

К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки

А.А. Кубанов^{1,2}, Л.Ф. Знаменская¹, Т.В. Абрамова², С.И. Свищенко¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Истинная (акантолитическая) пузырчатка — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках. Диагностика истинной (акантолитической) пузырчатки основана на оценке клинических признаков, результатов цитологического, гистологического исследований, иммунологических тестов. Существующие методы диагностики имеют свои преимущества и недостатки, но ни один из них в отдельности не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Для постановки диагноза пузырчатки необходимо выполнение определенного комплекса исследований с учетом совокупности клинических симптомов и лабораторных показателей.

Ключевые слова: **истинная (акантолитическая) пузырчатка, акантолитические клетки, реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг.**

Контактная информация: abtava@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 121—130.

Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus

A.A. Kubanov^{1,2}, L.F. Znamenskaya¹, T.V. Abramova², S.I. Svishchenko¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

True (acantholytic) pemphigus is an autoimmune disease characterized by blisters and erosions in the skin and/or mucous tunics. True (acantholytic) pemphigus can be diagnosed based on an assessment of clinical manifestations and results of cytology, histology and immunology tests. The current diagnostics methods are characterized by certain advantages and shortcomings yet none of them has 100% sensitivity and specificity. To diagnose pemphigus, a complex of studies is needed taking into consideration the body of clinical symptoms and laboratory indices.

Key words: **true (acantholytic) pemphigus, acantholytic cells, immunofluorescence test, immune-enzyme assay, immunoblotting.**

Corresponding author: abtava@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 121—130.

■ Истинная (акантолитическая) пузырчатка — аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением межклеточных контактов кератиноцитов в супрабазальных слоях эпидермиса, обусловленным образованием IgG к специфическим молекулам межклеточной адгезии [1—3]. Основная патогенетическая роль в формировании пузырей при пузырчатке отводится аутоантителам к компонентам десмосом, вызывающим их разрушение вследствие выделения протеолитических ферментов и формирование акантолиза [4—6].

Наиболее типичными клинико-морфологическими признаками истинной (акантолитической) пузырчатки являются образование пузырей на коже и/или слизистых оболочках, положительный симптом Никольского, наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий; формирование внутриэпидермальных пузырей; фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса, обнаружение антител к десмоглеинам 1-го и 3-го типов [3, 7, 8]. Тем не менее диагностика пузырчатки является одним из наиболее сложных вопросов современной дерматологии. Число диагностических ошибок особенно высоко в начале заболевания и при изолированном поражении слизистой оболочки полости рта или ограниченных высыпаниях на коже [9, 10].

Для дифференциальной диагностики пузырчатки необходим тщательный сбор анамнеза, анализ особенностей клинической картины заболевания, результатов цитологического, патоморфологического исследований, реакции иммунофлуоресценции (РИФ), иммуноферментного анализа (ИФА).

При изучении анамнестических данных следует обращать особое внимание на последовательность появления клинических признаков болезни, провоцирующие факторы, характер течения заболевания.

Различают четыре клинические формы истинной (акантолитической) пузырчатки: вульгарная, листовидная, себорейная (эритематозная) и вегетирующая [7, 11]. Однако это деление достаточно условно, так как клиническая картина разных форм может иметь сходство, а также возможен переход одной формы в другую.

В клинической картине заболевания следует обращать особое внимание на характер пузырных элементов: фон, на котором они появляются (отсутствие или наличие эритемы, отека, зуда), долговременность существования покрывки пузыря, особенности эрозий (цвет, влажность, болезненность, тенденция к периферическому росту), локализацию пузырных элементов и наличие/отсутствие симптома Никольского. Важным клиническим признаком пузырчатки является наличие вялых пузырей с серозным содержимым на видимо неизменной коже и/или слизистых оболочках, которые быстро вскрываются с образованием болезненных эрозий.

Первоначально положительный симптом Никольского считали патогномоничным для пузырчатки и важным дифференциально-диагностическим признаком [12]. Однако позднее было замечено, что механическую отслойку эпидермиса можно вызвать и при других заболеваниях, например при буллезном и рубцующем пемфигоиде, токсическом эпидермальном некролизе, буллезном эпидермолизе, герпетиформном дерматите Дюринга и ряде других дерматозов, что поставило под сомнение патогномоничность симптома Никольского для истинной (акантолитической) пузырчатки [13—15]. Следует отметить, что отрицательный симптом Никольского не означает отсутствия пузырчатки [16].

Общепринятым диагностическим методом для подтверждения наличия акантолиза при пузырчатке является обнаружение акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий, предложенное Тцанком в 1947 г. Цитологический метод прост в исполнении и не требует длительного времени для его проведения. Следует отметить, что акантолитические клетки можно обнаружить только при исследовании мазков-отпечатков, полученных с поверхности свежих эрозий, тогда как в эпителизирующихся эрозиях происходит регенерация эпидермиса и дно их покрывается несколькими слоями эпителиальных клеток, что затрудняет выявление акантолитических клеток.

