1):16–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1185>

■ Понятие аутоиммунных пузырных дерматозов включает в себя различные органоспецифические заболевания, сопровождающиеся появлением пузырей, локализованных на коже и слизистых, при вскрытии которых формируются эрозии. В основе пузырных дерматозов лежит выработка аутоантител, нацеленных на структурные белки кожи, отвечающие за межклеточные контакты эпидермальных кератиноцитов и адгезию базальных кератиноцитов к базальной мембране. Образующиеся в ходе аутоиммунных реакций антитела нарушают адгезивные функции, что приводит к формированию пузырей разного уровня локализации. При различных типах пузырчатки пузыри образуются внутриэпидермально, тогда как при всех остальных пузырных дерматозах пузыри возникают субэпидермально. Раннее выявление аутоиммунных пузырных дерматозов имеет решающее значение как для лечения, так и для прогноза заболевания, особенно если процесс имеет опухолевый генез (например, при паранеопластической пузырчатке). Диагностика основывается на клинической симптоматике, гистопатологии, прямой и непрямой иммунофлюоресценции с целью выявления отложений антител или комплекта, а также определения циркулирующих аутоантител. Идентификация различных таргетных антигенов, играющих решающую роль в патогенезе пузырных дерматозов, послужила для разработки многочисленных специфических тестов на определение аутоантител. В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться мультиплексные тесты для прямой и прямой иммунофлюоресценции, обеспечивающие высокоэффективную серодиагностику и последующее наблюдение пациентов.

В основе аутоиммунных пузырных дерматозов лежит выработка аутоантител, связывающихся со структурными белками кожи и слизистых оболочек, которые являются компонентами десмосом (например, десмоглеины, десмоколлины, плакины) и гемидесмосом (например, BP180, BP230, плектин, интегрин $\alpha 6\beta 4$, ламинин-332, ламинин- $\gamma 1$, коллаген типа VII). В результате этого процесса происходит разделение слоев кожи и образование пузырей и эрозий [1]. Особенности выработки аутоантител и соответствующие антигены-мишени при различных пузырных дерматозах приведены в табл. 1.

Внутриэпидермальные пузыри

При различных формах пузырчатки аутоиммунная система нацелена, прежде всего, на трансмембранные адгезивные молекулы типа кадгерина: десмоглеин-1 (Dsg1) и -3 (Dsg3). Десмоглеины вместе с десмоколлинами (Dsc) обеспечивают сцепление между эпидермальными кератиноцитами и связаны внутриклеточно с так называемой промежуточной филаментной сеткой через различные типы плакинов. В ответ на связывание аутоантител клеточный метаболизм, внутриклеточная передача сигналов и структура десмосом подвергаются изменениям, которые вызывают потерю межклеточной адгезии (акантолиз) и образование внутриэпидермального расщепления, что приводит к появлению вялых пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках [3].

Уровень образования пузырей при пузырчатке определяется профилем вырабатываемых антител и нормальным распределением в тканях Dsg1 и Dsg3. Dsg1 преимущественно экспрессируется на поверхно-

сти эпидермиса, тогда как Dsg3 накапливается в основном в более глубоких слоях эпидермиса и в слизистых оболочках. При вульгарной пузырчатке Dsg3 является основным аутоантигеном, но у 50–60% пациентов имеются дополнительные аутоантитела к Dsg1. Как известно, существует 3 разновидности вульгарной пузырчатки.

1. При вульгарной пузырчатке с доминирующим поражением слизистой оболочки образование пузырей происходит в глубоких слоях слизистой полости рта и в основе процесса лежит выработка аутоантител к Dsg3 — основному аутоантигену, лежащему в основе патологического процесса при данном типе вульгарной пузырчатки.

2. Пациенты с вульгарной пузырчаткой, дебютирующей на слизистой оболочке с последующим переходом патологического процесса на кожу, проявляют реактивность как против Dsg1, так и против Dsg3.

3. Наконец, кожный тип вульгарной пузырчатки менее частый и связан с образованием пузырей в глубоких эпидермальных слоях из-за выработки анти-Dsg1 и патогенно слабого анти-Dsg3. В отличие от листовидной пузырчатки акантолиз происходит в нижних слоях эпидермиса [1].

Вульгарная пузырчатка является наиболее частым внутриэпидермальным аутоиммунным пузырным дерматозом, на который приходится 80% всех случаев заболевания пузырчаткой. При этом следует констатировать, что заболевание в большинстве случаев поражает людей среднего и пожилого возраста.

У пациентов с вульгарной пузырчаткой нередко обнаруживаются многочисленные аутоантитела, которые нацелены на другие структурные и метаболические белки, такие как десмоколлины (Dsc) 1 и 3, мускариновые и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, митохондриальные антигены, на пероксидазу щитовидной железы, hSPCA1, плакофилин 3, плакоглобин и E-кадгерин. Исследования патогенной роли некоторых из этих аутоантител позволили предположить, что они синергически дополняют классические эффекты анти-Dsg аутоантител в патогенезе вульгарной пузырчатки [4, 5].

При листовидной пузырчатке вырабатываются аутоантитела IgG против Dsg1, образование пузырей ограничено верхними слоями эпидермиса, а видимое поражение слизистой оболочки отсутствует.

