

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52

Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение

Дрождина М. Б., Кошкин С. В.

Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
610998, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Приведены современные представления о предрасполагающих факторах, особенностях иммунологических изменений, связи с антигенами гистосовместимости HLA, роли циркулирующих аутоантител, цитокинов и хемокинов, матриксных металлопротеиназ и антигенов BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1) в патогенезе буллезного пемфигоида, а также их корреляции со степенью активности патологического процесса. Описаны экспериментальные модели заболевания у животных. Представлены современные препараты и методики для лечения данной патологии.

Ключевые слова: буллезный пемфигоид, иммуногенетическая предрасположенность по системе HLA, циркулирующие аутоантитела, цитокины, хемокины, антигены BP180 и BP230

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Дрождина М. Б., Кошкин С. В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):47–52. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52

Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment

Marianna B. Drozhdina, Sergey V. Koshkin

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
K. Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russian Federation

The article describes modern views on the predisposing factors, features, immunological changes and link with the histocompatibility antigens HLA, the role of circulating autoantibodies, cytokines, chemokines, matrix metalloproteinases and BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1), those role in the pathogenesis of the bullous pemphigoid and their correlation with the activity of pathological process in patients with bullous pemphigoid. Described experimental model of the disease in animals, modern medications and methods of treatment of this disease.

Keywords: bullous pemphigoid, immunogenetic predisposition in the HLA system, circulating autoantibodies, cytokines, chemokines, matrix metalloproteinases, antigens BP180 and BP230

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Drozhdina M. B., Koshkin S. V. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):47–52. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52

■ Буллезный пемфигоид (БП) (сенильная пузырчатка, парапемфигус, неакантолитическая пузырчатка) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся появлением субэпидермальных пузырей в результате выработки IgG-аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1)). Впервые заболевание было описано в 1953 г. W.F. Lever [1].

БП встречается одинаково часто у женщин и мужчин, расовая предрасположенность по данному заболеванию не доказана. Болеют чаще пациенты в возрасте 50–70 лет, однако описаны случаи дебюта заболевания и в детском возрасте. Есть сообщения об увеличении числа случаев заболевания БП в детском возрасте [2]. Заболеваемость во Франции и Германии составляет 6,6 случая на 100 тыс. человек в год, в других странах Европы — от 0,7 до 1,3 на 100 тыс. человек в год [3]. В популяционном когортном исследовании в Великобритании заболеваемость БП составила 4,3 случая на 100 тыс. человек в год [3, 4]. В Российской Федерации заболеваемость в 2014 г. составила 1,1 случая на 100 тыс. взрослого населения, распространенность — 2,6 на 100 тыс. взрослого населения. Среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость БП достигает 15–33 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в год [5].

БП слизистых оболочек встречается у 10–25% всех пациентов с данным заболеванием. Пузыри обычно эпителизируются без рубцевания.

В случае отсутствия лечения заболевание может сохраняться в течение месяцев или лет, с периодами спонтанных ремиссий и обострений. Болезнь может завершиться смертельным исходом, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом.

В экспериментальной модели на животных БП проще индуцируется у собак [6, 7] и лошадей [8]. Описаны также эксперименты по изучению БП на кошках, мини-пигах и мышах [9–13].

Как и у людей с БП, в сыворотке крови собак с данным заболеванием выявляются IgG-аутоантитела, идентичные тем, которые линейно откладываются в области эпидермальной части базальной мембраны. Аналогичные результаты наблюдались у кошек [14], свиней и лошадей [8] с БП.

IgG-аутоантитела, откладываясь на базальной мембране кожи пациентов с БП, активируют комплемент и медиаторы воспаления. Активация системы комплемента играет важную роль в привлечении воспалительных клеток к зоне базальной мембраны. Благодаря их непосредственному участию высвобождаются протеазы, которые расщепляют десмосомальные белки и приводят к образованию пузырей. Эозинофилы обычно присутствуют в пузырях, что выявляется гистологическим исследованием, хотя их присутствие не является абсолютным диагностическим критерием.

Роль аутоантигенов в патогенезе БП еще не полностью ясна. BPAg1 (BP230) является цитоплазматическим белком, внутриклеточным компонентом десмосом; BPAg2 (BP180, коллаген XVII типа) — трансмембранным коллагеновым белком с внеклеточным доменом [10, 15]. Эти антигены являются компонентами полудесмосом, представляющих собой комплексы адгезии, поддерживающие эпителиально-стромальное соединение в клетках многослойного плоского эпителия.

Проведенные в 2006 г. исследования аутореактивных Т- и В-клеток у 35 пациентов с острым началом БП показали, что процент Т- и В-клеточной реактивности у этих пациентов гораздо выше против BPAg2, чем против BPAg1. Авторы исследования предположили, что более заметную роль в развитии БП играют BPAg2 [16].

Сообщается, что сывороточные уровни аутоантител против BPAg2 коррелируют с активностью заболевания в некоторых исследованиях [17, 18]. Хотя BPAg2 был определен как основной антиген, связанный с БП, в 2005 г. были выявлены аутоантитела к интегину альфа-6 [19] и ламинину-5 [20] — двум другим компонентам базальной мембраны у больных с БП.

Влияние цитокинов и хемокинов на патогенез БП также было изучено в ряде исследований. В коже пациентов с БП были выявлены интерлейкин-16, основной хемотаксический фактор, отвечающий за активацию CD4+ Т-хелперов в коже. Значительно более высокие уровни интерлейкина-16 были обнаружены в сыворотках крови и содержимом пузырей пациентов с БП по сравнению со здоровыми испытуемыми. Эти данные, основанные на изучении 39 пациентов с БП, позволили предположить роль интерлейкина-16 в его развитии [21].

В другом исследовании приняли участие 27 пациентов с БП. В результате исследования сывороточных уровней монокинов, индуцированных σ -интерфероном (Th1-тип хемокина), и сывороточных уровней CCL17 и CCL22 (Th2-тип хемокина) было выявлено их значительное увеличение у пациентов с БП по сравнению со здоровыми испытуемыми [22].

Уровни матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9 и ММП-13) были также значительно увеличены в поврежденной БП коже по сравнению со здоровой кожей. Эти данные могут свидетельствовать о роли матриксных металлопротеиназ в дебюте БП [23].

Были получены интересные данные о развитии БП после применения адалимумаба для лечения псориаза, в связи с чем поднимается вопрос о том, могут ли биопрепараты играть определенную роль в индукции заболевания или возможно предположить ассоциацию БП с псориазом [24]. Подобного рода ассоциация уже была доказана в результате генетических исследований и выявления единого мутантного гена у пациентов с эпидермолитическим ихтиозом и эритрокератодермией симметричной Готтрона. В результате выявления мутантного гена было доказано, что эритрокератодермия симметричная Готтрона является разновидностью эпидермолитического ихтиоза, а не самостоятельным заболеванием [25].

Описаны многочисленные случаи сочетания БП с паранеопластическими процессами (карциномой губы, злокачественными новообразованиями молочных желез и желудочно-кишечного тракта) [26, 27]. Интересно отметить, что выявление и удаление злокачественного новообразования вызывает регресс высыпаний БП.

Некоторые аллели второго класса главного комплекса гистосовместимости более распространены у больных БП, чем в общей популяции. У европеоидов достоверная связь обнаружена с аллелем DQB1*0301, в то время как увеличенную частоту аллелей DRB1*04, DRB1*1101 и DQB1*0302 наблюдали у больных японцев [28].

Несмотря на то, что общепринятой классификации БП не существует, клинические проявления принято систематизировать в следующие формы:

- генерализованная буллезная — представлена распространенными напряженными пузырями, возникающими на любом участке кожных покровов, преимущественно поражающими сгибательные поверхности конечностей;
- везикулярная — встречается реже, чем генерализованная буллезная форма; проявляется небольшими группами напряженных пузырей, часто расположенных на уртикарном или эритематозном фоне;
- вегетирующая — встречается очень редко, представлена вегетирующими бляшками в области крупных складок, таких как подмышечные впадины, паховая область, под молочными железами у тучных пациентов;
- эритродермическая — встречается также крайне редко, может напоминать псориаз, генерализованный атопический дерматит или другие заболевания кожи, характеризующиеся эксфолиативной эритродермией;
- уртикарная — у некоторых пациентов с БП может присутствовать в виде монотипной сыпи, без появления пузырей, у ряда пациентов впоследствии волдыри преобразуются в буллезную сыпь;
- узловатая — встречается крайне редко, имеет другое название — узловатый пемфигоид. Эта форма может внешне напоминать узловатую чесотку;
- акральная форма заболевания, как правило, дебютирует в детстве, зачастую провоцируется вакцинацией, преимущественно появляется на ладонях, подошвах и лице [29].

Клиника типичных проявлений БП включает в себя две фазы [30].

1. Предпузырная (небуллезная) фаза. Кожные проявления БП могут быть полиморфны. В данной фазе заболевания признаки и симптомы часто неспецифичны — от умеренного и сильного зуда до появления экзематозных и/или уртикарных высыпаний, которые могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев. Эти неспецифические кожные симптомы могут оставаться единственными признаками заболевания.

2. Пузырная (буллезная) фаза. Характеризуется развитием пузырей на визуально здоровой или гиперемизированной коже вместе с уртикарными или инфильтрированными узелками и бляшками. Эти пузыри напряженные, до 1–4 см в диаметре, содержат прозрачную серозную жидкость и могут сохраняться в течение нескольких дней, оставляя эрозированные или покрытые корками участки. Преимущественно поражаются сгибательные поверхности конечностей.

Диагноз БП выставляется на основании следующих методов:

- патогистологический анализ. Взятие материала производится в краевой зоне пузыря. Диагноз основывается на обнаружении субэпидермальных пузырей, воспалительного инфильтрата из полиморфных клеток с преобладанием эозинофилов, тучных клеток и базофилов, которые особенно хорошо визуализируются на ранних стадиях заболевания. Кроме того, гистологическая картина бы-

вает представлена эозинофильным и/или нейтрофильным спонгиозом;

- прямая иммунофлюоресценция. Взятие материала производится со здоровой кожи, в непосредственной близости от высыпаний. Выявляются линейные скопления иммуноглобулинов класса G вдоль базальной мембраны;
- непрямая иммунофлюоресценция. Исследованию подвергается сыворотка крови, выявляются циркулирующие IgG-аутоантитела, которые идентичны IgG, обнаруживаемым со стороны эпидермиса на базальной мембране кожи;
- иммуноферментный анализ для определения циркулирующих IgG-антител к ВРАg1 или ВРАg2;
- иммуноблот, позволяющий выявлять циркулирующие IgG-антитела к 180 или 230-kDa.

Как и при других аутоиммунных буллезных заболеваниях, целями терапии при БП являются:

- уменьшение образования пузырей;
- способствование заживлению эрозий;
- определение минимальной поддерживающей дозы препарата, необходимого для контроля за заболеванием.

Наиболее часто используемыми препаратами для терапии БП являются средства с противовоспалительным действием (кортикостероиды, тетрациклины, дапсон) и иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид) [31, 32]. В последние 15 лет для лечения данного заболевания стали активно применять биологические препараты. Высокая эффективность ритуксимаба, а также его комбинации с внутривенными иммуноглобулинами была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [33–36]. Для лечения БП были использованы и другие биологические препараты: дали положительные результаты схемы лечения с одновременным назначением омализумаба и кортикостероидов. Эта схема позволила резко снизить дозу кортикостероидных гормонов и обеспечила стойкий эффект в более короткие сроки [37].

Большинству пациентов, страдающих БП, требуется терапия в течение 6–60 месяцев, после чего заболевание зачастую переходит в состояние длительной ремиссии. Часть пациентов вынуждены принимать терапию в течение многих лет.

Большинство летальных исходов, связанных с БП, возникают вторично в результате побочного воздействия препаратов, используемых в лечении. Например, пациенты с БП находятся в группе повышенного риска сопутствующих состояний, таких как гипертония, сахарный диабет, тромбозы, сердечно-сосудистые, неврологические и нейродегенеративные заболевания [38–43]. Лечение БП базисными препаратами может усугубить течение этих заболеваний.

Представленный обзор литературы демонстрирует современные возможности диагностики и лечения БП, практикуемые в других странах, и диктует необходимость обсуждения и внесения корректировок в стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с БП. ■

Литература/References

1. Chan K., Ho H., Kralj E. et al. Bullous Pemphigoid: a 7-Year Survey on 75 Chinese Patients in Hong Kong. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol.* 2006;14(2):71–74.
2. Gajic-Veljic M., Nikolic M., Medenica L. Juvenile Bullous Pemphigoid: the Presentation and Follow-Up of Six Cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010;24(1):69–72.
3. Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid. British Association of Dermatologists, 2012.
4. 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;337:a180.
5. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal Clinical Recommendations. *Dermatovenerology of 2015: Skin Diseases. Sexually Transmitted Infections.* 5th ed., revised and enlarged. M.: Business Express, 2016.]
6. Iwasaki T., Olivry T., Lapiere J. C. et al. Canine Bullous Pemphigoid (BP): Identification of the 180-kd Canine BP Antigen by Circulating Autoantibodies. *Vet. Pathol.* 1995;32(4):387–393.
7. Xu L., O'Toole E. A., Olivry T. et al. Molecular Cloning of Canine Bullous Pemphigoid Antigen 2 cDNA and Immunomapping of NC16A Domain by Canine Bullous Pemphigoid Autoantibodies. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1500(1):97–107.
8. Olivry T., Borrillo A. K., Xu L. et al. Equine Bullous Pemphigoid IgG Autoantibodies Target Linear Epitopes in the NC16A Ectodomain of Collagen XVII (BP180, BPAG2). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2000;73(1):45–52.
9. Olivry T., Mirsky M. L., Singleton W. et al. A Spontaneously Arising Porcine Model of Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol. Res.* 2000;292(1):37–45.
10. Chen R., Ning G., Zhao M. L. et al. Mast Cells Play a Key Role in Neutrophil Recruitment in Experimental Bullous Pemphigoid. *J. Clin. Invest.* 2001;108(8):1151–1158.
11. Hall R. P. 3rd, Murray J. C., McCord M. M. et al. Rabbits Immunized with a Peptide Encoded for by the 230-kD Bullous Pemphigoid Antigen cDNA Develop an Enhanced Inflammatory Response to UVB Irradiation: a Potential Animal Model for Bullous Pemphigoid. *J. Invest. Dermatol.* 1993;101(1):9–14.
12. Liu Z., Giudice G. J., Swartz S. J. et al. The Role of Complement in Experimental Bullous Pemphigoid. *J. Clin. Invest.* 1995;95(4):1539–1544.
13. Ujije H., Shibaki A., Nishie W. et al. A Novel Active Mouse Model for Bullous Pemphigoid Targeting Humanized Pathogenic Antigen. *J. Immunol.* 2010;184(4):2166–2174.
14. Olivry T., Chan L. S., Xu L. et al. Novel Feline Autoimmune Blistering Disease Resembling Bullous Pemphigoid in Humans: IgG Autoantibodies Target the NC16A Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/BPAG2). *Vet. Pathol.* 1999;36(4):328–335.
15. Iwata H., Kamio N., Aoyama Y. et al. IgG from Patients with Bullous Pemphigoid Depletes Cultured Keratinocytes of the 180-kDa Bullous Pemphigoid Antigen (Type XVII Collagen) and Weakens Cell Attachment. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(4):919–926.
16. Sitaru C., Schmidt E., Petermann S. et al. Autoantibodies to Bullous Pemphigoid Antigen 180 Induce Dermal-Epidermal Separation in Cryosections of Human Skin. *J. Invest. Dermatol.* 2002;118(4):664–671.
17. Schmidt E., Obe K., Brocker E. B., Zillikens D. Serum Levels of Autoantibodies to BP180 Correlate with Disease Activity in Patients with Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 2000;136(2):174–178.
18. Zhou X. P., Liu B., Xu Q. et al. Serum Levels of Immunoglobulins G1 and G4 Targeting the Non-Collagenous 16A Domain of BP180 Reflect Bullous Pemphigoid Activity and Predict Bad Prognosis. *J. Dermatol.* 2016;43(2):141–148.
19. Kiss M., Perenyi A., Marczinovits I. et al. Autoantibodies to Human Alpha6 Integrin in Patients with Bullous Pemphigoid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1051:104–110.
20. Bekou V., Thoma-Uszynski S., Wendler O. et al. Detection of Laminin 5-Specific Auto-Antibodies in Mucous Membrane and Bullous Pemphigoid Sera by ELISA. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124(4):732–740.
21. Frezzolini A., Cianchini G., Ruffelli M. et al. Interleukin-16 Expression and Release in Bullous Pemphigoid. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;137(3):595–600.
22. Echigo T., Hasegawa M., Shimada Y. et al. Both Th1 and Th2 Chemokines are Elevated in Sera of Patients with Autoimmune Blistering Diseases. *Arch. Dermatol. Res.* 2006;298(1):38–45.
23. Niimi Y., Pawankar R., Kawana S. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-2, Matrix Metalloproteinase-9 and Matrix Metalloproteinase-13 in Lesional Skin of Bullous Pemphigoid. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;139(2):104–113.
24. Stausbol-Gron B., Deleuran M., Sommer Hansen E., Kragballe K. Development of Bullous Pemphigoid During Treatment of Psoriasis with Adalimumab. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009;34(7):e285–e286.
25. Eskin-Schwartz M., Drozhina M., Sarig O. et al. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(6):440–444.
26. Wong S. S., Rajakulendran S., Chow E. Bullous Pemphigoid Associated with Carcinoma of the Rectum. *J. Hong Kong Geriatr. Soc.* 1996;7(1):14–17.
27. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(2):69–90.
28. Григорьев Д. В. Буллезный пемфигоид Лёвера. *PMЖ.* 2014;(8):598. [Grigor'ev D. V. Lever Bullous pemphigoid. 2014;(8):598.]
29. Waisbourd-Zinman O., Ben-Amitai D., Cohen A. D. et al. Bullous Pemphigoid in Infancy: Clinical and Epidemiologic Characteristics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(1):41–48.
30. Terra J. B., Potze W. J., Jonkman M. F. Whole Body Application of a Potent Topical Corticosteroid for Bullous Pemphigoid. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(6):712–718.
31. Gual A., Iranzo P., Mascaró J. M. Jr. Treatment of Bullous Pemphigoid with Low-Dose Oral Cyclophosphamide: a Case Series of 20 Patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(6):814–818.
32. Iwata Y., Komura K., Koderia M. et al. Correlation of IgE Autoantibody to BP180 with a Severe Form of Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 2008;144(1):41–48.
33. Morrison L. H. Therapy of Refractory Pemphigus Vulgaris with Monoclonal Anti-CD20 Antibody (Rituximab). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(5):817–819.
34. Ahmed A. R., Spigelman Z., Cavacini L. A., Posner M. R. Treatment of Pemphigus Vulgaris with Rituximab and Intravenous Immune Globulin. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(17):1772–1779.
35. Dupuy A., Viguier M., Bedane C. et al. Treatment of Refractory Pemphigus Vulgaris with Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody). *Arch. Dermatol.* 2004;140(1):91–96.
36. Reguiaï Z., Tchen T., Perceau G., Bernard P. Efficacy of Rituximab in a Case of Refractory Bullous Pemphigoid. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2009;136(5):431–434.
37. Balakirski G., Alkhateeb A., Merk H. F. et al. Successful Treatment of Bullous Pemphigoid with Omalizumab as Corticosteroid-Sparing Agent: Report of Two Cases and Review of Literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30(10):1778–1782.
38. Cugno M., Marzano A. V., Bucciarelli P. et al. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Bullous Pemphigoid. The INVENTEP (INcidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid) Study. *Thromb. Haemost.* 2016;115(1):193–199.

39. Langan S. M., Groves R. W., West J. The Relationship Between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: a Population-Based Case-Control Study. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131(3):631–636.

40. Taghipour K., Chi C. C., Bhogal B. et al. Immunopathological Characteristics of Patients with Bullous Pemphigoid and Neurological Disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(5):569–573.

41. Jedlickova H., Hlubinka M., Pavlik T. et al. Bullous Pemphigoid and Internal Diseases — A Case-Control Study. *Eur. J. Dermatol.* 2010;20(1):96–101.

42. Bernard P., Reguiat Z., Tancrede-Bohin E. et al. Risk Factors for Relapse in Patients with Bullous Pemphigoid in Clinical Remission: a Multi-center, Prospective, Cohort Study. *Arch. Dermatol.* 2009;145(5):537–542.

43. Barrick B. J., Ida C. M., Laniosz V. et al. Bullous Pemphigoid, Neurodegenerative Disease, and Hippocampal BP180 Expression: A Retrospective Postmortem Neuropathologic Study. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(10):2090–2092.

Информация об авторах

Марианна Борисовна Дрождина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: drozhdina@yandex.ru

Сергей Владимирович Кошкин — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru

Information about the authors

Marianna B. Drozhdina — D.Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: drozhdina@yandex.ru

Sergey V. Koshkin — D.Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru