

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.007>



Лукьянов А.М.¹ ✉, Страпко Е.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический центр дерматовенерологии, Минск, Беларусь

Pemphigus vulgaris: современные терапевтические опции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.06.2022

Принята: 27.06.2022

Контакты: alexlukyanau@gmail.com

Резюме

Вульгарная пузырчатка (*Pemphigus vulgaris* (PV)) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием аутоантител IgG против десмоглеина-1 (Dsg-1) и десмоглеина-3 (Dsg-3) в многослойном плоском эпителии. Dsg-1 и Dsg-3 являются важными компонентами десмосом, которые представляют собой своеобразные «заклепки», удерживающие кератиноциты между собой. Когда механизм десмосомального крепления нарушается, кератиноциты отделяются друг от друга (акантолиз), что клинически проявляется появлением вялых, стремящихся к быстрому вскрытию с обнажением эрозий везикул, пузырей и булл.

Первичная диагностика часто бывает отложенной. В среднем пяти врачам требуется 10 месяцев, чтобы поставить диагноз PV [2, 3]. Начальные проявления при PV обычно локализуются на слизистых оболочках (чаще полости рта) без вовлечения в процесс кожи других областей. На этом этапе пациенты с жалобами на эрозии слизистых, как правило, обращаются к стоматологам, челюстно-лицевым хирургам, лор-врачам, гинекологам, урологам, которые ввиду редкости данной нозологии имеют низкую настороженность к аутоиммунным буллезным дерматозам. Без лечения процесс имеет прогредиентное течение и характеризуется высокими показателями смертности [1]. В большинстве стран мира препаратами выбора в лечении PV являются системные кортикостероиды (СКС) и иммунодепрессанты, широкое использование которых обусловлено относительно низкой стоимостью и широкой доступностью. Побочные эффекты СКС связаны с кумулятивной дозой и продолжительностью терапии. Иммунодепрессанты используются в качестве адъювантов и способны обеспечивать некоторый стероидсберегающий эффект, а также снижение необходимой кумулятивной дозы СКС.

В последнее время активно изучаются и предлагаются новые биологические методы лечения PV, которые обладают неоспоримым преимуществом перед СКС и иммунодепрессантами и способны обеспечивать полную ремиссию заболевания уже через 6 месяцев после старта терапии и последующий контроль над ним.

Мы приводим первый в Беларуси успешный опыт использования ритуксимаба в лечении первично диагностированной вульгарной пузырчатки тяжелой степени течения.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, ритуксимаб, системные кортикостероиды, иммунодепрессанты

Lukyanau A.¹ ✉, Strapko E.²

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Center of Dermatovenereology, Minsk, Belarus

Pemphigus Vulgaris: Current Therapeutical Approaches

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune disease mediated by circulating autoantibodies IgG directed against to the desmosomal proteins (desmoglein-1 (Dsg-1) and desmoglein-3 (Dsg-3). Desmoglein-1 and desmoglein-3 are transmembrane glycoprotein components of desmosomes in epithelial cells, they work like "anchors" holding keratinocyte cells together. When autoantibodies attack desmogleins, the cells become separated from each other and the epidermis becomes detached, a phenomenon called acantholysis. This causes blisters that slough off and turn into sores.

Initial diagnosis is often delayed. On average, it takes up to 10 months to diagnose PV (type 2 or 3). PV often begins with mucosal erosions (mostly of oral cavity) without any skin lesions. So patients turn to ENT doctors, dentists, gynecologists, urologists, who, due in part to the rarity of this disease, have a low alertness to autoimmune bullous diseases. Untreated, pemphigus vulgaris is often fatal with a high mortality rate.

In most countries of the world, the treatment of choice is systemic corticosteroids (CS) and immunosuppressants, which are widely used due to their relatively low cost and wide availability. Side effects of CS are related to the cumulative dose and duration of therapy. With the initiation of a CS it is common practice to also start an adjuvant therapy with immunosuppressants as steroid-sparing agents.

Recently, new methods of treatment (monoclonal antibodies) for PV have been actively studied and proposed, which have an undeniable advantage over CS and immunosuppressants and are able to provide complete remission of the disease as early as 6 months after the start of therapy and subsequent control over it.

We present the first successful experience in Belarus of using Rituximab in the treatment of initially diagnosed severe form of pemphigus vulgaris.

Keywords: pemphigus vulgaris, rituximab, corticosteroids, immunosuppressants

Pemphigus vulgaris (PV) – наиболее распространенный клинический вариант пузырчатки (гетерогенная группа редких хронических аутоиммунных буллезных дерматозов), частота регистрации которой варьирует в значительных пределах – от 0,5

до 50 случаев на 1 000 000 населения и зависит от географии и этнической принадлежности индивидуума. Обычно первые клинические проявления приходятся на 5-6-7 декады жизни; но есть случаи и более раннего начала болезни [4–6]. Старт клиники обычно связан с формированием вялых, легко вскрывающихся даже от сглатывания слюны пузырных элементов на слизистой оболочке полости рта (до 75–85% случаев); у 15–25% пациентов дебют заболевания связан с поражением слизистых других локализаций или развитием кожной симптоматики. Такая тропность к слизистым оболочкам на начальных этапах может сильно осложнять своевременную постановку правильного диагноза. Обычно пациент попадает к врачу-дерматологу через несколько (3–10) месяцев после формирования первых признаков заболевания, когда процесс стремится к распространению и появляются новые эфлоресценции на коже.

PV относится к потенциально опасным для жизни человека нозологиям и без лечения неизбежно приводит к обезвоживанию, недостаточному питанию / потере веса и вторичным инфекциям [4, 5]. Наиболее частой причиной смерти среди таких пациентов является септицемия, которая рассматривается как вторичная и часто обусловлена кожными штаммами *Staphylococcus aureus* [7].

Развитие клиники PV связано в первую очередь с продукцией аутоантител иммуноглобулинов класса G (IgG), направленных против десмоглеинов (кадгериноподобных молекул адгезии), присутствующих на эпидермальных кератиноцитах, что приводит к надбазальной потере связей между эпидермальными клетками (акантолиз) с последующим формированием внутриэпидермальных пузырей [4–6]. Согласно теории компенсации десмоглеина слизисто-доминантный вариант PV исключительно или преимущественно обусловлен антителами к десмоглеину-3 (Dsg-3), тогда как кожно-слизистый вариант включает антитела как к Dsg-3, так и к десмоглеину-1 (Dsg-1) [4–6]. Вместе с тем у пациентов с PV выявлены и другие многочисленные дополнительные (недесмоглеиновые) аутоантитела, которые потенциально могут играть патогенетическую роль в развитии клиники заболевания [8, 9].

Диагностика пузырных дерматозов базируется на четырех критериях:

1. Оценка клинической картины заболевания.
2. Проведение гистологического исследования.
3. Постановка реакции прямой иммунофлуоресценции (DIF – direct immunofluorescence) с интактной кожей или при проведении биопсии слизистых.
4. Серологическая диагностика аутоантител к поверхности эпителиальных клеток с помощью непрямо́й иммунофлуоресценции (IIF – indirect immunofluorescence) и/или твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA/EIA Dsg-1 и Dsg-3) [33].

Проведение гистологического исследования и постановка реакции прямой иммунофлуоресценции (DIF) с биоптатом кожи считается «золотым стандартом» диагностики PV. Неправильное взятие биологического материала (неправильная техника биопсии, отсутствие клинически сохранных пузырей, отрыв эпидермиса во время проведения манипуляции или переноса препарата) может влиять на получение достоверного результата. Для обеспечения адекватной гистологической диагностики PV оптимальным является взятие краевого участка свежего (появившегося в последние 24 часа) неповрежденного пузыря (инцизия крупного элемента) или иссечение целого пузыря (экцизия мелкого элемента) (рис. 1).