При IgA-пузырчатке помимо свободных IgA в сыворотке крови определяется реактивность против десмосомальных кадгедринов (Dsc1, Dsc2, Dsc3, Dsg1 и Dsg3) [6].

Паранеопластическая пузырчатка также является опасной для жизни формой пузырчатки, которая связана с новообразованиями различной локализации (при неходжкинской лимфоме, хроническом лимфолейкозе, опухоли Каслмана, тимоме, саркоме и пр.) [7]. Патогенез основан на сочетании гуморального и клеточного аутоиммунных ответов [8]. Циркулирующие аутоантитела направлены против множества антигенов, включая преимущественно плакины (энвоплакин, периплакин, десмоплакин I, десмоплакин II, эпиплакин, плектин, BP230) и в меньшей степени кадгерин (Dsg3, Dsg1, Dsc1, Dsc2, Dsc3), $\alpha 2$ -масно 1bb [9–13]. Из-за их высокой специфичности (91–100%) антиэнвоплакиновые аутоантитела считаются важным диагностическим маркером паранеопластической пузырчатки [14].

Таблица 1. Специфика выработки аутоантител при пузырных дерматозах [2]
Table 1. Specificity of autoantibody production of bullous dermatoses [2]

Заболевание	Уровень расположения пузырей	Антитела	Таргетный антиген
Вульгарная пузырчатка	Интраэпидермально	IgG	Десмоглеин-3* Десмоглеин-1
Листовидная пузырчатка		IgG	Десмоглеин-1
Вегетирующая пузырчатка		IgG	Десмоглеин-3 Десмоглеин-1 Десмоколлин-3
Себорейная пузырчатка		IgG	Десмоглеин-1
Паранеопластическая пузырчатка		IgG	Десмоглеин-3 Энвоплакин Периплакин Десмоглеин-1 Десмоплакин I Десмоплакин II Эпиплакин Плектин, BP230 Десмоколлин-1 Десмоколлин-2 Десмоколлин-3 α 2-макроглобулин-лайк Протеин-1
IgA-пузырчатка	Субэпидермально	IgA	Десмоглеин-1 Десмоглеин-3 Десмоколлин-1 Десмоколлин-2 Десмоколлин-3
Лекарственно индуцированная пузырчатка		IgG	Десмоглеин-1 Десмоглеин-3
Буллезный пемфигоид		IgG	BP180 (NC16A) BP230
Пемфигоид беременных		IgG	BP180 (NC16A) BP230
Линейные IgA-дерматозы		IgA	BP180 (LABD97/LAD-1) BP180 (NC16A) BP230
Рубцующий пемфигоид		IgA/IgG	Ламинин-332 BP180 (С-терминальные эпитопы) BP180(NC16A) BP230 α 6 β 4 integrin Коллаген VII типа
Антиламинин- γ 1/p200 пемфигоид		IgG	Laminin-γ1 (p200)
Пузырные формы красного плоского лишая		IgG	BP180 (NC16A) BP230
Приобретенный буллезный эпидермолиз		IgG	Коллаген VII типа
Герпетиформный дерматит Дюринга		IgA	Эпидермальная трансглутаминаза Тканевая трансглутаминаза Эндомизиум Деамидированный глиадин

* Жирным шрифтом отмечены наиболее значимые таргетные антигены.

* The most significant targeted antigens are marked in bold.

Субэпидермальные пузыри

Группа пемфигоидных заболеваний, характеризующихся образованием субэпидермальных пузырей, которые могут возникать на коже и слизистых оболочках, является весьма гетерогенной. Циркулирующие аутоантитела нацелены на компоненты дермо-эпидермального соединения.

Буллезный пемфигоид проявляется в возникновении напряженных пузырей на воспаленной или невоспаленной коже, в то время как слизистые оболочки поражаются редко. В сыворотке пациентов определяются IgG, нацеленные главным образом на гемидесмосомальные белки BP180 и BP230. BP180 представляет собой трансмембранный гликопротеин, основные иммуногенные эпитопы которого находятся во внеклеточном 16-м неколлагеновом домене (BP180-NC16A) [15]. Из-за высокой распространенности аутоантитела против BP180 представляют собой наиболее важный серологический маркер для буллезного пемфигоида. BP230 является цитоплазматическим белком, который взаимодействует с BP180. Его глобулярный C-концевой домен обеспечивает прикрепление кератиновых нитей к гемидесмосомальному соединению и содержит большинство иммунореактивных последовательностей [16]. Замечено, что положительные реакции на анти-BP230 встречаются чаще в подгруппе пациентов с буллезным пемфигоидом с негативным анти-BP180, что делает его важным дополнительным маркером [17, 18].

Пемфигоид беременных — это проявление буллезного пемфигоида, возникающее у беременных женщин и в послеродовом периоде, с уртикарными бляшками и/или напряженными пузырями. BP180-NC16A является основной мишенью (90%) аутоантител у пациентов с гестационным пемфигоидом, в то время как реактивность против BP230 при данной разновидности заболевания менее распространена [19].

