

Клинический опыт применения ганцикловира в комплексной терапии различных форм истинной акантолитической пузырчатки

М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина
720000, г. Бишкек, Кыргызстан, ул. Киевская, д. 44

Представлен краткий обзор и результаты собственных клинических наблюдений эффективности комплексного способа лечения истинной акантолитической пузырчатки с включением противовирусного препарата ганцикловира на фоне традиционной иммуносупрессивной терапии. Обсуждается роль герпесвирусной инфекции в патогенезе тяжелого дерматоза.

Ключевые слова: **истинная акантолитическая пузырчатка, ганцикловир, цитомегаловирусная инфекция.**

Контактная информация: mir-ali@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (3): 124—130.

Clinical application of gancyclovir in the complex treatment of the different forms of true acantholytic pemphigus

М.К. Baltabaev, A.M. Baltabaev

Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin
Kievskaya str., 44, Bishkek, 720000

Short summary and results of the own clinical observations on efficacy of developed complex method on the treatment of true acantholytic pemphigus composed of traditional immunosuppressive therapy and antiviral remedy — gancyclovir are presented. The etiology of herpesvirus infection had been discussed in the pathogenesis of the disease.

Key words: **true acantholytic pemphigus, gancyclovir, cytomegalovirus infection.**

Corresponding author: mir-ali@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 124—130.

■ Истинная акантолитическая пузырчатка — тяжело протекающий дерматоз, характеризующийся хроническим прогрессирующим течением, вне приема кортикостероидной терапии и цитостатиков, заканчивающийся летальным исходом [1, 2]. Причины возникновения этого заболевания остаются до сих пор неясными. Заболевание развивается чаще у лиц трудоспособного возраста, преимущественно у женщин [3]. Показатель заболеваемости этим дерматозом варьирует от 0,08 до 1,6 на 100 000 населения в год [4]. Внедрение кортикостероидов в терапию истинной акантолитической пузырчатки способствовало снижению смертности с 90 до 10% [5]. Однако перманентное применение кортикостероидов и при необходимости цитостатиков в лечении чревато развитием побочных эффектов (синдром Иценко — Кушинга, гипертоническая болезнь, гастродуоденальные язвы, остеопороз, обострение латентного туберкулеза внутренних органов и кровотечений), что делает проблему совершенствования терапии пузырчатки актуальной в современной дерматологии.

Основным патогенетическим звеном в развитии истинной акантолитической пузырчатки является образование аутоантител класса G к межклеточному веществу шиповатого слоя эпидермиса [6]. Исследованиями последних лет установлено накопление аутоантител к белкам межклеточной адгезии эпидермиса, а именно к десмоглеину-1 и десмоглеину-3, входящим в состав десмосом эпидермоцитов [7, 8]. Установлено, что пузырчатка также генетически детерминирована и ассоциирована со следующими антигенами гистосовместимости: HLA A10, HLA B5, HLA B16, HLA B22, HLA DR4, HLA DR14, в особенности подтипом антигена HLA DR4 — DRB1 0402, 1401, а также DQB 1 0503 [4].

Работами ряда исследователей установлено значение популяции Т-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа при вульгарной пузырчатке [9]. Дендритные клетки презентруют антиген десмосом эпидермоцитов Т (Th0)-клеткам, которые впоследствии дифференцируются в Т-клетки 1-го и 2-го порядка [10]. В дальнейшем они активируют В-лимфоциты, вырабатывающие аутоантитела к десмоглеину-3 — при вульгарной и десмоглеину-1 при листовидной формах пузырчатки. Работами последних лет также показаны роль толл-подобных рецепторов (ЕДК) в активации аутореактивных В-лимфоцитов при истинной акантолитической пузырчатке [19].