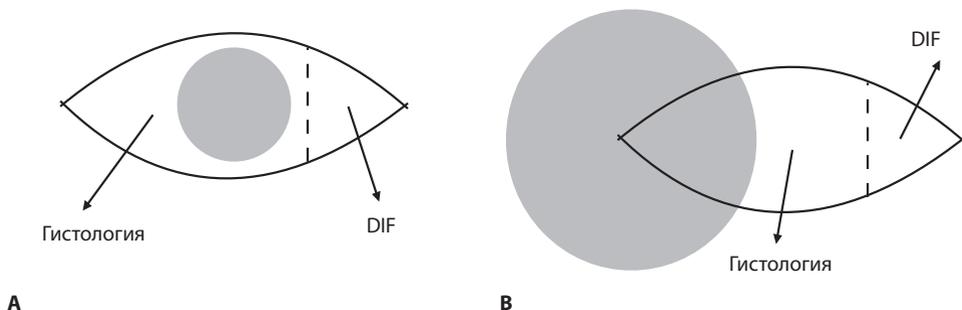


Рис. 1. Техника взятия биопсии для последующей гистологии и проведения DIF при подозрении на аутоиммунные буллезные дерматозы, адаптировано с изменениями из [26, 27]

Примечания: DIF – direct immunofluorescence (прямая иммунофлуоресценция); А – полулунная эксцизионная биопсия небольшого пузырька; В – полулунная инцизионная биопсия большого пузырьного элемента.

Эллиптическая инцизионная биопсия (полулунные разрезы) предпочтительнее панч-биопсии, т. к. круглая форма биоптата затрудняет для патологоанатома ориентацию образца и обеспечение перпендикулярной вырезки края пузыря. Край образца определяется как место, где, вероятно, будет продемонстрирован уровень отслойки, поэтому ткань, взятая со дна эрозии, абсолютно бесполезна для исследования. При отсутствии пузырей допустимо взятие краевого участка эрозии с захватом видимо здоровой кожи. Биоптат помещают в 4%-ный раствор формальдегида и транспортируют в лабораторию.

Для постановки DIF требуется неповрежденная кожа вокруг очага поражения (до 1,0 см от края элемента). Если высыпания располагаются исключительно на слизистой оболочке рта и быстрый доступ к профильным специалистам по взятию интраоральной биопсии затруднен, может быть применена панч-биопсия (4 мм в Ø) области щеки для постановки DIF, взятой с противоположной стороны щеки. Биоптат помещают в криобирку для транспортировки в баллоне с жидким азотом или в физиологическом растворе (доставка <36 ч) или в фиксаторе Мишеля для DIF-анализа. Было показано, что чувствительность DIF при PV на неповрежденной слизистой оболочке щеки составляет 100% [26, 27]. Достаточный лабораторный опыт специалиста максимизирует вероятность получения истинного положительного результата DIF.

Варианты:

- антитела к Dsg-1 имеют пациенты с PV только с кожными проявлениями и пациенты с листовидной пузырчаткой (*Pemphigus foliaceus*);
- антитела к Dsg-3 имеют пациенты с PV с преобладанием проявлений заболевания на слизистых оболочках, иногда + незначительные кожные проявления;
- антитела к Dsg-3 и Dsg-1 имеют пациенты с PV, как правило, с поражением как кожи, так и слизистых оболочек; пациенты с высокими титрами антител к обоим антигенам имеют наиболее тяжелое течение заболевания;
- у некоторых пациентов с PV наблюдается минимальное поражение слизистой оболочки или его отсутствие, эти пациенты, как правило, имеют антитела к обоим антигенам с относительно низкими титрами к Dsg3.

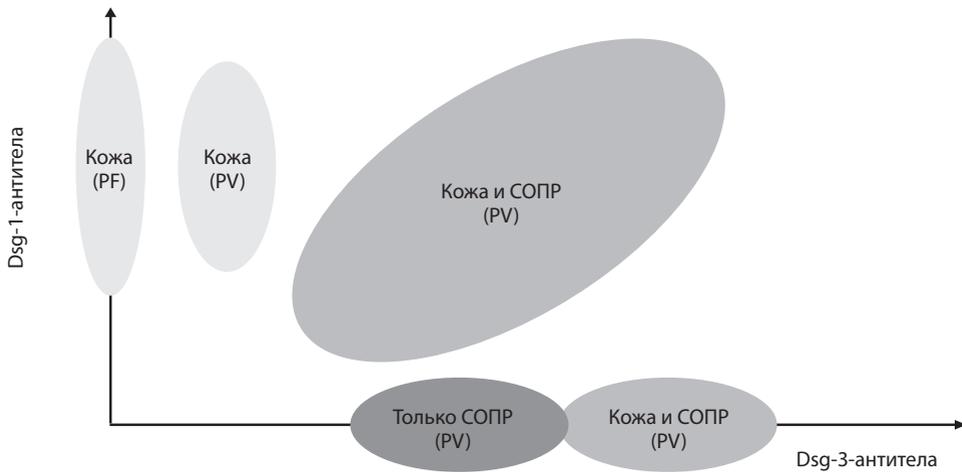


Рис. 2. Pemphigus-фенотип в соответствии с уровнями антител к Dsg-1 и Dsg-3, адаптировано с изменениями из [11, 27]

Примечания:

PV – Pemphigus vulgaris (вульгарная пузырчатка);
 PF – Pemphigus foliaceus (листовидная пузырчатка);
 СОПР – слизистая оболочка полости рта;
 Dsg-1, Dsg-3 – десмоглеины 1 и 3.

Гистология выявляет акантолиз с образованием супрабазальных пузырей (PV) или субкорнеальных пузырей при PF (*Pemphigus foliaceus*). При PF гистология зачастую малоспецифична, потому что поверхностное образование пузырей с отслойкой очень тонкой покрывки последнего делают оставшийся эпидермис выглядящим относительно нормально. При PV, если покрывка пузыря отсутствует, базальные кератиноциты могут отделяться друг от друга латерально, напоминая «ряд надгробий», что является важным диагностическим ключом, хотя и непостоянным. DIF выявляет межклеточное отложение IgG/C3 в эпидермисе, а картина флуоресценции напоминает забор из проволочной сетки или соты.

Реакции непрямой иммунофлуоресценции (IIF – indirect immunofluorescence) и иммуноферментного анализа (ELISA/EIA) для антител Dsg-1 и Dsg-3 дополняют DIF. Если есть технические проблемы, которые могут приводить к ложноотрицательному результату DIF, например, отсутствие эпидермиса или невозможность взятия биопсии у пациента, IIF или ELISA/EIA следует рассматривать как критерии постановки окончательного диагноза. ELISA дает информацию о целевом антигене и, следовательно, может отличить PV от PF [27]. Иммунофенотипы PV и PF в соответствии с уровнями антител к Dsg-1 и Dsg-3 представлены на рис. 2.

Для определения степени тяжести течения PV предложены адаптированные индексы, наиболее подходящим из которых, на наш взгляд, является PDAI (*Pemphigus Diseases Area Index*). Классификация степеней тяжести PV представлена в табл. 1.