Рубцующий пемфигоид поражает одну или несколько слизистых (например, ротовой полости, глаз, половых органов, перианальной области) и также может поражать кожу. Пациенты обнаруживают аутоантитела IgG/IgA в низких титрах, направленные против компонентов базальной мембраны, при этом BP180 и ламинин 332 представляют две основные мишени [20]. Реактивность анти-BP180 направлена не только против домена NC16A, но и против C-концевых внеклеточных эпитопов [21]. Идентификация антиламинин-332 положительных пациентов имеет жизненно важное значение, так как в данном случае имеется повышенный риск развития злокачественных новообразований, что происходит примерно в 25–30% случаев [22–24]. Кроме того, у пациентов с рубцующим пемфигоидом может наблюдаться повышение уровня IgG/IgA против BP230 [25] или интегрин $\alpha 6\beta 4$, что указывает на наличие поражений глаз [26].

Буллезная форма красного плоского лишая проявляется пузырьными высыпаниями на коже в сочетании с типичной картиной папулезных высыпаний, характеризующих красный плоский лишай. Заболевание в основном поражает молодых пациентов от 40 до 50 лет, возникает главным образом на конечностях [27]. Реактивность сыворотки преимущественно направлена против C-концевых эпитопов в иммунодоминантном домене NC16A BP180 [28].

Приобретенный буллезный эпидермолиз является редким заболеванием, сопровождающимся появле-

нием субэпидермальных пузырей, которое может возникнуть в любом возрасте. Пациенты страдают от хронического воспаления, образования пузырей и рубцов на коже и слизистых оболочках [29]. Характерной особенностью данного заболевания является наличие аутоантител, направленных против коллагена типа VII, основного компонента закрепления фибрилл на дермо-эпидермальном соединении, с основными антигенными эпитопами, расположенными в аминоконцевом неколлагеновом домене (NC1) [30].

Герпетиформный дерматит Дюринга является кожным проявлением целиакии, поражающим около 10% больных целиакией. Для него характерно появление субэпидермальных пузырей и другой полиморфной сыпи, слизистые оболочки не поражаются. Мишенями циркулирующих антител IgA являются эпидермальная/тканевая трансглутаминаза, эндомиций и дезамидированный глиадин [31].

Диагностика аутоиммунных пузырных дерматозов

Как уже было сказано выше, все аутоиммунные пузырные дерматозы подразделяются в зависимости от уровня образования пузырей. При этом разновидности пузырчатки характеризуются интраэпидермальными пузырями и образованием аутоантител к десмосомальным белкам, а пемфигоидные заболевания и герпетиформный дерматит Дюринга проявляются образованием субэпидермальных пузырей. Мишенью аутоантител при герпетиформном дерматозе являются трансглутаминазы 2 и 3, в то время как при пемфигоидах аутоантитела направлены против структурных белков дермо-эпидермального соединения [32].

Золотым диагностическим стандартом при идентификации аутоиммунных буллезных дерматозов является исследование биоптата кожи, взятого из области на границе пузырей и здоровой кожи, и исследование с помощью прямой иммунофлуоресцентной микроскопии. Тем не менее многие другие методы серодиагностики стали широко доступными в последнее время. Стандартная серологическая диагностика включает непрямую иммунофлуоресценцию. Анализы для дальнейшей характеристики специфичности аутоантител включают системы ELISA, основанные на рекомбинантных формах иммунодоминантных областей целевых антигенов, а также многовариантные непрямые иммунофлуоресцентные микроскопические тесты с несколькими субстратами. Эти серологические анализы дополняются различными анализами с использованием иммуноблоттинга и ИФА, которые доступны только в специализированных лабораториях.

Прямая иммунофлуоресцентная микроскопия (ПИФ) с использованием криосрезов образцов биоптатов, полученных на границе пузырей и здоровой ткани, является наиболее доступным и специфичным методом диагностики. Этот метод используется для выявления тканевых аутоантител с высокой чувствительностью в диапазоне 82–91% и специфичностью 98% [33], но это дает лишь ограниченную информацию о целевых антигенах. ПИФ-микроскопия сужает диагноз в соответствии с подклассом депонируемого иммуноглобулина и паттерном связывания [34]. Например, межклеточное отложение IgG и/или C3 в эпидермисе характерно для вульгарной пузырчатки, листовидной пузырчатки и паранеопластической пузырчатки. Напротив, линейное связывание IgG и/или C3 в дермо-

эпидермальном соединении может быть обнаружено при пемфигоидах. Гранулярные отложения IgA вдоль зоны базальной мембраны и на кончиках дермальных сосочков наблюдаются при герпетиформном дерматите Дюринга.

В настоящее время серодиагностика и дифференцирование циркулирующих аутоантител занимают ведущее место в идентификации аутоиммунных пузырных дерматозов. Преимущество серологии состоит в том, что она является минимально инвазивной, что особенно полезно в тех случаях, когда невозможно получить образцы биопсии. Во многих случаях серологическое тестирование в сочетании с клинической картиной могут быть достаточными критериями для установления диагноза [35]. Анализ сыворотки основан на непрямой иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием нативных срезов тканей и рекомбинантных белков в качестве субстратов. Рекомбинантные антигены также применяются в анализах иммуноблота или иммунопреципитации и в ферментно-связанных иммуносорбентных анализах (ELISA), причем последние имеют дополнительное значение для мониторинга активности заболевания. В клинической практике рутинные серологические результаты следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание возможность расхождений между НИФ и ИФА или отрицательную серологию у пациентов с подтвержденным диагнозом посредством биопсии. Результаты анализа могут быть даже положительными в случаях, когда отсутствуют другие лабораторные или клинические признаки пузырчатки [36]. Такие противоречивые результаты усложняют процесс постановки диагноза. Поэтому альтернативные серологические методы (например, анализ связывания кератиноцитов) могут предоставлять лишь дополнительную информацию для установления или исключения диагноза, особенно когда нет возможности взятия биопсии [36].

