

УДК 616.527.4-02-071

DOI: 10.36979/1694-500X-2025-25-9-16-25

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

А.М. Балтабаев, М.К. Балтабаев

Аннотация. Группа истинной акантолитической пузырчатки представляет обширную группу хронических аутоиммунных буллезных дерматозов с общими механизмами патогенеза и широким разнообразием клинических проявлений. Этиологические аспекты ее возникновения остаются дискуссионными, однако признанной считается аутоиммунная теория, объясняющая возникновение пузырей на слизистых и коже эпидермиса, и последующим развитием акантолизиса. Клинические признаки характеризуются плотными, трансформирующимися в дряблые, пузырями и обильными болезненными эрозиями, снижающими качество жизни пациентов и ведущими к летальному исходу без патогенетической терапии. Выделены следующие клинические варианты пузырчатки: вульгарная, листовидная, себорейная, бразильская и вегетирующая, также паранеопластическая и IgA пемфигус. Диагностика построена на ряде клинических симптомокомплексов, возникающих за счет акантолизиса и лабораторных методов, выявляющих антитела к десмоглеинам 1-го и 3-го типов и отложение иммунных комплексов в шиповатом слое эпидермиса. Таким образом, истинная пузырчатка представляет собой группу схожих по клиническому проявлению буллезных дерматозов с неясным этиологическим происхождением, пузырьными элементами на коже и слизистых оболочках, рядом клинических и лабораторных исследований для постановки диагноза и дифференциации со схожими дерматозами. Имеется ряд заболеваний аутоиммунного и неопластического характера, ассоциированных с пемфигусом, что представляет широкий горизонт для дальнейших исследований.

Ключевые слова: истинная акантолитическая пузырчатка; эпидемиология; антитела к десмоглеину; акантолизис; клетки Тцанка; пузырь; симптом Никольского; коморбидность; прямая иммунофлюоресценция; иммуноферментный анализ.

ЧЫНЫГЫ АКАНТОЛИТИКАЛЫК ПЕМФИГУСТУН ЭТИОПАТОГЕНЕЗИНИН, КЛИНИКАЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮНҮН ЖАНА ДИАГНОСТИКАСЫНЫН АКТУАЛДУУ МАСЕЛЕЛЕРИ

А.М. Балтабаев, М.К. Балтабаев

Аннотация. Чыныгы акантолитикалык пемфигустун тобу патогенезинин жалпы механизмдери жана ар кандай клиникалык көрүнүштөрү бар өнөкөт аутоиммундук рецидивдүү буллездүү дерматоздордун чоң тобу. Анын пайда болушунун этиологиялык аспектиери талаштуу бойдон калууда, бирок эпидермистин мүйүздүү катмарынын интерстициалдык затында аутоиммундук комплекстердин пайда болушу жана андан кийин акантолиздин өнүгүшү менен ооругандардын былжыр челинде жана терисинде ыйлаакчалардын пайда болушун түшүндүргөн аутоиммундук теория жалпысынан кабыл алынган. Клиникалык белгилери патогенетикалык терапиясыз ыңгайсыздыкты пайда кылган, бейтаптардын жашоо сапатын төмөндөтүүчү жана патогенетикалык терапиясыз өлүмгө алып келген тыгыз, кабыккы ыйлаакчалардын жана көп оорулуу эрозиялардын өнүгүшү менен мүнөздөлөт. Пемфигустун төмөнкүдөй клиникалык варианттары бөлүнөт: vulgaris, foliaceus, себорейлык, бразилиялык жана вегетативдик, ошондой эле паранеопластикалык жана IgA пемфигус. Диагноз 1 жана 3 типтеги десмоглеиндерге антителолорду ачуучу акантолиз жана лабораториялык методдордун айкалышы, ошондой эле эпидермистин сол катмарында иммундук комплекстердин чөгүшү менен шартталган бир катар клиникалык симптомдорго негизделген. Ошентип,

чыныгы пемфигус – бул териде жана былжыр челдерде ыйлаакча элементтеринин болушу менен мүнөздөлгөн, диагноз коюу жана окшош дерматоздор менен дифференциациялоо үчүн бир катар клиникалык жана лабораториялык изилдөөлөрдү талап кылган белгисиз этиологиядагы буллездүү дерматоздордун окшош клиникалык көрүнүштөрүнүн тобу. Пемфигус менен байланышкан бир катар аутоиммундук жана неопластик мүнөздөгү оорулар бар, алар андан аркы изилдөөлөр үчүн кеңири горизонтту билдирет.

Түйүндүү сөздөр: чыныгы акантолитикалык пемфигус; эпидемиология; десмоглеинге каршы антителолор; акантолизис; Тцанк клеткалары; ыйлакча; Никольский белгиси; коморбиддүүлүк; түз иммундук флюоресценция; иммундук-ферменттик анализ.

