

Сучасні аспекти терапевтичної тактики хворих на акантолітичний пемфігус

А.Е.-С.Е.-С. Абдалла

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

У статті висвітлений огляд науково-медичної літератури щодо сучасних методів лікування хворих на акантолітичний пемфігус. Наведені приклади застосування біологічної, противірусної, імунологічної, екстракорпоральної, місцевої та інших видів терапії закордонних і вітчизняних авторів.

Ключові слова: акантолітичний пемфігус, системні глюкокортикостероїди, базова терапія, ад'ювантна терапія, місцева терапія.

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-4-8-11

Вступ

Акантолітичний пемфігус (АП, акантолітична пухирчатка, справжня пухирчатка) – автоімунне захворювання шкірних покривів і/або слизових оболонок. Клінічним проявом його є утворення міхурів та ерозій. АП належить до групи особливо тяжких захворювань шкіри, які призводять до інвалідизації та навіть смерті [1]. Гістологічна картина формується внаслідок акантолізу з інтраепідермальним розташуванням міхура [12, 42]. Механізм акантолізу при пухирчатці складний і не до кінця зрозумілий [4]. Пошкодження десмосом внаслідок синтезу протеолітичних ферментів призводить до порушення їх функції, руйнації та як наслідок – акантолізу [4, 15].

Сучасні знання про патогенез автоімунних захворювань шкіри дали змогу визначити три основні антигенні структури, які є мішенню для імунної відповіді: десмосоми, напівдесмосоми та фібрили [18, 26]. Антигенами при даній нозологічній одиниці є трансмембранні глікопротеїни десмосом – десмоглеїни, адгезуючі молекули кадгерінового типу та ін. [38, 44]. Фундаментом автоімунної реакції при АП є утворення IgG (субкласів G₁ і G₄) до десмоглеїнів – ДСГ-1 (130 кДА) і ДСГ-3 (160 кДА). Циркуючі автоантитіла до поверхневих протеїнів кератиноцитів пошкоджують структуру десмосом, а потім і їх функцію.

Етіологія даного дерматозу невідома, існують такі теорії: атавістична [29]; неврогенна [41]; ензимна [33]; обмінна [19]; ендокринна [22]; вірусна (Lever W.F.) [36]; автоімунна – мала розвиток у період 60–70-х років ХХ сторіччя. Зацікавленість дослідників з'явилась після публікацій робіт Beutner E.H. (1964; 1965; 1968), Jordon.E. (1964; 1968), Chorzelski T.P. (1968; 1974), в яких автори продемонстрували наявність автоантитіл у сироватці крові хворих на пухирчатку. Пізніше теорія набула значимості завдяки експериментальним дослідженням В. Michel і К. Hashimoto, W. Lever у 1970 р.

На сьогодні існує чимало класифікацій бульозних дерматозів, які базуються на етіологічних, клініко-морфологічних, патогенетичних, генетичних і інших факторах. Сучасні дерматологи за клінічними, патогістологічними та імунохімічними ознаками поділяють АП на вульгарний (*pemphigus vulgaris*), вегетуючий (*pemphigus vegetans*), еритематозний, або себореїний (*pemphigus erythematosus seu seborrhoicus*), і листовидний (*pemphigus foliaceus*) [10, 13, 21, 24].

Існують форми бульозного пошкодження шкіри, при якому булла (*bulla*) є основною ознакою захворювання. До таких нозологій відносять АП, бульозний епідермоліз, рубцюючий і бульозний пемфігоїд, токсичний епідермальний некроліз, герпетиформний дерматит Дюрінга тощо. Міхур як непостійну ознаку дерматозу можна спостерігати при бульозній формі токсидермії, багатоформній ексудативній еритемі, хворобі Дар'є, червоному плоскому лишайі та навіть підермії [7, 17].