Из-за высокой чувствительности микроскопии НИФ она имеет приоритет для целей скрининга. Однако она не позволяет однозначно определить специфичность аутоантител (например, дифференцировать анти-Dsg1 и анти-Dsg3).

В качестве субстратов для НИФ-микроскопии используется пищевод обезьяны или морской свинки, печень обезьян и кожа, выдержанная в 1 М растворе HCl в течение 1 суток. Пищевод обезьяны или морской свинки является высокочувствительным субстратом. На этой ткани можно различить две характерные картины иммунофлюоресценции. Специфичные для пузырчатки аутоантитела приводят к формированию сотовой флюоресценции межклеточного вещества в шиповатом слое. Эти аутоантитела направлены против десмосом шиповатых клеток, реагирующих с поверхностными антигенами кератиноцитов. Хорошее линейное окрашивание между базальным слоем и соединительной тканью вызвано аутоантителами зоны базальной мембраны, которые ассоциированы с пузырчатками или приобретенным буллезным эпидермолизом. Исследование сыворотки пациентов с вульгарной пузырчаткой с применением субстрата пищевода обезьяны дает чувствительность 81–100% и специфичность 89–100%, что делает этот метод оптимальным при скрининге межклеточных антител в предполагаемых случаях вульгарной и листовидной пузырчатки [37–40]. При этом считается,

что этот субстрат более чувствителен к вульгарной пузырчатке, чем к листовидной, поскольку пищевод обезьяны является тканью слизистой оболочки с высокой экспрессией Dsg3, основной мишенью при вульгарной пузырчатке, в отличие от более низкой экспрессии Dsg1. Прогностическая ценность отрицательного результата теста очень надежна, чтобы исключить диагноз пузырчатки [40].

Кожа, выдержанная в 1 М растворе HCl в течение 1 суток, представляет собой предпочтительный субстрат для НИФ при скрининге аутоантител при субэпидермальном расположении пузырей для диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов [41]. Чувствительность этого метода составляет 73–96%, а специфичность 97% [42]. Кроме того, это позволяет дифференцировать аутоантитела с различными антигенными связывающими свойствами. Интегрин анти-VP180, анти-VP230 и анти- α 6 β 4 окрашивает эпидермальную сторону искусственного расщепления (покрышка пузыря), что можно обнаружить при буллезном пемфигоиде, пемфигоиде беременных, линейной IgA-пузырчатке и рубцующем пемфигоиде. В отличие от этого, коллаген анти-VII типа, антиламинин-332 и антиламинин- γ 1 связываются вдоль дермальной стороны расщепления (дно пузыря), указывая на приобретенный буллезный эпидермолиз, рубцующий пемфигоид типа антиламинин-332 и антиламинин- γ 1/p200 пемфигоид соответственно [43–45].

В случае подозрения на паранеопластическую пузырчатку НИФ проводится на мочевом пузыре крысы или обезьяны для выявления аутоантител против плакинов и позволяет отличить паранеопластическую пузырчатку от других разновидностей пузырчатки. Поскольку энвоплакин, периплакин и десмоплакин (но не Dsg1 и Dsg3) высоко экспрессируются в ткани мочевого пузыря и благодаря высокой специфичности этого субстрата (чувствительность 74%, специфичность 99–100%) получают диагностически значимую положительную реактивность IgG с уротелием при паранеопластической пузырчатке [46]. Тем не менее отрицательная НИФ на мочевом пузыре не исключает диагноз паранеопластической пузырчатки, и в этом случае целесообразно дополнительно провести и другие серологические методы [14].

Срезы ткани печени обезьян лучше всего подходят для визуализации аутоантител (IgA) против эндомизия при герпетиформном дерматите Дюринга. Положительная реактивность указывается флюоресцентной нитевидной оболочкой внутрилобулярных синусоид [47].

Антиген-специфические серологические анализы

Как известно, идентификация антигенов-мишеней для аутоантител выполняется с использованием моноспецифических тестов НИФ, ELISA и иммуноблотов. Путем выбора только иммунореактивных эпитопов и удаления доменов, которые вызывают неспецифические реакции, часто можно улучшить чувствительность и специфичность полученного анализа [48]. Например, рекомбинантный тетрамер иммунодоминантного домена NC16A BP180, названный BP180-NC16A-4X, был сконструирован для умножения числа сайтов связывания антител на молекулу, тем самым оптимизируя иммунореактивность и диагностическую эффективность при серодиагностике буллезного пемфигоида [49].

