

УДК 616.527.4-036-07-08

DOI: 10.14427/jipai.2017.3.68

Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев

М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

A modern view of the clinic, diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris

M.B. Drozhkina, S.V. Koshkin

Kirov State Medical University

Аннотация

Описаны современные представления о предрасполагающих факторах, особенностях иммунологических изменений, связью с антигенами гистосовместимости HLA, роли циркулирующих аутоантител в патогенезе заболевания у больных с вульгарной пузырчаткой. Описано 2 случая клинических наблюдений вульгарной пузырчатки и листовидной пузырчатки, сопровождающихся сопутствующей патологией внутренних органов в виде поражения сердечно-сосудистой системы, хронической железодефицитной анемии, диффузно-узловатых изменений щитовидной железы. Получен хороший эффект от проведения этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии в соответствии со стандартами специализированной медицинской помощи при средне-тяжелых формах пузырчатки.

Ключевые слова

Вульгарная пузырчатка, листовидная пузырчатка, иммуногенетическая предрасположенность по системе HLA, циркулирующие аутоантитела.

Вульгарная пузырчатка – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением на визуально не измененных кожных покровах и слизистых оболочках пузырей и эрозий вследствие акантолиза. Это самый распространенный подвид пузырчатки, на который приходится 70% всех случаев пузырчатки в мире. Заболеваемость вульгарной пузырчаткой колеблется в пределах от 0,08 до 1,6 на 100 тыс. населения. При отсутствии иммуносупрессивной терапии смертность от данного заболевания может достигать 60-90% [1].

Summary

The article describes modern views on predisposing factors, characteristics of the immunological changes and link with the histocompatibility antigens HLA, the role of circulating autoantibodies in the pathogenesis of the disease in patients with pemphigus vulgaris. Described 2 cases of clinical observations and vulgar pemphigus, foliaceous pemphigus, accompanied by concomitant pathology of internal organs in the form of cardiovascular system pathology, chronic iron deficiency anemia, diffuse and knotty changes of the thyroid gland. The good effect of etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy in accordance with the standards of specialized medical care in moderate-to-severe pemphigus.

Key words

Pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceous, immunogenetic predisposition in the HLA system, circulating autoantibodies.

Вульгарная пузырчатка поражает людей вне зависимости от расовой принадлежности, возраста и пола. Обычно поражаются люди в возрасте 50-60 лет, заболевание чаще встречается у евреев ашкенази, вероятно, в результате генетических мутаций. Имеется тесная ассоциация с антигеном гистосовместимости DR4, DR14, DQ1 и DQ3 по системе HLA. Однако популяции, имеющие одинаковую генетическую предрасположенность, могут иметь различную клиническую картину в зависимости от внешних условий [2]. Существуют данные об особой роли HLA-DR11,

DQ7 и DQ2, обеспечивающих протективную роль от развития аутоиммунной пузырчатки [3]. В настоящее время ведутся исследования о роли генетических мутаций в этиологии пузырных дерматозов [4].

На современном этапе считается, что основную патогенетическую роль в развитии заболевания играют циркулирующие аутоантитела IgG (пемфигусные антитела) к кадгеринам (адгезионным протеинам) десмосом шиповатых клеток: десмоглеин 1 и 3 (Dsg1 и Dsg3) [5-7]. Пемфигусные антитела были открыты Beutner и Jordon в 1964 году [8], а в дальнейшем экспериментально подтверждено Michel B. и Schiltz J. R. (1974, 1976) влияние данных антител на течение вульгарной пузырчатки. В последующем были открыты адгезионные протеины и доказана прямая корреляция между уровнем циркулирующих антител к Dsg1 и Dsg3 и степенью тяжести патологического процесса при пузырчатке [9,10,11]. Десмоглеин-1 и десмоглеин-3, являясь гликопротеинами, имеют разную относительную массу: 130 кДа и 160 кДа соответственно. Они являются молекулами клеточной адгезии и вырабатываются клетками кожи и слизистых. У пациентов с вульгарной пузырчаткой при ограниченном поражении слизистых оболочек встречается только антидесмоглеин-3 антитела, а при поражении кожи — антидесмоглеин-1 – антитела. Обнаружение только антидесмоглеин-1 антител характерно для листовидной пузырчатки [12]. В результате разрушения контактов между клетками шиповатого слоя эпидермиса, последние начинают отделяться друг от друга и свободно плавать в межклеточной жидкости, что проявляется на кожных покровах клинически в виде возникновения пузырей.