Таблица 1**Классификация степеней тяжести течения PV, адаптировано с изменениями из [31, 32, 37]**

Локализованная форма PV	<ul style="list-style-type: none"> – ≤ 1 см² площади СОПР вовлечено в патологический процесс – ≤ 1 см² площади кожного покрова вовлечено в патологический процесс – болевой синдром отсутствует, качество жизни не страдает
Легкая форма PV	<ul style="list-style-type: none"> – PDAI ≤ 15
Среднетяжелая и тяжелая формы PV	<ul style="list-style-type: none"> – PDAI ≥ 15 – тяжелый болевой синдром, выраженное снижение параметров качества жизни

Системные кортикостероиды (СКС) – традиционные базовые препараты для лечения PV. Обычно они позволяют добиться стабилизации патологического процесса в течение нескольких недель; после этого их стартовую дозу постепенно снижают в течение нескольких месяцев или лет до индивидуальной минимальной, необходимой для поддержания контроля над заболеванием. Конечная цель терапии СКС состоит в полном прекращении лечения для максимального снижения рисков побочных эффектов от стероидов [4, 10, 12, 13, 29]. Обычно с СКС в качестве адъювантной терапии используют иммунодепрессанты (азатиоприн, микофенолата мофетил – общепринятый стандарт, хотя и не имеющий специального одобрения для лечения PV в европейских странах). В схему лечения их вводят в первую очередь с целью снижения поддерживающих доз, а значит и кумулятивного эффекта СКС [4, 10, 12, 29]. Несмотря на то, что общий прогноз с внедрением в клиническую практику СКС и иммунодепрессантов для PV заметно улучшился, смертность остается относительно высокой, причем большинство смертей связано с осложнениями, связанными с лечением, а не с болезнью как таковой или ее последствиями [6, 10]. Основные побочные эффекты кортикостероидной терапии приведены в табл. 2 [25].

Таблица 2**Основные побочные эффекты длительной терапии СКС**

Психологические и психиатрические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> – относятся к ранним эффектам; – могут быть интенсивными, инвалидизирующими или малозаметными; – клинически психологические эффекты проявляются повышенной раздражительностью, агрессией, повышенным аппетитом; – клинически психиатрические эффекты проявляются стероидным психозом, стероидным неврозом
Синдром Кушинга	<ul style="list-style-type: none"> – дозозависимые варианты могут наблюдаться уже в первый месяц терапии СКС; – в некоторых случаях кумулятивная доза, при которой развивается кушингоид, может стартовать со 150 мг при суточной дозе 10 мг по преднизолону; – клинически проявляется перераспределением жира по фартучному типу, лунообразным лицом, набором веса, экхимозами, «пергаментной кожей», атрофией кожи и стриями
Инфекционные осложнения	<ul style="list-style-type: none"> – иммуносупрессивные эффекты, приводящие к инфекционным осложнениям, могут наблюдаться у пациентов с суточной дозой 20 мг уже через 2 недели после старта терапии (кумулятивная доза 700 мг); – относятся к самым опасным видам осложнений от терапии СКС; – пациенты, принимающие СКС, подвержены высокому риску развития бактериальных, грибковых, вирусных инфекций; – особые группы пациентов: гепатит В, С; ВИЧ-инфекция

Окончание таблицы 2

<p>Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – ятрогенная надпочечниковая недостаточность при длительном использовании КСК – часто встречаемое явление; – подавление ГГНО может произойти уже через 4 недели после старта терапии КСК; – надпочечниковая недостаточность – угрожаемое для жизни состояние; – полное восстановление функции надпочечников может занять до одного года; – остаточные явления нарушения регуляции ГГНО после отмены КСК могут наблюдаться в течение 3 лет; – к проверочным тестам относят утренний уровень кортизола, тест стимуляции АКТГ
<p>Миопатия</p>	<ul style="list-style-type: none"> – механизм миопатии, вероятно, связан со снижением синтеза белка и усилением его распада; – для развития миопатии может потребоваться от нескольких недель до нескольких месяцев при средней дозе по преднизолону 40 мг/сут; – высокие дозы >40–60 мг/сут могут вызвать миопатию уже через 2 недели (кумулятивная доза >560 мг); – тяжелые случаи миопатии поражают от 2,4 до 21% пациентов; – клинически проявляется снижением показателей мышечной силы вплоть до развития иммобилизации с последующими высокими рисками тромбозов и сепсиса
<p>Переломы</p>	<ul style="list-style-type: none"> – остеопороз возникает у 30–50% пациентов при длительном лечении КСК с быстрым снижением плотности костной ткани в первые три месяца лечения; – группой самого высокого риска являются женщины европеоидной расы в постменопаузе, у которых может быть снижена плотность костной ткани до начала терапии КСК; – клинически встречаются переломы позвонков и невертебральные (перелом бедра, предплечья, шейки бедренной кости) переломы
<p>Артериальная гипертензия</p>	<ul style="list-style-type: none"> – КСК ассоциируются с артериальной гипертензией, которая повышает риски ИБС, цереброваскулярных катастроф и инфаркта миокарда; – риски развития сердечной недостаточности и ИБС дозозависимы; – группы повышенного риска по артериальной гипертензии: пожилые люди, лица с заболеваниями почек или сердца, лица с артериальной гипертензией в анамнезе
<p>Гипергликемия</p>	<ul style="list-style-type: none"> – риски развития гипергликемии дозозависимы; – обычно сахарный диабет не возникает на терапии низкими дозами КСК; – необходимо оценивать исходные риски в отношении интолерантности к глюкозе и резистентности к инсулину до начала терапии КСК
<p>Катаракта</p>	<ul style="list-style-type: none"> – определить минимальную безопасную дозу КСК, при которой не возникнет катаракта, невозможно; – порог дозы для развития катаракты низкий; – катаракта может развиваться на суточной дозе 5 мг по преднизолону уже в течение первых 6 месяцев приема КСК
<p>Гиперлипидемия</p>	<ul style="list-style-type: none"> – относится к спорным побочным эффектам терапии КСК из-за разнонаправленных результатов исследований; – следует оценивать исходный уровень липидов и выявлять признаки гиперлипидемии до начала терапии КСК
<p>Аномальные маточные кровотечения</p>	<ul style="list-style-type: none"> – редкий побочный эффект терапии КСК; – механизм развития связан с подавлением гормонов гипофиза, стимулирующих менструацию, или может быть побочным эффектом надпочечниковой недостаточности, вызванной КСК, что приводит к снижению высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона

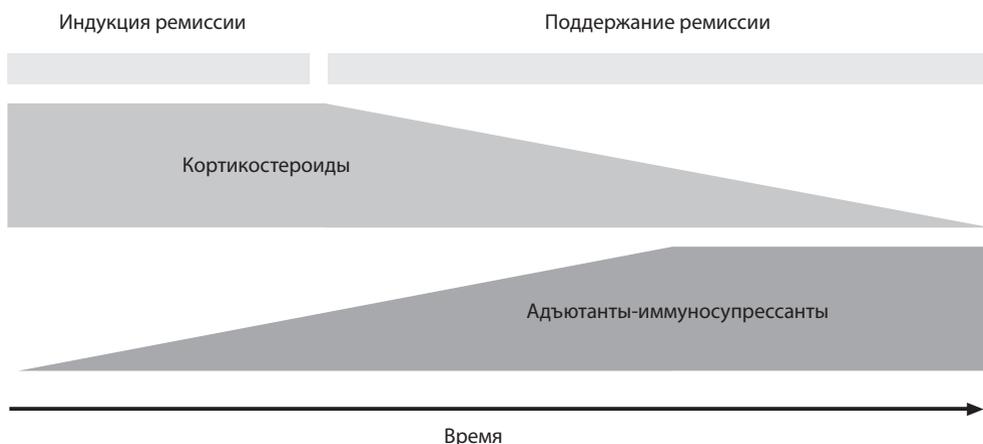


Рис. 3. Виды лечения в зависимости от терапевтической фазы PV

Традиционно в терапии PV выделяют две основные фазы: индукция ремиссии и поддержание ремиссии. Индукция ремиссии включает в себя достижение контроля над заболеванием (точка терапии, в которой новые поражения не возникают и эпителизируются существующие) и консолидацию (период с момента, когда болезнь находится под контролем, до момента, когда новые поражения не формируются в течение как минимум 2 недель и происходит видимое заживление >80% существующих поражений) [28]. Поддержание ремиссии – это поддержка пациента без признаков заболевания после проведения индукции. Стадийный подход с выделением вышеописанных периодов полезен для адаптации пациента к лечению (рис. 3) [27].

