

*Ризаев Ж.А., DSc, профессор,
ректор,
Самаркандский государственный
медицинский университет,
Узбекистан, г. Самарканд*

*Тохтаев Г.Ш., PhD,
старший преподаватель кафедры
дерматовенерологии и косметологии №1,
Ташкентский государственный
медицинский университет,
Узбекистан, г. Ташкент*

*Сафаров Х.Х.,
Старший преподаватель кафедры
внутренних болезней,
Чирчикский филиал Ташкентского
государственного медицинского университета,
Узбекистан, Ташкент*

БУЛЛЁЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Аннотация

В статье представлены современные данные о клинических проявлениях и методах диагностики буллёзных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), включая истинную пузырчатку, буллёзный пемфигоид и красный плоский лишай (буллёзная форма). Подчёркнута

значимость ранней диагностики данных заболеваний, так как своевременное начало терапии кортикостероидами улучшает прогноз и снижает риск осложнений. Рассмотрены клинико-морфологические особенности поражений, дифференциально-диагностические критерии, роль цитологических, гистологических и иммунологических методов, включая прямую и непрямую реакции иммунофлюoresценции, иммуноблоттинг и иммуноферментный анализ. Особое внимание уделено иммуногистохимическим исследованиям и их значению в уточнении патогенеза и дифференциальной диагностики буллёзных дерматозов СОПР.

Ключевые слова: буллёзные заболевания, слизистая оболочка полости рта, истинная пузырчатка, буллёзный пемфигоид, красный плоский лишай, цитология, гистология, иммунофлюoresценция, диагностика.

*Rizaev J.A., DSc, professor,
Rector,
Samarkand State Medical University,
Uzbekistan, Samarkand*

*Toxtayev G'.Sh., PhD,
Senior Lecturer of the Department of
Dermatovenereology and Cosmetology №1,
Tashkent State Medical University,
Uzbekistan, Tashkent*

*Safarov Kh.Kh.,
Senior Lecturer, Department of Internal Medicine,*

*Chirchik branch of Tashkent State Medical University,
Uzbekistan, Tashkent*

BULLOUS DISEASES OF THE ORAL MUCOSA: CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS

Abstract

This article presents current data on the clinical manifestations and diagnostic methods of bullous diseases of the oral mucosa (OM), including true pemphigus, bullous pemphigoid, and lichen planus (bullosus form). The importance of early diagnosis of these diseases is emphasized, as timely initiation of corticosteroid therapy improves the prognosis and reduces the risk of complications. The article examines the clinical and morphological features of the lesions, differential diagnostic criteria, and the role of cytological, histological, and immunological methods, including direct and indirect immunofluorescence reactions, Western blotting, and enzyme-linked immunosorbent assay. Particular attention is paid to immunohistochemical studies and their importance in clarifying the pathogenesis and differential diagnosis of bullous dermatoses of the oral mucosa.

Keywords: bullous diseases, oral mucosa, true pemphigus, bullous pemphigoid, lichen planus, cytology, histology, immunofluorescence, diagnostics.

Дифференциальная диагностика буллезных поражений СОПР представляют определенные трудности, так как часть общепринятых методов (цитологическое исследование, прямая реакция иммунофлюоресценции и др.) трудоемки, длительны, требуют высококвалифицированного персонала и сложного оборудования. Ранняя

диагностика рассматриваемых заболеваний СОПР чрезвычайно важна, так как своевременное активное лечение кортикоидными препаратами улучшает прогноз ранее смертельных заболеваний. Поэтому совершенствование методов диагностики буллезных заболеваний СОПР является актуальной задачей не только в дерматологии, но и в стоматологии [1,2].

Постановка диагноза при истинной пузырчатке особенно затруднена при первых проявлениях заболевания, а при изолированном поражении СОПР процент диагностических ошибок чрезвычайно высок. Наиболее часто ставятся диагнозы стоматита, многоформной экссудативной эритемы. Поэтому 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 покрышки пузыря; особенности эрозий (цвет, влажность, болезненность, тенденция к периферическому росту); локализация пузырных элементов и наличие или отсутствие симптома Никольского. Важный клинический признак истинной пузырчатки — наличие на видимо неизмененной слизистой оболочке «вялых» пузырей с серозным содержимым, которые быстро вскрываются с образованием болезненных эрозий. Основная патогенетическая роль в формировании пузырей при истинной пузырчатке отводится аутоантителам к компонентам десмосом, вызывающим их разрушение вследствие выделения протеолитических ферментов и формирование акантолиза [3,6,9,14,16].

