

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16>

# Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки

Лепехова А. А.<sup>1</sup>, Теплюк Н. П.<sup>1</sup>, Болотова И. М.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, к. 1

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Паранеопластическая пузырчатка (ПНП) — одна из наименее изученных и редких форм буллезных дерматозов, протекающих на фоне неоплазии. В данной статье представлен литературный обзор многолетнего международного опыта дерматологов в отношении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания. По результатам исследований отечественных и зарубежных авторов произведена систематизация современных методов диагностики ПНП и выявляемых при этом антигенов.

**Ключевые слова:** паранеопластическая пузырчатка, литературный обзор, этиология, патогенез, методы диагностики, антигены, плакины, лечение

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

Для цитирования: Лепехова А. А., Теплюк Н. П., Болотова И. М. Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):7–16.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16>



# Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus

Anfisa A. Lepekhova<sup>1</sup>, Natalia P. Teplyuk<sup>1</sup>, Irina M. Bolotova<sup>2\*</sup>

---

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Bolshaya Pirogovskaya str., 4, korpus 1, Moscow, 119435, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is one of the least investigated and rare forms of bullous dermatoses, which comes from underlying neoplasm. The article presents a literature review of dermatologist's long-standing international experience about etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of this disease. According to the research results of native and foreign authors systematization of modern diagnostic methods of PNP and detectable antigens was performed.

Keywords: **paraneoplastic pemphigus, literature review, etiology, pathogenesis, diagnostic methods, antigens, plakins, treatment**

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

For citation: Lepekhova A. A., Teplyuk N. P., Bolotova I. M. Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):7–16. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16>

---

## Введение

Паранеопластическая пузырчатка (ПНП) — аутоиммунный буллезный дерматоз, ассоциированный с онкологическими заболеваниями и характеризующийся тяжелым поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов с развитием жизнеугрожающего состояния вследствие появления в организме большого аутоантител против белков семейства плакинов (периплакина, энвоплакина, десмоплакина и др.), десмоглеинов 1, 3 и плакоглобина.

Впервые термин «паранеопластическая пузырчатка» был предложен научному врачебному сообществу в 1990 году Anhalt и соавт. [1], хотя задолго до этого, в статье 1964 года, Потекаевым Н.С. и соавт. были предприняты попытки проследить причинно-следственные связи с установлением зависимости между злокачественными новообразованиями и их кожными проявлениями [2]. В настоящее время все большую популярность получает понятие ПАМС — «паранеопластический аутоиммунный мультиорганный синдром», предложенный в 2001 году Nguyen и соавт. [3] и отражающий системный характер заболевания с появлением в организме клеток-мишеней, ряда аутоантител и вовлечением в патологический процесс внутренних органов.

ПНП как нозологическая форма пузырчатки встречается довольно редко, однако ее появление в виде резко болезненных пузырей и эрозий неизменно ведет к ухудшению состояния пациента, отягощая течение основного (онкологического) заболевания [4]. В зарубежной литературе описано порядка 500 случаев ПНП, что составляет 3–5 % от всех зарегистрированных случаев пузырчатки [3, 21]. Болеют преимущественно люди в возрасте 45–70 лет вне зависимости от половой принадлежности, но существуют данные о случаях заболевания среди детей [20].

Для быстрой и точной постановки диагноза ПНП Anhalt и соавт. разработали ряд критериев, основываясь на особых клинических, гистологических и имму-

нологических проявлениях заболевания, представленных в таблице 1.

На данный момент существуют пересмотренные в 1993 году диагностические критерии, разработанные Camisa и Helm и предусматривающие разделение всех критериев на большие и малые [6].

Для постановки диагноза ПНП достаточно наличия трех больших или двух больших и двух малых критериев [6].

## Этиология

Согласно представленным в литературе данным случаи возникновения ПНП обусловлены онкологическими заболеваниями, главным образом гематологического профиля. На долю последних приходится около 84 % всех онкоген-взаимосвязанных случаев ПНП, при этом удельный вес неходжкинских лимфом составляет 38,6 %, хронического лимфолейкоза — 18,4 %, болезни Кастанмана — 18,4 %, тимом — 5,5 %, болезни Вальденстрема — 1,2 %, лимфом Ходжкина — 0,6 % [7]. Однако все чаще можно встретить опубликованные научные статьи, где ПНП ассоциирована с опухолью или эпителиального происхождения (карциномами) или мезенхимального (саркомами). Существуют сведения об аденокарциномах толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, простаты, печени, языка, матки, почек, базальноклеточной карциноме, меланоме и Т-клеточной лимфоме, осложнившихся кожными проявлениями ПНП. Из описанных случаев ПНП в ассоциации с саркомами семь были саркомами из фолликулярных дендритных клеток, четыре — воспалительными миофибробластическими опухолями и наблюдались единичные случаи липосаркомы, лейомиосаркомы, злокачественной шванномы, низкодифференцированной саркомы, ретикулярно-клеточной саркомы и неклассифицированных сарком [8]. Проведенный анализ случаев ПНП, представленных в литературе, установил, что в подавляющем большинстве

Таблица 1. Критерии паранеопластической пузырчатки по Anhalt и соавт. (1990) [1]  
Table 1. Diagnostic criteria for paraneoplastic pemphigus by Anhalt et al. (1990) [1]