CURRENT ISSUES IN ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATION AND DIAGNOSIS OF TRUE ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS

A.M. Baltabaev, M.K. Baltabaev

Abstract. The group of true acantholytic pemphigus is a large group of chronic autoimmune recurrent bullous dermatoses with common mechanisms of pathogenesis and various clinical manifestations. The etiological aspects of its occurrence remain controversial, but the autoimmune theory is generally accepted, explaining the formation of blisters on the mucous membranes and skin of patients due to the formation of autoimmune complexes in the interstitial substance of the stratum corneum of the epidermis and the subsequent development of acantholysis. Clinical signs are characterized by the development of dense, flaky blisters and multiple painful erosions, which without pathogenetic therapy cause discomfort, reduce the quality of life of patients and lead to death without pathogenetic therapy. The following clinical variants of pemphigus are distinguished: vulgaris, foliaceus, seborrheic, Brazilian and vegetative, as well as paraneoplastic and IgA pemphigus. The diagnosis is based on a combination of acantholysis and laboratory methods that reveal antibodies to desmogleins of types 1 and 3, as well as a number of clinical symptoms caused by the deposition of immune complexes in the left layer of the epidermis. Thus, true pemphigus is a group of similar clinical manifestations of bullous dermatoses of unknown etiology, characterized by the presence of blistering elements on the skin and mucous membranes, requiring a number of clinical and laboratory studies for diagnosis and differentiation with similar dermatoses. There are a number of diseases of an autoimmune and neoplastic nature associated with pemphigus, which represents a wide horizon for further research.

Keywords: true acantholytic pemphigus; epidemiology; anti-desmoglein antibodies; acantholysis; Tzanck cells; blister; Nikolsky's sign; comorbidity; direct immunofluorescence; enzyme immunoassay.

Актуальность. Истинная акантолитическая пузырчатка – группа хронических буллезных дерматозов, обусловленных продукцией аутореактивных антител к межклеточному веществу эпидермиса, приводящих к появлению эпидермальных пузырей на слизистых и кожных покровах [1, 2]. Выделяют несколько клинических форм пузырчатки с характерными клинкоморфологическими особенностями. Наиболее часто встречаемой и тяжелой является вульгарная форма, выявляемая в 70 % случаев [3, 4]. За предыдущие годы исследования были выделены различные гипотезы происхождения: теория пластинчатого дефекта протеинов, потери

хлоридов, вирусная, генетическая. Однако ввиду неясности этиологии до сих пор рассматривается роль различных триггеров в инициации и эскалации заболевания: радиация, вирусная инфекция, вакцинация, лекарственные препараты, беременность и нарушение диеты [5, 6]. При листовидной пузырчатке и ее варианте эритематозной (себореиной, синдром Сенири – Ашера) форме, рассматривается солнечная инсоляция, выступающая триггером обострения, ввиду локализации элементов на открытых частях тела (лицо, волосистая часть головы, шея, зона декольте) [6].

Аутоиммунная теория, занимающая доминирующее положение, представляет модель

заболевания как В-клеточно-опосредованное, при котором происходит образование патологических аутоантител к группе белков кадхеринов шиповатого слоя эпидермиса, приводящим к его расплавлению и появлению пузырей [1]. Несмотря на связь заболевания с гуморальным иммунитетом, нельзя исключить роль Т-клеточных реакций в потере иммунной привилегии клеток эпидермиса, а именно: продукции аутореактивных Т-лимфоцитов (аутореактивные лимфоциты – клетки иммунной системы, образующиеся в большом количестве при аутоиммунных заболеваниях, играющие ключевую роль в повреждении собственных тканей и органов. Ссылка: <http://www.gemclinic.ru/sl23.php>) к десмосомам и выработке провоспалительных цитокинов, влияющих на активацию В-клеток [7].

Эпидемиология. Акантолитическая пузырчатка распространена в некоторых этнических группах в совокупности с генетической детерминантой. Средний возраст дебюта заболевания варьирует в разных популяциях от 36,5 до 72,4 года [8, 9]. Высокая заболеваемость наблюдается в популяции евреев Ашкенази и этнических групп, проживающих по берегам Средиземного моря [3, 10], и составляет от 0,076 до 5 на 100 тысяч населения; в гендерном соотношении превалирует у женщин (мужчины 1: женщины 1–2,25) [11, 12].