Существует и другая современная теория о том, что появление антител к десмоглеинам — второстепенный процесс, точные механизмы которого до сих пор не ясны. Предполагается, что апоптоз происходит раньше, чем акантолиз, это подтверждается обнаружением большого количества апоптотических клеток в биопсийных образцах у больных пузырчаткой [13, 14]. Была выдвинута теория, что IgG нарушают экспрессию генов, вызывающих апоптоз, и это происходит гораздо раньше, чем начинается процесс акантолиза [12,15]. Предположение, что в патогенезе пузырчатки основная роль принадлежит не только пемфигусным антителам и адгезионным протеинам, подтверждается тем, что лечение моноклональными антителами, которые подавляют деление В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела к десмоглеинам, не всегда эффективно.

Клинический эффект не достигается, несмотря на снижение в процессе лечения содержания В-лимфоцитов и антител к десмоглеинам [13,14]. Кроме того, результаты исследований последних лет указывают на участие В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний, посредством не только синтеза аутоантител, но и реализации ими антигенпрезентирующей функции с активацией аутореактивных Т-клеток, а также путем синтеза цитокинов. В результате у здоровых добровольцев обнаруживаются аутореактивные В-клетки. По-видимому, для нарушения толерантности В-клеток необходимо участие дополнительных механизмов. Возможно, в процессах индукции аутоиммунных реакций принимают участие и толл-подобные рецепторы (TLR) [16].

Экспериментальные модели вульгарной пузырчатки на лабораторных животных активно продолжают изучаться в настоящее время, но делать однозначные выводы относительно всех механизмов и закономерностей развития данного заболевания пока преждевременно по той причине, что даже при условии полного воспроизведения клинических, гистологических, ультраструктурных и иммунологических признаков пузырчатки человека у лабораторных животных, все же нельзя делать однозначных выводов об идентичности результатов [17]. Индукция акантолиза в культуре клеток кератиноцитов с использованием сывороток больных, страдающих пузырчаткой, выявила способность IgG-антител вульгарной пузырчатки самостоятельно, без присутствия комплемента, вызывать потерю межклеточной адгезии. В экспериментах были получены данные, что у мышей введение антидесмоглеина 3, полученного от больных пузырчаткой людей, вызвало появление клинической симптоматики пузырчатки, подтвержденной патоморфологическими методами и непрямой РИФ [18]. Есть также данные, что у мышей клиника пузырчатки проявляется только при введении сочетания антидесмоглеинов 1 и 3, что также не полностью объясняет патогенез заболевания [19]. Такое многообразие патогенетически значимых аутоантител при истинной акантолитической пузырчатке может свидетельствовать, с одной стороны, о возможном участии ряда структурных элементов эпидермоцитов в процессе акантолиза, а с другой стороны — вновь подтверждает теорию о вторичном характере антителообразования. Таким образом, в патогенезе данного заболевания остается еще много вопросов, изучение которых даст возможность разработки и назначения таргетных препаратов

для лечения механизмов этого серьезного патологического процесса.

«Золотым диагностическим стандартом» при постановке диагноза вульгарной пузырчатки в настоящее время служат иммуногистохимические методы: выявление IgG в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса визуально здоровой кожи в биоптате, полученном рядом с очагом поражения (прямая иммунофлюоресценция), а также выявление циркулирующих IgG-аутоантител против антигенов межклеточной связывающей субстанции в периферической крови (непрямая иммунофлюоресценция). Однако, в виду дороговизны метода использование его на территории многих субъектов РФ не представляется возможным, хотя значимость его высока не только с диагностической точки зрения, но и, в ряде случаев, для решения вопроса о назначении адекватной терапии. Как уже говорилось, титры антител достоверно коррелируют со степенью тяжести вульгарной пузырчатки. У некоторых пациентов отмечается сочетание разных типов пузырчатки или изменение типа пузырчатки с течением времени. Так, например, у больного с антителами к десмоглеину-1 и клинической картиной листовидной пузырчатки со временем могут появиться и антитела к десмоглеину-3, что типично для вульгарной пузырчатки [14]. В этом случае изменение дозировки препаратов и схем терапии было бы обосновано не только клинически, но и лабораторно. Однако, в настоящее время в большинстве регионов России используются лишь дополнительные методы диагностики вульгарной пузырчатки: цитологический и гистологический методы, имеющие второстепенное значение.

Для клинической оценки степени тяжести патологического процесса при вульгарной пузырчатке могут быть использованы следующие международные индексы:

- индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) [20];
- индекс степени тяжести при пузырчатке (PSS) [20];
- индекс интенсивности поражения кожи при аутоиммунных буллезных заболеваниях (ABSIS) [21];
- унифицированный для всех кожных заболеваний индекс площади поражения (BSA), который будет иметь в данном случае дополнительное значение.

Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) является более надежным и простым в использовании в повседневной практике, чем

балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS) для более детального анализа степени тяжести течения пузырчатки в случае легкого или среднетяжелого течения болезни.

Целью лечения пациента является уменьшение воспалительного ответа и продукции аутоантител. Учитывая то, что специфического лечения вульгарной пузырчатки в настоящее время не разработано, наиболее часто для лечения применяют препараты кортикостероидов. Введение кортикостероидных препаратов позволило значительно сократить смертность, но к полному излечению применение данной группы препаратов не приводит. Как известно, требуется постоянная поддерживающая терапия, что сопряжено с большим количеством побочных эффектов. Иммунодепрессанты следует рассматривать как метод терапии вульгарной пузырчатки на ранней стадии заболевания, в качестве стероид-сберегающих препаратов [22].

Биологические препараты также нашли в последнее время широкое применение для лечения вульгарной пузырчатки. В зарубежных исследованиях наиболее изучено применение ретуксимаба, а также сочетанные методики применения ретуксимаба с парентеральным иммуноглобулином в качестве терапии первой линии при тяжелом течении заболевания [23].

Имеются данные о хороших лабораторных и клинических результатах терапии пациентов с тяжелой формой вульгарной пузырчатки, получавших комбинированное лечение цитотоксическими препаратами в сочетании с внутривенным иммуноглобулином (IVIg) по сравнению с пациентами, получавшими только внутривенный иммуноглобулин (IVIg) [24].

Циклофосфамид используется для рефрактерной формы заболевания [25].

Местное лечение вульгарной пузырчатки включает в себя традиционные манипуляции: вскрытие пузырей, туширование эрозий растворами анилиновых красителей с целью предотвращения вторичного инфицирования (самой частой причины смертности среди пациентов с вульгарной пузырчаткой), применение эпителизирующих средств, а также использование неадгезивных материалов для перевязок.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной М., 1949 г.р., поступил в кожное отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера 22.02.2005 с жалобами на наличие распространенных высыпаний, поражающих лицо, подмышечные впади-

ны, туловище и конечности, сопровождающихся незначительной болезненностью. Болен в течение 2 месяцев, когда впервые обратил внимание на появление высыпаний в полости рта и носовых ходах, сопровождающихся кровавистыми корками. Связь с провоцирующими факторами не выявлена, наследственность не отягощена. Привычные интоксикации отрицает. Применял смягчающие мази, полоскал рот раствором ромашки, без видимого эффекта. При распространении процесса на конечности и туловище обратился к дерматологу и был госпитализирован в стационар. Сопутствующие заболевания больного: ИБС. Стенокардия напряжения. ФКП. НК2. Гипертоническая болезнь 2 степени, группа риска 3. Хроническая анемия легкой степени тяжести. Больной постоянно принимает изоптин и кардиомагнил.

При поступлении состояние удовлетворительное. В легких ослабленное везикулярное дыхание с бронхиальным оттенком, тоны сердца глухие, ритм правильный, при аускультации – акцент 2 тона над аортой, систолический шум, ЧСС 100 ударов в минуту, АД 130/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, диурез в пределах возрастной нормы. Стул со склонностью к запорам.