Клінічно початком АП є утворення в'ялих міхурів на видимо здоровій шкірі та слизових оболонках внаслідок акантолізу. Як правило, міхури швидко руйнуються, утворюючи болючі яскраво-червоні або вкриті білуватим нальотом ерозії з обривками епітелію по периферії (залишки покришки міхура) [9]. Ерозії кровоточать при дотику інструментами та прийомі їжі. Хворі відзначають болючість ерозій, неприємний запах з рота та гіперсалівацію, що погіршує загальний стан [3]. Тож в першу чергу такі хворі потрапляють до стоматологів та отоларингологів.

Терапія здатна зупинити процес автоагресії за рахунок пригнічення імунної відповіді та спрямована на автопротеїни кератиноцитів. Застосування імуносупресивної терапії дає можливість зберегти життя хворого працездатного віку та покращити його якість. На сьогодні основними препаратами для лікування хворих

на пухирчатку залишаються глюкокортикостероїди (ГКС) та цитостатики. Хоча така терапія є агресивною та спричинює багато ускладнень, вона не має абсолютних протипоказань до застосування у хворих на АП, тому що лише ГКС та їх комбінація з цитостатиками запобігають летальним наслідкам [5].

Доза **ГКС** підбирається індивідуально з урахуванням віку хворого, його маси тіла, поширеності патологічного процесу. Як правило, застосовують преднізолон або інші ГКС у перерахунку на еквівалент преднізолону: гідрокортизон, дексаметазон, бетаметазон, метилпреднізолон, триамцинолон та ін. (табл. 1) [16]. Початкова терапевтична доза ГКС може бути середньою (80–120 мг/добу) або ударною (120–200 мг/добу). Лікування триває до припинення появи нових елементів висипу та епітелізації ерозій, зазвичай декілька тижнів. Регрес дерматозу є підставою для поступового зниження дози препаратів. Процес загоєння починається з ерозій на шкірі та завершується на слизових оболонках. Це слід враховувати під час спостереження та аналізу динаміки регресії дерматозу.

Цитостатичні препарати (азатиоприн, циклофосфамід, метотрексат, мікофенолат мофетил) призначають для підвищення комплаєнсу в комбінації з ГКС, а також з метою зниження доз ГКС [43]. Ці препарати не мають швидкого ефекту, на відміну від ГКС, тому їх застосовують у монотерапії вкрай рідко. Але ефект комбінованої терапії рівнозначний такому високих доз преднізолону (табл. 2) [39]. Доза цитостатичного препарату підбирається індивідуально, як і ГКС, та залежить від клінічної картини, тяжкості та поширеності патологічного процесу, віку хворого, його маси тіла, наявності супутніх захворювань [8]. Після досягнення ремісії рекомендують призначити підтримувальну дозу протягом 2–4 міс [11].

У посібнику «Guideline on the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Bullous Diseases – Pemphigus» від 2009 р., розробленому європейським дерматовенерологічним форумом, запропонована комбінована схема лікування АП (ГКС у дозі 1–1,5 мг/кг/добу та азатиоприн по 100 мг/добу), яку призначають відразу після встановлення діагнозу.

Допоміжними (ад'ювантними) лікарськими засобами є: **Імуноглобулін** – знижує концентрацію автоантитіл у сироватці крові. За рахунок підвищеного їх катаболізму пригнічує агресію автоантитіл до антигенів – мішеней. Його

призначають у разі відсутності ефекту від ГКС. Так, у дослідженнях Bustryn J.C. та Jiao D. зазначається, що після застосування імуноглобуліну внутрішньовенно в дозі 400 мг/кг/добу протягом 5 днів середню базову дозу ГКС вдалось знизити на 40% за перші 3 тиж, а рівень автоантитіл у сироватці крові зменшився за 1-й тиждень на 59%, за 2-й тиждень – близько 70% [25, 30].

У 2011 р. лікарі Ahmed A.R., Gurcan H.M. у статті «Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris» поділились досвідом застосування ГКС у комбінації з імуноглобулінами: переваги такої тактики полягали в менш вираженій імуносупресивній дії та швидшому досягненні ремісії.

Нині проводять рандомізовані клінічні дослідження із застосування **біологічної терапії**. Ритуксимаб є першим і на сьогодні єдиним біологічним засобом, який застосовують закордонні колеги при АП. Механізм дії препарату у хворих на АП полягає в послабленні антиген-презентувальної функції В-клітин, зниженні формування автоантиген-специфічних В-клітин пам'яті, плазматичних клітин, виснаженні попередників плазматичних клітин, пригніченні синтезу антитіл та імунних комплексів [23]. Застосовують ритуксимаб внутрішньовенно краплинно в дозі 375 мг/кг на тиждень протягом 4 тиж на тлі імуносупресивної терапії. Через 6 міс курс рекомендують повторити. Таку терапію призначають хворим з тяжким перебігом дерматозу, резистентним до базисної терапії ГКС та цитостатиками [28, 34].

У публікаціях J Am Acad Dermatol від 2012 р. наводять досвід застосування інфліксимабу, етанерцепту та адалімумабу італійськими, чеськими та індійськими колегами. Вищезазначені препарати не отримали бажаних відзнак. Отже перевагу в лікуванні для отримання задовільного терапевтичного ефекту віддають ритуксимабу [27, 28].

Екстракорпоральними методами терапії є екстракорпоральна фотохіміотерапія, плазмаферез і імуноабсорбція. Переваги такого лікування наведені в працях Грандо С.А. (1988), Yamada H., Yamaguchi H., Takamori K. (1997), Кільдюшевського А.В. та Молочкова В.А. (2008), Meyersburg D., Schmidt E., Kasperkiewicz M. (2012). Використання цих методів дає змогу зменшити тривалість застосування ударних чи середніх доз ГКС, що мінімізує їх побічні ефекти [37].

Комбінація ГКС і **плазмаферезу** дає можливість досягти більш стійкої та тривалої ремісії. Даний метод сприяє елімінації циркулюючих автоантитіл IgG і імунних комплексів, які відіграють важливу роль у патогенезі АП [31].

Імуноабсорбція із застосуванням специфічних і неспецифічних імуносорбентів – метод відомий більш ніж 40 років, але є новим у лікуванні автоімунних захворювань. Він забезпечує видалення з плазми крові хворого імуноглобулінів, комплементу, інтерлейкінів, простагландинів і циркулюючих імунних комплексів [37].

Екстракорпоральна **фотохіміотерапія** направлена на пригнічення продукції автоантитіл шляхом опромінення клітин крові ультрафіолетовим промінням спектра А (ПУВА-терапія) поза організмом людини. Механізм дії полягає у пригніченні продукції автоантитіл В-лімфоцитами [6].

Противірусна терапія – актуальна за умов тяжкого перебігу АП та відсутності адекватної відповіді на базисну терапію – зазначають італійські автори A.V. Marzano, A. Tourlaki, V. Merlo, D. Spinelli, L. Venegoni, C. Crosti у статті «Herpes Simplex Virus Infection and Pemphigus»

Таблиця 1. Дози ГКС еквівалентні 5 мг преднізолону

Препарат	Еквівалентна доза, мг
Бетаметазон	0,6
Триамцинолон	4
Дексаметазон	0,75
Метилпреднізолон	4
Гідрокортизон	20

Таблиця 2. Дози цитостатиків для терапії АП

Препарат	Доза
Метотрексат	10–50 мг/тиж
Азатиоприн	1–3 мг/кг/добу
Циклоспорин	5–8 мг/кг/добу
Мікофенолат мофетил	150–200 г/добу

від 2009 р. з Istituto di Scienze Dermatologiche, Universit degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano, Italy. У науковій літературі багато дослідників відзначали роль вірусного агента як обтяжливого фактора в перебігу цього дерматозу [32]. Тому застосування ацикловіру обґрунтоване в разі торпідного та рефрактерного перебігу АП за умов асоціації з вірусом простого герпесу (ВПГ) [40]. Зазначено покращення шкірного процесу після призначення курсу в дозі 1200 мг/добу.