В различных этнических группах наблюдается гетерогенность распределения истинной пузырчатки, так заболеваемость в популяции Финляндии составила 0,76 в сравнении с 16,1 на 1 миллион населения в Израиле [13, 14]. В популяционном исследовании, проведенном в Израиле (2017) частота истинной пузырчатки наблюдалась в 3,6 раза чаще в еврейской популяции в сравнении с арабами [15]. Данная особенность распространения связана с генетической предрасположенностью, связанной с аллелями HLA 2-го класса HLA-DRB1*04 и HLA-A*10 [16, 17]. В исследовании, проведенном Kridin K. в 2018 году, продемонстрирована сравнительная характеристика между распространенностью вульгарной и листовидной форм пузырчатки в различных географических зонах. Наибольшая распространенность вульгарной пузырчатки составила 94,7 % в Саудовской Аравии, Израиле

и Иране, тогда как наименьшая в Иране 16,7 %. Диаметрально противоположная ситуация наблюдается в отношении листовидной формы: наименьшая в Саудовской Аравии – 5,3 % и наибольшая 87,3 % – в Мали [1]. Исследование 2012 года показало, что полиморфный вариант гена ST18, кодирующий проапоптотическую молекулу, достоверно связан с дерматозом в популяции евреев и египтян [18]. Таким образом, истинная пузырчатка имеет как генетическую детерминированность, так и эндемичность распространения в разных популяциях.

Патогенез. Десмоглеины 1 и 3 – гликопротеины, обеспечивающие сцепление клеток шиповатого слоя эпидермиса, также являющиеся точкой приложения циркулирующих аутоантител [19]. Отложение иммунных комплексов определяет локализацию элементов на слизистых и кожных покровах при разных клинических формах пузырчатки. Десмоглеины в различном соотношении представлены на слизистых и коже, что объясняет появление пузырей в начале заболевания на слизистых оболочках, и в дальнейшем переходе на кожные покровы при вульгарной форме. Данный механизм появления пузырей может быть объяснен компенсаторной теорией [Amagai and Stainley, 1999], которая демонстрирует распределение десмоглеина-3 больше на слизистых и парабазально в эпидермисе, тогда как десмоглеин-1 в основном экспрессируется в верхних слоях эпидермиса и меньше на слизистых оболочках [12]. При листовидной пузырчатке происходит образование антител к десмоглеину-1, что обуславливает появление поверхностных пузырей на коже и отсутствие вовлечения слизистых оболочек, так на слизистых покровах дисфункция десмоглеина-1 компенсируется десмоглеином-3.

При вульгарной форме первично образуются антитела к десмоглеину-3, что приводит к поражению слизистых, так как в коже целостность компенсаторно обеспечивается десмоглеином-1. На слизистых оболочках десмоглеин-1 представлен минимально в отличие от кожи, его количество недостаточно для компенсации десмоглеина-3 и сохранения структурной полноценности шиповатого слоя, что приводит к последующему расслоению за счет акантолиза, и появлению

пузырей и эрозий. При наличии антител к обоим десмоглеинам наблюдается поражение как слизистых и кожных покровов [3, 12, 20].

Патогистология. При различных формах пузырчатки имеются ряд общих феноменов: отложение аутоантител к десмоглеинам класса IgG в проекции шиповатого слоя по типу “рыбьей сети”; явление акантолиза – расплавление межточечного вещества шиповатых клеток и гистологическим признакам: округления эпидермоцитов и регресс ядрышек, выраженная базофильная окраска цитоплазмы вокруг ядра [2, 3]. Данная картина может также встречаться при вирусных дерматозах, вызванных семейством вирусов простого герпеса, ввиду баллонизирующей дегенерации клеток и в следствии развитию акантолиза. Клетки, найденные в содержимом пузыря, были названы акантолитическими, или Тцанка, по фамилии австрийского дерматолога – Арно Тцанка, впервые описавшего микроскопическую характеристику клеток в 1948 г. [21, 22].

За счет расплавления эпидермиса происходит расслоение эпидермиса и появление интраэпидермальной полости, куда выпотевает транссудат, в котором свободно располагаются акантолитические клетки Тцанка [2, 3, 21]. Верхушка пузыря представляет собой верхние слои эпидермиса, а дно напоминает картину “надгробий” (tomb-stone) за счет чередования оставшихся шиповатых клеток, прикрепленных к базальной мембране [2]. Также с полости пузыря определяются эозинофилы и неспецифический периваскулярный инфильтрат [2, 12]. В зависимости от клинической формы пузырчатки наблюдается различный уровень локализации пузырей, при вульгарной форме – интраэпидермально; листовидной более поверхностный – в зернистом и роговом; при вегетирующей форме присутствуют папилломатоз и гиперакантоз, что объясняет появление вегетаций, преимущественно в складках кожи [3, 12].

Клиническая картина. Клинические проявления характеризуются первоначальным появлением эрозий на слизистых покровах ротовой полости и аногенитальной зоны и последующем вовлечением кожных покровов на лице, скальпе и туловище, также в складках кожи и конечностях [1, 2].