Патологический кожный процесс распространенный, симметричный, остро-воспалительного характера. На кожных покровах нижних век, носовых ходов, красной каймы губ (Фото 1), полости рта, туловища (Фото 2,3), сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей определяются множественные пузыри от 0,5 до 3 см в

диаметре, заполненные серозно-геморрагической жидкостью, с тонкой, легко вскрывающейся покрывкой. Пузыри располагаются на визуально не измененном фоне, склонны к увеличению по периферии при надавливании на покрывку (положительные симптом Асбо-Ганзена). Симптом Никольского резко-положителен. На месте вскрывшихся пузырей образуются розово-красные эрозии, местами покрытые серозно-геморрагическими корками. В подмышечных впадинах и межъягодичной складке определяются множественные вегетации, местами эрозированные. Ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп не изменены. Патологические изменения волос отсутствуют.

Общий анализ крови от 23.02.2005: гемоглобин 94 г/л; эритроциты $3,2 \cdot 10^{12}/л$; цветовой показатель 0,90; лейкоциты $9,2 \cdot 10^9/л$, п. 41%, с. 39%, э. 6%, лимфоциты $1,5 \cdot 10^9/л$; мон. $0,4 \cdot 10^9/л$; СОЭ 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,6 mmol/l, АСТ 31,6 U/l, АЛТ 37,8 U/l, билирубин общий 6,0 $\mu\text{mol/l}$, билирубин прямой 2,67 $\mu\text{mol/l}$, холестерин общий 7,2 mmol/l, триглицериды 0,98 mmol/l, мочевины 8,4 mmol/l, дисглобулинемия.

Общий анализ мочи от 23.02.2005: соломенно-желтая, мутная, реакция кислая, относительная плотность 1,011, сахар не обнаружен, белок 0,13 г/л, плоский эпителий 1 - 4, лейкоциты 4-8 в поле зрения, слизь.

В анализе кала яйца глистов не обнаружены.

В мазках-отпечатках с дна свежих эрозий обнаружены акантолитические клетки Тцанка. На основании клинико-лабораторного обследования больному выставлен диагноз: Вульгарная



Фото 1. До лечения



Фото 2. До лечения



Фото 3. До лечения

пузырчатка, подтвержденный гистологически. Несмотря на то, что в подмышечных впадинах и межъягодичной складке были выявлены эрозированные вегетации, диагноз вегетирующей пузырчатки выставлен не был. Связано это с тем, что в последние годы вегетирующую пузырчатку рассматривают как вариант вульгарной пузырчатки [26].

Лечение пациенту было назначено в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при средне-тяжелых формах пузырчатки. Назначена ударная доза преднизолона - 90 мг в сутки (таблетированная форма). В течение 3 недель удалось постепенно снизить дозу преднизолона до 50 мг в сутки, был дополнительно назначен метотрексат в дозировке 7,5 мг каждые 7 дней, что позволило постепенно снизить ежедневную дозировку преднизолона до 30 мг. В качестве заместительной и сопутствующей терапии, в том числе для профилактики побочных эффектов пациент получал омега-3, препараты калия, глюконат кальция, капсулы, содержащие в своем составе витамины А и Е, препарат, содержащий сульфат железа и витамин С. Местное лечение: туширование эрозий раствором фукарцина, мазь, содержащая мометазона фураат.

Продолжительность лечения в стационаре составила 5 недель. В ходе лечения прекратилось появление свежих пузырей, эрозии эпителизировались, на их месте образовались очаги вторичной гиперпигментации (Фото 4,5). Симптом Никольского отрицательный, высыпания на слизистых отсутствуют. Больной выписан в

удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение дерматовенеролога по месту жительства.

Больная В., 1946 г.р., поступила в кожное отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера 20.05.2009 с жалобами на наличие распространенных высыпаний, поражающих лицо, туловище, ягодицы, в меньшей степени конечности, без выраженной субъективной симптоматики. Больна в течение месяца, когда впервые обратила внимание на появление высыпаний на туловище, которые быстро приняли генерализованный характер. Связь с провоцирующими факторами: длительное время работала на лако-красочном производстве. Наследственность не отягощена. Привычные интоксикации отрицает. Применяла самостоятельно мазь «Синафлан», без выраженного эффекта. При распространении процесса на ягодицы и конечности обратилась к дерматологу и была госпитализирована в стационар. Сопутствующие заболевания больной: Сахарный диабет 2 типа. Пациентка постоянно принимает препарат глюкофаж.