Рекомбинантные моноспецифические субстраты, используемые в реакции непрямо́й иммунофлюоресценции

По сравнению с классическими срезами тканей, которые содержат множество различных антигенов и иногда требуют специальных знаний для надежной интерпретации, рекомбинантные субстраты значительно упрощают оценку реакции непрямо́й иммунофлюоресценции и могут позволить дифференцировать различные аутоиммунные пузырьные дерматозы. Анализы рекомбинантного НИФ основаны на технологии BIOCHIP, в которой субстраты наносятся на BIOCHIP размером примерно миллиметр и располагаются на полях реакции предметных стекол микроскопа. Слайды инкубируют, используя технику Titerplane, которая обеспечивает параллельную инкубацию нескольких образцов в стандартизованных идентичных условиях [2].

Многopараметрический мозаичный BIOCHIP в реакции непрямо́й иммунофлюоресценции

Рекомбинантные моноспецифические субстраты в НИФ можно анализировать параллельно с биопсийными срезами тканей в стандартизованных мозаичных технологиях BIOCHIP. Комбинация различных субстратов (до 11 субстратов на поле реакции) в одном и том же тестовом поле позволяет проводить скрининг аутоантител и осуществлять дифференциальную диагностику среди различных типов аутоиммунных пузырьных дерматозов. В качестве субстратов для НИФ, помимо описанных выше, выступают: клетки HEK 293, экспрессирующие рекомбинантные антигены (Dsg1, Dsg3, BP230gC), или пятна очищенного рекомбинантного антигена (BP180-NC16A). Особенно в диагностически трудных случаях этот многopараметрический метод является экономически эффективным по сравнению с традиционным многоэтапным подходом [36]. Кроме того, по результатам нескольких исследований можно сделать вывод о том, что этот метод является высокочувствительным и специфичным для пузырчатки и буллезного пемфигоида Левра [50]. Так, чувствительность метода при использовании пищевода обезьяны составляет 83–100% (вульгарная пузырчатка), 98% (листовидная пузырчатка) и 69% (смешанная пемфигусная панель) со специфичностью в диапазоне 89–100%. Анти-Dsg1 обнаруживался с чувствительностью 19–52% (вульгарная пузырчатка), 90% (листовидная пузырчатка) и 38% (смешанная пемфигусная панель), специфичность $\geq 99\%$. Чувствительность обнаружения анти-Dsg3 составила 98–100% (вульгарная пузырчатка) и 87% (смешанная пемфигусная панель), специфичность колебалась в пределах 97–100% [36, 50]. При буллезном пемфигоиде окрашивание зоны базальной мембраны на субстрате пищевода и расщепленной солью кожи обеспечивало чувствительность и специфичность 50–99% и 77–100% соответственно. Имеются данные, что чувствительность и специфичность для обнаружения анти-BP180 составляют 83–100 и 97–100% соответственно, а для обнаружения анти-BP230 — 30–67% и 97–100% соответственно [36, 50]. Кроме того, в настоящее время оценены дополнительные мозаичные технологии BIOCHIP, скорректированные с учетом особенностей диагностики определенных типов аутоиммунных пузырьных дерматозов, в том числе выявление анти-BP180 при пемфигоиде беременных (чувстви-

тельность 100%, специфичность 100%) [51], антитип VII коллагена NC1 при приобретенном буллезном пемфигоиде (чувствительность 92%, специфичность 100%) [52], антиламинин-332 при рубцующем пемфигоиде (чувствительность 77–84%, специфичность 100%) [23] и анти-Dsg при атипичных вариантах пузырчатки [53]. Имеются сообщения о корреляции между мозаичной НИФ и ELISA (Euroimmun) 85% (по антидесмоглеину-1), 94% (по антидесмоглеину-3) и 98% (по анти-BP180) [50]. Сыворотки от 749 последовательных, проспективно набранных пациентов с подтвержденными диагнозами аутоиммунных пузырьных дерматозов с помощью метода прямо́й ИФА из 13 международных исследовательских центров были проанализированы независимо и ослеплены с помощью мозаики биочипов, включающей пищевод обезьян, расщепленную в 1 М растворе HCl в течение 1 суток кожу, мочевой пузырь крыс, печень обезьян, печень обезьян с серозной оболочкой, рекомбинантный BP180 NC16A и глиадин GAF3X, а также клетки HEK293, экспрессирующие рекомбинантный десмоглеин-1, десмоглеин-3, коллаген VII типа и BP230. С-концевой и традиционный многоступенчатый подход кафедры дерматологии Любекского университета. В 731 из 749 сывороток (97,6%) специфические аутоантитела можно было обнаружить с помощью мозаики биочипов, аналогичной обычной процедуре (725 случаев, 96,8%) [54]. Коэффициент Коэна (статистическая величина, измеряющая тесноту связи или степень согласованности двух ранговых величин) для обоих серологических подходов колебался от 0,84 до 1,00. В 6,5% сывороток различия между 2 подходами имели место и были в основном связаны с аутоантигенными фрагментами, не присутствующими на мозаике биочипов. Несмотря на безусловное преимущество данного метода диагностики (специфичность, чувствительность, широкий обзор, экономичность, быстрота), он не лишен некоторых недостатков. Так, ламинин-332 и ламинин- γ 1 не представлены на мозаике биочипов [54]. Тем не менее мозаика биочипов — это самый современный из стандартизованных подходов к экономии времени и сыворотки крови, который еще больше облегчает серологическую диагностику аутоиммунных буллезных дерматозов.