Клинические варианты истинной акантолитической пузырчатки имеют ряд схожих патогенетических моментов, но некоторую разницу в локализации морфоэлементов и их эволюцию, обусловленную патогенетическими особенностями поражения десмоглеинов. Выделяют основные формы – вульгарную, листовидную, себорейную (эритематозная, синдром Сенири – Ашера) и вегетирующую Аллапо – Нойманна, однако данное деление условно и часто наблюдается переход клинических форм у одного пациента [21]. Также выделены формы листовидной пузырчатки: бразильская (fogo selvagem), колумбийская, тунизийская, которые носят больше эндемичный характер и связаны с детерминантами аллелей HLA 2-го класса [1, 4, 23].

Клинический симптомокомплекс основан на выявлении ряда признаков, в основе которых лежит акантолиз. Различают: симптом Никольского в трех вариантах, Асбо – Ганзена и Щеклакова (“груши”). При вульгарной пузырчатке патологический процесс дебютирует со слизистой полости рта, в основном на внутренней поверхности щек и переходной зоне эпителия губ [24], что может увести специалистов в сторону герпетического стоматита, болезни Бехчета, десквамативного гингивита, а также красного плоского лишая слизистых или слизисто-кожного пемфигоида [12, 25, 26]. Эрозии на слизистой рта, пищевода приводят к отказу от жесткой пищи в пользу жидкой, что в долгосрочной перспективе способствует развитию кахексии пациентов. Длительное рецидивирующее течение стоматита и отсутствие положительной динамики от местного лечения может наталкивать на мысль на необходимость исключения начальных проявлений пузырчатки [26]. Проведение мазка-отпечатка на акантолитические клетки является первым шагом для обоснования диагноза. Данный тест не является патогномоничным только для пемфигуса и может быть положительным при других заболеваниях кожи: токсическом эпидермальном некролизе, синдроме Стивенса – Джонсона, транзитном акантолитической дерматозе, дискератозе Дарье, пиодермиях и вирусных дерматозах [21].

Появление буллезных элементов на коже в сочетании с поражением слизистых является



Рисунок 1 – Пациентка с вульгарной формой пузырчатки. Наблюдаются дряблые пузыри с гнойным содержимым на эритематозном основании и множественные эрозии на передней поверхности тела



Рисунок 2 – Пациентка с вульгарной формой пузырчатки с множественными пузырями в форме “груши” (симптом Щеклакова). Наблюдается отслаивание эпидермиса по периферии пузырей (симптом Никольского) и эрозии покрытые геморрагическими корочками

характерным для вульгарной формы пузырчатки. Пузыри могут возникать первично, так и из эритематозных пятен. Повсеместные мокнущие болезненные эрозии, возникающие на месте дряблых пузырей, приводят к потере жидкости, протеинов и являются входными воротами для вторичной инфекции, что отягощает состояние и причиняет значимый дискомфорт пациентам (рисунок 1) [2, 21, 26].

Симптом Никольского. Первый вариант определяется потягиванием за обрывок эпидермиса пинцетом и его лентообразным отслоением по периферии, что приводит к увеличению площади пузыря. При втором варианте – потирание кожи между двумя близкорасположенными пузырями приводит к отслаиванию кожи между пузырями и слиянию в один большой элемент, что объясняется акантолизом как в очагах, так и вблизи пузырей. Третий вариант – в основном выявляется в стадию прогрессирования заболевания и характеризуется появлением нового элемента при потирании на видимо неизменном участке кожи в отдалении от эрозий [21, 27, 28].

Симптом Щеклакова, или “груши”, проводится в вертикальном положении пациента

при наличии свежих дряблых пузырных элементов. За счет силы гравитации жидкость устремляется книзу элемента и приводит к перераспределению жидкости, напоминающей форму “груши” (рисунок 2) [29].

Симптом Асбо-Ганзена (непрямой симптом Никольского) – впервые описан врачом-терапевтом из Дании Gustav Asboe-Hansen в 1960 году. При надавливании на поверхность пузыря, за счет повышения внутрипузырного давления происходит дальнейшее отслаивание эпидермиса и увеличение его в объеме [27, 28]. Вышеуказанный симптом патогномоничен не только для пузырчатки и может встречаться при других буллезных дерматозах [27].

Для объективной оценки клинической тяжести пузырчатки предложены различные шкалы, позволяющие оценить активность заболевания и площадь поражения в различных анатомических зонах и вовлечение слизистых оболочек, что предоставляет широкий арсенал для оценки эффективности терапии и динамического наблюдения. Широко используемыми являются следующие шкалы: индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI – Pemphigus Disease

Area Index), балльная оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS – Autoimmune bullous skin disorder intensity score), индекс площади поражения и тяжести пузырчатки (PAAS Pemphigus Area and Activity Score), индекс активности при пузырчатке (PAS – Pemphigus activity score), система оценки Махаджана (MSS – Mahajan's scoring system), индекс тяжести при пузырчатке Ikeda (Ikeda's SIP – Ikeda's Severity Index for Pemphigus) [30–35].