При поступлении состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца глухие, ритм правильный, при аускультации – акцент 2 тона над аортой, систолический шум, ЧСС 92 удара в минуту, АД 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, диурез в пределах возрастной нормы. Стул со склонностью к запорам.



Фото 4. После лечения



Фото 5. После лечения

Патологический кожный процесс распространенный, симметричный, остро-воспалительного характера (Фото 6,7). На кожных покровах туловища, ягодиц, плечей и бедер определяются множественные поверхностные пузыри от 0,5 до 7 см в диаметре, заполненные серозно-геморрагической жидкостью, располагающиеся на эритематозном фоне, склонные к периферическому росту. Отдельные высыпания покрыты слоистыми серозно-геморрагическими корочечушками, при снятии которых обнаруживаются ярко-красного цвета эрозии. Симптом Никольского резко-положительный. Ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп не изменены. Патологические изменения волос отсутствуют. Дермографизм красный.

В общем анализе крови от 22.05.2009: определяется лейкоцитоз до $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 25 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: глюкоза 7,2 mmol/l, АСТ 36 U/l, АЛТ 42 U/l, билирубин общий 6,7 $\mu\text{mol/l}$, билирубин прямой 2,67 $\mu\text{mol/l}$, холестерин общий 6,8 mmol/l, триглицериды 0,98 mmol/l, мочевины 8,4 mmol/l.

Общий анализ мочи от 22.05.2009: все показатели в пределах нормы.

В анализе кала яйца глистов не обнаружены.

В мазках-отпечатках с дна свежих эрозий обнаружены акантолитические клетки Тцанка. При гистологическом исследовании выявлены признаки субкорнеального акантолиза, щелевидные полости под роговым слоем эпидермиса и на уровне зернистого слоя. В дерме определяется незначительная инфильтрация.

На основании клинико-лабораторного обследования больной выставлен диагноз: Лишечная пузырчатка, диагноз подтвержден гистологически.

Пациентка получила лечение в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при средне-тяжелых формах пузырчатки. Проведена следующая терапия: преднизолон ударная доза 70 мг со снижением дозы до 30 мг в сутки при выписке из стационара. В качестве заместительной и сопутствующей терапии, в том числе для профилактики побочных эффектов пациентка получала омепразол, препараты калия, тиосульфат натрия, капсулы, содержащие в своем составе витамины А и Е, препарат, содержащий аскорбиновую кислоту и рутин. Местное лечение: туширование эрозий краской Кастеллани, мазь, содержащая бетаметазона дипропионат.

Продолжительность лечения в стационаре составила 4 недели. В ходе лечения прекратилось появление свежих пузырей, эрозии эпителизовались, на их месте образовались очаги вторичной гиперпигментации. Симптом Никольского отрицательный. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение дерматовенеролога по месту жительства.

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что современные сведения об этиопатогенезе, методах диагностики и лечения вульгарной пузырчатки значительно изменились. Доказана ассоциация заболевания с рядом антигенов гистосовместимости по системе HLA, появились данные об особой роли HLA-DR11, DQ7 и DQ2, обеспечивающих протективную роль от развития



Фото 6



Фото 7

аутоиммунной пузырчатки. Изучается возможность причастности Toll-подобных рецепторов в патогенезе данного заболевания. Активно исследуются аутоантитела, причастные к развитию пузырчатки. Появилось много альтернативных методик диагностики заболевания, которые с одной стороны более информативны, с другой стороны - повышают детализацию диагноза и

помогают определиться с оптимальными методиками лечения. Необходимо дальнейшее изучение применения биологических препаратов, цитотоксических препаратов и иммуноглобулинов для лечения вульгарной пузырчатки и рассмотрение возможности внесения данных препаратов в стандарты специализированной медицинской помощи.