Иммуноферментные тесты

Системы ИФА (ELISA) на основе рекомбинантных целевых антигенов широко применяются в серологической диагностике аутоиммунных пузырьных дерматозов. Помимо подтверждения и идентификации специфичных аутоантител с целью диагностики разновидностей пузырьных дерматозов ELISA позволяет количественно измерять уровни антител, обеспечивая мониторинг заболевания и терапии. Высокая чувствительность и специфичность метода, а также экономичность, простота, высокая пропускная способность и автоматизированность обработки делают системы ELISA предпочтительными для диагностики пузырьных дерматозов в настоящее время. Диагностические данные по чувствительности и специфичности ELISA на основании многочисленных рандомизированных исследований представлены в табл. 2.

Однако стоит отметить, что, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, ИФА может давать положительные результаты без клинических или других лабораторных данных.

Таблица 2. Характеристика эффективности систем ELISA для выявления аутоантител при различных пузырных дерматозах [2]
Table 2. Characteristics of the effectiveness of ELISA systems for the detection of autoantibodies in various bullous dermatoses [2]

ELISA, диагностические маркеры	Заболевание	Чувствительность, %	Специфичность, %	Источники
Анти-Dsg1	Листовидная пузырчатка	96–100	96–100	[10, 35]
Анти-Dsg3	Вульгарная пузырчатка	85–100	96–100	[35, 38]
Антиэнвоплакин	Паранеопластическая пузырчатка	63–83	91–98	[14, 46]
Антипериплакин	Паранеопластическая пузырчатка	74	96	[14]
Антидесмоколлин	Паранеопластическая пузырчатка	60	NA	[10]
Анти-BP180	Буллезный пемфигоид	54–95	90–100	[17]
Анти-BP230	Буллезный пемфигоид	48–82	65–99	[17]
Антиламинин-332	Рубцующий пемфигоид	20–75	84–96	[23]
Антиламинин- γ 1	Антиламинин- γ 1/p200 пемфигоид	69	99	[60]
Антитип VII коллагена	Приобретенный буллезный эпидермолиз	86–100	98–100	[52]
Антидеамидированный глиадин	Герпетиформный дерматит Дюринга с целиакией	84–95 (IgA)	86–93 (IgA)	[31]
Антитканевая трансглутаминаза	Герпетиформный дерматит Дюринга с целиакией	78–98	96–99	[31]

Многopараметрический иммуноферментный анализ

С целью оптимизирования серодиагностики пузырных дерматозов были разработаны две профильные системы ИФА (ELISA), которые позволяют проводить многопараметрическое антиген-специфическое тестирование аутоантител в соседних лунках микропланшета. Мультиплексный (многопараметрический) ИФА является альтернативой реакции непрямой иммунофлюоресценции (MESACUP Anti-Skin Profile (MBL) в качестве серологического подхода первой линии и многоступенчатой стратегии одиночного тестирования. Метод охватывает пять целевых антигенов: Dsg1, Dsg3, BP180, BP230 и коллаген типа VII. Полученные результаты в 88% совпадают с данными, полученными из соответствующих отдельных систем ELISA (MBL), демонстрируя чувствительность 92% (анти-Dsg1 при листовидной пузырчатке), 93% (анти-Dsg3 при вульгарной пузырчатке), 66% (анти-BP180 при буллезном пемфигоиде) [55–57], 62% (анти-BP230 при буллезном пемфигоиде) и 81% (коллаген анти-VII типа при приобретенном буллезном эпидермолизе) [58, 59], а специфичность составляет 98–100% [60].

Иммуноблоттинг

Иммуноблоттинг и иммунопреципитация помогают определять редкие аутоантитела (антиламинин- γ 1, антиламинин-332, анти-LAD-1, анти- α 6 β 4-интегрин,

антидесмоплакин, антитип VII коллагена) и основаны на рекомбинантных белках или клеточных экстрактах (эпидермис, дерма, культивируемые кератиноциты) [21]. Эти тесты занимают много времени и доступны только в специализированных лабораториях. Они позволяют обнаруживать высокоспецифичные аутоантитела, но оказались непригодными для выявления Dsg1 и Dsg3. Таким образом, иммуноблоттинг для анти-Dsg не рекомендуется для диагностики вульгарной и листовидной пузырчаток [61].

Заключение

Точный механизм, который запускает производство аутоантител у пациентов с аутоиммунными пузырными дерматозами, остается неизвестным. Выяснение патогенеза этих заболеваний с помощью различных диагностических методик является актуальным. Кроме того, выяснение механизма, лежащего в основе образования пузырей, может дать новую цель для таргетной терапии. На основании накопленных данных станет возможным разработать терапевтические подходы, не включающие высокие дозы системных кортикостероидов, обладающих, как известно, большим количеством побочных эффектов. Цель лечения пузырных дерматозов должна быть направлена на избирательное подавление антиген-специфических Т- и В-клеток или аутоантител. ■