Наиболее универсальным и клинически воспроизводимым инструментом считается шкала PDAI, предложенная в 2005 году Международным комитетом по пузырчатке. Данная шкала позволяет оценить характер, размер и количество элементов в одной анатомической зоне как на коже, так и на слизистых оболочках в баллах. Отдельно шкала даёт инструмент для наблюдения за поствоспалительной пигментацией в период регресса заболевания. Для оценки площади поражения и тяжести суммарное максимальное количество баллов может достигать 263, из них 250 на активность заболевания (120 – кожные покровы, 10 – волосистая часть головы, 120 – слизистые оболочки) и 13 баллов для оценки поствоспалительной гиперпигментации и эритемы вокруг разрешившихся очагов [30].

Эпителизация эрозий наблюдается примерно спустя две недели на фоне проводимой местной и общей иммуносупрессивной терапии. Эрозии покрываются фибриновым налетом, затем корочками и после разрешения оставляют вторичную гиперпигментацию. При вегетирующей форме на месте эрозий образуются вегетирующие элементы и корки, часто с неприятным запахом за счет колонизации вторичной микрофлоры в складках кожи [21]. В 1981 году Premalatha было впервые описано изменение языка по типу “церебриформного” у пациентов с вегетирующей формой пузырчатки [28].

Дополнительными клиническими находками могут быть подногтевые гематомы, паронихии и ониходистрофии [36].

Осложнения и смертность. Внедрение кортикостероидной терапии в начале 1950-х годов позволило снизить смертность от пузырчатки со 75 до 30 % [37]. В двух оригинальных

исследованиях, проведенных в Израиле и на Тайване, были изучены риски смертности у пациентов с пузырчаткой в сравнении с общей популяцией, которые показали, что пневмония и сепсис явились основными причинами смертности [10, 38]. В израильской популяции смертность от пневмонии среди пациентов с пузырчаткой встречалась в 22,6 % чаще в сравнении с общей популяцией [38].

При листовидной форме пузырчатки отмечается более доброкачественное и хроническое течение с персистенцией на протяжении многих лет. Так, в исследовании, проведенном в Израиле, смертность при данной форме не была повышена в сравнительных группах по возрасту и полу. Выживаемость пациентов через 1, 10 и 20 лет составила 100, 92,5 и 81,2 %, соответственно [15].

Осложнения пузырчатки могут возникать как от основного заболевания, так и при несоблюдении гигиены полости рта – гингивите, кандидозном глоссите, вторичном инфицировании ран, кровотечениях, пневмонии, кахексии (вторичная за счет дефицита белкового питания), а также от последствий иммуносупрессивной терапии – сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, рецидивов интеркуррентных заболеваний, остеопороза, синдрома Иценко – Кушинга, гастродуоденальных язв, гирсутизма [10, 12].

Коморбидность. Описаны ассоциации вульгарной пузырчатки с аутоиммунными заболеваниями, новообразованиями эзофагогастральной зоны и гематологическими заболеваниями [1, 3]. Считается возможным, что длительное иммунное воспаление, постоянная стимуляция В-клеток и продукция цитокинов, и устойчивость к апоптозу, наряду с иммуносупрессивной терапией, может стимулировать производство проонкогенных факторов и развитие неоплазий [3]. В когортном исследовании описаны ассоциации пузырчатки с системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [39, 40]. В популяционном исследовании 1985 пациентов выявлено сочетание вульгарной пузырчатки с множественными миеломами, неходжинскими

лимфомами, наряду с новообразованиями гастро-дуоденального тракта и легких [41, 42].

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь между клиническими формами акантолитической пузырчатки, а также с другими буллезными дерматозами: буллезным пемфигоидом Лёвера, герпетиформным дерматозом Дюринга, доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро – Хейли – Хейли и некоторыми кожными заболеваниями, при которых одним из первичных морфоэлементов может быть пузырь: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, буллезная форма красного плоского лишая, красная волчанка [21, 27].

Диагностика. Основана на выявлении: а) клинического симптомокомплекса, состоящего из симптомов Никольского, Асбо-Ганзена и Щеклакова, б) патогистологических проявлений акантолиза в эпидермисе и тесте на клетки Тцанка, в) лабораторной диагностики – выявлении антител класса IgG к десмоглеинам 1 и 3, иммунофлуоресценции за счет отложения патологических аутоантител IgG и комплимента C3 в шиповатом слое эпидермиса [1, 3, 12, 21].

В рутинной диагностике используется тест на акантолитические клетки Тцанка, который, однако, не верифицирует диагноз, так как может быть положительным при других дерматозах [20, 21]. Тест проводится с открытых свежих эрозий и позволяет методом световой микроскопии выявить акантолитические клетки с пикнотическим ядром и базофильной цитоплазмой и в меньшем количестве эозинофилы [20, 21].