За последнее время проведены исследования, посвященные роли вирусной инфекции как отягощающего фактора в течении истинной акантолитической пузырчатки [11]. Отмечена роль вируса простого герпеса (ВПГ) в рефрактерном и торпидном течении кожного процесса у больной с вульгарным пемфигом и ускоренное заживление эрозий после применения терапии ацикловиром [22]. Так, Iraj и соавт. (2013)

в очагах поражений у 30 обследованных больных вульгарной пузырчаткой обнаружили наличие герпесвирусной инфекции 1-го и 2-го типов. Было отчетливо показано улучшение кожного процесса после лечения ацикловиром в дозе 1200 мг в сутки [11].

Выявление повышенного титра антител к цитомегаловирусной инфекции в периферической крови, а также обнаружение фрагментов ДНК ЦМВ с очагов поражений больных акантолитической пузырчаткой послужило основанием для дополнительного применения в комплексной терапии противовирусного препарата — ганцикловира с целью подавления репликации вируса [17].

Ганцикловир — синтетический аналог 2-дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. Активен в отношении цитомегаловируса человека (ЦМВ) (ЦМВ-активность в 10—50 раз выше, чем у ацикловира), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса герпеса человека 6, 7, 8-го типов, вируса Эпштейна — Барр, вируса ветряной оспы и вируса гепатита В. Вирусостатическое действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК путем конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы и включением ганцикловиратрифосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК [14].

Иммунные нарушения у больных истинной акантолитической пузырчаткой [9, 10] послужили основанием рекомендовать к применению в комплексной терапии препарат инозин пранобекс (гроприносин), обладающий иммуностимулирующим и противовирусным действием. Данный препарат способствует увеличению суммарного количества Т-лимфоцитов и выработке ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов, улучшает соотношение хелпер/супрессор; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов (синтез в них интерлейкина-1) и полиморфно-ядерных клеток; усиливает синтез РНК и рибосомального белка. Одновременно подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомами клетки и изменения их стереохимического строения.

Иммуноглобулины с хорошим эффектом применяются в лечении акантолитической пузырчатки [16], и их использование патогенетически в данном случае обосновано, так как они способствуют связыванию вирусов и их компонентов противовирусными антителами, способствуя их элиминации и улучшению течения как кожного, так и системного процесса.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 10 больных различными клиническими формами истинной акантолитической пузырчатки. Среди пациентов было трое мужчин и семь женщин. Возраст пациентов составил

от 29 до 64 лет. Восемь больных страдали вульгарной формой пузырчатки, у одной диагностирован синдром Сенира — Ашера, и одна пациентка страдала герпетиформным пемфигусом (рис. 1, 2). Длительность патологического кожного процесса варьировала от трех месяцев до семи лет. У восьми пациентов заболевание сопровождалось неоднократными рецидивами. У двух дерматозов диагностирован впервые. Верификация клинического диагноза проводилась на основании выявления ряда клинических симптомов (Никольско-

го, Асбо-Ганзена, Шеклакова), цитологического — нахождения акантолитических клеток и гистологического исследования биоптатов из очагов поражений. У семи больных (70%) вульгарная пузырчатка началась со слизистой полости рта с последующим распространением на кожные покровы (рис. 3). Одна пациентка лечилась ранее по поводу герпетиформного дерматоза Дюринга, и только после гистологического исследования ей выставлен диагноз герпетиформный пемфигус (рис. 4 и 5).



Рис. 1. Больная вульгарной пузырчаткой. Обширные эрозии в области спины



Рис. 2. Больная вульгарной пузырчаткой. Поражение волосистой части головы



Рис. 3. Многочисленные эрозии на твердом и мягком небе. Поражение красной каймы губ

