

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА — РЕДКОЕ АУТОИММУННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

М.А. Волкова<sup>1</sup>, М.Ю. Кичигина<sup>1</sup>, Н.С. Потекаев<sup>2</sup>, Н.П. Теплюк<sup>2</sup>, А.Г. Куприянова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, <sup>2</sup>ММА им. И.М.Сеченова, <sup>3</sup>НИИ трансплантологии и искусственных органов

Приводится описание больного 64 лет с паранеопластической пузырчаткой, развившейся на фоне ранее не леченного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Лечение преднизолоном, мабтерой, циклофосфаном и лейкокераном привело к ремиссии ХЛЛ и исчезновению всех симптомов пузырчатки. В течение года после лечения больной находится в хорошем состоянии и получает только малые дозы лейкокерана и преднизолона.

**Ключевые слова:** паранеопластическая пузырчатка, ХЛЛ, преднизолон, лейкокеран, мабтера

### PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS — A RARE AUTOIMMUNE COMPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

<sup>1</sup>M.A. Volkova, <sup>1</sup>M. Yu. Kitchigina, <sup>2</sup>N.S. Potekaev, <sup>2</sup>N.P. Teplyuk, <sup>3</sup>A.G. Kupriyanova

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; <sup>3</sup>National Research Institute of Transplantology and Artificial Organs

This is a case report of the 64-year-old male patient who suffered of previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL), and paraneoplastic pemphigus. He was treated with prednisolone, MabThera, chlorambucil and cyclophosphamide. The patient achieved remission of CLL, and all symptoms of paraneoplastic pemphigus disappeared. During the year after the treatment he has good performance status, and receives only low doses of chlorambucil and prednisolone.

**Keywords:** paraneoplastic pemphigus, CLL, prednisolone, leukeran, mabthera

Аутоиммунные осложнения при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) — аутоиммунная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения и парциальная красноклеточная аплазия — хорошо известны. Значительно реже встречается, редко описывается в руководствах и поэтому остается мало известным еще одно проявление аутоиммунного конфликта при ХЛЛ — развитие паранеопластической пузырчатки (ПНП).

Термин «паранеопластическая пузырчатка» впервые использован G. Anhalt и соавт. в 1990 г. [1]. В своей работе они описали 5 собственных наблюдений и обобщили имевшиеся к этому времени в англоязычной литературе отдельные сообщения о поражении кожи и слизистых, напоминавшие картину истинной пузырчатки (ИП), у больных, страдавших различными, преимущественно лимфопролиферативными, заболеваниями.

Как известно, ИП — это аутоиммунное заболевание, при котором поражение кожи и слизистых оболочек возникает вследствие действия аутоантител против белков клеточной мембраны. В результате этого возникает нарушение межклеточной адгезии — акантолиз и появляются интраэпителиальные пузырьные образования. Существуют две формы ИП: пузырчатка обыкновенная — *pemphigus vulgaris* (PV) и пузырчатка листовидная — *pemphigus foliaceus* (PF). При PV обнаруживаются антитела к плаглобину, белку с молекулярной массой 130 кД, который является главным компонентом межклеточного взаимодействия клеток покровного эпителия с подлежащими тканями. При PF обнаруживаются антитела к другому белку —

десмоглеину 1 с молекулярной массой 160 кД, который взаимодействует с плаглобином в межклеточных процессах. Без взаимодействия этих двух белков не могут осуществляться межклеточная адгезия клеток кожи и слизистых и их адгезия к подлежащим тканям [2, 3].

Следует сказать, что задолго до работы G. Anhalt и соавт. в отечественной литературе появились описания пузырчатки у больных, страдавших злокачественными новообразованиями. Первое сообщение о таком сочетании сделано Ю.А. Ашмариним и соавт. еще в 1959 г. Они описали больного, страдавшего неоперабельным раком желудка, у которого через несколько месяцев после установления диагноза опухоли развилась картина пузырчатки с поражением сначала конъюнктивы глаз, затем слизистой полости рта, гортани и носоглотки, а через полгода — поражение кожи туловища и конечностей. Лечение стероидными гормонами приводило к некоторому улучшению проявления пузырчатки, но язвенно-эрозивные поражения конъюнктивы сохранялись, что привело к развитию полной слепоты одного глаза. Как ясно из данного описания, больной страдал ПНП с характерной очередностью развития поражений слизистых и кожи, однако авторы описания считали, что пузырчатка у их больного «развилась вне всякой связи с раковым поражением» [4]. Впервые предположение о возможной патогенетической связи пузырчатки со злокачественными заболеваниями высказано в статье Н.С. Потекаева и соавт. «Злокачественные новообразования и векикуло-буллезные дерматозы» в 1964 г. Описав двух