Клинические проявления	Наличие болезненных эрозий на слизистых оболочках и полиморфных кожных высыпаний
Гистологический метод диагностики	Интраэпидермальный акантолиз, некроз кератиноцитов и воспалительная инфильтрация вблизи базальной мембраны
Метод прямой иммунофлюоресценции	Обнаружение IgG и отложений C3 компонента комплемента на поверхности кератиноцитов и/или на базальной мембране
ИФА непрямо́й, непрямо́я РИФ, прямо́я РИФ	Присутствие в сыворотке крови аутоантител класса IgG к белкам семейства плакинов (периплакину (190 кДа) и энвоплакину (210 кДа)) — компонентам многослойного плоского эпителия, всех типов однослойного и переходного эпителия
Иммунопреципитация, иммуноблоттинг	Характерные комплексы, состоящие из четырех белков (250, 230, 210 и 190 кДа) и обнаруживаемые в сыворотке крови

Таблица 2. Критерии ПНП по Camisa и Helm (1993) [6]  
Table 2. Diagnostic criteria for paraneoplastic pemphigus by Camisa and Helm (1993) [6]

Большие критерии	Полиморфные поражения кожи и слизистых оболочек; наличие в сыворотке крови специфических антител (к периплакину (190 кДа), энвоплакину (210 кДа), антигену буллезного пемфигоида 1, или ВРА1 (230 кДа), десмоплакину 1 (250 кДа))
Малые критерии	Гистологические признаки акантолиза; свечение межклеточного пространства и базальной мембраны вследствие наличия отложений IgG и комплемента при прямой иммунофлюоресценции; свечение межклеточного пространства и области базальной мембраны переходного эпителия мочевого пузыря крысы, обработанного сывороткой крови больного, при непрямо́й иммунофлюоресценции

возникновение заболевания связано именно со злокачественными опухолями. При этом «список» их постоянно пополняется. Среди доброкачественных опухолей лидирующие позиции продолжает занимать болезнь Кастлемана, за которой следует тимома, о появлении иных доброкачественных опухолей, ассоциированных с ПНП, в литературе не упоминается. Тем не менее триггерными факторами развития ПНП не всегда являются опухолевые процессы, ими могут послужить цитотоксические лекарственные средства или радиотерапия, запускающие образование аутоантител, подобных тем, что формируются при онкологических заболеваниях [9–14]. Часто ПНП является основным и единственным поводом обращения пациентов за медицинской помощью, при этом в процессе обследования диагностируется опухоль. Поэтому каждый конкретный случай возникновения ПНП должен вызывать онкологическую настороженность у лечащего врача.

### Патогенез

Появление пузырей и эрозий у новорожденных мышшей при инъекции им сыворотки от пациентов, больных ПНП, доказало патогенетическую роль аутоантител класса IgG в возникновении кожных поражений при данном заболевании [1]. Мишенью образующихся аутоантител становятся белки семейства плакинов, которые формируют пластинки прикрепления и промежуточные филаменты, являющиеся структурными компонентами десмосом и полудесмосом. Семейство плакинов включает энвоплакин (210 кДа), периплакин (190 кДа), антиген буллезного пемфигоида 1, или ВРА1 (230 кДа), десмоплакин 1 (250 кДа), десмоплакин 2 (210 кДа), плектин (500 кДа) и альфа-2-макроглобулин-1 (170 кД). Однако, помимо вышеназванных антигенов, мишенью аутоантител также становятся характерные для вульгарной и листовидной пузырчатки белки — десмоглеин 3 (130 кДа) и десмоглеин 1 (160 кДа) [1, 15, 16]. Ряд авторов считает, что именно они играют ведущую роль в начальных стадиях развития ПНП [23–25]. Особенностью плакинов по сравнению с десмоглеинами является их локализация не только в многослойном плоском, но и в однослойном и в переходном эпителии [17, 18]. Все вышесказанное обуславливает не только гистологическую картину, которая включает интраэпидермальный акантолиз с некрозом кератиноцитов вследствие разрушения межклеточных контактов аутоантителами, но и поражение внутренних органов с вовлечением желудочно-кишечного тракта, респираторного тракта и мочеполовой системы. Отсюда становится понятным позитивная реакция в виде свечения клеточных поверхностей кератиноцитов при проведении непрямой иммунофлюоресценции с пищеводом обезьяны, мочевым пузырем, легкими и миокардом крысы [19].

Современная концепция патогенеза ПНП подразумевает развитие одновременно гуморальной и клеточной иммунной реакции в ответ на появление в организме опухолевых антигенов [20, 21]. Гуморальный ответ формируется при развитии аутоиммунной реакции на компоненты собственных десмосом с активацией Т-хелперов, которые, в свою очередь, индуцируют образование аутоантител класса IgG В-клетками [22]. При этом спектр образующихся аутоантител сложен, крайне разнообразен и непостоянен. Антитела к энвоплакину и периплакину считаются наиболее специ-

фичными индикаторами заболевания, однако нельзя исключать диагностическую значимость аутоантител к другим представителям семейства плакинов (230, 250, 210, 500 и 170 кДа), а также десмоглеину 1 и 3 [26]. Антитела к этим белковым клеточным компонентам обнаруживаются при использовании методов иммунопреципитации, иммуноблоттинга и ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay). Роль клеточного иммунитета в патогенезе ПНП подтверждается также иммуногистологическими находками в виде инфильтрации различных слоев кожи активированными CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, присутствием макрофагов, натуральных киллеров. Обнаружено локальное увеличение уровня медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерферона гамма (ИНФ-γ) [3, 20, 26]. Кроме того, доказательством участия клеточного иммунитета в формировании поражений кожи, слизистых оболочек и внутренних органов служат описанные случаи пациентов, больных ПНП, с отрицательными серологическими реакциями [23].