Наличие акантолитических клеток также зависит от клинической формы пузырчатки. Так, при себорейной пузырчатке акантолитические клетки обнаруживаются не всегда [17, 18].

Положительный результат цитологического анализа на акантолитические клетки не является патогномоничным признаком акантолитической пузырчатки, так как клетки Тцанка могут быть обнаружены и при других дерматозах: транзиторном акантолитическом дерматозе Гровера, фолликулярном дискератозе Дарье, синдроме Лайелла, хронической семейной пузырчатке Гужеро — Хейли — Хейли, пиодермиях, герпесе [18].

Таким образом, наряду с симптомом Никольского цитологический метод исследования может служить лишь ориентировочным тестом в диагностике буллезных дерматозов [19, 20]. В связи с появлением более совершенных методов диагностики цитологический анализ во многих странах не применяется [8, 21].

Патоморфологический метод диагностики используется для определения акантолиза и локализации пузырей в коже больных. Для обеспечения успешной диагностики целесообразно проводить исследование свежих пузырных элементов с сохранением покрывки пузыря. Однако в некоторых случаях патоморфологический метод не всегда бывает информативным из-за сходства морфологических изменений при пузырчатке и некоторых других дерматозах (многоформная эксудативная эритема, болезнь Дарье, пиодермия) [22].

Иммунофлюоресцентный метод исследования является «золотым стандартом» в диагностике пузырчатки для выявления фиксированных иммуноглобулинов в различных слоях кожи [2, 23]. Для проведения РИФ биоптаты получают с участков видимо непораженной кожи вблизи пузырей [24, 25]. IgG у больных пузырчаткой можно обнаружить в коже даже при поражении только слизистых оболочек (при отсутствии кожных высыпаний), а также в период ремиссии кожного процесса [26].

При вульгарной и вегетирующей пузырчатке фиксированный IgG (реже IgA, IgM и компоненты компонента) выявляется в коже уже на ранних стадиях заболевания в 70—100% случаев и локализуется в межклеточных промежутках преимущественно базального и шиповатого слоев эпидермиса [27—29]. При листовидной и себорейной пузырчатке фиксированный IgG и компоненты компонента выявляются в 88—100% [30, 31] и чаще расположены в межклеточных промежутках зернистого слоя, но могут присутствовать и в шиповатом слое эпидермиса [32].

Важно отметить, что в отдельных случаях отложение иммуноглобулинов и компонентов компонента наблюдается не только в межклеточном пространстве эпидермиса, что характерно для истинной (акантолитической) пузырчатки, но и в зоне дермо-эпидермального соединения, что осложняет дифференциальную диагностику пемфигуса и пемфигоида [31].

К недостаткам иммунофлюоресцентного метода также относится возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов (в 5 и 23% соответственно) [33]. Ложноположительные результаты могут наблюдаться при токсидермии, обусловленной приемом лекарственных препаратов, болезни Гровера, афтозном стоматите. Ложноотрицательные и слабopоложительные реакции могут наблюдаться при первых признаках заболевания или в период ремиссии, а также на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, что может быть связано с небольшим количеством аутоантител, их слабой аффинностью (степенью связывания с антигеном) или наличием в тканях растворимой формы иммунных комплексов [32, 34].

Особые сложности представляет диагностика буллезных дерматозов при изолированном поражении слизистой оболочки полости рта: биопсия неповрежденного пузыря в этой области крайне затруднительна вследствие высокой ранимости покровов пузырей, а обнаружение иммунного комплекса в межклеточной субстанции не всегда оказывается информативным, так как при постановке РИФ отмечается свечение и в нормальном эпителии десен [22].

Исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции может применяться как в качестве дополнительного диагностического метода, так и при невозможности выполнения биопсии кожи. Метод

позволяет выявить циркулирующие антитела класса G к десмоглеинам 1-го и 3-го типов в 80% случаев. Антитела к десмоглеину 1-го типа выявляются при листовидной пузырчатке, а при вульгарной — к десмоглеину как 1-го, так и 3-го типа [2].

При вульгарной пузырчатке с поражением только слизистой оболочки полости рта выявляются антитела к десмоглеину 3-го типа, тогда как при наличии высыпаний на слизистых оболочках и на коже обнаруживаются антитела к десмоглеину как 1-го, так и 3-го типа. Титры антител статистически значимо коррелируют со степенью тяжести пузырчатки [35, 36], что важно для контроля терапии [27].

В некоторых случаях положительные результаты РИФ возможны при синдроме Лайелла, миастении бременных и других заболеваниях [37].

К серологическим диагностическим тестам также относятся ИФА и иммуноблоттинг.

В отличие от иммунофлюоресцентного исследования, при котором используют антитела, меченные флюорохромами, при проведении ИФА используют антитела с ферментной меткой, что позволяет учитывать результат реакции антиген — антитело по появлению ферментативной активности или по изменению ее уровня.

Для выявления аутоантител класса G к десмоглеинам 1-го и 3-го типов методом ИФА применяют иммуносорбенты с иммобилизованными на них рекомбинантными десмоглеинами 1-го и 3-го типов человека. Содержание аутоантител к десмоглеинам статистически значимо коррелирует со степенью тяжести заболевания и может использоваться в качестве прогностического метода, а также для мониторинга активности заболевания [38]. В то же время имеются исследования, в которых не обнаруживается прямой корреляционной зависимости между тяжестью кожного процесса и титром антител [39].

При ИФА, как и при иммунофлюоресцентном анализе, обнаруживают антитела к десмоглеинам 1-го и 3-го типов в зависимости от клинической формы заболевания [5, 6]. Однако в ряде случаев отмечаются несовпадения клинического фенотипа с профилем антител [40]. При листовидной пузырчатке титр антител обычно ниже, чем при вульгарной пузырчатке [41].

ИФА является высокочувствительным (до 100%), специфичным (до 85%) и быстрым методом, при котором исключается субъективный фактор в отличие от непрямой реакции иммунофлюоресценции, связанный с визуальной оценкой результатов [39, 40].

Иммуноблоттинг — метод, определяющий присутствие антител в сыворотке крови к специфическим белкам, предварительно иммобилизованных на нитроцеллюлозной мембране. Локализацию иммунных комплексов выявляют с помощью конъюгатов антивидовых антител с ферментом и хромогенного субстрата. При истинной (акантолитической) пузырчатке обнаруживают циркулирующие IgG к белкам с молекулярной массой

130 и 160 кД [2]. В настоящее время метод используется при проведении научно-исследовательских работ.

Приводим описание клинических случаев, демонстрирующих примеры дифференциальной диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки.

Клинический случай 1

Больной С., 46 лет, поступил в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в январе 2014 г. с жалобами на высыпания на слизистой оболочке полости рта, коже волосистой части головы.

Анамнез заболевания: считает себя больным с мая 2011 г., когда впервые после перенесенной пневмонии на коже волосистой части головы в правой височной области появился пузырь размером 0,8 см в диаметре, по поводу чего обратился к дерматологу по месту жительства, диагноз не был установлен. Через месяц на слизистой оболочке твердого и мягкого неба появились мелкие пузырьные элементы, быстро вскрывающиеся с образованием эрозий, сопровождающиеся болезненностью во время приема пищи. При обращении к стоматологу установлен диагноз афтозного стоматита, назначены полоскания полости рта настоями лечебных трав. В течение 2 лет неоднократно обращался к дерматологам, стоматологам, эффекта от проводимой терапии не было. В августе 2013 г. вновь появились высыпания на коже волосистой части

головы. В онкологическом диспансере по месту жительства проведено гистологическое исследование биоптата, взятого из очага поражения, по результатам которого выявлен «изъязвляющийся базальноклеточный рак с воспалением в строме». На основании гистологического исследования установлен диагноз базальноклеточного рака, проведено хирургическое иссечение очага в пределах здоровых тканей.

В октябре 2013 г. на коже волосистой части головы вновь появились пузыри с прозрачным содержимым, при вскрытии которых обнажались влажные эрозии. В Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. Герцена было проведено повторное гистологическое исследование, данных о наличии базалиом не обнаружено, рекомендована консультация в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Локальный статус. При осмотре кожный процесс носил распространенный характер. На коже волосистой части головы отмечались множественные влажные эрозии розовато-красного цвета размером от 1 до 3 см в диаметре, частично покрытые чешуйко-корками желтоватого цвета (рис. 1а). В правой височной области имелся рубец длиной 2 см. На слизистой оболочке верхней губы, в углах рта, твердого и мягкого неба отмечались эрозии красного цвета диаметром 0,2—0,4 см, частично покрытые фибринозным налетом (рис. 1б).



а



б

Рис. 1. Высыпания на коже волосистой части головы и слизистой оболочке полости рта у больного С.: а — эрозии и корки на коже волосистой части головы; б — эрозии на слизистой оболочке полости рта

При проведении цитологического исследования обнаружены акантолитические клетки.

Проведена консультация готового гистологического препарата, окрашенного гематоксилином и эозином: в присланном материале фрагменты кожи без подкожного жирового слоя, в акантолитически утолщенном эпидермисе наблюдалось формирование внутриэпидермальных щелей и пузырей, в том числе надбазальных, в полости которых присутствовали пласты акантолитических клеток. На поверхности эпидермиса присутствовали фибриновые корки, пропитанные лейкоцитарным детритом и гемолизированными эритроцитами. Акантолиз наблюдался также в эпителиальной выстилке волосяных фолликулов. Вокруг сосудов дермы — густая гистиолимфоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток (рис. 2а). Выявленные изменения характерны для акантолитической пузырчатки; признаков опухолевого роста не обнаружено.