больных, у которых картина пузырчатки (у одного листовидной, у другого — вульгарной) развилась в одном случае на фоне рака надгортанника, в другом — рака легкого, авторы высказали предположение о возможной роли опухоли и продуктов ее распада в развитии поражения кожи и слизистых оболочек. В заключение они даже рекомендовали проводить тщательное обследование для исключения опухоли у всех больных пузырчаткой [5]. К сожалению, в то время эти работы не получили дальнейшего развития и не стали известны мировому врачебному сообществу.

G. Anhalt и соавт. и многими последующими исследованиями было показано, что при ПНП обнаруживаются антитела не только к плакоглобину и десмоглеину 1, но и к ряду других белков, входящих в состав клеточной мембраны и цитоплазмы клеток кожи и слизистых оболочек. Это белки с большой молекулярной массой из семейства плакинов — энвоплакин, периплакин, десмоплакин и другие, обеспечивающие межклеточные взаимодействия клеток различных слоев кожи и слизистых оболочек. При биопсии кожи больных с ПНП обнаруживаются акантолиз и отложение белковых свертков, содержащих IgG и комплемент (чаще всего фракцию С3) на поверхности кератоцитов и в зоне базальной мембраны, сопровождающееся появлением интраэпителиальных полостей [6]. Этиологическая роль аутоантител в развитии заболевания подтверждена на мышинной модели: пассивный перенос IgG от больного ПНП мышам вызывал у животных развитие клинической и гистологической (акантолиз) картины пузырчатки [1]. Исследование кожных биоптатов больных показало, что помимо IgG и комплемента они содержат CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, CD56+ натуральные киллеры и CD68+ моноциты/макрофаги. Эти клетки локализируются в различных слоях кожи, их исследование при ПНП показало, что они активированы и, очевидно, участвуют в формировании повреждений кожи и слизистых оболочек. Увеличение уровня интерлейкина 6,  $\gamma$ -интерферона и фактора некроза опухоли показывает, что в отличие от ИП при ПНП имеется не только акантолиз, но и образование воспалительных инфильтратов между различными слоями кожи [7–10].

Широкий спектр антиплакиновых антител при ПНП обуславливает поражение многих органов, поскольку белки семейства плакинов имеются в эпителии всех органов, а также в гепатоцитах, в гладких и поперечнополосатых мышцах, в том числе и в миокарде. Это определяет значительные отличия клинической картины ПНП от картины обоих видов ИП.

Кожные поражения при ПНП разнообразны — эрозии, пятна, пузыри, пруригинозные высыпания, лихеноидные папулы. Лихеноидные высыпания могут быть единственными кожными проявлениями ПНП или развиваться перед появлением пузырей. Их локализация может быть самой различной — волосистая часть головы, лицо, туловище, конечности. Пузыри на коже туловища и головы редко напряжены, чаще они вялые, легко спадающиеся под давлением. Нередко пузыри и пятна появляются на ладонях и подошвах, чего никогда не бывает при ИП. Иногда поражения кожи очень похожи на кожные изменения при болезни «трансплантат против хозяина» [11]. Очень харак-

терен для ПНП и часто является первым симптомом болезни эрозивный стоматит. Эрозии обычно располагаются на слизистой щек, язык утолщен и покрыт грубым налетом, обусловленным присоединением воспалительного процесса, вызванного бактериальной и грибковой флорой полости рта. Принятие пищи в этих случаях, как правило, затруднено, и больной быстро теряет массу тела. Стоматит нередко сочетается с поражением пищевода, иногда в этих случаях из-за резкой болезненности при прохождении пищи приходится прибегать к наложению гастростомы. При ПНП описаны поражения мочевого пузыря, почек, влагалища, полового члена, кишечника, трахеи, бронхов. Поражение глаз нередко носит очень яркий характер: конъюнктивы резко гиперемированы, отечна, часто с гнойными наложениями, имеются расширение сосудов склер, иногда кровоизлияния на склерах. Исходом поражения конъюнктивы может быть образование рубцов с нарушением зрения. Ввиду распространенного характера поражения с вовлечением многих органов было предложено обозначать заболевание термином «паранеопластический аутоиммунный мультиорганный синдром — ПАМС» [9], однако термин ПНП является более часто употребляемым и в настоящее время.

Наиболее опасное проявление ПНП — поражение эпителия бронхиол и мелких бронхов с отложением депозитов (свертков), состоящих из IgG и комплемента, в бронхиальном эпителии. Следует подчеркнуть, что поражения легких не бывает при ИП. По данным H. Nousari и соавт. [12], располагающихся наблюдениями, включающими 84 больных с ПНП, смертность при поражении легких превышает 90%. Причиной смерти является дыхательная недостаточность, развивающаяся в результате прогрессирующего облитерирующего бронхиолита. Поражение легких, возникнув, обычно прогрессирует и приводит к развитию фиброза бронхиол, несмотря на иммуносупрессивную терапию, под влиянием которой у больного могут уменьшиться и даже исчезнуть поражения кожи и слизистых. Такое течение заболевания имело место в некоторых наблюдениях H. Nousari и соавт. [12].

Следует иметь в виду, что появление и прогрессирование дыхательной недостаточности, как правило, долго не находит отражения в данных рентгеновского и томографического исследований, которые не выявляют каких-либо признаков поражения легочной ткани. Лишь в поздних стадиях при компьютерной томографии удается обнаружить диффузное вздутие и множественные мелкие бронхоэктазы. В то же время данные спирометрии позволяют рано заподозрить тяжелое обструктивное поражение легочной ткани, а анализ насыщения артериальной крови кислородом — выявить выраженную гипоксемию. При бронхоскопии и биопсии легочной ткани обнаруживаются истончение межальвеолярных перегородок и большое количество слущенного эпителия и вязкой слизи в бронхиолах. Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, содержит большое количество нейтрофилов, но микроскопическое и культуральное исследования, как правило, не обнаруживают патогенной флоры. Иногда бронхиолит развивается спустя несколько месяцев после успешного лечения и при отсутствии ре-



Рис. 1. Внешний вид больного при поступлении в клинику

цидива кожных поражений [13]. Иммуносупрессивная терапия, эффективная в лечении поражений кожи и слизистых оболочек различных органов, обычно оказывается мало- или неэффективной в терапии легочного поражения. Даже при достижении улучшения, как правило, вскоре развивается рецидив с фатальным исходом. Имеется сообщение об успешной билатеральной трансплантации долей легких у 14-летнего мальчика с болезнью Кастлемана, осложненной ПНП с тяжелым прогрессирующим бронхолитом [14].

ПНП описана при самых разных опухолях — раках различной локализации (желудка, пищевода, надгортанника, легкого, мочевого пузыря, почки, клитора) [5, 15—17], липосаркоме [18], лимфоме Ходжкина, тимоме [1], но в 80% всех описанных случаев она сочетается с неходжкинскими лимфомами, ХЛЛ и болезнью Кастлемана [19]. О. Nikolskaia и соавт. [20] даже указывают связь кожных поражений с лимфоидными опухолями в качестве одного из диагностических критериев ПНП. У. Kaplan и соавт. [21] проанализировали 163 случая ПНП, описанные в англоязычной литературе с 1990 по 2003 г. В 84% всех наблюдений ПНП сочеталась с гематологическими опухолями: в 38,6% — с неходжкинскими лимфомами, в 18,4% — с ХЛЛ, в 18,4% — с болезнью Кастлемана, в 5,5% — с тимо-



Рис. 2. Проявления конъюнктивита

мой, в 1,2% — с болезнью Вальденстрема, в 0,6% — с лимфомой Ходжкина. На все солидные опухоли (преимущественно эпителиальные) приходится лишь 16% описанных случаев ПНП.