Подходы к лечению по версии BAD (British Association of Dermatologists) изложены в табл. 3.

СКС (обычно пероральный преднизолон) – препараты первой линии в терапии PV. Несмотря на то, что доказательной базы для выбора точной дозы недостаточно, обычно рекомендуют начинать с 1–1,5 мг/кг/день при среднетяжелом и тяжелом течении PV, тогда как 0,5–1 мг/кг/день – приемлемый стандарт для более легкого течения заболевания [29, 32]. Если не удастся контролировать образование новых пузырей на первоначальной дозе, она может быть увеличена на 50–100% каждые 5–7 дней. Снижение дозы стероидов, как правило, начинают в конце периода консолидации, когда наступает заживление эрозий [28]. Доказательная база темпа редукции суточной дозы преднизолона слабая, а графики ее снижения широко варьируют в разных публикациях. Рекомендации BAD (2017) предлагают снижать дозу преднизолона на 5–10 мг каждые 2 недели до достижения 20 мг/сут, затем на 2,5 мг каждые 2–4 недели до 10 мг/сут, затем с шагом в 1 мг.

В качестве альтернативы ежедневному пероральному приему СКС может быть рекомендована внутривенная пульс-терапия (например, дексаметазон 100 мг/сут или преднизолон 500–1000 мг/сут) в течение трех дней подряд сначала с интервалом 3–4 недели, потом каждые 6–8 недель [32].

Таблица 3
Лечение PV (версия VAD), адаптировано с изменениями из [27]

Линии терапии	Пояснения
Первая линия	Кортикостероиды (СКС): <ul style="list-style-type: none">– пероральный преднизолон – 1 мг/кг/сут (или эквивалент) в большинстве случаев; при легком течении PV – 0,5–1 мг/кг/сут;– увеличение на 50–100% каждые 5–7 суток, если образование пузырей продолжается (трактуется как «неэффективность терапии», пояснения в тексте)¹;– рассмотреть вариант пульс-терапии (внутривенное введение СКС), если требуется >1 мг/кг/сут перорального преднизолона или в качестве начального лечения при тяжелом течении заболевания с последующим пероральным приемом 1 мг/кг/сут преднизолона;– снижать дозу (до 10 мг/сут или ниже) после достижения и поддержания ремиссии при отсутствии новых пузырей и эпителизации большинства эрозий (кожи и слизистых оболочек). Комбинация СКС с адьювантным иммуносупрессантом: <ul style="list-style-type: none">– азатиоприн 2–3 мг/кг/сут (при нормальном тесте тиопурин метилтрансферазы);– микофенолата мофетил 2–3 г/сут;– ритуксимаб² (протокол лечения ревматоидного артрита, 1 г × 2 инфузии с интервалом в 2 недели)
Вторая линия	Рассмотреть возможность перехода на альтернативный кортикостероид-сберегающий препарат при неэффективности лечения адьювантным препаратом первой линии ¹ (азатиоприн, микофенолата мофетил или ритуксимаб) или микофеноловой кислотой 720–1080 мг два раза в сутки, если есть побочные симптомы со стороны ЖКТ, вызванные микофенолатом мофетила
Третья линия	Рассмотреть возможность выбора дополнительных вариантов лечения на основе оценки индивидуальных потребностей пациента. Варианты включают: <ul style="list-style-type: none">– циклофосфамид;– иммуноабсорбцию;– внутривенный иммуноглобулин (IVIg);– метотрексат;– плазмаферез

Примечания:

¹ «Неэффективность терапии» определяется как возникновение новых пузырных элементов или отсутствие эпителизации уже имеющихся на фоне 3-недельного приема преднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут или его эквивалента или любого из следующих препаратов в течение 12 недель: азатиоприн 2,5 мг/кг/сут (при условии нормального теста на тиопурин метилтрансферазу); микофенолата мофетил 1,5 г 2 раза в сутки; циклофосфамид 2 мг/кг/сут; метотрексат 20 мг/нед.

² В настоящее время ритуксимаб одобрен NHS (National Health Service, England) в качестве препарата третьей линии для лечения пузырчатки.

СКС обладают быстрым действием и традиционно предпочтительнее для установления контроля над заболеванием и индукции ремиссии по сравнению с стероид-сберегающими препаратами, такими как азатиоприн и микофенолата мофетил, которые имеют более медленное начало действия. Тем не менее стероид-сберегающие препараты играют важную роль в поддержании ремиссии, когда долгосрочные эффекты СКС становятся опасными. Стероид-сберегающие препараты можно назначать в сочетании с СКС и с самого начала, если скрининговые тесты крови не имеют отклонений (например, тест тиопурин метилтрансферазы для азатиоприна) [27]. Следует постоянно контролировать новые высыпания как на коже, так и на слизистых оболочках. Если процесс продолжает быть активным, дальнейшее снижение дозы может привести к рецидиву. Использование шкалы оценки тяжести заболевания на

слизистой полости рта (ODSS – oral disease severity score sheet) обеспечивает системный подход к обследованию полости рта [30].

Лекарственные средства второй линии назначаются в том случае, если установлена неэффективность предшествующего лечения, которая определяется как отсутствие контроля над заболеванием после 12 недель лечения азатиоприном в дозе 2,5 мг/кг/сут, или микофенолатом мофетила в дозе 1,5–2 г 2 раза/сут, или циклофосфамидом в дозе 2 мг/кг/сут, или метотрексатом 20 мг/нед вместе с СКК [29, 32].

В последнее время сильно трансформировалось понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний. Вслед за этим подходы к их лечению сместились в сторону более специфических иммуносупрессивных стратегий [21–24]. BAD (2017) рассматривает в настоящее время ритуксимаб в качестве терапии третьей линии, отмечая при этом, что таргетные методы лечения могут применяться на более ранних стадиях заболевания с постепенным их переходом в препараты первой линии, сводящие к минимуму побочные эффекты высоких доз СКК [27, 29].

S2K (2020) рекомендации допускают использование анти-CD20-антител (например, ритуксимаб 1 г по схеме 2 инъекции с интервалом между ними 14–21 сутки) в комбинации с преднизолоном (эквивалент) в дозе 1,0 мг/кг/сут или 1,0–1,5 мг/кг/сут в качестве индукционной терапии PV среднетяжелого и тяжелого течения. В особых случаях может быть рассмотрена схема комбинации анти-CD20-антител + до 1,0 мг/кг/сут преднизолона (эквивалент) в сочетании с азатиоприном (2,0–2,5 мг/кг/сут; при нормальных показателях тиопуринов метилтрансферазы) или микофенолатом мофетила (2 г/сут).