В настоящее время до конца неизвестно, каким образом опухоль вызывает аутоиммунные реакции.

Предложено много разнообразных теорий, ни одна из которых до конца не доказана.

1. По одной из версий, ПНП развивается в результате молекулярной мимикрии и формирования перекрестной реакции антител к опухолевым антигенам и антигенам нормального эпителия [26, 28, 30]. В соответствии с данной теорией опухоли экспрессируют на своей поверхности эпителиальные антигены, что вполне типично для карциномы или склеродермии, но абсолютно нехарактерно для многих ПНП-ассоциированных опухолей (например, тимомы) [31].

2. Другой широко известный механизм, объясняющий патогенез ПНП, это распространение эпителиоцитов [3, 26, 32, 33]. Данный феномен заключается в том, что первичный аутоиммунный или воспалительный процесс вызывает разрушение тканей и «высвобождение» специфических белковых компонентов (эпителиоцитов), в норме скрытых от иммунной системы. Появление новых антигенов запускает иммунный ответ [33]. Так, появление антител к десмоглеину 1, 3 — трансмембранным компонентам — ведет к разрушению мембран кератиноцитов, экспозиции белков семейства плакинов и появлению антител к ним [34]. Нельзя не сказать о возможной роли цитотоксических Т-лимфоцитов, которые, повреждая клетки эпителия (с экспозицией новых антигенов), способствуют образованию аутоантител с формированием антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). АЗКЦ ведет к повреждению клеток и распространению эпителиоцитов [35].

3. Еще одна гипотеза развития аутоиммунных реакций при ПНП — избыточная продукция цитокинов опухолью, главным образом ИЛ-6. Преимущественно данный механизм характерен для хронического лимфолейкоза, неходжкинской лимфомы, болезни Кастлемана [36]. ИЛ-6 стимулирует созревание и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов и, как следствие, образование аутоантител и развитие клеточной цитотоксичности.

4. Также была выдвинута гипотеза, что некоторые лимфоидные опухоли могут самостоятельно продуцировать аутоантитела к белкам нормального эпителия человека, в частности к энвоплакину, периплакину

и десмоглеину. И действительно, проведенная Wang работа показала, что при культивировании *in vivo* опухолевых клеток пациентов с ПНП, ассоциированной с болезнью Кастлемана, обнаруживаются В-клетки, продуцирующие IgG [23]. Однако способность других опухолей к столь сложному механизму инициации аутоиммунных реакций не изучалась.

### Осложнения

Отличительным признаком ПНП является вовлечение в аутоиммунный процесс не только кожи и слизистых оболочек (как при вульгарной или листовидной пузырчатке) с появлением эрозий, пузырей, лихеноидных папул, но и внутренних органов. Как уже было отмечено выше, данная особенность обусловлена, по-видимому, образованием аутоантител к белкам семейства плакинов, обнаружить которые можно во всех типах эпителия.

Одним из самых грозных осложнений ПНП является поражение респираторного тракта с развитием облитерирующего бронхолита, наблюдающееся примерно в 20–40 % случаев ПНП [3, 37–39]. До сих пор непонятен механизм возникновения данного осложнения. Часть авторов настаивает на дискретических изменениях клеток респираторного эпителия, потере ими межклеточных связей и отслоении от базальной мембраны. Аспирация таких клеток в дистальные отделы дыхательного тракта приводит к облитерации мелких бронхов, бронхиол и альвеолярных мешочков [3]. Другие авторы утверждают, что именно аутоантитела к плакинам играют ведущую роль в подобных изменениях, являясь причиной возникновения облитерирующего бронхолита [1, 3, 39]. А недавнее исследование Nata и соавт. на мышиной модели позволило сделать вывод о ключевой роли сквамозной метаплазии в инициации поражений респираторного тракта. Под воздействием неблагоприятных факторов, лидирующими из которых становятся бактериальные и вирусные инфекции, курение и вдыхание химических агентов, развивается воспалительный процесс и эпителий претерпевает перестройку. При этом на поверхности клеток экспрессируются эктопированные эпидермальные антигены, на появление которых реагирует иммунная система. Развивается аутоиммунный гуморальный и клеточный ответ [40].

Осложнение ПНП в виде облитерирующего бронхолита всегда приобретает крайне неблагоприятное течение с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и в 90 % случаев является причиной смерти пациентов. Важно принять во внимание, что первыми симптомами развивающейся дыхательной недостаточности становятся легкое диспноэ или сухой кашель, при этом данные рентгенограмм не имеют диагностического значения. Поэтому осложнение, оставаясь длительно недиагностируемым, ведет к значительному снижению парциального давления  $O_2$  в крови, прогрессирующей гипоксемии, развитию дыхательной недостаточности и летальному исходу [39].

В литературе представлены случаи ПНП с вовлечением в патологический процесс нервной системы и развитием миастении гравис [41–45]. Это осложнение также имеет аутоиммунную природу и связано с наличием антител к ацетилхолиновым рецепторам на постсинаптической мембране мионеврального синапса или к мышечной специфической рецепторной тирозинкиназе. При этом пациенты страдают нарастающей мышечной

слабостью с поражением разных групп мышц, что чаще проявляется в развитии диплопии, птоза и диспноэ. Проведенное Wang исследование показало, что около 39 % пациентов с ПНП испытывают мышечную слабость [46].

Следует отметить, что наиболее частое осложнение ПНП заключается в развитии тяжелых, длительно существующих и болезненных эрозий, которые существенно снижают качество жизни пациента, причиняют физическое и психоэмоциональное страдание. А главное, кожные поражения приводят к нарушению барьерной функции кожи и слизистых оболочек, что неизменно ведет к присоединению инфекции. На фоне проводимой по поводу основного заболевания иммуносупрессивной терапии эти инфекции приобретают генерализованный характер, развивается сепсис и полиорганная недостаточность с возможным летальным исходом.

### Современные методы диагностики

Определение гистологических и иммунологических признаков ПНП в биологическом материале пациентов имеет большую диагностическую значимость, позволяя на основе принятых международных стандартов поставить быстрый и точный диагноз (табл. 3).

Следует отметить, что цитологический метод с обнаружением акантолитических клеток Тцанка неспецифичен для ПНП. Он положителен и при других буллезных дерматозах и указывает на природу дегенеративных изменений кожи (акантолиз). Вследствие вышесказанного данный метод имеет для диагностики ПНП лишь ориентировочное значение.

Прямая РИФ является удачным методом диагностики буллезных дерматозов и позволяет успешно дифференцировать ПНП от других форм пузырчатки, главным образом за счет одновременной регистрации свечения IgG в межклеточном пространстве и в зоне базальной мембраны. Однако большое количество ложнонегативных результатов не позволяют использовать прямую РИФ в качестве «золотого стандарта». Отмечается высокая специфичность (83 %) непрямой РИФ с мочевым пузырем крысы в отношении диагностики ПНП [1, 51], однако обнаружение аутоантител против белков семейства плакинов может быть характерно и для других дерматозов, например листовидной пузырчатки или вульгарной пузырчатки.

Подводя итог, следует сказать, что, несмотря на значительное количество исследований, ведущихся в отношении ПНП, многообразие современных диагностических методов и большой клинический опыт отечественных и зарубежных дерматовенерологов, диагностика ПНП является крайне сложной задачей. Разнородность клинических проявлений заболевания, полиморфизм кожных высыпаний обуславливают «размытость» клинических критериев и заставляют полагаться на дополнительные методы диагностики. Но даже при использовании иммуногистохимических и иммунологических методов современный специалист сталкивается с большим количеством ложноотрицательных результатов. Этот факт остро ставит проблему отсутствия «золотого стандарта» диагностики ПНП, который позволил бы с большой вероятностью получать достоверные результаты у большинства пациентов с данным заболеванием.

Таблица 3. Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки  
Table 3. Modern methods for the diagnostics of paraneoplastic pemphigus

Материал	Описание метода	Что выявляют	Антигены, размеры белков (кДа)
<b>Цитологический метод</b>			
Мазки-отпечатки со дна эрозий	Окрашивание препаратов по Романовскому—Гимзе. Микроскопия	Акантолитические клетки Тцанка — клетки эпидермиса, утратившие связь с другими клетками в результате акантолиза. Представляют собой округлые базофильные клетки с крупным ядром [47]	
<b>Патоморфологический метод</b>			
Биоптаты пораженной кожи, слизистых оболочек	Изготовление срезов пузырных элементов кожи / слизистых оболочек с окраской гематоксилином-эозином. Микроскопия	Гистологические признаки ПНП зависят от морфологического варианта поражения кожи и слизистых. Признаки включают: <ul style="list-style-type: none"> <li>• акантолиз с формированием интраэпидермальных пузырей;</li> <li>• дискератоз и некроз клеток эпидермиса, вакуолярную дистрофию базальных кератиноцитов;</li> <li>• воспалительную инфильтрацию всех слоев эпителия, периваскулярную инфильтрацию дермы</li> </ul>	
<b>ИФА непрямой</b>			
Сыворотка крови	Обнаружение в сыворотке крови IgG против специфического для ПНП антигена: <b>ДСГ3, ДСГ1</b> , энво- и периплакин, десмоплакин 1 и 2, BP230, плектин, 170 кДа антиген, плакоглобин) с исследуемой сывороткой	При ПНП возможно обнаружение IgG к каждому из названных антигенов. На практике чаще проводят ИФА для обнаружения IgG к <b>ДСГ1 и ДСГ3</b> , подтверждающие диагноз пузырчатки. Ряд авторов утверждают высокую чувствительность и специфичность ИФА с использованием субдоменов энво- и периплакинов [48, 49]. По данным Колос и Лукьянова [50], обнаружение энвоплакина + ДСГ3 и/или BP180 и/или BP230 + ДСГ1 патогномично для ПНП	<b>ДСГ1 (160 кДа), ДСГ3 (130 кДа), энвоплакин (210 кДа), периплакин (190 кДа), BP230 (230 кДа)</b>
<b>Прямая РИФ</b>			
Биоптаты человеческой кожи и слизистых оболочек	Изготовление срезов кожи человека на криотоме с обработкой данных срезов флуоресцирующей сывороткой. Анализ приготовленных таким образом препаратов производят на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе, при этом оценивают наличие свечения фиксированных иммуноглобулинов	Диагностическими критериями ПНП в данном случае являются: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отложение IgG в межклеточных пространствах эпидермиса кожи;</li> <li>• линейные депозиты IgG в области базальной мембраны;</li> <li>• одновременное обнаружение двух вышеназванных признаков</li> </ul>	К белкам семейства плакинов, среди которых наиболее специфичными считаются <b>периплакин (190 кДа) и энвоплакин (210 кДа)</b>
<b>Непрямая РИФ</b>			
Сыворотка крови больного ПНП. Биоптаты нормальной человеческой кожи и слизистых оболочек; пищевода обезьяны; мочевого пузыря, миокарда и легких крысы	Изготовление срезов нормальной кожи человека или более предпочтительных — мочевого пузыря крысы, пищевода обезьяны и т.д. Приготовленный материал инкубируют с сывороткой крови, взятой от больного ПНП. После чего обрабатывают люминесцентной антиглобулиновой сывороткой. При просмотре препаратов на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе обнаруживают свечение — отложение IgG (аутоантител из сыворотки крови больного)	Для ПНП считается патогномичным выявление следующих отдельных признаков или их сочетаний: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отложение IgG в межклеточных пространствах</li> <li>• отложение IgG в зоне базальной мембраны</li> </ul>	Белки семейства плакинов, среди которых наиболее специфичными считаются <b>периплакин (190 кДа) и энвоплакин (210 кДа)</b> [16]
<b>Иммуноблоттинг</b>			
Сыворотка крови пациента с ПНП	Последовательное нанесение на узкие полоски-«стрипы» (на которых уже сорбированы нужные антигены — белки 250, 215, 190, 210 кДа) сыворотки больного, меченных ферментом античеловеческих иммуноглобулинов, и субстрата с хромогеном	Проявление поперечно окрашенных линий на полосках-«стрипах», соответствующие по локализации антигенам десмоплакина 1, десмоплакина 2, периплакина и энвоплакина	<b>Десмоплакин 1 (250 кДа), десмоплакин 2 (215 кДа), периплакин (190 кДа), энвоплакин (210 кДа)</b> [16]

## Лечение

Терапия ПНП складывается из трех основных направлений лечения: удаление опухоли как основного источника ПНП, системной фармакотерапии аутоиммунных процессов, обуславливающих буллезное поражение кожи и слизистых оболочек, а также коррекции сопутствующих патологий (облитерирующего бронхолита, миастении гравис, бактериальных осложнений и т.д.).

Резекция опухоли является важной составляющей эффективного лечения ПНП [26]. В особенности это справедливо в отношении доброкачественных неоплазий, таких как болезнь Кастлемана или тимомы, хирургическое удаление которых в большинстве случаев сопровождается постепенной регрессией симптомов

ПНП [3, 7, 23, 28, 52]. При этом большинство авторов обращают внимание на эффективность интраоперационного внутривенного введения иммуноглобулинов в максимальных терапевтических дозах 1–2 г/кг с целью снижения титра аутоантител, продуцирующихся опухолью [28].

Напротив, удаление злокачественных новообразований и проводимая химиотерапия редко приводят к улучшению состояния кожных покровов и слизистых оболочек пациента. В данном случае эффективной является терапия, направленная на подавление аутоиммунного процесса. Препаратами первой линии являются глюкокортикостероиды (ГКС) в высоких дозах, применение которых должно быть длительным с очень

медленной отменой. Однако монотерапия ГКС часто не приносит значимых результатов, поэтому в качестве препаратов второй линии назначаются цитостатические лекарственные средства: циклоспорин А, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил [53–55, 61]. Комбинация 0,5–1,0 мг/кг/сут преднизолона с 5 мг/кг/сут циклоспорина или 1–2 мг/кг/сут циклофосфамида является широко используемой схемой лечения у пациентов с ПНП с доказанным терапевтическим эффектом [53–56, 61]. При отсутствии положительной динамики возможно введение иммуносупрессивных агентов третьей линии — внутривенных иммуноглобулинов [57] или применение плазмафереза, иммунофереза и фотофереза [7, 58, 59]. Также возможно успешное использование моноклональных антител (МКА): ритуксимаба, МКА против CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитов при лечении ПНП, ассоциированных с неходжкинскими лимфомами [60], алемтузумаба — МКА к CD52<sup>+</sup>-В- и Т-лимфоцитам и даклизумаба — антагониста интерлейкина-2 рецепторов, блокирующего активацию Т-лимфоцитов [26, 35, 21].

Важная роль в лечении пациентов с ПНП отводится коррекции сопутствующей патологии: санация эндогенных очагов инфекции, а также профилактика вторичных инфекций — неотъемлемая составляющая терапии вследствие проводимого иммуносупрессивного воздействия на организм. Системная антибактериальная терапия назначается для предупреждения развития тяжелых резистентных инфекций, сепсиса и летального исхода. Вскрытие покрышек пузырей сопровождается образованием язв и болезненных эрозий, что требует проведения адекватной анальгезии. Поражение ротовой полости и пищевода значительно ухудшает качество жизни и прогноз заболевания вследствие развития дисфагии и нарушения питания. В такой ситуации оптимальным является постановка назогастрального зонда [23].

### Проблема установления диагноза

#### «паранеопластическая пузырчатка»

ПНП является тяжелым, жизнеугрожающим заболеванием, как правило, ассоциированным с неоплазией [61]. По одному из больших критериев Camisa и Helm, диагноз «паранеопластическая пузырчатка» устанавливается при наличии у пациента неоплазии. Однако в литературе описаны случаи первичного определения ПНП, что ввиду отнесения ее к паранеопластическим синдромам служит основанием для проведения обследования пациента с целью онкопоиска [11, 62]. Диагностическими критериями ПНП, как правило, является наличие болезненных эрозий на слизистой оболочке полости рта, а также полиморфных высыпаний на коже (эритематозные, лихеноидные высыпания), нехарактерных для истинной акантолитической пузырчатки. Гистологически при ПНП помимо супрабазального акантолиза наблюдается некроз кератиноцитов, а также лихеноидный инфильтрат. При лабораторной диагностике ПНП методом прямой иммунофлюоресценции выявляются отложения IgG и/или С3-компонента комплемента одновременно в межклеточных пространствах кератиноцитов и вдоль базальной мембраны (является патогномоничным для ПНП и позволяет дифференцировать ее с другими вариантами пузырчаток), что наблюдается менее чем в 50 % случаев [63]. По данным Root и соавт., эта цифра не превышает и 15 % [64]. Чаще обнаруживаются изолированные отложения антител либо в межклеточных пространствах,

либо вдоль базальной мембраны. Полное отсутствие свечения в биоптатах кожи и/или слизистых оболочек при проведении ПИФ встречается у половины пациентов с ПНП [63]. Такие ложноотрицательные результаты во многом обусловлены материалами биопсии, состоящими из некротических тканей либо лихеноидных элементов. Таким образом, прямая РИФ в настоящее время может применяться в качестве дополнительного метода диагностики ПНП, так как многие авторы указывают на низкую чувствительность метода. Однако Mimouni и соавт., пересмотрев критерии Anhalt, исключили прямую РИФ из последних вследствие его низкой диагностической чувствительности [65].

Высокую чувствительность показывает метод непрямой РИФ при выявлении аутоантител к мочевому пузырю крысы и пищеводу мартовской. Он позволяет обнаружить свечение мочевого пузыря крысы, в котором экспрессируются энвоплакин и периплакин, но не десмоглеины 1 и 3 — основные антигены листовидной и вульгарной пузырчатки [66, 67].

Также в литературе отмечено, что у 40 % больных ПНП выявляются аутоантитела к антигену буллезного пемфигоида BP180 при применении иммуноферментного анализа (ИФА) [68]. ИФА при ПНП также выявляет аутоантитела к десмоглеинам 1 и 3.

В качестве «золотого стандарта» диагностики ПНП в настоящее время применяют реакции иммунопреципитации и иммуноблоттинга, выявляющие антитела ко всем десмосомальным протеинам: десмоглеину 3 (130 kD), десмоглеину 1 (250 kD), BP230, десмоплакину 2 (210 kD), энвоплакину (210 kD), плектину (>400 kD), периплакину (190 kD), эпиплакину 12 и десмоглеину 1 (160 kD) [69].

Таким образом, следует сделать вывод, что каждый случай пузырчатки, подтвержденный лишь гистологически (наличием акантолиза) и иммунофлуоресцентным методом (выявление IgG в межклеточных промежутках кератиноцитов), необходимо рассматривать с точки зрения возможности паранеопластической природы процесса и проводить дополнительный поиск антител при помощи высокоспецифичного скринингового метода непрямой РИФ, ИФА, иммунопреципитации и иммуноблоттинга. Также следует обращать внимание на типичную клиническую картину ПНП, а именно наличие тяжелого стоматита (появление болезненных язвенных дефектов и эрозий на слизистой оболочке полости рта), полиморфных высыпаний (лихеноидные папулы и эритематозные высыпания). Необходимо также помнить, что для ПНП характерно поражение пищевода, желудка, кишечника и эпителия бронхов (облитерирующий бронхиолит) [3].

### Заключение

Диагностика ПНП представляет собой крайне сложную задачу. Большое количество диагностических ошибок, с которыми сталкивается врач-дерматовенеролог, обусловлены трудностями дифференциальной диагностики с иными, часто встречающимися вариантами акантолитических пузырчаток (в частности, вульгарной пузырчаткой), несовершенством существующих на данный момент методов диагностики. Это обуславливает более поздние сроки установления верного диагноза, задержку в назначении необходимого лечения и определяет тяжесть состояния больного.

Опираясь на вышеизложенные критерии Anhalt и соавт., Camisa и соавт., а также на проведенный

Абрамовой Т.В. анализ чувствительности и специфичности современных методов диагностики ПНП, для максимально точной и быстрой постановки диагноза ПНП предложен следующий алгоритм действий [1, 6, 47].

1. Выявление клинических признаков заболевания при физикальном обследовании больного — визуальное обнаружение пузырей и эрозий на коже или слизистых оболочках. (Диагностическая чувствительность 90,2 %, диагностическая специфичность 98 %.)

2. Проведение патоморфологического исследования биоптатов пораженной кожи или слизистых оболочек, направленного на выявление акантолиза. (Диагностическая чувствительность 77,5 %, диагностическая специфичность 100 %.)

3. Обнаружение флуоресцентного свечения (фиксированные IgG к энвоплакину и периплакину) мочевого пузыря крысы при использования лабораторного метода непрямой РИФ. (Диагностическая чувствительность 97,3 %, диагностическая специфичность 100 %.)

На основании данных, полученных с помощью скринингового метода непрямой РИФ, возможно подтвердить диагноз ПНП, а также произвести ее дифференциальную диагностику с иными вариантами пузырчаток (в частности, с вульгарной и листовидной).

4. При наличии сопутствующей неоплазии и положительных результатов вышеперечисленных методов диагностики с высокой достоверностью может быть подтвержден диагноз ПНП.

5. В случае отрицательного результата по какому-либо из перечисленных выше пунктов возможно проведение дополнительных исследований — иммуноблоттинга (или более часто используемого зарубежными авторами аналогичного метода преципитации) для обнаружения десмоплакина 1 (250 кДа), десмоплакина 2 (215 кДа), периплакина (190 кДа), энвоплакина (210 кДа) и прямой РИФ — отложений IgG и/или C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах и/или вдоль базальной мембраны. ■

## Литература/References

- Anhalt G. J., Chan K. S., Stanley J. R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1729–1735.
- Потекаев Н. С., Кечкер В. И., Николаева Л. П. Злокачественные новообразования и везикуло-буллезные дерматозы. Труды 1 ММИ. Т. 31. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии. М., 1964. С. 227–232. [Potekaev N. S., Kechker V. I., Nikolaeva L. P. Malignant tumors and vesiculo-bullous dermatoses. Proceedings of 1 MMI. Vol. 31. Histochemical and biochemical studies in dermatology. Moscow, 1964. P. 227–232. (In Russ.)]
- Nguyen V. T., Ndoye A., Bassler K. D. et al. Classification, clinical anifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:193–206.
- Yong A. A., Tey H. L. Paraneoplastic pemphigus. *Australasian Journal of Dermatology.* 2013;54:241–250.
- Vassilieva S., Drenovska K., Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32:364–375.
- Camisa C., Helm T. N. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129:883–886.
- Kaplan I., Hodak E., Ackerman L. et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: A review with emphasis on nonhematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* 2004;40:553–562.
- Lee S. E., Kim S. C. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Sin.* 2010;28:1–14.
- Ostezan L. B., Fabré V. C., Caughman S. W., Swerlick R. A., Korman N. J., Callen J. P. Paraneoplastic pemphigus in the absence of a known neoplasm. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:312–315.
- Park G. T., Lee J. H., Yun S. J., Lee S. C., Lee J. B. Paraneoplastic pemphigus without an underlying neoplasm. *Br J Dermatol.* 2007;156:563–566.
- Verrini A., Cannata G., Cozzani E. et al. A patient with immunological features of paraneoplastic pemphigus in the absence of a detectable malignancy. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:382–384.
- Anhalt G. J. Paraneoplastic pemphigus. The role of tumours and drugs. *Br J Dermatol.* 2001;144:1102–1104.
- Bazarbachi A., Bachelez H., Dehen L. et al. Lethal paraneoplastic pemphigus following treatment of chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine. *Ann Oncol.* 1995;6:730–731.
- Lee M. S., Kossard S., Ho K. K. et al. Paraneoplastic pemphigus triggered by radiotherapy. *Australas J Dermatol.* 1995;36:206–210.
- Oursler J. R., Labib R. S., Ariss-Abdo L. et al. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest.* 1992;89:1775–1782.
- Zimmermann J., Bahmer F., Rose C. et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:598–606.
- Ruhrberg C., Hajibagheri M. A., Parry D. A. et al. Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakin family and forms complexes with envoplakin. *J Cell Biol.* 1997;139:1835–1849.
- Sonnenberg A., Liem R. K. Plakins in development and disease. *Exp Cell Res.* 2007;313:2189–2203.
- Kanitakis J. Indirect immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of autoimmune blistering skin diseases: a review. *J Clin Dermatol.* 2001;19:614–621.
- Sehgal V. N., Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/ paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol.* 2009;48:162–169.
- Czernik A., Camilleri M., Pittelkow M. R., Grando S. A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905–914.
- Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы: Монография. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2012. 144 с. [Samtsov A. V., Belousova I. E. Bullous dermatoses: Monograph. St. Petersburg: COSTA, 2012. 144 p. (In Russ.)]
- Wang L., Bu D., Yang Y. et al. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet.* 2004;14:525–531.
- Seishima M., Oda M., Oyama Z. et al. Antibody titers to desmogleins 1 and 3 in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma. *Arch Dermatol.* 2004;140:1500–1503.
- Aho S., Mahoney M. G., Uitto J. Plectin serves as an autoantigen in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1999;113:422–423.
- Billet S. E., Grando S. A., Pittelkow M. R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity.* 2006;39:617–630.
- Heymann W. R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:631–632.

28. Zhu X., Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 2007;34:503–511.
29. Ashinoff R., Cohen R., Lipkin G. Castleman's tumor and erosive lichen planus: coincidence or association? Report of a case. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:1076–1080.
30. Lane J. E., Woody C., Davis L. S., Guill M. F., Jerath R. S. Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome (Paraneoplastic Pemphigus) in a Child: Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics.* 2004;114:513–516.
31. Joseph C. G., Darrah E., Shah A. A., Skora A. D., Casciola-Rosen L. A., Wigley F. M. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343:152–157.
32. Bowen G. M., Peters N. T., Fivenson D. P., Su L. D., Nousari H. C., Anhalt G. J. et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenic trigger of epitope spreading? *Arch Dermatol.* 2000;136:652–656.
33. Chan L. S., Vanderlugt C. J., Hashimoto T., Nishikawa T., Zone J. J., Black M. M. et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin disease. *J Invest Dermatol.* 1998;110:103–109.
34. Wade M. S., Black M. M. Paraneoplastic pemphigus: A brief update. *Australasian J Dermatol.* 2005;46:1–10.
35. Cummins D. L., Mimouni D., Tzu J., Owens N., Anhalt G. J., Meyerle J. H. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:153–159.
36. Yee C., Biondi A., Wang X. H. et al. A possible autocrine role for interleukin-6 in two lymphoma cell lines. *Blood.* 1989;74:798–804.
37. Nikolskaia O. V., Nousari C. H., Anhalt G. J. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149:1143–1151.
38. Hashimoto T. Immunopathology of paraneoplastic pemphigus. *Clin Dermatol.* 2001;19:675–682.
39. Nousari H. C., Deterding R., Wojtczak H., Aho S., Uitto J., Hashimoto T. et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 1999;340:1406–1410.
40. Hata T., Nishimoto S., Nagao K., Takahashi H., Yoshida K., Ohyama M. et al. Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol.* 2013;191:83–90.
41. Hwang Y.-Y., Chan J. C. Y., Trendell-Smith N. J., Kwong Y. L. Recalcitrant paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma: response to prolonged rituximab and ciclosporin therapy. *Intern Med J.* 2014;44:1145–1146.
42. Hsu C., Vega F., Grimes L. M., Hunt K. K. Follicular dendritic cell sarcoma and associated myasthenia gravis true, true, related. *J Clin Oncol.* 2011;29:369–371.
43. Kim W. Y., Kim H., Jeon Y. K., Kim C. W. Follicular dendritic cell sarcoma with immature T-cell proliferation. *Hum Pathol.* 2010;41:129–133.
44. Chorzelski T., Hashimoto T., Maciejewska B., Amagai M., Anhalt G. J., Jablonska S. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor, myasthenia gravis and bronchiolitis obliterans. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:393–400.
45. Jakubikova M., Pitha J., Latta J., Ehler E., Schutzner J. Myasthenia gravis, Castleman disease, pemphigus, and anti-phospholipid syndrome. *Muscle Nerve.* 2013;47:447–451.
46. Wang R., Li J., Wang M., Hao H., Chen X. et al. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *Br J Dermatol.* 2015;172:968–975.
47. Абрамова Т. В. Пузырчатка: клиника, иммунопатогенез и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование). 2018. [Abramova T. V. Pemphigus: clinical findings, immunopathogenesis and pathogenetic therapy (clinical and experimental research). 2018. (In Russ.)]
48. Zhang B., Zheng R., Wang J. et al. Epitopes in the linker subdomain region of envoplakin recognized by autoantibodies in paraneoplastic pemphigus patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:832–840.
49. Huang Y., Li J., Zhu X. Detection of anti-envoplakin and antiperiplakin autoantibodies by ELISA in patients with paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:703–709.
50. Колос Ю. В., Лукьянов А. М. Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа. *Здравоохранение (Минск).* 2014;(3):55–61. [Kolas Yu. V., Lukyanov A. M. Bullous dermatoses: diagnostic efficiency of autoantibodies by enzyme immunoassay. *Zdravooohranenie (Minsk).* 2014;(3):55–61. (In Russ.)]
51. Helou J., Allbritton J., Anhalt G. Accuracy of indirect immunofluorescence in the diagnosis of para-neoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:441–447.
52. Wang J., Zhu X., Li R., Tu P., Wang R., Zhang L. et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor: a commonly reported subtype of paraneoplastic pemphigus in China. *Arch Dermatol.* 2005;141:1285–1293.
53. Gergely L., Váróczy L., Vadász G. et al. Successful treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia-associated severe paraneoplastic pemphigus with cyclosporin A. *Acta Haematol.* 2003;109:202–205.
54. Reich K., Brinck U., Letschert M. et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 1999;141:739–746.
55. Williams J. V., Marks J. G., Billingsley E. M. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2000;142:506–508.
56. Anhalt G. J. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:29–33.
57. Hayag M. V., Cohen J. A., Kerdel F. A. Immunoablative highdose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1065–1069.
58. Sklavounou A., Laskaris G. Paraneoplastic pemphigus: a review. *Oral Oncol.* 1998;35:437–440.
59. Tilakaratne W. M., Dissanayake M. Paraneoplastic pemphigus: a case report and review of literature. *Oral Dis.* 2005;11:326–329.
60. Porro A. M., Caetano L. de V., Maehara L. de S., Enokihara M. M. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, gA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2014;89:96–106.
61. Wieczorek M., Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmetol Invest Dermatol.* 2016;9:291–295.
62. Ohzono A., Sogame R., Li X., Teye K., Tsuchisaka A., Numata S. et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015;173:1447–1452.
63. Joly P., Richard C., Gilbert D., Courville P., Chosidow O., Roujeau J. C. et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:619–626.
64. Poot A. M., Siland J., Jonkman M. F., Pas H. H., Diercks G. F. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2016;174:912–915.
65. Mimouni D., Anhalt G. J., Lazarova Z., Aho S., Kazerounian S., Kouba D. J. et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2002;147:725–732.
66. Poot A. M., Diercks G. F., Kramer D., Schepens I., Klunder G., Hashimoto T. et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2013;169:1016–1024.
67. Liu A. Y., Valenzuela R., Helm T. N., Camisa C., Melton A.L., Bergfeld W. F. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:696–699.
68. Tsuchisaka A., Kawano H., Yasukochi A. et al. Immunological and statistical studies of anti-BP180 antibodies in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2283–2287.
69. Ishii N., Teye K., Fukuda S. et al. Anti-desmocollin autoantibodies in nonclassical pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015;173:59–68.

**Информация об авторах**

**Анфиса Александровна Лепехова** — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

**Наталья Павловна Теплюк** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: teplyukn@gmail.com

**Ирина Михайловна Болотова\*** — студент Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinak120220@gmail.com

**Information about the authors**

**Anfisa A. Lepekhova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., V. A. Rakhmanov Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

**Natalia P. Teplyuk** — Dr. Sci. (Med.), Prof., V. A. Rakhmanov Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: teplyukn@gmail.com

**Irina M. Bolotova\*** — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: irinak120220@gmail.com



**ВЕСТНИК  
ДЕРМАТОЛОГИИ  
И ВЕНЕРОЛОГИИ**

I полугодие 2020 года

в каталоге агентства  
«Роспечать»  
**«Газеты. Журналы»**  
во всех отделениях  
связи России

Индекс  
подписки **72082**