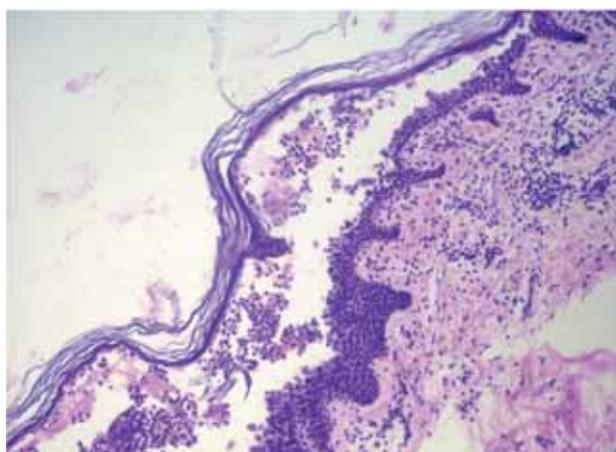


Рис. 4. Образование пузыря у больной герпетиформным пемфигусом. Участок надбазального акантолиза с образованием внутриэпидермальной щели. В содержимом акантолитические клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

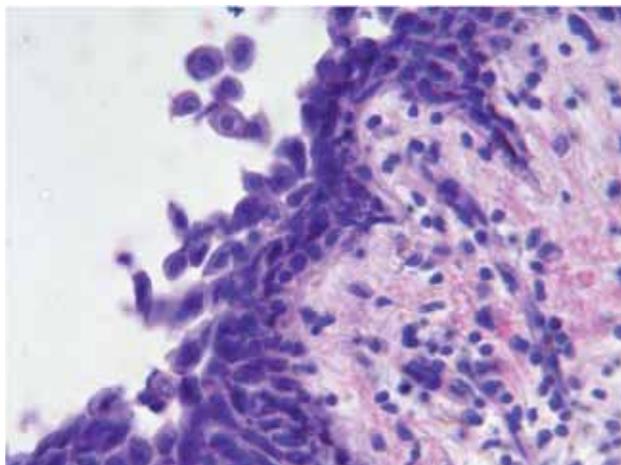


Рис. 5. Тот же препарат. Акантолитические клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Все больные получали системную кортикостероидную терапию. После стабилизации кожного процесса доза гормона постепенно снижалась до минимальной поддерживающей. Четверым пациентам ввиду торпидного течения кожного процесса назначался цитостатик — циклофосфамид по 100—200 мг через день на курс лечения 10—12 инъекций. Прием минимальной пороговой дозы кортикостероида на протяжении длительного срока отрицательно влиял на общее состояние больных (увеличение массы тела, развитие синдрома Иценко — Кушинга, появление стероидных угрей, склонность к частым респираторным инфекциям и изменение психоэмоционального статуса).

Перед началом комплексного лечения пациентам проводилось исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ЦМВ и ВПГ 1-го, 2-го типов с эрозий и слизистых оболочек, а также определение титра антител методом ИФА — IgM и IgG на ЦМВ и ВПГ 1-го, 2-го типов. Иммуноферментный анализ для выявления антител в периферической крови к ВПГ 1-го и 2-го типов, а также цитомегаловирусу проводился тест-системами: ВектоВПГ — IgM — стрип РУ, ВектоВПГ — IgG РУ, ВектоЦМВ — IgM РУ, ВектоЦМВ — IgG стрип РУ (производитель ЗАО «Вектор Бест Россия»). Результаты регистрировались на планшетном фотометре-анализаторе (Humareader HS, Human GmbH, Германия). Для интерпретации результатов анализа на антитела к ВПГ 1-го, 2-го типов и цитомегаловирусу использовалось понятие «диагностический титр». Это определенное разведение сыворотки крови, положительный результат в котором считается показателем наличия вируса в орга-

низме. Для цитомегаловирусной инфекции диагностическим титром являлось разведение 1:100.

Для проведения ПЦР в реальном времени на герпесвирусную инфекцию использовались тест-системы «ДНК-технология», и учет результатов проводился на детектирующем амплификаторе (DTlite «Россия»).

До начала патогенетического лечения ганцикловиром пациентами заполнялась форма информированного согласия на добровольное участие в исследовании с уведомлением о препарате, длительности курса лечения и возможных побочных явлениях проводимой терапии.