При проведении непрямой РИФ в биоптате, взятом из участка непораженной кожи, установлено наличие IgG в межклеточных промежутках эпидермиса (рис. 2б).

ИФА показал наличие аутоантител к десмоглеину 3-го типа (антитела к десмоглеину 1-го типа не определялись).

Больному поставлен диагноз вульгарной пузырчатки с поражением кожи волосистой части головы, слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, больному поставлен диагноз только через 3 года после начала заболевания. Проведение повторной консультации готового гистологическо-

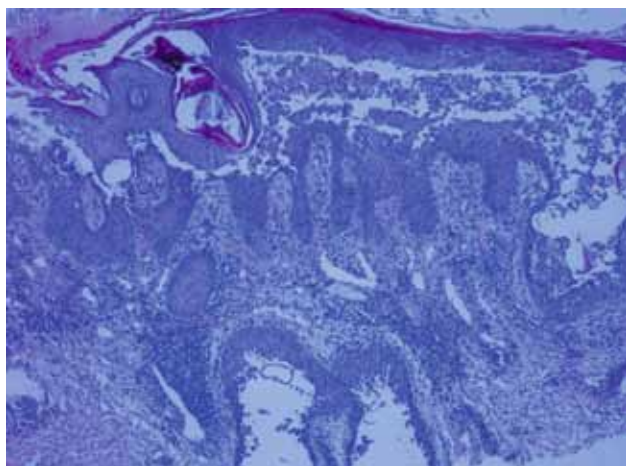
го препарата, выявление фиксации IgG в межклеточных промежутках эпидермиса, антител к десмоглеину 3-го типа позволили поставить диагноз вульгарной пузырчатки и назначить адекватную терапию.

Клинический случай 2

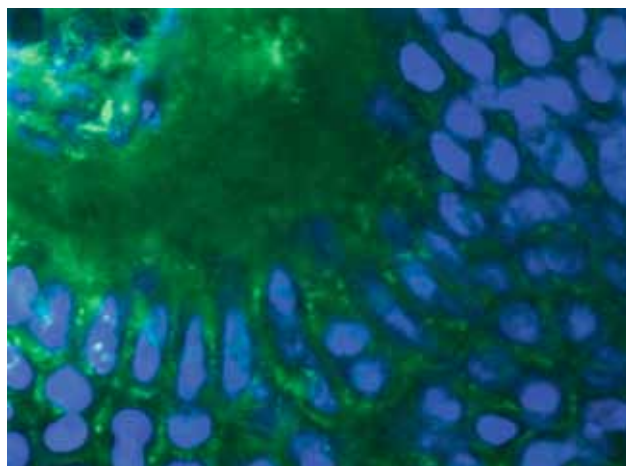
Больной К., 70 лет, поступил в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в феврале 2014 г. с жалобами на высыпания на слизистой оболочке полости рта, сопровождающиеся болезненностью, с предположительными диагнозами вульгарной пузырчатки и буллезного пемфигоида.

Анамнез заболевания: считает себя больным с марта 2013 г., когда впервые отметил появление пузырьков на слизистой оболочке полости рта. При обращении к врачу-стоматологу в НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии был поставлен диагноз доброкачественного пемфигоида слизистой оболочки рта и проведено лечение (антигистаминные, антибактериальные, иммуномодулирующие препараты, топические глюкокортикостероиды) без положительного эффекта. С мая 2013 г. по январь 2014 г. пациент отмечал периодическое появление пузырей с плотной крышкой на слизистой оболочке полости рта, которые сохранялись не менее 2 сут. В январе 2014 г. в связи с сохраняющимися высыпаниями обратился в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Локальный статус. Патологический процесс носил ограниченный характер и был представлен пузырями с плотной крышкой на слизистой оболочке правой щеки, деснах, мягком и твердом небе размером до 1 см в диаметре. В области нижней десны



а



б

Рис. 2. Патоморфологическая картина биоптата кожи волосистой части головы больного С. (а; окраска гематоксилином и эозином $\times 50$); РИФ с антителами к IgG (б; конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, объектив $\times 60$)

имелись эрозии красного цвета, частично покрытые фибринозной пленкой (рис. 3).

При проведении цитологического исследования акантолитические клетки не обнаружены.

ИФА не выявил наличия аутоантител к десмоглеинам 1-го и 3-го типов.

При проведении непрямой РИФ отмечалась фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса, что могло наблюдаться при истинной (акантолитической) пузырчатке (рис. 4а).