Обычно ПНП развивается как единственное проявление аутоиммунного конфликта, но иногда может сочетаться с аутоиммунной анемией или тромбоцитопенией [8, 12]. Некоторые авторы склонны связывать развитие ПНП с приемом лекарственных препаратов или рентгенотерапией для лечения основного заболевания [22—25]. Однако во многих из описанных случаев развитие ПНП послужило поводом для первого обращения больного к врачу, а опухоль была диагностирована в процессе обследования. Несомненно, что развитие ПНП связано с реакцией иммунной системы больного на имеющуюся опухоль, однако остается неясным, почему эта редкая реакция возникает в каждом конкретном случае, поскольку никаких особенностей в течении и проявлениях основного заболевания у больных с ПНП нет.

В лечении ПНП основная роль принадлежит иммуносупрессивной терапии — кортикостероидным гормонам, циклоспорино, иммуноглобулину. Доза кортикостероидных гормонов должна быть высокой — 1—2 мг/кг в сутки. Такую дозу назначают на длительный срок, до стойкого исчезновения всех проявлений ПНП, а отмена должна быть очень медленной. Имеется сообщение о фатальном обострении заболевания при быстром снижении дозы преднизолона со 100 до 40 мг/сутки [26].

В последние годы появились сообщения об успешном лечении ПНП моноклональными антителами (МКА) к CD20 и CD52. Имеется сообщение об успешном применении сочетания стероидных гормонов, циклоспорина и ритуксимаба (мабтеры) [27], а также об успешном лечении ПНП у больного ХЛЛ алемтузумабом (Campath — 1H) [28]. Использование МКА представляется наиболее перспективным в лечении ПНП, поскольку их действие одновременно направлено на опухолевые клетки и на аутоиммунные процессы, развитие которых обусловлено опухолью.

В русскоязычной литературе нами не найдено сообщений о развитии ПНП у гематологических больных. Приводим собственное наблюдение.



Рис. 3. Проявления стоматита

Больной С., 64 лет, поступил в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в сентябре 2005 г. с жалобами на выраженный болезненный стоматит и конъюнктивит, по поводу чего обратился в поликлинику по месту жительства. При обследовании были обнаружены высокий лейкоцитоз и лимфоцитоз, в связи с чем больной был направлен в РОНЦ.

Первые клинические признаки заболевания, со слов больного, появились 3—4 года назад, когда пациент впервые обнаружил увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов, которые очень постепенно увеличивались в размерах. За медицинской помощью не обращался. Примерно за 1 год до первого обращения к врачу заметил изменения в ротовой полости — появление гиперемированных участков на слизистой щек, которые со временем стали болезненными. Одновременно появился налет на языке, постепенно развились утолщение и болезненность языка. Вскоре в связи с прогрессированием стоматита появились ограничения в приеме пищи: больной мог есть только жидкую охлажденную пищу. Несмотря на нарастание симптомов стоматита, к врачу не обращался, будучи уверенным в том, что у него имеется заболевание, при котором современная медицина не в состоянии помочь. Постепенно стал терять в массе. Стоматит медленно, но неуклонно прогрессировал. Через некоторое время язык настолько увеличился в объеме из-за покрывавшего его коричневатого налета, что появились затруднения в артикуляции, речь стала невнятной. Эрозии на слизистой щек увеличивались в размерах и количестве, распространились на язычок и, скорее всего, на глотку и пищевод, поскольку появилась резкая болезненность при глотании. Больной был вынужден значительно ограничить количество принимаемой пищи и в течение нескольких месяцев потерял около 20 кг. В последние недели перед обращением в РОНЦ у больного появился конъюнктивит, который быстро прогрессировал и мешал больному читать, что и заставило его обратиться за врачебной помощью.

При поступлении состояние больного средней тяжести из-за болезненного стоматита и слабости. При осмотре обращало на себя внимание значитель-



Рис. 4. Пузыри на коже правого бедра

ное увеличение всех групп периферических лимфоузлов — в шейных и шейно-надключичных областях конгломераты до 6—8 см в диаметре, такие же конгломераты лимфоузлов в обеих подмышечных областях, в паховых областях — конгломераты лимфоузлов до 4 см в диаметре. Печень выступала из-под реберного края на 3—4 см, селезенка пальпировалась в подреберье в положении на правом боку (рис. 1).

Внешний вид больного сразу позволил гематологам заподозрить у него ПНП на основании имеющихся описаний, несмотря на то что до этого наблюдения нам не приходилось сталкиваться с подобными больными. Прежде всего обращал на себя внимание конъюнктивит: склеры обоих глаз ярко гиперемированы, кажутся залитыми кровью, конъюнктивы отечная, рыхлая, покрыта гнойными наложениями (рис. 2). Больной говорит с трудом, речь невнятна. Красная кайма губ гиперемирована, покрыта геморрагическими корками, отечна. Рот открывается с трудом. В полости рта — множественные язвенные и эрозивные дефекты слизистой оболочки, покрытые гнойными наложениями. Язык значительно утолщен, покрыт густым желтовато-серо-коричневым налетом (рис. 3).

На следующий день после поступления в клинику на коже спины, на плечах и внутренних поверхно-



Рис. 5. Микроскопическая картина поражения кожи

стях бедер появились буллезные высыпания полушаровидной формы с округлыми очертаниями размерами от 0,5 до 2 см в диаметре. Пузыри имели мутновато-светлое содержимое, легко спадались при надавливании (рис. 4).

Анализ крови: гемоглобин — 103 г/л, эритроциты —  $4,02 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты —  $448 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $350 \times 10^9/л$ , сегментоядерные нейтрофилы — 1%, пролимфоциты — 22%, лимфоциты — 77%, СОЭ — 60 мм/ч. Общий белок — 72,2 г/л, ЛДГ — 376 ед/л.

Миелограмма: костный мозг клеточный, мегакариоциты — единичные в препарате, гранулоцитарный росток — 11%, эритроидный росток — 0,8%, лимфоциты — 88,2%. Иммунологическое исследование клеток костного мозга подтвердило диагноз В-ХЛЛ (CD20+ — 58,7%, CD19+CD23+ — 83,6%, CD19+CD5+ — 86,6%). Прогностически неблагоприятный антиген CD38 выявлен в 15,5% клеток (общепринятая граница прогностической значимости этого антигена — 20%).

Рентгенография органов грудной клетки: обнаружены крупные лимфоузлы в корнях легких, срединная тень на уровне вторых ребер расширена до 8,7 см.

УЗИ периферических лимфоузлов выявило их увеличение до 6–8 см в диаметре, в брюшной полости — конгломераты лимфоузлов размерами от 7 до 14,8 см в диаметре, располагающиеся по ходу подвздошных сосудов и муфтообразно их охватывающие. Печень у края реберной дуги, селезенка имеет однородную структуру и размеры 15,8 × 8,6 см.

При цитогенетическом исследовании костномозгового пунктата методом FISH обнаружены делеция 13q в 90% клеток, делеция 11q в 80% клеток, делеция 17r в 16% клеток. Как известно, делеция 13q является благоприятным, а делеция 11q — неблагоприятным прогностическим признаком.

Консультация дерматолога (проф. Н.С. Потеева) подтвердила подозрение гематологов о наличии у больного ПНП. Была сделана биопсия кожи, морфоиммунологический анализ биоптата выявил акантолиз и отложения IgG и комплемента в межклеточной склеивающей субстанции шиповатого слоя эпидермиса (рис. 5).



Рис. 6. Внешний вид больного в настоящее время

Был назначен преднизолон по 1 мг/кг (80 мг) в сутки. Постепенно в течение недели исчезли буллезные изменения на коже, но картина конъюнктивита и стоматита не изменилась. Через 1 нед проведено лечение по схеме R-COP (ритуксимаб — 700 мг в 1-й день внутривенно капельно, циклофосфан по 600 мг/сут внутривенно в течение 5 дней, преднизолон по 80 мг/сут внутрь постоянно). В результате этого курса сократились размеры лимфоузлов, несколько уменьшились проявления конъюнктивита (менее выраженная инъекция склер, меньше утолщение конъюнктивы), но заметной регрессии стоматита не отмечалось. Не было изменений и в анализе крови.