Первоначально важным дифференциально-диагностическим признаком истинной пузырчатки считали положительный симптом Никольского, описанный в 1896 г. и названный *keratolysis universalis*. Однако впоследствии многими дерматологами, в частности С.Т.

Павловым, было показано, что феномен Никольского может быть положительным при разных формах пузырчатки, а также при других заболеваниях, например при буллезном и рубцующем пемфигоиде, буллезном эпидермолизе, герпетiformном дерматите Дюринга и др. Поэтому на сегодняшний день симптом Никольского нельзя считать патогномоничным для истинной пузырчатки [6,8,21,23].

Общепринятым методом диагностики акантолиза при истинной пузырчатке является обнаружение акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий (А. Tzanck, 1947). Цитологический метод прост в реализации, для его применения не требуется много времени. 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. По мнению различных авторов, цитологическое исследование недостаточно информативно, так как акантолитические клетки могут быть обнаружены при буллезном пемфигоиде, приобретенном буллезном эпидермолизе, герпетической инфекции, экземе. Таким образом, наряду с симптомом Никольского цитологический метод исследования может служить лишь ориентировочным тестом в диагностике буллезных заболеваний СОПР. В связи с появлением более совершенных методов диагностики цитологический анализ во многих странах не применяется.

По данным ряда авторов, один из наиболее достоверных методов диагностики (80—90% случаев) — гистологическое исследование биоптатов. Патоморфологический метод диагностики используется для определения акантолиза и локализации пузырей в подэпителиальном слое слизистой оболочки больных. Необходимо подчеркнуть, что для

гистологического исследования слизистой оболочки необходимо взять биоптат из очага поражения со свежими пузырями с захватом «здорового» участка исследуемого материала. Ранними признаками истинной пузырчатки являются внутриэпителиальный отек эпителия, исчезновение межклеточных мостиков в шиповидном слое эпителия (акантолиз) и внутриэпителиальные щели. Однако в некоторых случаях патоморфологический метод не информативен из-за сходства морфологических изменений при истинной пузырчатке и некоторых других дерматозах (многоформная экссудативная эритема, болезнь Дарье, пиодермия) [33].

Несмотря на достаточно высокую информативность гистологического метода исследования, обнаруживающиеся при его применении морфологические изменения, сходные с таковыми при других дерматозах, делают необходимым использование более надежных и совершенных методов.

Более полувека назад иммунофлюоресценция (ИФ), «ворвавшись» в медицину, совершила технологическую революцию в изучении патогенеза и разработке новых методов диагностики ряда заболеваний аутоиммунного происхождения. Несмотря на свой «возраст», методы ИФ (прямой и непрямой) во всем мире считаются одним из «золотых стандартов» и единственным иммунопатологическим инструментом в диагностике буллезных дерматозов. С их помощью удается выявить фиксированные иммунные комплексы (иммуноглобулины и компоненты комплемента) в тканях пациента и циркулирующие аутоантитела к антигенам тканей слизистой оболочки в сыворотке крови больных с истинной пузырчаткой.

Титры антител статистически значимо коррелируют со степенью тяжести истинной пузырчатки, что важно для контроля терапии.

Для выявления аутоантител класса G к десмоглеинам 1-го и 3-го типов методом ИФ применяют иммуноСОПРбенты с иммобилизованными на них рекомбинантными десмоглеинами 1-го и 3-го типов. Содержание аутоантител к десмоглеинам может использоваться для прогноза, а также для мониторинга активности заболевания.

В настоящее время применяется диагностический метод — метод иммуноблоттинга, который используется при проведении научно-исследовательских работ. Этим методом определяют присутствие в сыворотке крови антител к специфическим белкам, предварительно иммобилизованным на нитроцеллюлозной мемbrane. Локализацию иммунных комплексов выявляют с помощью коньюгатов антивидовых антител с ферментом и хромогенного субстрата. При истинной пузырчатке обнаруживают циркулирующие IgG к белкам с молекулярной массой 130 и 160 кД.