При гистологическом исследовании в препарате фрагменты соединительнотканной стромы слизистой оболочки полости рта без эпидермиса, на поверхности которых присутствуют некротические массы, пропитанные лейкоцитарным детритом, местами с примесью единичных многоядерных клеток. На фоне ангиоматоза стромы наблюдалась диффузная лимфоидная инфильтрация, местами с формированием лимфоидных фолликулов, зародышевые центры которых состоят из крупных клеток полигональной формы с дольчатыми ядрами, почти в каждом зародышевом центре присутствовали фигуры митозов. Заключение: признаков пузырчатки и буллезного пемфигоида не обнаружено; выявленные изменения носят характер ангиолимфоидной гиперплазии с формированием фолликулярных структур (рис. 4б).

На основании проведенного алгоритма исследования больному поставлен диагноз «ангиолимфоидная гиперплазия слизистой оболочки полости рта». Пациент направлен на консультацию в Гематологический научный центр РАМН, где было подтверждено наличие системного лимфопролиферативного процесса.

Клинический случай 3

Больной Б., 31 год, поступил в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в феврале 2014 г. с жалобами на болезненные высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей.

Анамнез заболевания: считает себя больным с марта 2013 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже поясничной области в виде сгруппированных пузырей размером до 2 см в диаметре, которые быстро вскрывались с образованием эрозий. Дерматовенерологом по месту жительства был поставлен диагноз пиодермия, при проведении лечения (гипосенсибилизирующие, антибактериальные, наружные средства) отмечался незначительный положительный эффект. В апреле 2013 г. в связи с ухудшением кожного процесса обратился в КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Локальный статус. При осмотре патологический кожный процесс носил распространенный характер. На коже волосистой части головы, лица, шеи, спины наблюдались мелкие пузыри, эрозии размером 1—3 см в диаметре ярко-розового цвета округлой формы на эритематозном фоне (рис. 5), симптом Никольского — положительный.

При проведении цитологического исследования обнаружены акантолитические клетки.

При гистологическом исследовании: эпидермис обычной толщины, в центре биоптата — подроговой пузырь, в полости которого присутствуют нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, обнаруживаются единичные акантолитические клетки. Субэпидермально в зоне локализации пузыря —

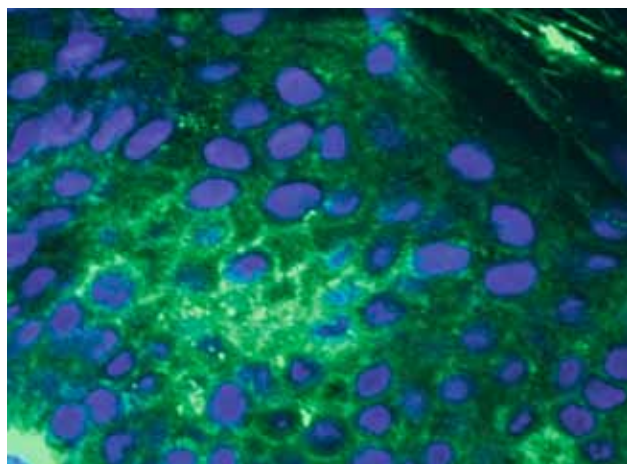


а

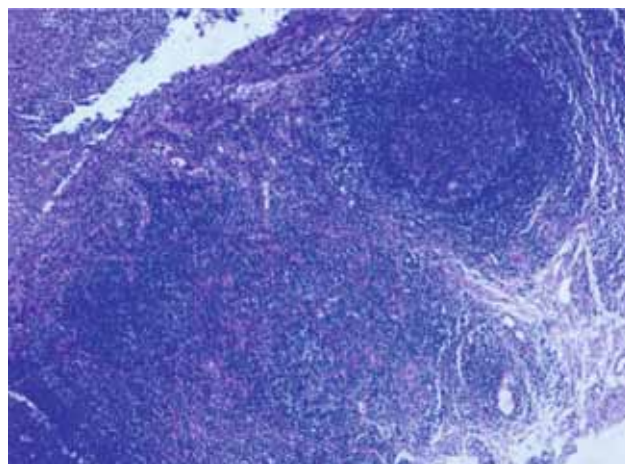


б

Рис. 3. Эрозии на слизистой оболочке полости рта в области нижней десны у больного К., 70 лет: а — справа; б — слева



а



б

Рис. 4. РИФ с антителами к IgG (а; конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, объектив $\times 60$); патоморфологическая картина биоптата больного К., 70 лет (б; окраска гематоксилином и эозином $\times 50$)



а



б

Рис. 5. Высыпания на гладкой коже у больного Б.: а — эрозии и корки на коже волосистой части головы; б — пузыри, эрозии и корки на коже предплечья