Больной получил еще 2 введения ритуксимаба в монорежиме и еще 1 курс R-COP. Преднизолон в дозе 80 мг/сут больной получал постоянно. Одновременно проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия в соответствии с чувствительностью флоры, полученной при посевах из полости рта и мокроты. В результате лечения количество лейкоцитов уменьшилось до  $34 \times 10^9/л$ , но лимфоциты по-прежнему составляли 90% форменных элементов крови.

Состояние больного улучшалось очень медленно. В первую очередь начали уменьшаться явления конъюнктивита. Проявления стоматита сохранялись дольше, их уменьшение началось лишь через 1 мес от начала терапии, при этом без видимых причин наблюдался один рецидив с резким усилением болей, появлением мучительного чувства жжения в языке и подъемом температуры тела до 38° С.

Через 1,5 мес после поступления больному назначен лейкеран по 10 мг/сут и в течение 1 нед проведено 5 сеансов плазмоафереза. В результате состояния больного заметно улучшилось, остаточные явления конъюнктивита практически исчезли, постепенно уменьшились явления стоматита, однако полностью они не исчезли и ко времени выписки больного из клиники, где он провел 2 мес.

После выписки из стационара лечение больного продолжалось еще в течение года — параллельно улучшению общего состояния, картины крови и состоянию полости рта постепенно снижались дозы лейкерана и преднизолона (доза преднизолона очень медленно — по 1/2 таблетки каждые 3 дня). Лишь в середине июля

2006 г. (через 10 мес после начала терапии) состояние больного, как по его собственной оценке, так и по оценке лечащих врачей, признано хорошим: нет никаких жалоб и проявлений стоматита или конъюнктивита, больной в хорошем психологическом состоянии, прибавил несколько килограммов, активен физически, периферические лимфоузлы не пальпируются, кроме одного в правой подмышечной области не более 1 см в диаметре. В настоящее время лечения не получает (рис. 6).

Анализ крови 13.09.2006: гемоглобин — 126 г/л, эритроциты —  $3,91 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты —  $170 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $5,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 54%, лимфоциты — 38%, моноциты — 6%.

Миелограмма 25.05.2006: миелокарициты — 35000/мкл, гранулоцитарный росток — 17,2%, эритроидный росток — 53%, лимфоциты — 21,4%, пролимфоциты — 6,8%.

Рентгенография легких: ширина срединной тени — 7 см на уровне вторых ребер.

#### Обсуждение

В первом описании ПНП G. Anhalt и соавт. выделили следующие диагностические признаки этого заболевания:

— болезненные эрозии слизистых оболочек и полиморфные поражения кожи;

— наличие гистологических признаков внутриэпидермального акантолиза, дискератоза и воспаления межэпидермальных слоев кожи;

— обнаружение при иммунофлюоресцентном исследовании отложений в межклеточном пространстве IgG, иногда с одновременным отложением комплемента в базальном слое клеточных мембран;

— обнаружение в сыворотке антител к десмоплакину, энвоплакину, периплакину.

В дальнейшем, однако, было показано, что не всегда при несомненном диагнозе ПНП имеются все указанные признаки.

Прежде всего, гистологическая картина не всегда однообразна. Более того, типичные признаки нередко обнаруживаются лишь при повторной биопсии различных участков кожи [26]. В некоторых случаях в сыворотке отсутствуют антитела к десмоглеину и другим белкам, обычно обнаруживаемым при ПНП [29]. Так, были описаны несомненные случаи ПНП, при которых не были обнаружены антитела к десмоглеину [30]. Подобные наблюдения стали причиной того, что уже вскоре после первого описания ПНП диагностические критерии заболевания были пересмотрены С. Camisa и Т. Helm. Они разделили известные симптомы ПНП на 2 категории, выделив по значимости большие и малые диагностические признаки. Большие признаки включают полиморфные поражения кожи и слизистых оболочек, наличие сопутствующего онкологического заболевания и обнаружение специфических антител в сыворотке; малые — обнаружение акантолиза при гистологическом исследовании, выявление отложений IgG с или без комплемента на базальной мембране кератоцитов и обнаружение антител к кожным белкам в сыворотке. Авторы пересмотренных диагностических критериев считают, что для диагноза ПНП достаточно наличия трех больших признаков или двух больших и двух малых [29].

В нашем наблюдении у больного присутствовали 2 больших диагностических признака — полиморфные поражения кожи (пятна, пузыри) и слизистых оболочек (эрозии, язвы) у больного с ХЛЛ и 2 малых — акантолиз и отложения IgG и комплемента в межклеточных пространствах эпидермиса. Следует подчеркнуть, что у нашего больного была настолько яркая клиническая картина заболевания с отмечаемой при этом заболевании всеми авторами очередностью появления поражения слизистых и кожи, что сомнений в диагнозе не было еще до получения результатов гистологического и иммунологического исследования. Y. Kaplan и соавт. [21] указывают, что у 45% больных, подробные данные о которых опубликованы, первым признаком развивающейся ПНП было появление изолированного язвенного стоматита, как это имело место и у нашего больного. Характерным для ПНП является прогрессирование стоматита с распространением на губы, язычок и глотку, несмотря на местное лечение, что также наблюдалось у нашего больного. При ПНП типичным является наличие только поражения губ и слизистой оболочки ротовой полости в течение месяцев и лишь затем появление изменений кожи. Этот признак также присутствовал у нашего больного. Развитие конъюнктивита вслед за стоматитом — также типичный признак ПНП. К сожалению, в нашем наблюдении не было исследовано наличие антител к белкам кожи в сыворотке крови, однако вся клиническая картина и динамика процесса, а также имеющиеся иммуногистологические данные не оставляют сомнений в его природе.

Возможно, при более активном лечении основного заболевания кожные поражения исчезли бы раньше. Мы, однако, опасались назначения более активных схем терапии, например схемы RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан), поскольку имеется наблюдение, в котором ПНП развилась после лечения больного ХЛЛ флударабином [23].

Как известно, кожные изменения при ХЛЛ редки. Наиболее часто встречаются герпетические поражения (*herpes zoster*) и длительно существующие папулезные образования после укусов комаров или пчел, которые иногда изъязвляются в результате присоединения инфекции. Описаны также специфические поражения кожи, представляющие собой инфильтраты из мономорфных CD19+CD5+ В-лимфоцитов [31]. Все эти поражения, однако, не имеют сходства с вялыми пузырями различных размеров с мутноватым содержимым без признаков воспаления окружающей кожи, которые характерны для ПНП и которые наблюдались у нашего больного. Наконец, улучшение и постепенное исчезновение признаков поражения кожи и слизистых под влиянием иммуносупрессивной и цитостатической терапии характерны для ПНП.

Следует подчеркнуть, что ПНП является редким заболеванием. Очевидно, в связи с этим в большинстве руководств о нем или не упоминается, или упоминается вскользь. Лишь в одном руководстве, посвященном ХЛЛ, мы нашли прекрасное описание клинической картины ПНП, сделанное Т. Hamblin [32], что и помогло нам в постановке диагноза у нашего пациента.

В большинстве описанных случаев ПНП оказывалась фатальным заболеванием, и больные погибали в течение нескольких месяцев — года, как правило, от прогрессирующей легочной недостаточности или от присоединения инфекционных осложнений в связи с длительной иммуносупрессивной терапией. Лишь

в последние годы появились обнадеживающие результаты при использовании МКА. Поскольку ПНП — это проявление иммунной реакции организма на опухоль, применение антител, особенно анти-CD52, представляется наиболее перспективным в лечении этого редкого, но тяжелого и опасного осложнения.

## Л и т е р а т у р а

- 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;393:1729—35.
- Korman N.J., Eyre R.W., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R. Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 1989;321:631—5.
- Ruhrberg Ch., Hajibagheri M.A.N., Parry D.A.D., Watt F.M. Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakin family and forms complexes with envoplakin. *J Cell Biology* 1997;139:1835—49.
- Ашмарин Ю.Я., Буров Г.П., Жгун А.А. О сочетании вульгарной пузырчатки и рака желудка. *Клин мед* 1959;(4):142—4.
- 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—32.*
- Mahoney M.G., Aho S., Uitto J., Stanley J. The Members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 1998;111:308—13.
- Amagai M., Nishikawa T., Nousari H.C. et al. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantolysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998;102:775—8.
- Reich K., Brinck U., Letschart M. et al. Graft-versus host disease —like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;141:739—46.
- Vu Thuong N., Assane N., Bassler K. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanism of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193—206.
- Kim S.C., Kwon Y.D., Lee Y.J. et al. CDNA cloning of the 210 paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 1997;109:365—9.
- Mahler V., Antoni C., Anhalt G.J. et al. Graft-versus-host-like mucocutaneous eruptions with serological features of paraneoplastic pemphigus and systemic lupus erythematosus in a patient with non-hodgkin lymphoma. *Dermatology* 1998;197:78—83.
- Nousari H.C., Deterling R., Wojtczak H. et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406—10.
- Wolff H., Kunte C., Messer G. et al. Paraneoplastic pemphigus with fetal pulmonary involvement in a woman with a mesenteric castlemans tumor. *Br J Dermatol* 1999;140:313—6.
- Chin A.C., Stich D., White F.V. et al. Paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with a mediastinal mass: a rare case of castlemans disease with respiratory failure requiring lung transplantation. *J Pediatric Surgery* 2001;36:1—5.
- Потекаев Н.С., Теллюк Н.П., Ястребова Р.И. и др. Паранеопластическая пузырчатка в послеоперационном периоде. *Росс журн кожн венерич бол* 2003;(2):23—5.
- Шеклаков Н.Д. Одновременное поражение пищевода пузырчаткой и раковой опухолью. *Сов мед* 1966;(3):122—6.
- Теллюк Н.П. Истинная пузырчатка и буллезный пемфигоид как паранеопластические процессы. *Альманах клинической медицины. Т. IX. Пролиферативные заболевания кожи. М.; 2006. с. 134—7.*
- Krumic A.L., Kokai D., Basetic B. et al. Retroperitoneal round-cell liposarcoma associated with paraneoplastic pemphigus presenting as lichen planus pemphigoides-like eruption. *Int J Dermatol* 1997;36:526—9.
- Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumors and drugs. *Br J Dermatol* 2001;144:1101—4.
- Nikolskaia O.V., Nousari C.H., Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus in association with castlemans disease. *Br J Dermatol* 2003;149:1143—51.
- Kaplan Y., Hodak E., Ackerman L. et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestation. *Oral Oncol* 2004;40:553—62.
- Healy C.M., Thornhill M.H. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24:46—8.
- Goopu C., Littlewood T.J., Frith P. et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol* 2001;144:1255—61.
- Valsecchi R., Resengheti A., Cainelli A. Bullous and erosive stomatitis induced by nimesulide. *Dermatology* 1992;185:74—5.
- Kirsner R.S., Anhalt G.J., Kerdel F.A. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995;132:474—8.
- Bronnmann M., von Felbert V., Streit M. et al. Progressive respiratory failure in paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatology* 2004;208:251—4.
- Berradori L., Lombardi T., Samson J. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to cd20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:269—72.
- Hohwy T., Bang K., Steimche T. et al. Alemtuzumab-induced remission of both severe paraneoplastic pemphigus and leukemic bone marrow infiltration in a case of treatment-resistant b-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73:206—9.
- Camisa C., Helm T.N. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883—6.
- Yuaoki M., Kodera M., Fujimoto A. et al. Paraneoplastic pemphigus without antidesmoglein 3 or antidesmoglein 1 autoantibodies. *Br J Dermatol* 2001;144:610—3.
- Cerroni L., Zenahlik P., Hofler G. et al. Specific cutaneous infiltrates of b-cell chronic lymphocytic leukemia. a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surgical Pathol* 1996;20:1000—10.
- Hamblin T. Autoimmune disease and its management in chronic lymphocytic leukemia. In: *Chronic lymphoid leukemias*. B.D. Cheson (ed). N.Y, Marsel Dekker; 2001. p. 435—58.