Анализ данных литературы показал, что наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики истинной пузырчатки, позволяющим определять антитела к конкретным белкам межклеточной адгезии, является твердофазный иммуноферментный анализ.

Истинную пузырчатку дифференцируют с буллезным пемфигоидом, многоформной экссудативной эритемой, кандидозом, красной волчанкой, эрозивным папулезным сифилидом, медикаментозными поражениями СОПР, КПЛ (буллезная форма), пузырно-сосудистым синдромом.

При буллезном пемфигоиде пузыри располагаются субэпителиально, поэтому они имеют более толстую, чем при истинной пузырчатке, покрышку и существуют более продолжительное время. Эрозии, образовавшиеся на месте пузирей при буллезном пемфигоиде, покрыты фибринозным налетом и обычно располагаются на слегка гиперемированном фоне.

Пузыри при многоформной экссудативной эритеме (буллезная форма) характеризуются выраженным воспалением и часто окружены «венчиком» гиперемии. Симптом Никольского отрицательный. При цитологии акантолитические клетки не обнаруживаются. Гистологически отмечается образование субэпителиальных пузырей.

Ряд медикаментозных средств (йод, бром, мышьяк, антибиотики и т. п.) могут вызывать появление на СОПР пузырей, которые располагаются подэпителиально. Акантолиза нет, симптом Никольского отрицательный. Отличительной чертой этих пузырей является то, что обычно они возникают вскоре после приема лекарства. Постановка аллергологических проб уточняет диагностику.

При КПЛ (буллезная форма) пузыри возникают под эпителием, акантолиза нет. По периферии пузыря и на других участках слизистой оболочки можно наблюдать типичные папулы.

У больных с буллезным пемфигоидом симптом Никольского отрицательный. В мазках-отпечатках акантолитические клетки не обнаруживаются, однако содержится большое количество эозинофильных гранулоцитов. Количество эозинофилов в содержимом пузырей может достигать 80%, а в циркулирующей крови — 26%.

Гистологическое исследование пораженной ткани у больных буллезным пемфигоидом осуществляли с захватом здоровой слизистой оболочки, что позволяло выявить субэпителиальные полости с многочисленными эозинофилами, воспалительную инфильтрацию, расщепление базальной мембранны.

В настоящее время доступны коммерческие тест-системы ИФ, содержащие широкий набор рекомбинантных антигенов высокой степени очистки. Это обуславливает высокую чувствительность (до 100%) и

специфичность (до 100%) данного теста. Метод И.Ф., кроме того, быстро реализуется.

Наиболее доказательным исследованием, подтверждающим наличие буллезного пемфигоида, является реакция иммунофлюоресценции (РИФ), которая позволяет обнаружить наличие аутоантител и уровень фиксации различных иммуноглобулинов СОПР. Для буллезного пемфигоида характерно фиксирование IgG в области базальной мембранны и С3-компонента комплемента.

Концентрация аутоантител к антигену BP180 при буллезном пемфигоиде коррелирует со степенью тяжести заболевания и может использоваться как прогностический фактор, а также для мониторинга ответа на терапию.

Дифференциальная диагностика проводится с вульгарной пузырчаткой, герпетiformным дерматитом Дюринга, многоформной экссудативной эритемой, красной волчанкой, буллезной формой КПЛ.

Клинически буллезный пемфигоид от истинной пузырчатки в начальной стадии отличить не всегда представляется возможным. При истинной пузырчатке пузыри появляются чаще на видимо неизмененной слизистой оболочке. Эрозии эпителизируются медленно и склонны к периферическому росту, чаще вовлекаются слизистые оболочки, и процесс протекает тяжелее. В мазках-отпечатках обнаруживаются акантолитические клетки, симптом Никольского резко положительный [21]. При гистологическом исследовании при истинной пузырчатке обнаруживается внутриэпителиальный пузырь, при РИФ в биоптате видимо здоровой слизистой выявляются отложения IgG в области межклеточных промежутков эпителия [20].

При герпетiformном дерматите Дюринга высыпания носят полиморфный характер, симметричны, расположены герпетiformно, чаще

— на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах, быстро регрессируют под действием сульфоновых препаратов. Иммунофлюоресцентным методом выявляются отложения IgA в зернистой, реже — в линейной форме, на вершине сосочков дермы.

Буллезный вариант многоформной экссудативной эритемы протекает остро, с общим недомоганием и выраженной лихорадкой, продолжительность заболевания — до нескольких недель; гистологические изменения сходны с таковыми при буллезном пемфигоиде.

При буллезной форме красной волчанки отличия гистологической картины от таковой при буллезном пемфигоиде минимальны. Затрудняет дифференциальную диагностику возможность образования у больных красной волчанкой наряду с другими антителами аутоантител IgG к Co17. Для верификации диагноза буллезной формы красной волчанки в крови больных определяют антитела к двухцепочечной ДНК и антинуклеарные антитела.

У пациентов с КПЛ диагноз обычно ставят на основании клинической картины. При буллезной форме КПЛ возникают пузыри с плотной покрышкой, по периферии окруженные сгруппированными папулами белесоватого цвета, располагающиеся на гиперемированной слизистой оболочке. Пузыри вскрываются и образуют обширные эрозивные поверхности. Характерное бело-желтое свечение в лучах лампы Вудда отмечается лишь по периферии эрозий. Эрозии имеют темно-коричневый цвет и не флюоресцируют.

Для ранней диагностики и подтверждения диагноза изучают состояние местного иммунитета ПР, проводят цитологическое исследование, берут биоптат с последующим гистологическим и иммуногистохимическим его исследованием [13].

Известно, что в основе нарушений иммунного статуса при КПЛ лежат дефекты в системе цитокинов — основных регуляторов процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Доказано, что клинические проявления связаны с продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток и тяжести воспалительного процесса. Вместе с тем данных об определении цитокинов ротовой жидкости и изучении их состояния при буллезной форме КПЛ СОПР в доступной литературе мы не встретили.

При цитологическом исследовании у больных с буллезной формой КПЛ отмечается повышенная десквамация ороговевших эпителиальных клеток (до 75%) с безъядерными и ядроодержащими клетками, много лейкоцитов и нейтрофилов. Количество эпителиальных клеток промежуточной зрелости относительно низкое.

У больных КПЛ фрагмент СОПР для проведения биопсии иссекают из очагов поражения вблизи границы здоровой ткани. Процедуру осуществляют под местной анестезией. Патогистологическая картина сходна с явлениями неспецифического воспалительного процесса. Буллезные поражения КПЛ развиваются под эпителием в результате обширного отека в эпителии и соединительной ткани. Наблюдается гидропическая дегенерация шиповидного слоя. Пузыри содержат светлую серозную, иногда — геморрагическую жидкость. Появление полосовидного лимфоидно-клеточного инфильтрата в верхней зоне соединительной ткани обычно предшествует вскрытию пузыря. После вскрытия пузыря явления воспаления уменьшаются, и лимфоидно-клеточная инфильтрация распространяется в более глубокий слой соединительной ткани [29].

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании определяются повышенные концентрации антиген-презентативных клеток Лангерганса, тучных клеток, IgG, а также C3d-элементов комплемента внутри грануляционной ткани и сосудов в очаге поражения. Формирование плотного лимфогистиоцитарного инфильтрата и изменение базальной мембранны эпителия, происходящие при КПЛ, могут являться результатом антиген-специфического взаимодействия между кератиноцитами и Т-клетками.

По данным ряда авторов [24], ИГХ — исследование пролиферативной активности эпителиоцитов СОПР выявило у больных КПЛ достоверное повышение содержания Ki-67 положительно окрашенных ядер. Установлены различия в интенсивности мечения ядер эпителиоцитов Ki-67 в зависимости от клинической формы КПЛ СОПР: более высокий уровень экспрессии Ki-67 в эпителии очагов поражения СОПР выявлен при буллезной форме заболевания.