Литература

1. Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R. et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 9;337:a180. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a180>
2. Wilson C., Wojnarowska F., Mehra N.K. // *Dermatology*. — 1994. — Vol. 189. — P. 108 — 110.
3. Birol A., Anadolu R. Y., Tutkak H. et al. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus // *Int. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 41. — №2. — P. 79—83. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01370.x>
4. Marina Eskin-Schwartz, Marianna Drozhkina, Ofer Sarig et al. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis. *Am J Dermatopathol.* 2017; 0:1–5. <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000000674>
5. Матушевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А. и др. Аутоантитела и аутоантигены при пузырчатке и пемфигоиде. *Вестник дерматологии и венерологии* 1995; (5): 28-33
6. Delva E., Jennings J.M., Calkins C.C. et al. Pemphigus vulgaris IgG-induced desmoglein-3 endocytosis and desmosomal disassembly are mediated by a clathrin- and dynamin-independent mechanism. *J Biol Chem* 2008; 283: 18303-18313. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M710046200>
7. Koga H., Tsuruta D., Ohyama B. Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin-Ther Targets* 2013; 17(3): 293-306
8. Beutner E.H., Jordon R.E. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1964. — Vol. 117. — P. 505–510.
9. Матушевская Е.В., Свирицкая Е.В., Дзуцева И.Р. и др. Изменение уровня антител к десмоглеину-3 в сыворотках крови больных пузырчаткой до и после лечения. *Вестник дерматологии и венерологии* 2005; (6): 12-16
10. Cozzani E., Di Zenzo G., Riva S. et al. Are clinical phenotype and autoantibody profile always concordant in pemphigus? A study in a cohort of pemphigus patients. *Eur J Dermatol* 2013 Jan-Feb; 23(1):40-48.
11. Cheng S.W. et al. // *Brit. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 261–265.
12. Harman K. et al. // *Brit. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 143. — P. 343–348.
13. Wang X. et al. // *Apoptosis*. — 2004. — Vol. 9. — P. 131–143.
14. Адаскевич В.П., Козловская В.В. Пузырчатка: эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика. *Медицинские новости*. — 2008. — №16. — С. 14-19.
15. Sarig O., Bercovici S., Zoller L. et al. Population-Specific Association between a Polymorphic Variant in ST18, Encoding a Pro-Apoptotic Molecule, and Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2012 Mar 22. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.46>
16. А.В. Миченко, Л.Ф. Знаменская, А.Н. Львов и др. Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы *Вестник дерматологии и венерологии* 2012; (3): 40-47.
17. Bieber K., Sun S., Ishii N. et al. Animal models of autoimmune bullous dermatoses. *Exp. dermatol.* 2010. V.19. P.2-11.
18. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Рог К.В. и др. Разработка экспериментальной модели вульгарной пузырчатки на лабораторных животных. *Вестник дерматологии и венерологии* - 2015; (4): 76-82.
19. Payne A.S. et al. *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 888—899.
20. Murrell D.F., Dick S., Ahmed A.R. et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58 (6):1043–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.01.012>
21. Pfitze M., Niedermeier A., Hertl M. et al. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol.* 2007;17:4–11.
22. Cholera M., Chainani-Wu N. Management of pemphigus vulgaris. *Adv. Ther.* 2016 Jun 33(6): 910-58 [Medline]
23. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006 Oct 26. 355(17):1772-9. [Medline] [View Abstract] <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062930>
24. Lolis M., Toosi S., Czernik A. et al.. Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar. 64(3):484-9. [Medline][View Abstract] <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.04.001>
25. Sharma VK, Khandpur S. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2013 Aug. 38 (6):659-64. [Medline][View Abstract] <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12073>
26. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии* - 2016; (6): 43-56.

Сведения об авторах:

Дрождина Марианна Борисовна — доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировской ГМА, к.м.н. 610998 г. Киров, ул. К. Маркса, 112. e-mail: drozhkina@yandex.ru, тел. +79128276252

Кошкин Сергей Владимирович — профессор, зав. каф. дерматовенерологии и косметологии Кировской ГМА, д.м.н. e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Поступила 29.09.2017 г.