Литература/References

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.27
2. Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, et al. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1974. doi: 10.3389/fimmu.2019.01974
3. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, et al. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol*. 2016;38:57–74. doi: 10.1007/s00281-015-0541-1
4. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-desmoglein antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Front Immunol*. 2018;9:1190. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190
5. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2016;25:839–846. doi: 10.1111/exd.13106
6. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:68–74. [Drozhdina MB, Koshkin SV. Modern view of the clinic, diagnosis and treatment of vulgar pemphigus. Presentation of cases. *J Immunopathol., allergology, infectology*. 2017;3:68–74 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2017.3.68
7. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:29–33. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.00832.x
8. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol*. 2019;10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259
9. Ohzono A, Sogame R, Li X, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2015;173:1447–1451. doi: 10.1111/bjd.14162
10. Ishii N, Teye K, Fukuda S, et al. Anti-desmocollin autoantibodies in nonclassical pemphigus. *Br J Dermatol*. 2015;173:59–68. doi: 10.1111/bjd.13711
11. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):7–14. [Drozhdina MB, Koshkin SV. View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Literature review. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(4):7–14 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14
12. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона: Обзор современной литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):15–20. [Drozhdina MB, Koshkin SV. Sneddon-Wilkinson disease: Review of the modern literature. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):15–20 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20
13. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современные представления об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Описание редкого клинического случая. Вятский медицинский вестник. 2018;59(3):79–84. [Drozhdina MB, Koshkin SV. View of the etiopathogenesis, clinic features, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Description of rare clinical case. *Medical Newsletter of Vyatka* 2018;59(3):79–84 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14
14. Probst C, Schlumberger W, Stocker W, et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta*. 2009;410:13–18. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.022
15. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, et al. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 1997;109:573–579. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337492
16. Skaria M, Jaunin F, Hunziker T, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J Invest Dermatol*. 2000;114:998–1004. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00893.x
17. Charneau J, Lorin J, Vitry F, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol*. 2011;147:286–289. doi: 10.1001/archdermatol.2011.23
18. Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, et al. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2012;166:964–970. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10820.x
19. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, et al. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2007;127:864–873. doi: 10.1038/sj.jid.5700594
20. Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:34. doi: 10.3389/fimmu.2019.00034
21. Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, et al. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol*. 2006;154:90–98. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06998.x
22. Lazarova Z, Salato VK, Lanschuetzer CM, et al. IgG anti-laminin-332 autoantibodies are present in a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:951–958. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.035
23. Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, et al. Detection of laminin 5-specific auto-antibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by ELISA. *J Invest Dermatol*. 2005;124:732–40. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23646.x
24. Goletz S, Probst C, Komorowski L, et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2019;180:149–156. doi: 10.1111/bjd.17202
25. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to beta4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol*. 2001;145:998–1004. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04543.x
26. Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, et al. Integrin beta4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol*. 2016;26:247–253. doi: 10.1684/ejd.2016.2772
27. Hubner F, Langan EA, Recke A. Lichen planus pemphigoides: from lichenoid inflammation to antibody-mediated blistering. *Front Immunol*. 2019;10:1389. doi: 10.3389/fimmu.2019.01389
28. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, et al. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol*. 1999;113:117–121. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00618.x
29. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: the 2019 update. *Front Med*. 2018;5:362. doi: 10.3389/fmed.2018.00362
30. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol*. 2010;37:220–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00799.x
31. Kasperkiewicz M, Dahnrich C, Probst C, et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:583–588. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.025

32. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение герпетического дерматоза Дюринга. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018;2:74–80. [Drozhkina MB, Koshkin SV. A modern view of the clinic, diagnosis and treatment of dermatosis herpetiformis Dühring. Immunopathology, allergology, infectology. 2018;2:74–80 (in Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2018.2.78
33. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, et al. Direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid. *Front Med*. 2018;5:20. doi: 10.3389/fmed.2018.00020
34. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med*. 2018;5:296. doi: 10.3389/fmed.2018.00296
35. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arch Dermatol Int*. 2011;108:399–III. doi: 10.3238/arztebl.2011.0399
36. Giurdanella F, Nijenhuis AM, Diercks GFH, et al. Keratinocyte binding assay identifies anti-desmosomal pemphigus antibodies where other tests are negative. *Front Immunol*. 2018; 9:839. doi: 10.3389/fimmu.2018.00839
37. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:49. doi: 10.1186/1750-1172-7-49
38. Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177:1170–1201. doi: 10.1111/bjd.15930
39. Behzad M, Mobs C, Kneisel A, et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2012;166:844–852. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10732.x
40. Kridin K, Bergman R. The usefulness of indirect immunofluorescence in pemphigus and the natural history of patients with initial false-positive results: a retrospective cohort study. *Front Med*. 2018;5:266. doi: 10.3389/fmed.2018.00266
41. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses. *Arch Dermatol*. 1997;133:1102–1107. doi: 10.1001/archderm.133.9.1102
42. Chan YC, Sun YJ, Ng PP, Tan SH. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:651–656. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01419.x
43. Lau I, Goletz S, Holtsche MM, et al. Anti-p200 pemphigoid is the most common pemphigoid disease with serum antibodies against the dermal side by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1195–1197. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.077
44. Eskin-Schwartz M, Drozhkina M, Sarig O, et al. Epidermolytic ichthyosis sine epidermolysis. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(6):440–444. doi: 10.1097/DAD.0000000000000674
45. Eskin-Schwartz M., Drozhkina M., Sarig O. Epidermolytic ichthyosis sine epidermolysis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):S67. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.414
46. Дрождина М.Б. Паранеопластическая пузырчатка. Современный систематический обзор литературы. *Дерматовенерология. Косметология*. 2019;5(4):412–422. [Drozhkina MB. Paraneoplastic pemphigus. Modern review of the literature. *Dermatovenerology. Cosmetology*. 2019;5(4):412–422 (In Russ.)]
47. Vainio E, Kalimo K, Reunala T, et al. Circulating IgA- and IgG-class antigliadin antibodies in dermatitis herpetiformis detected by enzyme-linked immunosorbent assay. *Arch Dermatol Res*. 1983;275:15–18. doi:10.1007/BF00516548
48. Wandinger KP, Probst C, Komorowski L, et al. Novel recombinant antigenic targets for the determination of (auto)antibodies in autoimmune dermatoses, neurological disorders and gastrointestinal diseases. In: Conrad K, Chan EKL, Fritzier MJ, Humbel RL, von Landenberg P, Shoenfeld Y, editors. *From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2009. P. 179–190.
49. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017(6):47–52. [Drozhkina MB, Koshkin SV. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017(6):47–52 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52
50. Özkesici B, Mutlu D, Donmez L, Uzun S. The value of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of pemphigus and bullous pemphigoid in Turkish patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25:202–209.
51. Sadik CD, Pas HH, Bohlmann MK, Mousavi S, et al. Value of BIOCHIP technology in the serological diagnosis of pemphigoid gestationis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:128–130. doi: 10.2340/00015555-2460
52. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, et al. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:e89–95. doi: 10.1016/j.jaad.2011.12.032
53. Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S, et al. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017;26:1267–1270. doi: 10.1111/exd.13409
54. Nina van Beek, Stine Krüger, Tarek Fuhrmann, et al. Multicenter prospective study on multivariant diagnostics of autoimmune bullous dermatoses using the BIOCHIP technology. *Am J Dermatopathol*. 2020;83(5):1315–1322. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.049
55. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Иутинская А.О. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):53–58. [Drozhkina MB, Koshkin SV, Iutinskaya AO. Modern concept of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Lever-type bullous pemphigoid. *Russian journal of clinical dermatology and venereology*. 2018;17(5):53–58 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma.20181705153
56. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Знаменская Л.Ф., Смольяникова В.А. Дифференциальная диагностика буллезных дерматозов: Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. 56 с. [Kubanov AA, Abramova TV, Znamenskaja LF, Smol'jannikova VA. Differential diagnosis of bullous dermatoses: Training manual. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2015. P. 56 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-6-43-56
57. Абрамова Т.В. Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование): Автор. дисс. док. мед. наук: 14.01.10. ФГБУ ГНЦДК МЗ РФ. Москва, 2019; 48 с. [Abramova TV. Pemphigus: immunopathogenesis, diagnosis and pathogenic therapy (clinical-experimental trial): abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences: 14.01.10. FGBU GNC DK MZ RF. Moscow, 2019; P. 48 (In Russ.)]
58. Дрождина М.Б. Клинико-морфологические и молекулярные особенности буллезного эпидермолиза, подходы к классификации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):242–252. [Drozhkina MB. Clinico-morphological and molecular peculiarities of epidermolysis bullosa, classification approaches. *Pediatrics*. 2019;98(3):242–252 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-242-252
59. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Захур И.И., Бобро В.А. Клиника, диагностика и лечение буллезного эпидермолиза. *Имунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2019(4):18–26. [Drozhkina MB, Koshkin SV, Zakhur II, Bobro VA. Clinic, diagnostics and treatment of bullous epidermolysis. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019(4):18–26 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2019.4.18
60. Horvath ON, Varga R, Kaneda M, et al. Diagnostic performance of the "MESACUP anti-Skin profile TEST". *Eur J Dermatol*. 2016;26:56–63. doi: 10.1684/ejd.2015.2692
61. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки. *Альманах клинической медицины*. 2014(34):9–14. [Makhneva NV, Davidenko EB, Beletskaya LV. Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus. *Almanakh of clinical medicine*. 2014;34:9–14 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-9-14

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста — М.Б. Дрождина; сбор и обработка материала; написание текста — В.А. Бобро; редактирование — Ю.А. Сенникова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design, collection and processing of material, writing — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material, writing — Varvara A. Bobro; editing — Yuliana A. Sennikova.

Информация об авторах

***Марианна Борисовна Дрождина** — доцент; адрес: Россия, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Варвара Андреевна Бобро — аспирант; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Юлиана Алексеевна Сенникова — студент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5484-778X>; e-mail: sennikova.yuliana@inbox.ru

Information about the authors

***Marianna B. Drozhkina** — assistant professor; address: 112 K. Marks street, 610998, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Varvara A. Bobro — postgraduate student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Yuliana A. Sennikova — student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5484-778X>; e-mail: sennikova.yuliana@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 31.10.2020

Принята к публикации: 09.02.2021

Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 31.10.2020

Accepted: 09.02.2021

Published: 26.02.2021