При ИГХ-исследовании определяют также маркеры апоптоза (bcl-2 и bax), белки теплового шока 60 и 70 (HPS60 и 70), которые принимают участие в патогенезе КПЛ СОПР [10].

D. Murrell и соавт. (2008) при проведении ИГХ-исследования у больных с буллезной формой КПЛ СОПР обнаружили положительную экспрессию белка p16 (в 79% случаев), который выполняет функцию отрицательной регуляции клеточного цикла посредством ингибирования CDK4-киназ и CDK6-киназ и последующего блокирования циклинзависимого фосфорилирования ретинобластомы, что свидетельствует о наличии воспаления в тканях у данной группы пациентов.

При дифференциальной диагностике КПЛ необходимо принимать во внимание большое количество сходных симптомов. Десквамация эпителия

на деснах (десквамативный гингивит) может наблюдаться при разных патологических состояниях организма. Пузыри необходимо отличать от таковых при истинной пузырчатке. Буллезную форму КПЛ следует дифференцировать с буллезным пемфигоидом, красной волчанкой, лейкоплакией, папулезным сифилидом, многоформной экссудативной эритемой.

Характерная особенность дифференциальной диагностики КПЛ с истинной пузырчаткой — то, что по периферии эрозий при истинной пузырчатке нет папул, свойственных КПЛ. При истинной пузырчатке в мазках-отпечатках, взятых с эрозий, обнаружаются акантолитические клетки, которых нет при буллезной форме КПЛ; диагностическое значение имеет также прямая и непрямая реакция РИФ [28].

В случаях буллезного пемфигоида СОПР вокруг пузырей и эрозий никогда не возникают папулезные высыпания, характерные для КПЛ.

Буллезную форму КПЛ СОПР необходимо дифференцировать с эрозивной формой лейкоплакии и эрозивно-язвенной формой красной волчанки. При эрозивной форме лейкоплакии эрозия окружена сплошными бляшками серовато-белого цвета, слегка возвышающимися над уровнем СОПР, отсутствует рисунчатый характер, свойственный КПЛ. При эрозивно-язвенной форме красной волчанки эрозия расположена в очаге инфильтрата и окружена венчиком гиперкератоза с выступами в виде языков пламени по периферии в отличие от КПЛ, при котором всегда наблюдается папулезный рисунок в виде «сетки Уикхема» или «листьев папоротника». Дополнительные методы диагностики — люминесцентный и гистологический.

КПЛ СОПР с папулезным сифилидом дифференцируют, исходя из данных клинической картины: патологические элементы при папулезном сифилиде обычно крупнее, чем при КПЛ, имеют округлую или овальную

форму, поверхность папул не уплощена, покрыта серовато-белым налетом, легко снимающимся при поскабливании в отличие от папул при КПЛ. В отделяемом эрозий при серодиагностике и бактериологическом исследовании обнаруживается бледная трепонема.

При многоформной экссудативной эритеме имеются значительный отек, гиперемия, везикулобуллезные элементы, которые вскрываются с образованием обширных эрозивных поверхностей. Эрозии имеют неправильную форму и покрыты фибринозным налетом, при дотрагивании резко болезненны. Часто поражается красная кайма губ. Папулезные высыпания отсутствуют.

Таким образом, поиск новых методов диагностики и своевременное применение уже существующих позволяет врачам правильно поставить диагноз и назначить соответствующее лечение.

Литература.

1. Давиденко Е.Б. Триггерные факторы и аутоиммунная пузырчатка / Давиденко Е.Б., Махнева Н.В. // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – 6. – с. 16–23.
2. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017; Harman K.E., Brown D., Exton L.S., Groves R.W. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris // Br J Dermatol. – 2017. – Vol. 177, № 5. – P. 1170–1201.
3. Самцов А. В. Буллезные дерматозы / Самцов А. В., Белоусова И. Э. // ИПК «Коста». - 2012. - 144 с; Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – №5. – С. 26– 29.
4. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd Ed. Springer Wien New York. – 2011. - p. 593.