Для подтверждения диагноза применяются несколько лабораторных методов: иммуноферментный анализ, прямая и непрямая иммунофлуоресценция, иммуноблоттинг [2, 3, 12, 21].

Иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий выявить наличие и количество антител к десмоглеинам 1 и 3 в сыворотке исследуемого [3, 12, 21, 26]. Метод является сопоставимым по специфичности с прямой иммунофлуоресценцией, но в меньшей степени чувствителен. Антитела к десмоглеину-3 могут выявляться при изолированном поражении слизистых оболочек при вульгарной форме, тогда как сочетанное выявление антител к обоим десмоглеинам

клинически коррелирует с поражением слизисто-кожных покровов [1–3, 12, 21]. Изолированное выявление антител к десмоглеину-1 характерно для поражения только кожных покровов при листовидной форме пузырчатки [2, 3, 21]. ИФА позволяет определять количество антител, что также косвенно позволяет судить об активности и тяжести заболевания и является предиктором обострения. Однако отмечены случаи, когда отсутствие антител было несопоставимым с клиническими проявлениями, характерными для пузырчатки, в таких случаях целесообразно выполнение прямой иммунофлуоресценции [3, 21, 43, 44].

Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ). Проводится после проведения биопсии панчем (4–6 мм) в пределах эрозии/пузыря и/или на границе с неповрежденной кожей, где биоптат обрабатывается сывороткой с антителами и флуорохромом, который связывается с патологическими антителами к десмоглеину-1, 3 находящимися в пределах шиповатого слоя. При положительной реакции флуоресценция отложение иммунных комплексов совместно с флуорохромом напоминает вид сетчатой структуры по типу “рыбьей сети” [1–3, 12, 21].

Непрямая иммунофлуоресценция. Метод основан на выявлении циркулирующих патологических антител к десмоглеину 1, 3 при невозможности проведения биопсии у пациента [21]. В качестве субстрата используется пищевод резус-обезьяны, который обрабатывается сывороткой пациента (первичные антитела) и специальной сывороткой, содержащей антитела к иммуноглобулину G человека (вторичные антитела) в сочетании с флуоресцином. При наличии антител к десмоглеину происходит реакция связывания и отложение комплекса “антиген – антитело” интраэпидермально. После того, как первичные антитела связались с антигеном, добавляют вторичные антитела, меченные флуоресцентным красителем, что приводит к свечению под микроскопом [2, 3, 12, 21].

Иммуноблоттинг – метод, определяющий при истинной акантолитической пузырчатке антитела класса IgG к специфическим белкам массой 130 и 160 кД, иммобилизованных на нитроцеллюлозной мембране. Отложение иммунных

комплексов определяют посредством антивидовых антител с ферментом и хромогенного субстрата [21].

Выводы. Истинная пузырчатка тяжелое аутоиммунное рецидивирующее заболевание, приводящее к летальному исходу без своевременной иммуносупрессивной терапии. Существующие клинические симптомокомплексы и шкалы оценки, позволяют оценить тяжесть и активность состояния, тогда как лабораторные методы исследования могут подтвердить и провести дифференциальную диагностику со схожими буллезными дерматозами. Существующие данные этиопатогенеза, позволяют описать модель заболевания, однако истинная причина заболевания остается невыясненной. Перспективным представляется изучение вирусной природы заболевания в связи с генетической предрасположенности к заболеванию, на основании существующих эпидемиологических карт и данных о локусах в системе гистосовместимости HLA 1-го и 2-го классов [45].

Поступила: 13.08.2025;

рецензирована: 27.08.2025; принята: 29.08.2025.