Дизайн данного экспериментального лечения соответствует исследованию в одной клинической группе без рандомизации, пациенты получали препарат ганцикловир в одинаковой дозировке и с одной продолжительностью терапии.

После проведения традиционной иммунодепрессивной терапии и достижения клинической ремиссии дерматоза больным истинной акантолитической пузырчаткой назначался дополнительно комплексный способ терапии, состоящий из противовирусного препарата ганцикловир фирмы Zhejiang Yatai Pharmaceutical Co., Ltd., КНР, по 0,25 г внутривенно дважды в день на 100,0 мл физиологического раствора, ежедневно на курс лечения № 24. Для поддержания пассивного противовирусного иммунитета больных применялся иммуноглобулин нормальный человеческий по 1,5—5 мл внутримышечно, через день, на курс 4—5 инъекций; препарат инозин пранобекс (гроприносин) по одной таблетке три раза в день на протяжении 10 дней лечения [18].

Результаты и обсуждение

До начала дополнительной противовирусной терапии всем пациентам проводилось исследование на обнаружение фрагментов ДНК ВПГ 1-го, 2-го типов и ЦМВ методом ПЦР с нескольких очагов — эрозии, соскобы и смывы слизистых оболочек рта и половых органов. Результаты исследований были положительными у 6 больных акантолитической пузырчаткой. У этих больных были найдены фрагменты ДНК ЦМВ, у двух — фрагменты ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов. Одновременно проводился иммуноферментный анализ на определение титров IgM и IgG ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ-инфекцию в периферической крови обследованных пациентов. У всех больных были повышены титры IgG на ЦМВ-инфекцию, которые варьировали от 1:200 до 1:800 и выше. У четырех пациентов обнаружены повышенные титры IgM на ЦМВ-инфекцию от 1:400 до 1:800.

Клиническое наблюдение за 10 больными, получавшими комплексную противовирусную терапию, показало хорошую переносимость препаратов. Ни у одного пациента не наблюдалось побочного эффекта от проведенного лечения. Субъективно больные от-

мечали улучшение самочувствия, уменьшение общей слабости, ускорение эпителизации эрозий слизистой полости рта и снижение дискомфорта при приеме пищи. Не отмечено токсичного влияния ганцикловира со стороны параклинических и биохимических анализов крови больных, страдающих истинной акантолитической пузырчаткой.

После проведения лечения ганцикловиrom у 7 (70%) пациентов постепенно удалось снизить порог минимальной поддерживающей дозы кортикостероидов. В анамнезе было установлено, что вышеуказанные пациенты ранее снижали дозу кортикостероида до поддерживающей пороговой дозы. Попытка уменьшить данную дозировку приводила к обострению кожного процесса. Противовирусная терапия способствовала снижению порога минимальной поддерживающей дозы. Так, у одного пациента минимальная поддерживающая доза преднизолонa составляла 17,5 мг, а после лечения ганцикловиrom в комплексной терапии минимальная поддерживающая доза достигнута 5 мг в сутки.

У трех пациентов (30%) удалось добиться отмены минимальной поддерживающей дозы.

Проведение ИФА-исследования на наличие антител к ВПГ 1-го, 2-го типов и ЦМВ-инфекции после противовирусного лечения констатировало увеличение титра антител в периферической крови, в частности IgG, однако данное явление не сопровождалось обострением дерматоза. Мы предполагаем, что указанное состояние связано с повышенным уровнем распада вирусных частиц, сопровождающегося повышением титра противовирусных антител к ним.

Повторное исследование на наличие антител к ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ-инфекции через 1,5—2 мес. после проведенного противовирусного лечения у девяти пациентов выявило двукратное снижение титра антител IgG в сравнении с исходным уровнем до лечения.

Наблюдение в катанезе за тремя пациентами, у которых отменена минимальная поддерживающая доза преднизолонa, показало, что обострение кожного процесса наступило у одной больной через 21 мес., у второй — через 15 мес. наблюдения. Обострение вульгарной пузырчатки носило ограниченный характер и локализовалось только на волосистой части головы в виде эритематозных очагов, покрытых корковыми элементами, в сравнении с предшествовавшими обширными очагами поражения во время рецидивов до начала комплексного противовирусного лечения. Данное обострение не сопровождалось нарушением общего состояния. Для снятия обострения больным назначалась традиционная терапия, но меньшими дозами преднизолонa.

Одним из важных аспектов в проведении комплексной патогенетической терапии ганцикловиrom явилось то, что одна больная вульгарной пузырчаткой в клинической ремиссии болезни благополучно

перенесла беременность и родила здорового ребенка. В доступной нам литературе указывается, что у женщин, страдающих вульгарной пузырчаткой, в стадии клинической ремиссии примерно в 54% случаев наблюдалось обострение кожного процесса во время беременности и отмечалось наличие аналогичного патологического кожного процесса у новорожденных после родов [20, 21].

По данным серологических тестов, 58,9% лиц в возрасте от 6 лет и старше инфицированы ЦМВ. В группе 80 лет и старше сероположительными являются 90,8% популяции, число серопозитивных лиц достигает 100% в странах с низким социально-экономическим уровнем. Вирус способен пожизненно персистировать в человеческом организме и зависит от реактивности иммунной системы, характеризуясь чаще бессимптомным течением. Передача возможна пренатальным, перинатальным и постнатальным и парентеральными путями, во взрослом периоде преимущественно половым. Выделение вируса происходит посредством биологических жидкостей, однако вирус имеет большее сродство к слюнным железам [23].

Общепринятой четко установленной нормы для значения титра антител к ЦМВ не существует, так как количество синтезируемых отдельным человеческим организмом антител может варьировать в зависимости от общего состояния организма, образа жизни, активности иммунной системы, наличия или отсутствия хронических инфекций, особенностей обмена веществ. Для цитомегаловирусной инфекции диагностическим титром считается 1:100.

При длительно протекающей иммуносупрессии, вызванной приемом иммунодепрессантов, хронических инфекциях, иммунодефицитных состояниях и беременности может происходить реактивация инфекции и повышение титра антител в крови, подчас без видимых клинических проявлений.

В литературных данных исследований у пациентов с различными клиническими формами истинной акантолитической пузырчатки уделена роль обнаружению ЦМВ и других подтипов ВПГ в очагах эрозий как отягчающего фактора в течение данного дерматоза.

D.P. Oliveira-Batista и соавт., H.Y. Chiu и соавт. выявили в смывах из очагов поражений пациентов, страдающих вульгарной пузырчаткой, исследованные методом ПЦР фрагменты ДНК различных вирусов, в том числе HSV-1/2, Varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), HSV — 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7 и HHV-8) [12—15]. Авторы подчеркнули, что вышеуказанная вирусная инфекция в 54,5% случаев находилась в персистирующих очагах и в 40% случаев в экзацербированных очагах поражений больных вульгарной пузырчаткой и в 60% случаев в очагах, подвергающихся эпителизации. Авторы подчеркивали, что

вирусная инфекция значительно отягощала течение болезни. Применение активной противовирусной терапии значительно улучшало течение дерматоза. Аналогичные данные были получены А. V. Marzano и соавт. (2009), у обследованных 35 пациентов вульгарной и листовидной формами пузырчатки в смывах полости рта найдены фрагменты ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. Авторы считают, что вирусная инфекция значительно отягощает течение кожного процесса, особенно в процессе иммунодепрессивной терапии [13].