Ритуксимаб представляет собой химерное мышинное/человеческое моноклональное антитело (mAb), направленное против антигена CD20, обнаруженного на поверхности нормальных и злокачественных В-лимфоцитов [19, 20]. Первоначально разработанный и одобренный для лечения В-клеточных злокачественных новообразований (неходжкинская лимфома (НХЛ) и хронический лимфолейкоз) ритуксимаб впоследствии был изучен и рекомендован для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и PV [21–24]. Фармакологические свойства ритуксимаба приведены в табл. 4. В дерматологической практике успешное применение ритуксимаба началось с лечения паранеопластической пузырчатки (2001), вслед за этим появились первые протоколы терапии вульгарной и листовидной пузырчаток [34–36].

В проспективном рандомизированном открытом контролируемом многоцентровом исследовании RITUX 3 оценивали ритуксимаб в качестве препарата первой линии стероид-сберегающей адьювантной терапии при PV. В исследование III фазы было включено в общей сложности 90 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с впервые диагностированными, ранее не лечеными случаями PV и листовидной пузырчатки (PF) [16]. В протокол отобраны лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в соответствии с критериями Хармана. В конечном итоге рандомизировано две группы: 1-я – терапия ритуксимабом в сочетании с краткосрочным режимом лечения низкими дозами преднизолона (n=46); 2-я – длительная долгосрочная стандартная схема лечения преднизолоном (n=44); дозировку преднизолона постепенно снижали после достижения контроля над заболеванием.

Таблица 4

Фармакологические свойства ритуксимаба, адаптировано с изменениями из [14–18]

Механизм действия: <ul style="list-style-type: none">– химерное мышиное/человеческое моноклональное антитело IgG_κ, которое специфически связывается с CD20 (поверхностный антиген В-клеток, экспрессируемый только на пре-В- и зрелых В-лимфоцитах), вызывая селективное и быстрое, но временное истощение субпопуляции CD20+ В-клеток в крови;– разрушение В-клеток-мишеней может быть опосредовано различными механизмами, включая антителозависимую клеточную цитотоксичность, комплементзависимый лизис, индукцию апоптоза и антителозависимый фагоцитоз
Фармакодинамические свойства: <ul style="list-style-type: none">– в 24-месячном исследовании RITUX 3 индукционная терапия ритуксимабом позволила снизить долю CD19+ В-клеток крови (маркер CD20 + В-клеток) у пациентов с PV (n=16) с 8,9 до 0,2% (от общего количества лимфоцитов) через 1 месяц;– доля CD19+ В-клеток начала восстанавливаться с 6-го месяца и достигла 5,3% (от общего количества лимфоцитов) на 12-м месяце;– после введения поддерживающей дозы ритуксимаба на 12-м месяце уровень CD19+ В-клеток снова снижался до 0,8% (от общего количества лимфоцитов); далее он оставался на низком уровне (≤0,8%) в течение 24 месяцев после введения дополнительной поддерживающей дозы ритуксимаба на 18-м месяце [27, 28];– индукционная терапия ритуксимабом снижала титры антител к Dsg-1 и Dsg-3 в сыворотке у пациентов с PV (n=16) с 133 и 1066 U/ml до 9 и 103 U/ml соответственно через 3 месяца; после этого снижение титров анти-Dsg-1 и анти-Dsg-3 сохранялось (≤10 и ≤70 ЕД/мл соответственно) в течение 24 месяцев с поддерживающими дозами ритуксимаба через 12 и 18 месяцев;– индукционная терапия ритуксимабом снизила количество Dsg-1- и Dsg3-специфичных CD19+ В-клеток крови у пациентов с PV с 35 и 19 клеток на 10⁶ лимфоцитов соответственно до 0 и 0 клеток на 10⁶ лимфоцитов соответственно через 6 месяцев; количество В-клеток, специфичных для Dsg-1 и Dsg-3, восстановилось до 11 и 15 клеток на 10⁶ лимфоцитов соответственно на 12-м месяце, но снова снизилось до 2 и 2 клеток на 10⁶ лимфоцитов соответственно на 24-м месяце после введения поддерживающей дозы ритуксимаба в 12 и 18 месяцев
Фармакокинетика: <ul style="list-style-type: none">– фармакокинетика ритуксимаба у взрослых при PV еще не изучена; ожидается, что она будет аналогичной таковой у пациентов с РА;– фармакокинетика ритуксимаба у взрослых с ревматоидным артритом аналогична свойствам типичного нативного IgG и достаточно хорошо описывается двухкомпонентной линейной моделью;– типичный объем распределения 2980 мл (≈45 мл/кг); типичный клиренс 276 mL/d; период полувыведения (t^{1/2}) от 19,7 дня;– влияние почечной или печеночной недостаточности на фармакокинетику ритуксимаба формально не исследовалось
Лекарственные взаимодействия: <ul style="list-style-type: none">– официальных исследований лекарственных взаимодействий с ритуксимабом нет

Пациенты 1-й группы получали две в/в инфузии ритуксимаба (1,0 г) в дни 0 и 14 на фоне перорального приема преднизолонa (0,5 мг/кг/день со снижением дозы в течение 3 месяцев при среднетяжелом течении или 1 мг/кг/день со снижением дозы в течение 6 месяцев при тяжелом течении). Поддерживающие инфузии ритуксимаба (500 мг) выполнены через 12 и 18 месяцев после стартовой инфузии. Пациенты 2-й группы получали преднизолон per os в дозе 1 мг/кг/день с последующим снижением дозы в течение 12 месяцев в случае среднетяжелого течения и 1,5 мг/кг/день со снижением в течение 18 месяцев при тяжелом течении заболевания. Поскольку дозы преднизолонa и темпы их снижения различались между группами, исследование не было слепым [16].

При возникновении рецидива (определяемого как появление по крайней мере трех новых патологических очагов в месяц, которые не эпителизировались

спонтанно в течение 1 недели, или увеличение площади существующих очагов у пациента, достигшего контроля над заболеванием) пациенты 1-й группы дополнительно получали инфузию ритуксимаба (1,0 г), им также возобновляли терапию преднизолоном или увеличивали его суточную дозу. Последующие инфузии могли проводиться через ≥ 16 нед. после предыдущей, плановая поддерживающая инфузия не проводилась. Пациентам 2-й группы увеличивали суточную дозу преднизолона [14, 15].

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших полной ремиссии (определяемой как полная эпителизация и отсутствие новых участков поражений) без использования преднизолона в течение ≥ 2 мес. в конце 24-месячного периода лечения. После этого пациентов наблюдали еще 12 мес. (без лечения) для оценки частоты рецидивов через 36 мес. после начала лечения и через 18 мес. после последней плановой поддерживающей инфузии ритуксимаба [16]. Долгосрочное наблюдение за пациентами, первоначально рандомизированными в 1-ю группу (и за теми, кто получал препарат повторно в течение болезни), продолжалось в расширении до RITUX 3 (LTFURITUX 3; NCT03790293).

Большинство пациентов с PV (средний возраст – 53,3 года; мужчины – 43,2%; средний балл индекса PDAI (Pemphigus Disease Area Index; шкала 0–250) составил 40,1) имели тяжелое течение заболевания (89%). Средняя продолжительность существования поражений на слизистых и коже при PV – 127,4 дня. Исходные демографические и клинические характеристики заболевания в целом были сбалансированы между двумя группами, хотя доля пациентов мужского пола была ниже в 1-й группе (28,9% против 58,3%) [14].

Ритуксимаб в комбинации с краткосрочным использованием преднизолона значительно более эффективен, чем стандартная терапия преднизолоном у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением PV. Полную ремиссию в первичной конечной точке в 1-й группе наблюдали у 89,5% по сравнению с 27,8% респондентов 2-й группы (таблица) [14–16]. Результаты вторичной конечной точки (24-й месяц наблюдения) подтверждали данные первичной конечной точки. Таким образом, медиана продолжительности ремиссии у пациентов, достигших полной ремиссии в течение ≥ 2 мес. (24-й месяц наблюдения), была в 4 раза больше в 1-й группе по сравнению с пациентами 2-й группы. Доля хотя бы одного среднетяжелого/тяжелого рецидива в 24-месячный период наблюдения была снижена более чем в 2 раза у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы [14, 15].

Запланированное снижение дозы СКС отражалось в снижении средней суточной дозы преднизолона в ходе исследования в обеих группах лечения [14]. Средняя кумулятивная доза преднизолона, используемая в 1-й группе, была в 3,5 раза ниже, чем во 2-й [14, 15]. В качестве дополнительного доказательства стероид-сберегающего эффекта ритуксимаба – значительно ($p < 0,001$) большее количество пациентов в 1-й группе, чем во 2-й, достигли полного ответа при выключении преднизолона или получали только минимальную терапию преднизолоном в течение ≥ 2 мес. на 24-м месяце [14, 15].

Показатели качества жизни (DLQI, Skindex) в обеих группах были сопоставимы по улучшению к 3-му месяцу и сохранялись на таких уровнях до 24-го месяца наблюдения [15]. В течение 12-месячного периода наблюдения после завершения лечения у 2 пациентов в 1-й группе по сравнению с 11 пациентами 2-й развился рецидив.

Таблица 5
Эффективность внутривенного введения ритуксимаба при лечении впервые диагностированной PV средней и тяжелой степени (исследование RITUX 3) [14–16]

Режим терапии (n)	Полная ремиссия (% пациентов) ¹	Продолжительность ремиссии, среднее (дни) ²	Рецидив (% пациентов) ³	Кумулятивная доза преднизолола, среднее (мг)	Среднее отклонение от исходного уровня	
					DLQI ⁴	Skindex
ритуксимаб + СДП (38)	89,5***	498,5***	23,7*	5,800***	-7,9 ⁵	-40,5 ⁵
СДП (36)	27,8	125,0	50,0	20,520	-7,4	-37,5

Примечания:

СДП – стандартные дозы преднизолола;

DLQI – дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index) (0–30 шкала);

Skindex – дерматологический опросник Скиндекс (0–100 шкала);

* p=0,023, ** p=0,003, *** p<0,0001 vs СДП;

¹ по сравнению с первой контрольной точкой исследования;

² пациенты с полной ремиссией;

³ пациенты, имевшие ≥1 умеренному или тяжелому рецидиву;

⁴ изменение балла ≥4 считалось клинически значимым;

⁵ статистическое сравнение с группой СДП не проводилось.

Среди тех, кто достиг полной ремиссии в течение ≥2 мес. на 24-м месяце, 32 (94%) пациента из 34 1-й группы по сравнению с 6 (60%) пациентами из 10 2-й группы, которые оставались респондентами на 36-м месяце наблюдения (табл. 5) [15].

Как в европейских странах, так и в США рекомендуемая схема индукции ритуксимабом при лечении PV состоит из двух внутривенных инфузий по 1,0 г с интервалом в 2 недели в сочетании с постепенно снижающимся курсом СКС [19, 20]. В ЕС рекомендуемый поддерживающий режим состоит из внутривенных инфузий 0,5 г через 12 и 18 месяцев, а затем при необходимости каждые 6 месяцев, на основании клинической оценки [20]. В США внутривенные инфузии 0,5 г назначают через 12 месяцев и затем каждые 6 месяцев или на основании оценки клинической картины [19].

В случае рецидива пациенты могут получить внутривенную инфузию 1,0 г ритуксимаба, также следует рассмотреть вопрос о возобновлении или увеличении дозы СКС на основании оценки клинической картины. Последующие инфузии можно проводить через ≥16 нед. после предыдущей инфузии [19, 20].

Перед каждой инфузией ритуксимаба рекомендуется премедикация жаропонижающими и антигистаминными препаратами (например, парацетамолом и дифенгидраминол). Премедикация внутривенным введением 100 мг метилпреднизолона или эквивалента за 30 минут до каждой инфузии также рекомендуется для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций [19, 20]. Профилактика пневмоцистной пневмонии во время и после лечения ритуксимабом рекомендована как в странах ЕС, так и в США [19, 20].

В странах ЕС среди пациентов с PV ритуксимаб противопоказан лицам с активными тяжелыми инфекциями, тяжелым иммунодефицитом и тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или тяжелым неконтролируемым заболеванием сердца [20].

Далее приводим описание клинического случая успешного лечения вульгарной пузырчатки ритуксимабом.

Пациент Ш., 35 лет. Масса тела – 93 кг. Жалобы при первичном осмотре на наличие высыпаний на слизистых полости рта, коже скальпа, груди, живота, спины, аногенитальной области. Субъективно беспокоит чувство жжения, боли.

Anamnesis morbi: со слов пациента, первые проявления заболевания возникли на слизистой полости рта около 3 месяцев тому назад, после чего он обратился к врачу-стоматологу. Лечение слизистой местными препаратами не имело успеха. Процесс прогрессировал, появились новые высыпания на головке полового члена, в области лобка, затем на коже головы и туловища.

Anamnesis vitae: других жалоб нет. Хронических заболеваний, травм и операций в анамнезе нет. Семейный анамнез по кожным заболеваниям спокойный.

Общее состояние удовлетворительное.

Status localis: патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. На коже волосистой части головы (область темени, височные зоны) – множественные серозно-геморрагические корки, свежие пузырьные элементы с серозным содержимым размерами до 2–3 мм в диаметре, свежие эрозии. На коже груди, живота, спины, подмышечных и паховых складок, лобка, мошонки, головки полового члена множественные мелкие ярко-красные эрозии, серозные корки, единичные свежие серозные пузырьковые элементы. Краевой симптом Никольского положительный. На слизистой оболочке полости рта в процесс вовлечена практически вся передняя гингивальная поверхность верхней и нижней челюстей (сосочки, пришеечная часть), подъязычная складка, буккальные премолярные и молярные зоны. Основной элемент – рыхлые эрозии, местами с сохраненными участками покрывок пузырей.

Индекс PDAI=99 (0–263: 0–15 – легкое течение; 15–45 – среднетяжелое течение; >45 – тяжелое течение) [37].

Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Обследования: значимых изменений в ОАК, ОАМ, биохимическом анализе крови на момент первичного осмотра не наблюдалось.

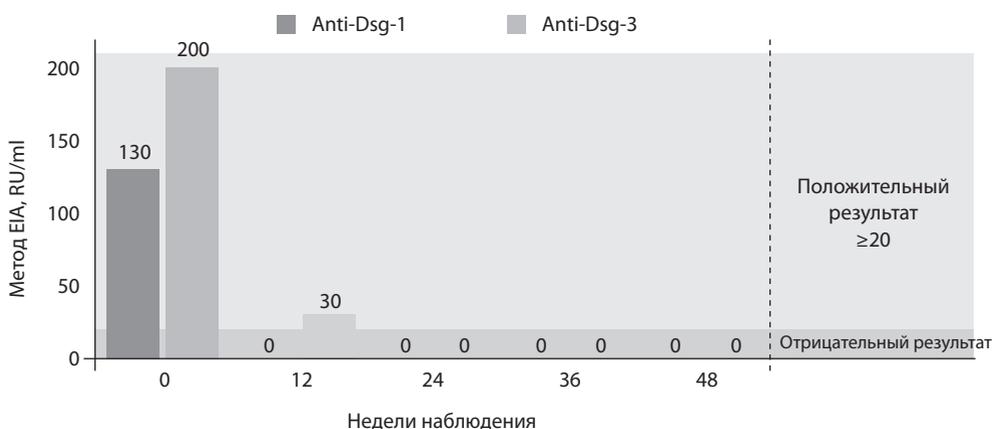


Рис. 4. Динамика количественного определения антител к Dsg-1 и Dsg-3 (метод иммуноферментного анализа – ИФА; ЕИА) у пациента Ш.

ИФА-диагностика аутоиммунных заболеваний кожи:

- антитела к Dsg-1 – 129,91 RU/ml (положительный результат – ≥ 20);
- антитела к Dsg-3 – > 200 RU/ml (положительный результат – ≥ 20);
- антитела к BP180 – $< 2,0$ RU/ml (положительный результат – ≥ 20);
- антитела к P230 – $< 2,0$ RU/ml (положительный результат – ≥ 20).

Динамика снижения количественных значений антител к Dsg-1 Dsg-3 у пациента Ш. на фоне терапии ритуксимабом отражена на рис. 4.

Выбор в пользу иммунотерапии был обусловлен началом заболевания у пациента в молодом возрасте и изначально агрессивным характером течения дерматоза (PDAI=99). Индукционная терапия ритуксимабом проведена по схеме ревматоидного артрита (0-2-24 недели), по 1000 мг, внутривенно на фоне СКС. Темп снижения суточной дозировки СКС отражен на графике рис. 5. Через 12 месяцев от начала иммунотерапии введена четвертая поддерживающая инфузия ритуксимаба – 500 мг. Ввиду стойкой серонегативации антител к Dsg-1 и Dsg-3 на протяжении года поддерживающие инфузии ритуксимаба больше не выполнялись.

Все инфузии ритуксимаба были перенесены пациентом без осложнений. Значимый клинический ответ со стороны кожи начал развиваться вскоре после второй инъекции ритуксимаба – перестали появляться новые элементы, существовавшие эрозии подсыхали, уменьшались явления воспаления. Со стороны слизистых динамики не было вплоть до начала 4-й недели терапии, более того, на 14-е сутки терапии в буккальных зонах и на нижней поверхности языка появились новые эрозии. Полное разрешение кожных эфлоресценций произошло к 6-й неделе от начала иммунотерапии, эрозий на слизистой полости рта – к 10-й неделе. Динамика клинических проявлений представлена на фото 1–4.

Лабораторный мониторинг (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови) осуществляли первые три месяца в среднем 1 раз в 10 суток, далее 2 раза в месяц – до полной отмены СКС. На 4-й неделе от старта иммунотерапии отмечали рост показателей мочевины в крови до 11,6 ммоль/л (норма 2,76–8,07), к 12-й неделе анализы пришли в норму. Других значимых изменений в лабораторных анализах отмечено не было.

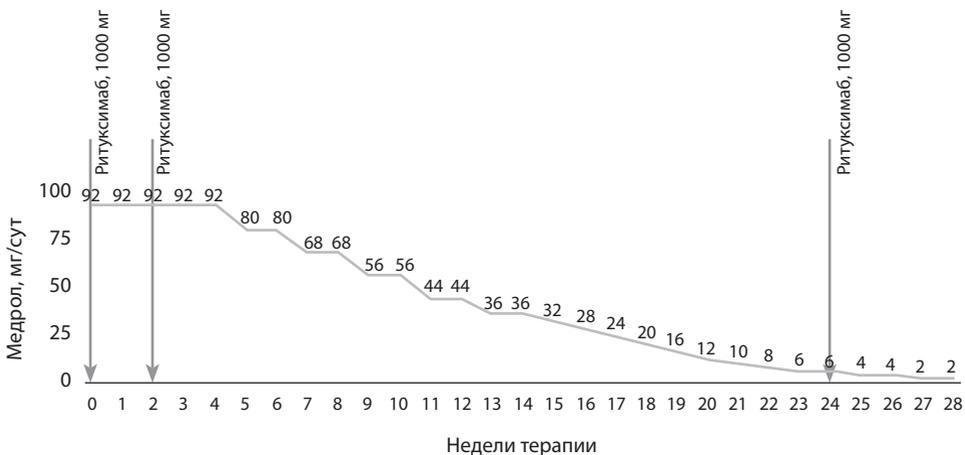


Рис. 5. Схема индукционной терапии (ритуксимаб + СКС) пациента Ш. с PV



a



b



c



d



e



f



g

Фото 1. 0 день, первая инъекция ритуксимаба: а – слизистая нижней поверхности языка, уздечки языка, подъязычной складки; свежие эрозии ярко-красного цвета (белые стрелки); б – слизистая верхней десны; хорошо визуализируется рыхлая эрозивная поверхность десневых сосочков, пришеечной зоны слизистой (белые стрелки); в – слизистая нижней десны; свежие эрозии в зонах десневых сосочков, пришеечной части десны с остатками покрышек пузырей, имеющих сходство с «налетом» (белые стрелки); д – свежие пузырьные элементы, эрозии, массивные серозные корочки теменной и правой височной области; е – свежие пузырьные элементы кожи области груди и живота; ф – пузырьные элементы, эрозии и геморрагические корочки кожи верхнего плечевого пояса, межлопаточной области, поясницы; г – высыпания в аногенитальной области; эрозии кожи лобка, мошонки, множественные эрозии головки полового члена, заголовочной борозды, внутреннего листка крайней плоти



a



b



c



d



e

Фото 2. 14-й день, вторая инъекция ритуксимаба: а – новые эрозии нижней поверхности языка (белые стрелки, фото справа), буккальной зоны в области моляров и премоляров (белые стрелки, фото слева), рыхлая эрозивная поверхность нижней десны в области сосочков и пришеечной зоны (черные стрелки, фото справа); б – прогрессирование, новые элементы в теменной, височных и затылочной областях скальпа; с – прогрессирование, новые элементы на коже груди, живота, спины; d – прогрессирование, новые эрозии в зонах подмышечных складок кожи; e – прогрессирование, новые пузырьные элементы в области паховых складок, лобка (белые стрелки, фото слева), увеличение площади эрозий кожи заголовочной борозды, внутреннего листка крайней плоти полового члена

Из побочных эффектов терапии СКС пациент отмечал развитие мышечной слабости с 6-й недели от старта терапии, которая сохранялась до момента ее полной отмены.