Литература

1. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities / K. Kridin // Immunologic research. 2018. № 66 (2), P. 255–270. URL: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7>.
2. Melchionda, V., Harman, K.E. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management / V. Melchionda, K.E. Harman // Clinical and experimental dermatology. 2019. № 44 (7), P. 740–746. URL: <https://doi.org/10.1111/ced.14041>.
3. Porro A.M. Pemphigus vulgaris / A.M. Porro, C.A. Seque, M.C. C. Ferreira, M.M. S. E. S. Enokihara // Anais brasileiros de dermatologia. 2019. № 94 (3), P. 264–278. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011.
4. Joly P., Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis) / P. Joly, N. Litrowski // Clin Dermatol. 2011. № 29. P. 432–6.
5. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T. et al. Pemphigus / M. Kasperkiewicz, C.T. Ellebrecht, H. Takahashi, J. Yamagami, D. Zillikens, A.S. Payne, et al. // Nat Rev Dis Primers. 2017. № 3. P. 17026.
6. Moro, F., Sinagra, J. L. M. et al. Pemphigus: trigger and predisposing factors / F. Moro, J.L. M. Sinagra, A. Salemmme, L. Fania, F. Mariotti, A. Pira, B. Didona, G. Di Zenzo // Frontiers in medicine. 2023. № 10. P. 1326359. URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1326359>.
7. Amber K.T., Staropoli P. et al. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris / K.T. Amber, P. Staropoli, M.I. Shiman, G.W. Elgart, M. Hertl // Exp Dermatol. 2013. № 22. P. 699–704.
8. Tsankov N., Vassileva S. et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995) / N. Tsankov, S. Vassileva, J. Kamarashev, J. Kazandjieva, V. Kuzeva // Int J Dermatol. 2000. № 39. P. 104–8.
9. Nanda A., Dvorak R., Al-Saeed K., Al-Sabah H., Alsaleh Q.A. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait / A. Nanda, R. Dvorak, K. Al-Saeed, H. Al-Sabah, Q.A. Alsaleh // Int J Dermatol. 2004. № 43. P. 876–81.
10. Kridin K., Sagi S., Bergman R. Mortality and cause of death in Israeli patients with pemphigus / K. Kridin, S. Sagi, R. Bergman // Acta Derm. Venereol. 2017.
11. Gupta V.K., Kelbel T.E., Nguyen D. A globally available internet-based patient survey of pemphigus vulgaris: epidemiology and disease characteristics / V.K. Gupta, T.E. Kelbel, D. Nguyen // Dermatol Clin. 2011. № 29. P. 393–404.
12. Santoro F.A., Stoopler E.T., Werth V.P. Pemphigus / Santoro F.A., Stoopler E.T., Werth V. P. // Dental clinics of North America. 2013. № 57 (4). P. 597–610. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.002>.
13. Hietanen J., Salo O.P. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978 / J. Hietanen, O.P. Salo // Acta Derm Venereol. 1982. № 62. P. 491–6.
14. Pisanti S., Sharav Y., Kaufman E., Posner L.N. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion / S. Pisanti, Y. Sharav,

- E. Kaufman, L.N. Posner // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974. № 38. P. 382–7.
15. Kridin K., Zelber-Sagi S., Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: differences in epidemiology and mortality / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, R. Bergman // *Acta Derm. Venereol.* 2017. URL: <https://doi.org/10.2340/00015555-2706>
16. Ahmed A.R., Wagner R., Khatri K., Notani G., Awdeh Z., Alper C.A. et al. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris / A.R. Ahmed, R. Wagner, K. Khatri, G. Notani, Z. Awdeh, C.A. Alper et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991. № 88. P. 5056–60.
17. Ahmed A.R., Yunis E.J., Khatri K., Wagner R., Notani G., Awdeh Z. et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris / A.R. Ahmed, E.J. Yunis, K. Khatri, R. Wagner, G. Notani, Z. Awdeh et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990. № 87. P. 7658–62.
18. Sarig O., Bercovici S., Zoller L., Goldberg I., Indelman M., Nahum S., et al. Population-specific association between a polymorphic variant in ST18, encoding a pro-apoptotic molecule, and pemphigus vulgaris / O. Sarig, S. Bercovici, L. Zoller, I. Goldberg, M. Indelman, S. Nahum et al. // *J Invest Dermatol.* 2012. № 132. P. 1798–805.
19. Pan M., Liu X., Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris / M. Pan, X. Liu, J. Zheng // *Clin Exp Dermatol.* 2011. № 36. P. 703–7.
20. Amagai M., Tsunoda K., Zillikens D. et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile / M. Amagai, K. Tsunoda, D. Zillikens et al. // *J Am Acad Dermatol.* 1999. № 40. P. 167–170.
21. Кубанов А.А. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки / А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Абрамова, С.И. Свищенко // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014. Т. 90. № 6. С. 121–130. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-6-121-130.
22. Tzanck A., Bourgeois-Gavardin J. Le cytodagnostic immediat en dermatologie / A. Tzanck, J. Bourgeois-Gavardin // *Ann Dermatol.* 1948. № 8: 3. P. 205–211.
23. Tsunoda K., Ota T., Saito M., Hata T., Shimizu A., Ishiko A. et al. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris / K. Tsunoda, T. Ota, M. Saito, T. Hata, A. Shimizu, A. Ishiko et al. // *Am. J. Pathol.* 2011. № 179. P. 795–806.
24. Mustafa M.B., Porter S.R., Smoller B.R., Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases / M.B. Mustafa, S.R. Porter, B.R. Smoller, C. Sitaru // *Autoimmun Rev.* 2015. № 14. P. 930–51.
25. Sirois D.A., Fatahzadeh M., Roth R. et al. Diagnostic patterns and delays in pemphigus vulgaris: experience with 99 patients / D.A. Sirois, M. Fatahzadeh, R. Roth et al. // *Arch Dermatol.* 2000. № 136. P. 1569–70. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.002>.
26. Mulinda C., Kinariwalla N., De Felice A.R., Lal S., Lauren C.T. Management of Oral Mucositis in Pediatric Patients: A Practical Overview of Available Treatment/ C. Mulinda, N. Kinariwalla, A.R. DeFelice, S. Lal, C.T. Lauren // *Pediatric dermatology.* 2025. № 42 (4). P. 689–699. URL: <https://doi.org/10.1111/pde.15778>.
27. Потекаев Н.С. К истории истинной акантолитической пузырчатки / Н.С. Потекаев, Н.В. Махнева, Н.П. Теплюк // *Клиническая дерматология и венерология.* 2012. № 10 (5). С. 98–105.
28. Ganapati S. Eponymous dermatological signs in bullous dermatoses / S. Ganapati // *Indian J Dermatol.* 2014. № 59 (1). P. 21–3. DOI: 10.4103/0019-5154.123483.
29. Торсуев Н.А. Буллезные дерматозы / Н.А. Торсуев, Н.Д. Шеклаков, В.Н. Романенко. М.: Медицина, 1979. С. 9–11.
30. Rosenbach M. et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus / M. Rosenbach et al. // *J Invest Dermatol.* 2009. № 129 (10). P. 2404–2410.
31. Pfütze M. et al. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus / M. Pfütz et al. // *Eur J Dermatol.* 2007. № 17. P. 4–11.
32. Agarwal M. et al. Pemphigus Area and Activity Score (PAAS): A novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients / M. Agarwal et al. // *Int J Dermatol.* 1998. № 37. P. 158–60.
33. Mahajan V.K. et al. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: A retrospective study of 54 cases / V.K. Mahajan et al. // *Int J Dermatol.* 2005. № 44. P. 821–827.