Клиническое применение ганцикловира у больных различными формами пузырчатки было обосновано тем, что проводились неоднократные попытки использовать в комплексном лечении противовирусные препараты (ацикловир и валацикловир) в комплексе с иммунными препаратами. Применение у больных пузырчаткой данных препаратов не способствовало ни стабилизации кожного процесса, ни снижению титра противовирусных антител, в частности титра антител к ЦМВ. Нами в комплексном лечении из противовирусных препаратов только ганцикловиром достигнуто снижение концентрации антител к ЦМВ, что клинически коррелировало с ускоренной эпителизацией эрозий и пролонгированием ремиссии кожного процесса у больных истинной пузырчаткой.

Выводы

1. Ганцикловир является мощным противовирусным препаратом, ингибирующим активность герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции, улучшает прогноз и течение различных клинических форм истинной акантолитической пузырчатки.

2. Клиническое наблюдение за больными истинной акантолитической пузырчаткой не выявило побочного

действия ганцикловира, что позволяет рекомендовать его использование в качестве дополнительного препарата в комплексной терапии, с учетом возможных противопоказаний и побочных эффектов.

3. Прием минимальной поддерживающей дозы кортикостероида на протяжении длительного срока отрицательно влияет на общее состояние больных. Поэтому, основываясь на их самочувствии и клинико-лабораторных данных, с согласия пациентов после проведенного комплексного лечения ганцикловиром и иммуотропными препаратами проводилось постепенное снижение минимальной пороговой дозы гормона у семи пациентов, у трех — проведена успешная полная отмена кортикостероида с сохранением удовлетворительного общего состояния и длительной ремиссии дерматоза.

4. Возможность снижения порога минимальной поддерживающей дозы кортикостероидных препаратов у 7 пациентов (70% случаев) на фоне комплексной терапии с включением ганцикловира расширяет возможности патогенетической терапии этого тяжелого дерматоза. Клиническая ремиссия после полной отмены кортикостероидного препарата у одной пациентки длится по настоящее время, у двух — на протяжении 15 и 21 мес. после проведения противовирусной терапии.

5. Комплексная терапия ганцикловиром фирмы Zhejiang Yatai Pharmaceutical Co., Ltd., KHP, не требует существенных финансовых затрат и рекомендуется для клинического применения в амбулаторных условиях. Стоимость препарата на местном фармацевтическом рынке в несколько раз дешевле стоимости ганцикловира других фармацевтических компаний. ■

Литература

1. Samcov A.V., Belousova I.E. Bulleznye dermatozy. Monografiya. SPb: Kosta 2012; p.144. [Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: Монография. СПб: Коста 2012; с. 144].
2. Grando S.A. Pemphigus and realities. *Autoimmunity* 2012; 45: 1: 7—35.
3. Klinicheskaja dermatovenerologija. Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. akad. RAMN Skripkina Ju.K., prof. Butova Ju.S. V 2 tomah. M.: Izdatel'skaja gruppa «GJeOTAR-MEDIA», 2009. [Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Скрипкина Ю.К., проф. Бутова Ю.С. В 2 т. М: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009.]
4. Michenko A.V., Znamenskaya L.F., Lvov A.N., Volkov I.A., Frigo N.V., Volnukhin V.A. Pemphigus pathogenesis: problems and prospects. *Vestn Dermatol Venerol* 2012; 3: 40—47. [Миченко А.В., Знаменская Л.Ф., Львов А.Н. Волков И.А. и др. Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы перспективы. *Вестн дерматол венерол* 2012; (3): 40—47.]
5. Robinson J.C., Lozada-Nur F. and Frieden I. (1997) *Oral Med. Pathol. Oral Radiol. Endod.* 84, 349—355.
6. Beutner E., Jordan R. Demonstration of skin antibodies in sera of Pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1964; 117; 505—510.
7. Bhol KC., Ahmed AR. Production of nonpathogenic human monoclonal antibodies to desmoglein 3 from pemphigus vulgaris patient. *Autoimmunity* 2002; 35: 87—91.
8. Petzl-Erler M.L., Malheiros D. Pemphigus foliaceus and desmoglein 1 gene polymorphism: is there any relationship? *J Dermatol* 2005 Mar; 32 (3): 186—188.
9. Sugiyama H., Matsue H., Nagasaka A., et al. CD4 and CD25 high regulatory T cells are markedly decreased in blood of patients with Pemphigus vulgaris. *Dermatology* 2007; 214: 210—220.
10. Grando S.A., Glukhenky B.T., Drannik G.N. et al. Autoreactive cytotoxic T-lymphocytes, in Pemphigus and Pemphigoid. *Autoimmunity* 1989; 3: 247—260.

11. Iraj F., Faghihi G., Siadat A.H. The efficacy of acyclovir in treatment of the pemphigus vulgaris. *J Res Med Sci.* 2013 Nov; 18 (11): 976—8.
12. Oliveira-Batista D.P., Janini M.E., Fernandes N.C., Santos N. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections in patients with Pemphigus vulgaris lesions. *Intervirology* 2013; 56 (4): 231—236.
13. Herpes simplex virus infection and pemphigus. Marzano A.V., Tourlaki A., Merlo V., Spinelli D., Venegoni L., Crosti C. *J Immunopathol. Pharmacol* 2009 Jul-Sep; 22 (3): 781—786.
14. Dekonenko E.P. Zabolevanija nervnoj sistemy, vyzyvayemye virusami gerpesa. *Klinicheskaja nevrologija.* 2007, № 4. S. 32—37. [Деконенко Е.П. Заболевания нервной системы, вызываемые вирусами герпеса. *Клиническая неврология* 2007; (4): 32—37.
15. Chiu H.Y., Chang C.Y., Hsiao C.H., Wang L.F. Concurrent cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in pemphigus vulgaris treated with rituximab and prednisolone. *Acta Derm Venereol* 2013 Mar 27; 93 (2): 200—201.
16. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней. Руководство для врачей, т. 2, Медицинское информационное агентство: М. 2006, с. 611.
17. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Способ лабораторной диагностики истинной акантолитической пузырчатки. Патент на изобретение № 383 от 30.01.2015 года. Интеллектуалдык менчик (Интеллектуальная собственность). Официальный бюллетень, Бишкек, 2015, № 1.
18. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Способ лечения истинной акантолитической пузырчатки. Патент на изобретение № 1655 от 31.07.2014 года. Интеллектуалдык менчик (Интеллектуальная собственность). Официальный бюллетень, Бишкек, 2014, № 8.
19. Sebaratnam D.F., Martin L.K., Rubin A.L. et al. Reversible relapse of Pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like receptor 7 inhibitors may be useful treatments for pemphigus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011 Jan; 36 (1): 91—93.
20. Daneshpazhooh M., Chams-Davatchi C., Valikhani M., Aghabagheri A., Mortazavizadeh S.M., Barzegari M., Akhyani M., Hallaji Z., Esmaili N., Ghodsi S.Z. Pemphigus and pregnancy: A 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 534.
21. Sameera Begum Kader Ibrahim, Yashodhara B.M., Shashikiran Umakanth, and Sachchithanatham Kanagasabai. Pemphigus vulgaris in a pregnant woman and her neonate. *BMJ Case Rep.* 2013 March 12; 2013.
22. Refractory pemphigus vulgaris associated with herpes infection: case report and review. Brandão M.L.1, Fernandes N.C., Batista D.P., Santos N. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011 Mar-Apr; 53 (2): 113—7.
23. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., Flanders W.D., Pass R.F., Cannon M.J. (November 2006). «Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988—1994». *Clin. Infect. Dis.* 43 (9): 1143—51. DOI:10.1086/508173. PMID 17029132.

об авторах:

М.К. Балтабаев — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и фтизиатрии Кыргызско-Российского славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Бишкек

А.М. Балтабаев — преподаватель кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии Кыргызско-Российского славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Бишкек

Конфликт интересов

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