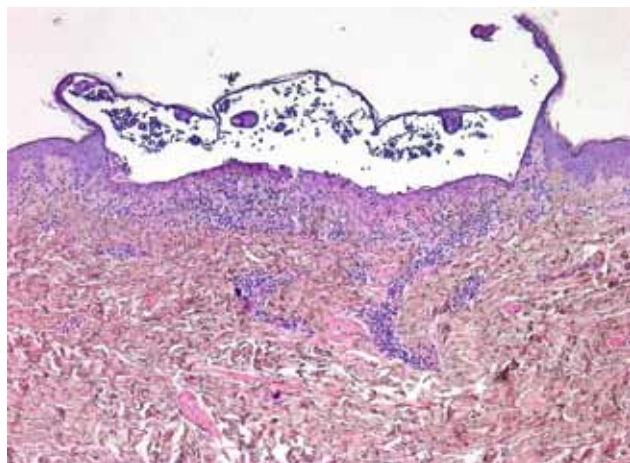
умеренная гистиолимфоцитарная инфильтрация. В прилегающих участках дермы воспалительная реакция не выражена (рис. 6а). Заключение: выявленные изменения могут наблюдаться при листовидной пузырчатке.

При непрямой РИФ наблюдалась фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса (рис. 6б).

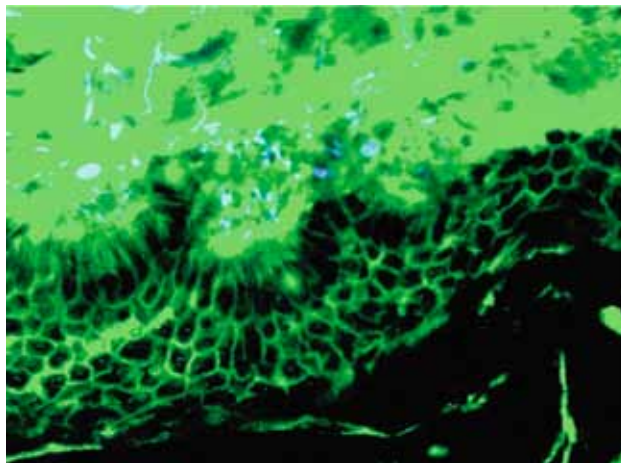
ИФА выявил антитела к десмоглеину 1-го типа.

Больному поставлен диагноз листовидной пузырчатки.

Таким образом, анализ клинико-морфологических данных с применением широкого спектра лабораторных исследований позволил поставить диагноз листовидной пузырчатки.



a



б

Рис. 6. Патоморфологическая картина биоптата больного Б. (а; окраска гематоксилином и эозином $\times 50$); РИФ с антителами к IgG (б; конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, объектив $\times 60$)

Заключение

Диагностика пузырных дерматозов является одной из актуальных проблем в дерматовенерологии. Наиболее часто дифференциальный диагноз пузырчатки проводят со следующими заболеваниями: буллезный и рубцующий пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга, многоформная экссудативная эритема, врожденный и приобретенный буллезный эпидермолиз, буллезные формы токсидермии, красной волчанки, склеродермии, красного плоского лишая.

Более чем в 70% случаев вульгарная пузырчатка у больных начинается с поражения слизистых оболочек полости рта. При изолированном поражении слизистых оболочек диагноз не всегда удается установить своевременно. В этих случаях пузырчатку следует дифференцировать с афтозным стоматитом, болезнью Бехчета, буллезным пемфигоидом, доброкачественной неакантолитической пузырчаткой слизистой оболочки полости рта, эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, красной волчанки, острым герпетическим стоматитом, тяжелыми формами токсидермии и др. Отличительными признаками пузыр-

чатки являются быстро вскрывающиеся пузыри на видимо неизменной коже и/или на слизистых оболочках полости рта и/или гениталий с формированием болезненных эрозий; положительный симптом Никольского, цитологический анализ на акантолитические клетки; наличие внутриэпидермальных пузырей, фиксированных IgG в межклеточных промежутках эпидермиса и антител к десмоглеинам 1-го и/или 3-го типов в крови.

Однако ни один из современных клинических и лабораторных методов диагностики не позволяет с абсолютной достоверностью поставить диагноз пузырчатки. В повседневной практической деятельности врачи зачастую ставят диагноз пузырчатки только на основании клинических и цитологических исследований, что часто приводит к диагностическим ошибкам.

Поэтому в качестве дифференциально-диагностических критериев необходимо включать совокупность клинических, морфологических, иммунологических тестов для своевременной постановки диагноза и назначения адекватной терапии. ■