34. *Murrell D.F. et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus / D.F. Murrell et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2008. № 58. P. 1043–1046.
35. *Daniel B.S. et al.* Severity score indexes for blistering diseases / B.S. Daniel et al. // *Clin Dermatol.* 2012. № 30 (1). P. 109–113.
36. *Kolivas A., Gheeraert P., André J.* Nail destruction in pemphigus vulgaris / A. Kolivas, P. Gheeraert J. André // *Dermatology.* 2003. № 206. P. 351–352.
37. *Bystryn J.C., Steinman N.M.* The adjuvant therapy of pemphigus. An update / J.C. Bystryn, N.M. Steinman // *Arch Dermatol.* 1996. № 132. P. 203–12.
38. *Huang Y-H., Kuo C-F., Chen Y-H., Yang Y-W.* Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study / Y-H. Huang, Kuo C-F., Y-H. Chen, Y-W. Yang // *J Invest Dermatol.* 2012. № 132. P. 92–7.
39. *Ambiel M.V., Roselino A.M.* Prevalence of metabolic syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients / M.V. Ambiel, A.M. Roselino // *An Bras Dermatol.* 2014. № 89. P. 752–6.
40. *Parameswaran A., Attwood K., Sato R., Seiffert-Sinha K., Sinha A.A.* Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes / A. Parameswaran, K. Attwood, R. Sato, K. Seiffert-Sinha, A.A. Sinha // *Br J Dermatol.* 2015. № 172. P. 729–38.
41. *Schulze F., Neumann K., Recke A., Zillikens D., Linder R., Schmidt E.* Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases / F. Schulze, K. Neumann, A. Recke, D. Zillikens, R. Linder, E. Schmidt // *J Invest Dermatol.* 2015. № 135. P. 1445–7.
42. *Kridin K., Zelber-Sagi S., Comaneshter D., Batat E., Cohen A.D.* Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients / K. Kridin, S. Zelber-Sagi, D. Comaneshter, E. Batat, A.D. Cohen // *J Am Acad Dermatol.* 2018. № 78. P. 1084–9.
43. *Avgerinou G., Papafragkaki D.K., Nasiopoulou A. et al.* Correlation of antibodies against desmogleins 1 and 3 with indirect immunofluorescence and disease status in a Greek population with pemphigus vulgaris / G. Avgerinou, D.K. Papafragkaki, A. Nasiopoulou et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012.
44. *Zagorodniuk I., Weltfriend S., Shtruminger L. et al.* A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris / I. Zagorodniuk, S. Weltfriend, L. Shtruminger, et al. // *Int J Dermatol.* 2005. № 44. P. 541–544.
45. *Балтабаев М.К.* Клиническое применение ганцикловира в комплексной терапии истинной акантолитической пузырчатки / М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев // *Вестник КPCY.* 2014. Т. 14. № 12. С. 92–95.