5. Махнева Н.В. Аутоиммунная пузырчатка. От истоков развития до наших дней / Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. // Издательские решения. – 2016. – 308 с.: илл.
6. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2014. – 352 с.: илл.
7. Kershenovich R. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid / R. Kershenovich, E. Hodak, D. Mimouni // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol. 13. - № 4-5. – p. 477-481.
8. Wieczorek M. Paraneoplastic pemphigus: a short review / Wieczorek M., Czernik A. // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. – 2016. – 9. – p. 291–295.
9. Hertl M. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) / Hertl M., Jedlickova H., Marinovic B. et al // JEADV 2015. - 29. – p. 405–414.
10. Murrell D.F. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts / Murrell D.F., Pena S., Joly P. et al // J Am Acad Dermatol. – 2018. - doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
11. Ikeda S. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan / Ikeda S., Imamura S., Hashimoto I. et al // Arch Dermatol. – Res 2003. - 295 ((suppl 1)). - S12- S16.
12. Hrabovska Z. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group Utility of direct immunofluorescence / Hrabovska Z., Jautova J., Hrabovsky V. // Bratisl Lek Listy. – 2017. - 118(4). - 243-249. - doi: 10.4149.

13. Giurdanella F. Laboratory diagnosis of pemphigus: direct immunofluorescence remains the gold standard / Giurdanella F., Diercks GF., Jonkman MF., Pas HH. // Br J Dermatol. – 2016. - Jul;175(1):185-6. - doi: 10.1111/bjd.14408.

14. Konig A.J. Heterogeneity of severe dystrophic epidermolysis bullosa: overexpression of collagen VII by cutaneous cells from a patient with mutilating disease // Konig A., Winberg J.O., Gedde-Dahl T. et al // Invest Dermatol. - 102 (1994). - pp. 155-159.

15. Lakos Jukic I. Sensitivity of indirect immunofluorescence test in the diagnosis of pemphigus / Lakos Jukic I., Marinovic B. // Acta Dermatovenerol Croat. – 2004. - 12(3). - 162-5.

16. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Рос. ассоц. по остеопорозу; под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2005. – 171 с.

17. Harman K.E. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris / Harman K.E., Albert S., Black M.M. // Br J Dermatol. – 2003. – 149. – p.926–937.

18. Werth V.P. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids // Arch Dermatol. – 1996. – 132. – p.1435–1439.

19. Цурова З.С. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки / Цурова З.С., Свирищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – 5. – с.5–7.

20. Chryssomallis F. Steroid pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up / Chryssomallis F., Dimitriades A., Chaidemenos G.C. et al // Int J Dermatol 1995. – 34. – p. 438–442.

21. Цурова З.С. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки / Цурова З.С.,

Свирищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. // Вестник дерматол и венерол. – 1997. – 5. – с.4–7.

22. Wolff K. Immunosuppressive Therapie bei Pemphigus vulgaris / Wolff K., Schreiner E.// Arch Klin Exp Dermatol. – 1969. – 235. – p.63–77.

23. van Dijk T.J. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine / van Dijk T.J., van Velde J.L. // Dermatologica. – 1973. – 147. – p.179–185.

24. Aberer W. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris / Aberer W., Wolff-Schreiner E.C. Stingl G. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1987. – 16. – p.527–533.

25. Krakowski A. Pemphigus vulgaris / Krakowski A., Covo J., Rozanski Z. // Arch Dermatol. – 1969. – 100. – p.117.

26. Burton J.L. Azathioprine in pemphigus vulgaris / Burton J.L., Greaves M.W., Marks J. et al. // Br Med J. – 1970. – 3. – p.84–86.

27. Bystryn J.C. The adjuvant therapy of pemphigus. An update / Bystryn J.C., Steinman N.M. // Arch Dermatol. – 1996. – 132. – p.203–212.

28. Carson P.J. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. / Carson P.J., Hameed A., Ahmed A.R. // J Am Acad Dermatol. – 1996. – 34. – p.645–652.

29. Wolf R. Early treatment of pemphigus does not improve the prognosis. A review of 53 patients / Wolf R., Landau M., Tur E. et al. // Eur Acad Dermatol Venereol. – 1995. – 4. - p.131–136.

30. Beissert S. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus / Beissert S., Werfel T., Frieling U. et al. // Arch Dermatol. – 2006. – 142. – p.1447–1454.