Титры антител к Dsg-1 не определялись уже к 12-й неделе лечения, к Dsg-1 и Dsg-3 – к 24-й (рис. 4). К настоящему времени период наблюдения за пациентом составляет 32 месяца; на фоне многократных отрицательных результатов анализов (ИФА) к аутоиммунным буллезным дерматозам кожа и видимые слизистые свободны от высыпаний. Пациент не получает какую-либо терапию по поводу PV в течение года.



a

b



c



d



e

Фото 3. 28-й день: а – неполная эпителизация эрозий буккальных областей, ретромолярного треугольника; б – эпителизация слизистой верхней десны; с – эпителизация эрозий кожи скальпа; d – вторичная поствоспалительная гиперпигментация в зоне предшествующих высыпаний (грудь, живот, спина); e – эпителизация эрозий кожи аногенитальной области



Фото 4. 12-й месяц после старта терапии, четвертая инъекция ритуксимаба (третья инъекция выполнена через 6 месяцев после старта терапии): а, b, с, d – видимые слизистые и кожа свободны от высыпаний (слизистая полости рта, кожа скальпа, туловища, аногенитальной области)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вульгарная пузырчатка относится к наиболее проблемным нозологиям современной дерматологии из-за относительно высоких показателей летальности. До настоящего времени из всех системных лекарственных средств, обладающих иммуносупрессивным действием, СКС считаются наиболее эффективными. Однако вынужденный длительный прием последних неизбежно приводит к развитию огромного количества побочных эффектов, что в свою очередь существенно влияет на вышеупомянутую статистику летальности. Риски системной терапии кортикостероидами предложено снижать за счет адъювантов-иммуносупрессантов (азатиоприн, микофенолата мофетил и др.). Однако возможности такой сочетанной терапии также ограничены из-за побочных эффектов самих адъювантов. В этой связи вариант использования иммунобиологических препаратов с избирательной активностью в отношении антигенов CD20 (ритуксимаб) в терапии вульгарной пузырчатки представляется наиболее эффективным и безопасным в отношении долгосрочных прогнозов. К настоящему времени ряд стран пересмотрели подходы к терапии вульгарной пузырчатки, когда иммунобиологические препараты рассматриваются уже как препараты первой линии терапии PV среднетяжелого и тяжелого течения, способствующие

полной серонегативации по антителам к Dsg-1 и Dsg-3. Мы надеемся, что первый опыт успешного использования ритуксимаба у пациента молодого возраста с тяжелым течением вульгарной пузырчатки в нашей стране будет полезным для внедрения новых технологий в клиническую практику дерматовенерологической службы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*. 1996 Feb; 132(2): 203–12. PMID: 8629830.
2. Sirois DA, Fatahzadeh M, Roth R, Ettlin D. Diagnostic patterns and delays in pemphigus vulgaris: experience with 99 patients. *Arch Dermatol*. 2000 Dec;136(12):1569–70. doi: 10.1001/archderm.136.12.1569. PMID: 11115183.
3. Available at: <https://www.pemphigus.org/diagnostics/>. Access: 29.05.2022.
4. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2019 Jun 25;10:1418. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.
5. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 11;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
6. Porro AM, Filho GH, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):20–32.
7. Kiran KC, Madhukara J, Abraham A, Muralidharan S. Cutaneous Bacteriological Profile in Patients with Pemphigus. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):301–304. doi: 10.4103/ijd.IJD_152_17
8. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-Desmoglein Antibodies in Patients With Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol*. 2018 Jun 4;9:1190. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190.
9. Sinha AA, Sajda T. The evolving story of autoantibodies in pemphigus vulgaris: development of the "super compensation hypothesis". *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:218.
10. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Apr 27;14:757–778. doi: 10.2147/TCRM.S142471.
11. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):775–80. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04132.x.
12. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar;29(3): 405–14. doi: 10.1111/jdv.12772.
13. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther*. 2016 Jun;33(6):910–58. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4.
14. Chen DM, Odeuyungbo A, Csinady E, Gearhart L, Lehane P, Cheu M, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Golinski ML, Labelle B, Picard-Dahan C, Paul C, Richard MA, Bouaziz JD, Duvert-Lehembre S, Bernard P, Caux F, Alexandre M, Ingen-Housz-Oro S, Vabres P, Delaporte E, Quereux G, Dupuy A, Debarbieux S, Avenel-Audran M, D'Incan M, Bedane C, Bénétou N, Jullien D, Dupin N, Misery L, Machel L, Beylot-Barry M, Dereure O, Sassolas B, Benichou J, Musette P, Joly P. French Study Group on Autoimmune Bullous Diseases. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1111–1119. doi: 10.1111/bjd.18482.
15. European Medicines Agency. MabThera: European public assessment report (EPAR). 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu>. Accessed 1 Aug 2019.
16. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Golinski ML, Labelle B, Picard-Dahan C, Paul C, Richard MA, Bouaziz JD, Duvert-Lehembre S, Bernard P, Caux F, Alexandre M, Ingen-Housz-Oro S, Vabres P, Delaporte E, Quereux G, Dupuy A, Debarbieux S, Avenel-Audran M, D'Incan M, Bedane C, Bénétou N, Jullien D, Dupin N, Misery L, Machel L, Beylot-Barry M, Dereure O, Sassolas B, Vermeulin T, Benichou J, Musette P. French study group on autoimmune bullous skin diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017 May 20;389(10083):2031–2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
17. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf. Access: 02.06.2022.
18. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>. Access: 02.06.2022.
19. Available at: <https://www.gene.com/medical-professionals/medicines/rituxan-immunology>. Access: 07.06.2022.
20. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>. Access: 07.06.2022.
21. Amber KT, Maglie R, Solimani F, Eming R, Hertl M. Targeted Therapies for Autoimmune Bullous Diseases: Current Status. *Drugs*. 2018 Oct;78(15):1527–1548. doi: 10.1007/s40265-018-0976-5.
22. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? *Int Immunopharmacol*. 2017 Dec;53:133–142. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.027.
23. Rosenblum MD, Gratz IK, Paw JS, Abbas AK. Treating human autoimmunity: current practice and future prospects. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 14;4(125):125sr1. doi: 10.1126/scitranslmed.3003504.
24. Frampton JE. Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb;21(1):149–156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9.
25. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 – current therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1047–1060. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672535.
26. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):747–753. doi: 10.1111/bjd.18032.
27. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):740–746. doi: 10.1111/ced.14041.

28. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystryn JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Itranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):1043–6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.012. Epub 2008 Mar 14.
29. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1170–1201. doi: 10.1111/bjd.15930.
30. Ormond M, McParland H, Donaldson ANA, Andiappan M, Cook RJ, Escudier M, Hullah E, Higham J, McMillan R, Taylor J, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. An Oral Disease Severity Score validated for use in oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2018 Oct;179(4):872–881. doi: 10.1111/bjd.16265.
31. Boulard C, Duvert Lehemre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, Marinovic B, Vabres P, Borradori L, Prost-Squarcioni C, Labelle B, Richard MA, Ingen-Housz-Oro S, Houivet E, Werth VP, Murrell DF, Hertl M, Benichou J, Joly P; International Pemphigus Study Group. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2016 Jul;175(1):142–9. doi: 10.1111/bjd.14405.
32. Schmidt E, Sticherling M, Sárdy M, Eming R, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Nast A, Orzechowski HD, Pfeiffer C, Schuster V, Sitaru C, Zidane M, Zillikens D, Worm M. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 May;18(5):516–526. doi: 10.1111/ddg.14097.
33. Schmidt E, Sticherling M, Sárdy M, Eming R, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, Nast A, Orzechowski HD, Pfeiffer C, Schuster V, Sitaru C, Zidane M, Zillikens D, Worm M. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 May;18(5):516–526. doi: 10.1111/ddg.14097.
34. Goebeler M, Herzog S, Bröcker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol*. 2003 Oct;149(4):899–901. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05580.x.
35. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol*. 2001 Feb;66(2):142–4. doi: 10.1002/1096-8652(200102)66:2<142::AID-AJH1032>3.0.CO;2-0.
36. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Nov;47(5):785–8. doi: 10.1067/mjd.2002.126273.
37. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, Esmaili N, Heidari K, Aghazadeh N, Hejazi P, Ghajarzadeh M, Chams-Davatchi C. Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar;150(3):266–72. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8175.