У праці Балтабаєва М.К., д.м.н., професора, завідувача кафедри дерматовенерології та фтизіатрії Киргизько-Російського слав'янського університету ім. Б.М. Єльцина, у 2015 р. наведені результати обстеження хворих на АП. Було виявлено підвищення титру антитіл до цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції в периферійній крові та наявність фрагментів ДНК ЦМВ у вогнищах уражень. Це обґрунтовує призначення ганцикловіру в комплексній терапії хворих на АП з метою пригнічення реплікації вірусу. У ході клінічного спостереження хворі на АП відзначали хорошу переносимість, зменшення загальної слабкості та швидкої стомлюваності, прискорення епітелізації ерозій. Колеги відзначили, що після курсу лікування ганцикловіром поріг підтримувальної дози ГКС вдалося знизити до мінімальних цифр у 7 з 10 хворих. [2].

Часте виявлення ВПГ 1-го та 2-го типів, вірусу герпесу людини 6-, 7-, 8-го типів, ЦМВ, вірусу Епштейна–Барр, вірусу varicella zoster, вірусу гепатиту В у хворих з торпідним перебігом обумовлює призначення антивірусної терапії.

Експериментальний метод терапії: натеper тривають клінічні дослідження щодо застосування пептидів (агоністи пептиду Dsg3) в терапії АП. Про їх безпеку та ефективне застосування у хворих на АП повідомляють колеги з Японії [35].

Список літератури

1. Адакшевич В.П., Козловская В.В. Пузырчатка: эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика. Медицинские новости (Минск). 2008. № 16. С. 14–9.
2. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Способ лабораторной диагностики истинной акантолитической пузырчатки. Патент на изобретение № 383 от 30.01.2015 года. Интеллектуальный менчик (Интеллектуальная собственность). Официальный бюллетень, Бишкек, 2015, № 1.
3. Боровский, Е.В., Машкилейсона А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Практическое руководство. М.: МЕДпресс, 2001. С. 182–183.
4. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. 1. С. 487–565.
5. Каламкарян А.А., Трофимова Л.Я., Хапилова В.И. Иммунодепрессанты в комплексной терапии пузырчатки. Вестн. дерматол. и венерол. 1979. № 12. С. 28–32.
6. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотокимioterapiи у больных истинной пузырчаткой. Росс. журн. кожн. вен. бол. 2008. № 4. С. 71–76.
7. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 121–130.
8. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И., Матушевская Е.В. Сандимун в терапии истинной пузырчаткой. Вестн. дерматол. и венерол. 1994. № 6. С. 42.
9. Лукиних Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Нижний Новгород, 2000. 367 с.
10. Максимова Е.М., Аль-Асфари Ф.М.С., Михальченко А.В. Использование местных ранаживляющих средств в терапии эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта при вульгарной пузырчатке. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 3(63). С. 71–74.
11. Аутоантитела и аутоантигены при пузырчатке и пемфигоиде / Е.В. Матушевская, А.А. Кубанова, В.А. Самсонов и др. Вестн. дерматол. и венерол. 1995;5:28–33.
12. Матушевская Е.В., Свищевская Е.В., Кубанова А.А. Иммунология вульгарной пузырчатки и возможный механизм формирования заболевания. Вестн. дерматол. и венерол. 1996. № 2. С. 25–28.
13. Махнева Н.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты в ранней диагностике и лечении аутоиммунных буллезных дерматозов. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 55 с.
14. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Разживина Н.В. Пузырчатка слизистой оболочки рта. Пародонтология. 2006(37). № 1. С. 34.
15. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб.: КОСТА. 2012. 144 с.
16. Соколовский Е.В. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Выпуск 3: СПб: СОТИС. 1999. 134 с.
17. К вопросу о классификации буллезных дерматозов / С.Б. Ткаченко, Н.П. Теплюк, А.С. Алленова, А.А. Лелехова. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 18(2). С. 11–14.
18. Толмачева С.М., Жданова М.Д., Тиунова Н.В. Клинический случай акантолитической пузырчатки в практике врача-стоматолога. Стоматологический форум. 2015. № 4. С. 86.
19. Хамаганова И.В., Маляренко Е.Н., Васильева А.Ю. Ошибки в диагностике вульгарной пузырчатки. Проблемы современной науки и образования. 2016. № 8. С. 149–151.

Велике значення в лікувальній програмі хворих на АП відводять **місцевому догляду**. Вогнища ураження шкірних покривів і слизових оболонок потребують регулярної санації. Для запобігання приєднанню вторинної інфекції застосовують антисептичні та дезінфікуючі розчини: 3% перекис водню, 0,05% перманганат калію; аніліновий барвник – 1% водний розчин піоктаніну; антибактеріальні засоби: присипки ксероформу, фузидієвої кислоти, бацитрацину цинку та неоміцину сульфату тощо; репаративні препарати: обліпихова олія, розчин ромашки, олія шипшини. Це сприяє швидкій епітелізації вогнищ ураження. Санація ерозивних дефектів на слизових оболонках статевих органів проводиться із застосуванням ванночок з антибактеріальними та дезінфікуючими розчинами, також використовують водні анілінові барвники та рано-загоювальні засоби [20]. Загоєнню слизової ротової порожнини сприяє регулярне полоскання дезінфікуючими розчинами після прийомів їжі та між ними, застосування знеболувальних дентальних гелів: 0,5% новокаїну, 2% лідокаїну гідрохлорид; водного анілінового барвника та засобів з репаративними властивостями [14].

Висновки

Аналіз наукової літератури свідчить, що перевага в лікуванні АП надається базовій імуносупресивній терапії – ГКС і цитостатикам. Лікувальна тактика спрямована на нейтралізацію та елімінацію аутоантитіл, профілактику вторинної інфекції, репарацію шкірних покривів і слизових оболонок. Станом на сьогодні застосування допоміжних методів лікування (протівірусних, біологічних препаратів, імуноглобулінів тощо) перебуває в стадії дослідження. Допоміжні методи лікування прискорюють загоєння вогнищ ураження, зменшують побічні явища ГКС за рахунок зниження доз препаратів базової терапії, забезпечують тривалу ремісію.

References

1. Adaskevich VP, Kozlovskaya VV. Puzyrchatka: epidemiologiya, patogenez, klinicheskiye proyavleniya, diagnostika [Pemphigus: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis]. Medicinskie novosti (Minsk). 2008;16:14–9.
2. Baltabaev MK, Baltabaev AM. Sposob laboratornoj diagnostiki istinnoj akantoliticheskoj puzyrchatki [A method for laboratory diagnosis of true acantholytic pemphigus]. Patent na izobretenie № 383 ot 30.01.2015 goda. Intellektualnyy menchik (Intellektualnaya sobstvennost). Oficialnyy byulleten, Bishkek, 2015; 1.
3. Borovskij EV, Mashkilejsona AL. Zabolevaniya slizizoi obolochki polosti rta i губ. Prakticheskoe rukovodstvo [Diseases of the oral mucosa and lips]. M.: MEDpress, 2001; 182–183.
4. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Dermatologiya Fitzpatrick v klinicheskoj praktike [Fitzpatrick's dermatology in general medicine]; v 3 t. Per. s angl.; obshh. red. akad. A.A. Kubanovoj. M.: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znaniy, 2012;1:487–565.
5. Kalamkaryan AA, Trofimova LYa, Khapilova VI. Immunodepressanty v kompleksnoy terapii puzyrchatki [Immunosuppressants in the treatment of pemphigus]. Vestn Dermatol Venereol. 1979;12:28–32.
6. Kildyushevskiy AV, Molochkov VA, Karzanov OV. Dinamika kletochnoy immuniteta v protsesse ekstrakorporal'noy fotokhimioterapii u bol'nykh istinnoy puzyrchatkoj [The dynamics of cellular immunity in the process of extracorporal photochemotherapy in patients with true pemphigus]. Rus J Skin Sex Transm Dis. 2008;4:71–76.
7. Kubanov AA, Znamenskaya LF, Abramova TV, Svishchenko SI. K voprosam diagnostiki istinnoy (akantoliticheskoj) puzyrchatki [Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus]. Vestnik Dermatologii i Venereologii. 2014;6:121–130.
8. Kubanova AA, Samsonov VA, Khapilova VI, Matushevskaya EV. Sandimmun v terapii bol'nykh istinnoy puzyrchatkoj [Sandimmune in the treatment patients of true pemphigus]. Vestn Dermatol Venereol. 1994;6:42.
9. Lukinich LM. Zabolevaniya slizizoi obolochki polosti rta [Oral mucosal diseases]. Nijniy Novgorod, 2000. 367 p.
10. Maksimova EM, FMSAI-Asfari, Mihalchenko AV. Ispolzovanie mestnih ranozajivlyayuschih sredstv v terapii erozivnih porazhenij slizizoi obolochki polosti rta pri vulgarnoy puzyrchatke [The use of local wound healing agents in the treatment of erosive lesions of the oral mucosa with pemphigus vulgaris]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2017;3(63):71–74.
11. Matushevskaya EV, Kubanova AA, Samsonov VA, et al. Autoantitela i autoantigeny pri puzyrchatke i pemfigoide [Autoantibodies and autoantigens with pemphigus and pemphigoid]. Vestn Dermatol Venereol. 1995;5:28–33.
12. Matushevskaya EV, Svirshchetskaya EV, Kubanova AA, et al. Immunologiya vul'garnoy puzyrchatki i vozmozhnyy mekhanizm formirovaniya zabolevaniya [Immunology of vulgar pemphigus and a possible mechanism for the formation of the disease]. Vestn Dermatol Venereol. 1996;2:25–28.
13. Maheva NV. Kliniko-morfologicheskie i immunologicheskie aspekti v rannej diagnostike i lechenii autoimmunnih bulleznih dermatozov [Clinical, morphological and immunological aspects in the early diagnosis and treatment of autoimmune bullous dermatoses]. Avtoref. Diss. dokt. med. nauk. Moscow, 2009; 55. (in Russian)
14. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Razjivina NV. Puzirchatka slizizoi obolochki rta [Pemphigus oral mucosa]. Parodontologiya. 2006(37);1:34.
15. Samcov AV, Belousova IE. Bullyoznye dermatozy [Bullous dermatoses]. SPb.: KOSTA, 2012. 144 p.

20. Чеботарев В.В., Байда А.П. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей) по дерматовенерологии. Ставрополь, 2009. С. 164.
21. Чеботарев В.В., Сирак А.Г., Аль-асфари Ф.М.С., Сирак В. Обыкновенная пузырчатка: особенности терапии в полости рта. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. № 3. С. 215–217.
22. Чистякова И.А., Лапина Е.Ю. Роль своевременной диагностики вульгарной пузырчатки, начинающейся со слизистой оболочки полости рта. Вестник последипломного медицинского образования. 2012. № 2. С. 11–14.
23. Browning J.L. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2006. 5. P. 564–576.
24. Berookhim B., Fischer H.D., Weinberg J.M. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis*. 2014. № 4(74). P. 245–247.
25. Bystryn J.C., Jiao D. IVlg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity*. 2006. 39 (7). P. 601–607.
26. Fructose and pectin detection in fruit-based food products by surface-enhanced raman spectroscopy / C. Camerlingo, M. Portaccio, M. Lepore, R. Tati. *Sensors*. 2017. № 4(17). P. 839–842.
27. Cianchini G., Lupi F., Masini C. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2012. V. 67. N4. P. 617–622.
28. Craythorne E.E., Mufti G., DuVivier A.W. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2011. V. 65. P. 1064–1065.
29. Fellner M.J., Sapadin A.N. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt. Sinai J. Med*. 2016. № 68. P. 268–278.
30. Gürcan H.M., Jeph S., Ahmed A.R. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2010. V. 11, N 5. P. 315–326.
31. Hawayek L., Mutasim D. Pemphigus vulgaris. *xPharm Online Pharmacology Reference and Database*. Elsevier Science, 2004. <http://www.xpharm.com>.
32. Iraj F., Faghghi G., Siadat A.H. The efficacy of acyclovir in treatment of the pemphigus vulgaris. *J Res Med Sci*. 2013 Nov; 18 (11). P. 976–8.
33. Jan A. A novel homozygous variant in the dsp gene underlies the first case of non-syndromic form of alopecia. *Archives of Dermatological Research*. 2015. № 9(307). P. 793–801.
34. Kanwar A.J., Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012. V. 78, N6. P. 671–676.
35. Koga H., Tsuruta D., Ohya B. Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin Ther Targets*. 2013. V. 17, N3. P. 293–306.
36. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch. Dermatol*. 2014. № 1(120). P. 44–47.
37. Meyersburg D., Schmidt E., Kasperkiewicz M., Zillikens D. Immunoabsorption in Dermatology. *Ther Apher Dial*. 2012. N16(4). P. 311–320.
38. Mucosal pemphigus vulgaris anti-Dsg3 IgG is pathogenic to the oral mucosa of humanized Dsg3 mice / D.A. Culton [et al.]. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135(6). P. 1590–1597.
39. Olszewska M., Kolacinska-Strasz Z., Sulej J. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (cyclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2007. V. 8 (2). P. 85–92.
40. Refractory pemphigus vulgaris associated with herpes infection: case report and review / M.L. Brandao, N.C. Fernandes, D.P. Batista, N. Santos. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011 Mar-Apr. V. 53 (2). P. 113–7.
41. Mean platelet volume and eosinophilia relationship in patients with bullous pemphigoid / E.N. Rifaioğlu, B.B. Sen, O. Ekiz, A.C. Dogramaci. *Platelets*. 2014. № 4(25). P. 264–267.
42. Schiltz J.R., Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol*. 1976. V. 67 (2). P. 254–260.
43. Schmidt E., Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch rztebl Int*. 2011. V. 108. P. 399–405.
44. Tsang S.M., Brown L., Lin K., Liu L. Non-junctional human desmoglein 3 acts as an upstream regulator of Src in E-cadherin adhesion, a pathway possibly involved in the pathogenesis of pemphigus vulgaris. *The Journal of Pathology*. 2012. Wiley Online Library// <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.3982>
16. Sokolovskij EV. Puzyrnye dermatozы. Psoriasis. Sovremennyye metody lecheniya [Bullous dermatoses. Psoriasis. Modern treatments]. Seriya «Biblioteka vrachadematovenerologa». Vypusk 3: SPb: SOTIS, 1999; 134 p.
17. Tkachenko SB, Teplyuk NP, Allenova AS, Lepheva AA. K voprosu o klassifikatsii bulleznih dermatozov [On the classification of bullous dermatoses]. *Rossiiskii jurnal kojnih i venericheskikh boleznei*. 2015;18(2):11–14.
18. Tolmacheva SM, Jdanova ML, Tiunova NV. Klinicheski sluchai akantoliticheskoj puzyrchatki v praktike vracha stomatologa [A clinical case of acantholytic pemphigus in the practice of a dentist]. *Dental Forum*. 2015;4:86.
19. Hamaganova IV, Malyarenko EN, Vasileva AYU, et al. Oshibki v diagnostike vulgarnoj puzyrchatki [Mistakes in the diagnosis of pemphigus vulgaris]. *Problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2016;8:149–151.
20. Chebotarev VV, Bajda AP. Rukovodstvo dlya vrachej obshej praktiki (semejnyh vrachej) po dermatovenerologii. Stavropol, 2009. 164 p.
21. Chebotarev VV, Siraq AG, F.M.S.Al-Asfari, Siraq V. Obyknovennaya puzyrchatka: osobennosti terapii v polosti rta [Pemphigus vulgaris: features of oral therapy]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014;3:215–217.
22. Chistyakova IA, Lapina EYu. Rol svoevremennoj diagnostiki vulgarnoj puzyrchatki, nachinayushiesya so slizistoj obolochki polosti rta [The role of timely diagnosis of vulgar pemphigus, starting with the oral mucosa]. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2012;2:11–14.
23. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:564–576.
24. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis*. 2014;74(4):245–247.
25. Bystryn JC, Jiao D. IVlg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity*. 2006;39(7):601–607.
26. Camerlingo C, Portaccio M, Lepore M, Tate R, Delfino I. Fructose and pectin detection in fruit-based food products by surface-enhanced raman spectroscopy. *Sensors*. 2017;17(4):839–842.
27. Cianchini G, Lupi F, Masini C, et al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):617–622.
28. Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1064–1065.
29. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt. Sinai J. Med*. 2016;68:268–278.
30. Gürcan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(5):315–326.
31. Hawayek L, Mutasim D. Pemphigus vulgaris. *xPharm Online Pharmacology Reference and Database*. Elsevier Science, 2004; <http://www.xpharm.com>.
32. Iraj F, Faghghi G, Siadat AH. The efficacy of acyclovir in treatment of the pemphigus vulgaris. *J Res Med Sci*. 2013 Nov; 18(11):976–978.
33. Jan A, Ahmad W, Basit S, et al. A novel homozygous variant in the dsp gene underlies the first case of non-syndromic form of alopecia. *Archives of Dermatological Research*. 2015;307(9):793–801.
34. Kanwar AJ, Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(6):671–676.
35. Koga H, Tsuruta D, Ohya B. Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(3):293–306.
36. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch. Dermatol*. 2014;120(1):44–47.
37. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D. Immunoabsorption in Dermatology. *Ther Apher Dial*. 2012;16(4):311–320.
38. Culton DA, et al. Mucosal pemphigus vulgaris anti-Dsg3 IgG is pathogenic to the oral mucosa of humanized Dsg3 mice. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(6):1590–1597.
39. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (cyclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(2):85–92.
40. Brandao ML, Fernandes NC, Batista DP, Santos N. Refractory pemphigus vulgaris associated with herpes infection: case report and review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011 Mar-Apr; 53(2):113–117.
41. Rifaioğlu EN, Sen BB, Ekiz O, Dogramaci AC. Mean platelet volume and eosinophilia relationship in patients with bullous pemphigoid. *Platelets*. 2014;25(4):264–267.
42. Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol*. 1976;67(2):254–260.
43. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch rztebl Int*. 2011;108:399–405.
44. Tsang SM, Brown L, Lin K, Liu L, Piper K, O'Toole EA, Grose R, Hart IR, Garrod DR, Fortune F, Wan H. Non-junctional human desmoglein 3 acts as an upstream regulator of Src in E-cadherin adhesion, a pathway possibly involved in the pathogenesis of pemphigus vulgaris. *The Journal of Pathology*. 2012. Wiley Online Library// <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.3982>

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКИМ ПЕМФИГУСОМ

А.Э.С.Э.С. Абдалла

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

В статье представлен обзор научно-медицинской литературы по современным методам лечения больных акантолитическим пемфигусом. Приведены примеры применения биологической, противовирусной, иммунологической, экстракорпоральной, местной и других видов терапии зарубежными и отечественными авторами.

Ключевые слова: акантолитический пемфигус, системные глюкокортикостероиды, базовая терапия, адьювантная терапия, местная терапия.

MODERN ASPECTS OF THERAPEUTIC TACTICS OF PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPFIGUS

A.E-S.E-S. Abdalla

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

The article provides an overview of the scientific and medical literature of modern methods of treatment of patients with acantholytic pemphigus. Examples of biological, antiviral, immunological, extracorporeal, local and other therapy of foreign and domestic colleagues are given.

Key words: acantholytic pemphigus, systemic glucocorticosteroids, basic therapy, adjuvant therapy, local therapy.

Відомості про автора:

Абдалла Алія Ель-Саед Ель-Седик – аспірант відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6180-549X>