Литература

1. Dermatovenerologija. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov. Pod red. A.A. Kubanovoj. M: DEKS-PRESS 2010; 428. [Дерматовенерология. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-ПРЕСС 2010; 428.]
2. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: Pathogenesis, Diagnosis, Management- 3rd ed. 2011; XXII: 594 p.
3. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2012; 45 (1): 7—35.
4. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V., Kubanova A.A., Samsonov V.A., Khapilova V.I. Immunologiya vul'garnoj puzyrchatki i vozmozhnyu mekhanikhm formirovaniya zabollevaniya. *Vestn dermatol venerol* 1996; 2: 25—28. [Матушевская Е.В., Свищевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И. Иммунология вульгарной пузырчатки и возможный механизм формирования заболевания. *Вестн дерматол венерол* 1996; 2: 25—28.]
5. Stanley J.R., Yaar M., Hawley-Nelson P. et al. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest* 1982; 70: 281—288.
6. Stanley J. Pemphigus. In: Fitzpatrick T., ed. *Dermatology in general medicine*. New York; 1993: 606—615.
7. Torsuev N.A., Sheklakov N.D. Romanenko V.N. *Bulleznye dermatozы*. M: Meditsina 1979; 296. [Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д. Романенко В.Н. Буллезные дерматозы. М: Медицина 1979; 296.]
8. Baum S., Sakka N., Artsi O. et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (4—5): 482—489.
9. Khapilova V.I. Sluchaj atipichnoj vul'garnoj puzyrchatki. *Vestn dermatol venerol* 1981; 3: 56. [Хапилова В.И. Случай атипичной вульгарной пузырчатки. *Вестн дерматол венерол* 1981; 3: 56.]
10. Znamenskaja L.F., Sharapova K.G. Seborrhea (erythematous) pemphigus, complexities of diagnostics and therapy. *Vestn dermatol venerol* 2008; 4: 73—75. [Знаменская Л.Ф., Шаропова К.Г. Себорейная (эритематозная) пузырчатка. Ошибки в диагностике. *Вестн дерматол венерол* 2008; 4: 73—75.]
11. Fitzpatrick's dermatology in general medicine: v 3 t. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I. et al. Per. s angl.; obshh. red. akad. A.A. Kubanovoj. M: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. *Laboratorija znanij* 2012; 1; 550—511. [Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Вольф К., Голдсмит Л.А., Катц С.И. и др. Пер. с англ.; общ. ред. akad. А.А. Кубановой. М: Издательство Панфилова; БИНОМ. *Лаборатория знаний* 2012; 1; 550—511.]
12. Sheklakov N.D. Simptom perifokal'noj subepidermal'noj otsojki. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1965; 3: 38. [Шеклаков Н.Д. Симптом перифокальной субэпидермальной отслойки. *Вестник дерматологии и венерологии* 1965; 3: 38.]
13. Grunwald M.H., Ginzburg A., David M., Feuerman E.J. Nikolsky's of Pseudo-Nikolsky's sign in bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1984; 23 (9): 629.
14. Doubleday C.W. Who is Nikolsky and what does his sign mean? *J Am Acad Dermatol* 1987; 16 (5 Pt 1): 1054—1055.
15. Makhneva N.V. Nikolsky's symptom in the clinical presentation of autoimmune bullous dermatoses. *Rus Journ kog ven bol. M: Meditsina* 2008; 5: 26—29. [Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов. *Рос журн кож вен бол. М: Медицина* 2008; 5: 26—29.]
16. Ganapati S. Eponymous dermatological signs in bullous dermatoses. *Indian J Dermatol* 2014; 59 (1): 21—23.
17. Kalamkarjan A.A., Abramova E.I., Grebenjuk V.N. Citologicheskie issledovanija pri puzyrchatke i prostom puzyr'kovom lishae. *Vestn dermatol venerol*. 1974; 12: 12. [Каламкарян А.А., Абрамова Е.И., Гребенюк В.Н. Цитологические исследования при пузырчатке и простом пузырьковом лишае. *Вестн дерматол венерол* 1974; 12: 12.]
18. Sokolovskij E.V. *Puzyrnye dermatozы*. Psoriasis. Pod red. E.V. Sokolovskogo. St-Petersburg: SOTIS 1999; 133. [Соколовский Е.В. Пузырные дерматозы. Псориаз. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб: СОТИС 1999; 133.]
19. Makhneva N.V., Beleckaja L.V. Improvement of morphologic diagnosis of acantholytic pemphigus. *Vestn dermatol venerol* 1996; 1: 4—7. [Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Совершенствование морфологической диагностики акантолитической пузырчатки. *Вестн дерматол венерол* 1996; 1: 4—7.]
20. Tsuruta D., Ishii N., Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy*. 2012 Jul; 4(7): 735—45.
21. Samtsov A.V., Belousova I.E. *Bulleznye dermatozы*: Monografiya. — SPb: Kosta, 2012; 144. [Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: Монография. СПб: Коста, 2012; 144.]
22. Patomorfologiya bolezney kozhi: Rukovodstvo dlya vrachej. Tsvetkova G.M., Mordovtseva V.V., Vavilov A.M., Mordovtsev V.N. M: Meditsina 2003; 496. [Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. М: Медицина 2003; 496.]
23. Lebe B., Gül Niflioglu G., Seyrek S., Ellidokuz H. Evaluation of clinical and histopathologic/direct immunofluorescence diagnosis in autoimmune vesiculobullous dermatitis: utility of direct immunofluorescence. *Turk Patoloji Derg* 2012; 28 (1): 11—16.
24. Gluhen'kij B.T., Grando S.A., Bojko Ju.Ja., Kucenko N.S. Immunofluorescentnaja diagnostika dermatozov // Metodicheskie rekomendacii MZ USSR. Kiev 1988; 28. [Глухенький Б.Т., Грандо С.А., Бойко Ю.Я., Куценко Н.С. Иммунофлюоресцентная диагностика дерматозов. Методические рекомендации МЗ УССР. Киев 1988; 28.]
25. Beletskaya L.V., Makhneva N.V. *Mechenye antitela v normal'noj i patologicheskoj morfolologii (atlas)*. Moskva: MNPI 2000; 110. [Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии (атлас). М: МНПИ 2000; 110.]
26. Kubanov A.A., Katunina O., Abramova T. Autoantibodies in the skin of pemphigus vulgaris patients with isolated oral mucosa lesions. *Cytokines and inflammation*. 2014; 14 (3): 109—110. [Кубанов А.А., Катунина О.П., Абрамова Т.В. Исследование фиксации аутоантител в коже больных вульгарной пузырчаткой при изолированном поражении слизистой оболочки полости рта. Цитокины и воспаление. 2014; 14 (3): 109—110.]
27. Brandsen R., Frusic-Zlotkin M., Luubimov H. et al. Circulation pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 44—52.
28. Kanwar A.J., De D. Pemphigus in India. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2011; 77: 439—449.
29. Lever W.F. Pemphigus and pemphigoid. A review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1 (1): 2—31.
30. Chams-Davatchi C. Valikhani M., Daneshpazhooh M. et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 470—476.
31. Inchara Y.K., Rajalakshmi T. Direct immunofluorescence in cutaneous vesiculobullous lesions. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50 (4): 730—732.
32. Wu H., Schapiro B., Harrist T.J. *Lever's histopathology of the skin*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. In: Elder D., Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F., ed; 243—291.
33. Makhneva N.V., Beleckaja L.V. Skin diseases and class 1 antigens of the main histocompatibility complex (immunochemical study). *Vestn dermatol venerol* 2004; 2: 12—16. [Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Болезни кожи и антигены главного комплекса гистосовместимости класса 1 (иммуногистохимическое исследование). *Вестн дерматол венерол* 2004; 2: 12—16.]
34. Beletskaya L.V., Makhneva N.V. Sposob vyavleniya rastvorimykh immunnykh kompleksov v bioprotaktakh tkanej Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 1996; 2: 40—42. [Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Способ выявления растворимых иммунных комплексов в биоптатах тканей. *Клиническая лабораторная диагностика* 1996; 2: 40—42.]

35. Ezhov N.Ya., Beletskaya L.V., Romanenko G.F. Immunopatologicheskie reaktsii pri puzyrchatke i differentsial'naya diagnostika dannogo zabolevaniya. Vestn dermatol venerol 1977; 2: 14—18. [Ежов Н.Я., Белецкая Л.В., Романенко Г.Ф. Иммунопатологические реакции при пузырчатке и дифференциальная диагностика данного заболевания. Вестн дерматол венерол 1977; 2: 14—18.]
36. Nguyen V.T., Ndoye A., Shultz L.D. et al. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. J Clin Invest 2000; 106: 1467—1479.
37. Kneisel A., Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2011 Nov; 9 (11): 927—947.
38. Zhong S., Qiu Y.F., Han B.B., Zhao J.Y., Zhu X.J., Chen X.X. Detection of serum desmoglein antibody level using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for monitoring disease activity in patients with pemphigus vulgaris. Beijing Da Xue Xue Bao. 2011; Jun 18; 43 (3): 414—415.
39. Svirshchetskaya E.V., Matushevskaya E.V., Dzutseva I.R., Marchenko A.N., Lysenko A.A. et al. Development of enzyme immunoassay for serodiagnosis of pemphigus vulgaris using yeast recombinant desmoglein 3. Vestn dermatol venerol 2005; 3: 4—10. [Свищевская Е.В., Матушевская Е.В., Дзутцева И.Р., Марченко А.Н., Лысенко А.А. Разработка иммуно-ферментной тест-системы на основе дрожжевого рекомбинантного десмоглеина 3 для серодиагностики вульгарной пузырчатки. Вестн дерматол венерол 2005; 3: 4—10.]
40. Daneshpazhooh M., Kamyab K., Kalantari M.S., Balighi K., Naraghi Z.S., Shamohammadi S., Mortazavizadeh S.M., Ramezani A., Chams-Davatchi C. Comparison of desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay and direct immunofluorescence for evaluation of immunological remission in pemphigus vulgaris. Clin Exp Dermatol 2014; 39 (1): 41—47.
41. Bystryj J.C., Rudolph J.I. Pemphigus. Lancet 2005; 366: 61—63.

 об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, зав. кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва
 Л.Ф. Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Т.В. Абрамова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва
 С.И. Свищенко — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье