

# Сучасні методи лікування і досвід застосування біологічної терапії пемфігусу

М.Е. Запольський<sup>1</sup>, М.М. Лебедюк<sup>1</sup>, Н.Б. Прокоф'єва<sup>1</sup>, Д.М. Запольська<sup>2</sup>, К.О. Борисова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет

<sup>2</sup> Клініка «Ренесанс-Медікал»

<sup>3</sup> КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Одеської обласної ради

## Резюме

У статті розглянуто й проаналізовано сучасний тріступеневий терапевтичний алгоритм лікування пемфігусу. Окреслено основні характеристики кожного препарату і режими дозування.

**Мета.** Познайти лікарів-дерматологів із досвідом застосування біологічної терапії стійких форм пемфігусу.

**Матеріали і методи.** Наведено два клінічних випадки використання моноклональних антитіл до CD20 ритуксимабу в пацієнтів із вульгарною і листовидною формами пемфігусу.

**Результати.** Проаналізовано ефективність використання ритуксимабу. Встановлено, що моноклональні антитіла до CD20 не лише прискорюють загоєння ерозій при пемфігусі, але й пригнічують синтез специфічних антитіл до десмоглеїну на ранніх етапах лікування, таким чином знижуючи кортикостероїдне навантаження на організм хворого.

**Висновки.** Застосування сучасних методів лікування пемфігусу суттєво покращує прогноз захворювання. До найефективніших із них можна віднести поєднане застосування кортикостероїдів і моноклональних антитіл до CD20.

**Ключові слова:** пемфігус, алгоритм лікування, біологічна терапія, ритуксимаб.

**DOI:** 10.33743/2308-1066-2021-4-34-39

Пухирчатка (Pemphigus, пемфігус) належить до найтяжчих аутоімунних дерматозів, що загрожують життю хворого. Клінічні прояви пемфігусу залежать від багатьох факторів: кількості продукованих специфічних аутоантитіл, особливостей десмоглеїнових протеїнів, активності перехресних аутоімунних реакцій, наявності супутніх захворювань тощо. Захворюваність на пухирчатку в Україні знаходиться в межах 3,5 випадку на 100 тис. населення, в останнє десятиліття спостерігається незначне зростання захворюваності, переважно за рахунок збільшення кількості пацієнтів із вульгарною пухирчаткою.

Пемфігус, як і більшість аутоімунних бульозних дерматозів, супроводжується утворенням пухирів та ерозій, що довго не гояться, порушенням тканинного метаболізму, значною втратою мікроелементів, частими бактеріально-вірусними ускладненнями, наростанням кахексії та високим ризиком летального наслідку.

Основними цілями лікування пемфігусу є не лише повне загоєння ерозій, але й досягнення стійкої клінічної ремісії, зниження кількості побічних ефектів під час проведення підтримувальної терапії, підвищення якості життя пацієнтів. Сучасні методи лікування пухирчатки спрямовані на максимально швидке пригнічення специфічних пемфігоїдних комплексів. З цієї метою найчастіше використовують системні кортикостероїди (СКС). Незважаючи на широку доступність і великий досвід застосування, СКС суттєво поступаються таргетній терапії як з точки зору ефективності, так і безпеки [4, 9].

Згідно з міжнародними протоколами, лікування гострих форм пухирчатки проводиться в умовах стаціонару під керівництвом дерматолога з подальшим направленням пацієнта до дерматолога за місцем проживання або до сімейного лікаря. Системна терапія починається лише після лабораторного підтвердження діагнозу пухирчатки. Цей алгоритм закріпленний у терапевтичних протоколах провідних країн світу [10, 13].

Натепер використовують тріступеневий терапевтичний алгоритм лікування пухирчатки, що залежить від ступеня тяжкості дерматозу.

## Системна терапія

**Першою лінією терапії** є преднізолон із розрахунку 0,5–1,5 мг/кг маси тіла, при цьому велике значення має правильний вибір стартової дози преднізолону, від цього залежить подальший прогноз захворювання. Так, якщо процес швидко прогресує, уражено більш ніж 10% поверхні тіла, симптом Нікольського різко-позитивний, необхідно призначити максимальну добову дозу преднізолону з розрахунку 1,5 мг/кг маси тіла. Знижувати дозу препарату починають після епітелізації 50% ерозій.

Якщо стартова доза преднізолону протягом 2 тиж не дала позитивного ефекту, підвищувати дозу препарату надалі не рекомендують. Відсутність позитивної динаміки є показанням до призначення додаткових засобів, переважно цитостатичної дії. За наявності проти-показань до застосування високих доз КС преднізолон

поєднують з імуносупресивними ад'ювантами вже з перших днів терапії [7, 9].

**Друга лінія терапії** призначається при низькій ефективності, поганій переносимості та наявності протипоказань до засобів першої лінії. Мікофенолат мофетил (ММ) належить до засобів другої лінії терапії, його призначають у дозі 2 г на добу паралельно із преднізолоном. ММ селективно інгібує інозинмонофосфатдегідрогеназу й уповільнює синтез гуанозин-нуклеотиду, що надає виражений цитостатичний ефект на лімфоцити і пригнічує продукцію антитіл В-лімфоцитами. За відсутності терапевтичного ефекту протягом 10–14 днів дозу ММ рекомендують збільшити до 3 г на добу, доза преднізолону залишається незмінною (відповідає стартовій дозі). Альтернативою ММ є мікофенолова кислота, механізм її дії аналогічний ММ, найкращий спаринг-ефект у поєднанні з преднізолоном досягається при призначенні середньовисоких доз від 1200 до 1440 мг на добу [2, 12].

Більшість міжнародних протоколів залишають право вибору стартової дози преднізолону (від 0,5 до 1,5 мг/кг) або преднізолону + ММ лікарєві. Необхідно пам'ятати, що низькі стартові дози преднізолону уповільнюють епітелізацію ерозій і значно збільшують кількість віддалених побічних ефектів [10, 13].

Азатиоприн, який часто використовують для лікування пухирчатки, є ад'ювантним засобом. Препарат являє собою антиметаболіт аденіну, він порушує біосинтез нуклеотидів і проліферацію тканин. Імуносупресивна дія обумовлена гіоплазією лімфоїдної тканини, зниженням кількості Т-лімфоцитів і порушенням синтезу імуноглобулінів. Азатиоприн призначають у дозі 1–3 мг/кг маси тіла або по 500 мг внутрішньовенно болюсно паралельно з преднізолоном. Лікування починають із мінімальних доз (50 мг на добу), поступово, протягом декількох тижнів підвищуючи дозу до досягнення клінічного ефекту. Під час терапії азатиоприном необхідно двічі на місяць контролювати біохімічні показники крові, особливо рівень трансфераз. За відсутності клінічного ефекту від терапії азатиоприном у дозі 3 мг/кг на добу протягом 3–4 тиж допускається короткочасне (на 5–7 днів) підвищення дози препарату до 7 мг/кг на добу, при цьому суттєво зростають ризики розвитку побічних реакцій [2].

**Третя лінія терапії** являє собою додатковий засіб лікування пемфігусу й охоплює циклофосфамід (ЦФ), метотрексат і дапсон [10].

ЦФ застосовують у разі прогресувального перебігу пухирчатки і низької ефективності препаратів першої/другої лінії. Препарат призначають у дозі 1–1,5 мг/кг. Незручність використання ЦФ пов'язана з необхідністю щоденного внутрішньовенного його введення протягом кількох тижнів. Останнім часом під час лікування пемфігусу рекомендують знижувати кратність введення препарату до 4–8 ін'єкцій на місяць у дозі по 500 мг внутрішньовенно болюсно.

ЦФ належить до алкілюючих цитостатиків, за хімічною структурою близький до азотних аналогів іприту. Механізм дії заснований на утворенні поперечних зв'язок між нитками ДНК і РНК, інгібуванні синтезу білка. Препарат виводиться з організму нирками переважно у формі метаболітів, проте від 5 до 25% введеної дози виділяється із сечею у незмінену вигляді, а також із жовчю. Період напіввиведення становить 3–12 год.

Як і всі цитостатичні засоби ЦФ здатний спричинювати серйозні побічні реакції, зумовлені імуносупресією. Під час лікування препаратом необхідно регулярно проводити аналіз крові, звертаючи увагу на вміст нейтрофілів і тромбоцитів із метою оцінки ступеня мієлосупресії, а також регулярно проводити аналіз сечі на наявність еритроцитів, поява яких може передувати розвитку геморагічного циститу. При появі ознак циститу з мікро- або макрогематурією лікування ЦФ слід припинити [1, 8].

Метотрексат при пухирчатці призначають у дозі 10–20 мг один раз на тиждень у поєднанні з преднізолоном. Призначення метотрексату дає змогу знизити стартову дозу преднізолону, що необхідно за наявності запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Препарат є алкілюючим цитостатиком, механізм дії заснований на пригніченні дигідрофолатредуктази, що бере участь у відновленні дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву кислоту (переносник вуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринових нуклеотидів і їхніх похідних). Препарат гальмує синтез і репарацію ДНК, клітинний мітоз і виявляє виражену імунодепресивну дію. У зв'язку з цим необхідний контроль показників периферичної крові (кількість лейкоцитів і тромбоцитів кожні 7 днів протягом першого місяця, у період ремісії – 1 раз на місяць), активності печінкових трансаміназ, креатиніну сироватки, сечової кислоти.

Питання про додаткове призначення метотрексату під час лікування пемфігусу піднімають лише в разі низької ефективності препаратів першої, другої лінії, а також за неможливості проведення терапії моноклональними антитілами до поверхневих рецепторів В-лімфоцитів CD20.

Дапсон рекомендують використовувати як додатковий (у поєднанні з преднізолоном) засіб третьої лінії терапії при лікуванні стійких форм пемфігусу, які супроводжуються свербіжем та еозинофілією. Дапсон є антибактеріальним препаратом, що додатково чинить імуносупресивний і протизапальний ефект. До кінця механізм дії дапсону при пухирчатці не вивчений. Рекомендовані дози препарату становлять 50–100 мг на добу в безперервному режимі протягом декількох місяців. З огляду на помірну гепато- і нефротоксичність дапсону показаний щомісячний моніторинг функції печінки й нирок [3].

Імуноадсорбція має хороший ефект у 60–80% випадків при лікуванні аутоімунних бульозних захворювань зі стійким перебігом. При пухирчатці рекомендують проведення 4–5 сеансів із перервами 3–5 днів. Після кожного сеансу плазмаферезу необхідно контролювати реологічні властивості крові, рівень білкових фракцій і печінкових трансаміназ.

**Біологічна терапія (БТ)** на сьогодні належить до найефективніших методів лікування пемфігусу і представлена моноклональними антитілами до CD20. Із цієї групи препаратів найчастіше використовують ритуксимаб. Він являє собою химерне моноклональне антитіло, що містить білкові структури миші й людини. За структурою препарат належить до імуноглобулінів класу G, здатних зв'язуватися з CD20-антигеном В-лімфоцитів. Препарат ініціює імунологічні реакції, що призводять до лізису В-лімфоцитів, а також стимулює процеси апоптозу в клітинах лінії DHL-4.

Ритуксимаб вводять внутрішньовенно в дозі 500–1000 мг один раз на тиждень, середня швидкість введення не має перевищувати 100–150 мг/год. У перший місяць лікування препарат застосовують 1 раз на 7–10 днів, потім кратність його введення знижується до однієї ін'єкції на місяць і рідше. Застосування ритуксимабу дає швидкий позитивний ефект при вульгарній пухирчатці, проте досі препарат розглядали як засіб лікування стійких форм лімфом. У зв'язку з цим у більшості інструкцій до застосування препарату не зазначено лікування пемфігусу, також обмежений світовий досвід його використання при вегетуючих, еритематозних формах пухирчатки [5, 6, 11].

Ритуксимаб застосовують у вигляді монотерапії чи спаринг-терапії з преднізолоном. Незважаючи на високу ефективність моноклональних антитіл до CD20, препарат має низку серйозних побічних ефектів, серед яких: фатальні інфузійні реакції, токсичне ушкодження нирок, ниркова недостатність, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, стійкі серцеві аритмії (табл. 1.).

**Топічна терапія** пухирчатки полягає у використанні анілінових барвників, волого-висихаючих пов'язок, присипок, антисептичних, епітелізуючих гелів, топічних КС. Найчастіше використовують: розчин борної кислоти 2%, хлоргексидину біглюконату 3–5%, протарголу 1%, деласкіну 0,02%, декасану 0,2% та ін.). У період епітелізації ерозій доцільно застосовувати дерматологову мазь, цикапласт крем В5, комбіновані топічні КС, інгібітори кальциневрину.

**Моніторинг стану** хворого на пухирчатку в період лікування та ремісії полягає в контролі функцій органів і систем:

- серцево-судинної системи (підвищення ризику гіперліпідемії, гіпертонії, ішемічної хвороби серця та ін.);
- вуглеводного обміну (підвищення ризику розвитку цукрового діабету на тлі КС-терапії);
- мінерального обміну (остеопороз, гіпо-/гіпертиреоз);
- скелетно-м'язової системи (міопатія, остеопороз, переломи трубчастих кісток і хребта);
- дихальної системи (часті респіраторні інфекції, хронічні бронхіти, дихальна недостатність);
- кровотворної системи (часті лейкопенії, тромбоцитопенії, множинні петехії);
- ШКТ (гастрити, гастроентерити, коліти, рідше – стероїдні виразки шлунка, медикаментозний гепатит);
- органів зору (глаукома);
- нервової системи (полінейропатії, парестезії);

- психічного стану (депресії, зниження мнестичної функції, фрустрація).

Частим ускладненням пухирчатки є приєднання бактеріальної мікрофлори. З появою перших осередків імпетигенізації призначають антибактеріальну терапію. Також можливі мікотичні і герпесвірусні ускладнення, що потребують негайного проведення етіотропної терапії.

У пацієнтів старше 45–50 років наявний високий ризик розвитку остеопорозу і пов'язаних із ним ускладнень. Цій групі пацієнтів рекомендується щомісячний контроль рівнів кальцію і вітаміну D у сироватці крові і профілактичний прийом вітаміну D паралельно з високими дозами КС.

Для зменшення негативного впливу КС на слизову оболонку ШКТ протягом перших місяців терапії застосовують інгібітори протонної помпи.

У період загострення пухирчатки необхідно обмежити проведення планових і сезонних щеплень, особливо на тлі імуносупресивної терапії, тому що ефективність вакцинації в поєднанні з цитостатичною і таргетною терапією не доведена.

**Підтримувальну терапію** проводять мінімальними дозами преднізолону (5–10 мг на добу) або його аналогами після досягнення повної ремісії захворювання. Як підтримувальні засоби також використовують моноклональні антитіла до CD20, які в стадії ремісії вводять із мінімальною частотою – по 500–1000 мг 1 раз на 2–3 міс. Натепер у групі пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію з приводу пухирчатки, двічі на рік проводять моніторинг рівня антитіл до десмоглеїну 1, 3. У разі їх невиявлення розглядають питання про припинення підтримувальної терапії. При цьому зниження дози КС і їх повну відміну проводять із великою обережністю протягом кількох місяців.

**Прогноз захворювання** при своєчасному початку лікування і правильному виборі терапії відносно сприятливий, без лікування летальність протягом 2 років досягає 70–80%. Усі пацієнти та їхні родичі мають бути обізнані про особливості перебігу пухирчатки і причини її рецидивів.

**Мета дослідження.** Враховуючи те, що в Україні застосування біологічної терапії для лікування пухирчатки є досить рідкісним, вважаємо за доцільне висвітлити досвід використання моноклональних антитіл до CD20 при веденні 2 пацієнтів із вульгарною і листовидною формами пемфігусу.

Таблиця 1. Алгоритм лікування пемфігусу (адаптований протокол EADV, 2018)

Етапи терапії	Назва препарату	Дози	Примітка
1-й етап	Преднізолон* і його непролонговані аналоги	0,5–1,5 мг/кг маси тіла або 40–80 мг/ на добу	Почати знижувати дозу при епітелізації 50% ерозій. За відсутності ефекту протягом 14 днів + 1 препарат 2-го етапу
2-й етап	ММ Мікофенолова кислота Азатиоприн	2–3 г на добу 1200–1440 мг на добу 1–3 мг/кг маси тіла на добу	Прийом після їди, щомісячний контроль формули крові і печінкових трансаміназ. За відсутності ефекту + 1 препарат 3-го етапу
3-й етап	Ритуксимаб (та інші моноклональні антитіла до CD20) ЦФ Метотрексат Дапсон	500–1000 мг внутрішньовенно 1–1,5 мг/кг на добу 5–10 мг 1 раз на 7 днів 50–100 мг/добу	Введення протягом 3–4 год 1 раз на тиждень, можлива монотерапія. Щомісячний контроль формули крові і рівня печінкових трансаміназ

**Примітка:** Преднізолон\* або його аналоги (за винятком пролонгованих) використовують для лікування пемфігусу як базові засоби на всіх етапах терапії.

**Клінічний випадок № 1**

Пацієнтка 45 років звернулася до стаціонару ОКВД зі скаргами на появу пухирів, ерозій, які довго не гояться, в ділянці волосистої частини голови, тулуба, стегон. Вважає себе хворою протягом 8 міс. Багаторазово отримувала лікування в сімейного лікаря, у тому числі СКС в низьких дозах, антибактеріальну терапію, системні антифунгальні засоби, топічні КС та ін. Стійкого ефекту на тлі терапії, що проводилася, не відзначала. Сімейний анамнез і анамнез життя не обтяжені.

Під час об'єктивного огляду на шкірі грудей, живота, верхньої та середньої третини спини, стегон – множинні яскраво-червоні ерозії від 1 до 10 см у діаметрі, імпетигозні кірки, масивні епідермальні нашарування (за типом феномену «листяного тіста»), місцями ексудація. Крайовий і центральний симптом Нікольського позитивні. Слизові оболонки ротової порожнини і геніталій вільні від висипань. При обстеженні методом ІФА у крові пацієнтки виявлено антитіла до десмоглеїну 1-го типу, цитологічне дослідження виявило акантолітичні клітини Тцанка.

**Загальноклінічний аналіз крові:** лейкоцитоз до 11,0 г/л, нейтрофіли до 63%, підвищення ШОЕ до 25 мм/год. Біохімічні дослідження крові без відхилень, вуглеводний обмін не порушений. Загальноклінічний аналіз сечі: лейкоцити – 10 у полі зору, солі оксалати – значна кількість, слиз ++. Реологічні властивості крові не порушені. Дослідження на ВІЛ, вірусні гепатити, квантифероновий тест – негативно. Рентгенограма легень без відхилень.

**Було встановлено діагноз:** пухирчатка листовидна, стадія загострення (вперше виявлена). Рекомендована терапія: преднізолон у дозі 1 мг/кг маси тіла, інгібітори протонної помпи, препарати калію, кальцію, антибіотикотерапія, антифунгальні препарати. Зовнішньо: метиленові барвники, волого-висихаючі пов'язки, епітелізуючі гелі, креми, присипки.

Незважаючи на терапію, процес неухильно прогресував, продовжували з'являтися нові бульозні елементи. Через 20 днів лікування було доповнено мікофеноловою кислотою в дозі 2 г на добу, що не дало очікуваного позитивного ефекту. У загальноклінічному аналізі крові через 6 тиж після початку терапії спостерігалася виражена лімфопенія, що ускладнило подальше лікування цитостатичними засобами. Було прийнято рішення про використання біологічної терапії – ритуксимабу в дозі 500 мг на одне введення зі швидкістю введення першої інфузії 100–120 мг/год, повторної – через 14 днів зі швидкістю введення 130–150 мг/год. Перед початком застосування була проведена біологічна проба, переносимість препарату була хорошою.

Вже через 2 доби після першого введення моноклональних антитіл до CD20 відзначено позитивну динаміку: появу крайової епітелізації, зменшення мокноття, ексудації, зниження больового синдрому. Через 20 днів (2 ін'єкції ритуксимабу) після початку біологічної терапії більшість ерозій епітелізувалися, симптом Нікольського став негативним, зберігалися множинні кірки й епідермальні нашарування. Через 2 міс терапії (3 ін'єкції ритуксимабу) відзначено повну епітелізацію ерозій і зникнення кірок, зберігалася посттравматична пігментація.

Повторне дослідження на наявність антитіл до десмоглеїну (тип 1 і 3) через 3 міс показало відсутність таких у крові пацієнтки. З огляду на швидку позитивну динаміку дозу КС було знижено до 0,75 мг/кг маси тіла вже через 30 днів, а через 2 міс – до 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Через 3 міс терапії була рекомендована підтримувальна доза преднізолону 0,2 мг/кг на добу. Загальний стан пацієнтки протягом проведення біологічної терапії залишався задовільним, відмічено хорошу переносимість препарату (рис. 1).

**Клінічний випадок № 2**

Пацієнт 64 років, вважає себе хворим близько 2 років, вперше звернувся до клініки близько 1 року тому, був виставлений діагноз вульгарної пухирчатки. Після 30-денного курсу терапії в стаціонарі ОШВД виписаний із покращенням, проте до дерматолога за місцем проживання не звернувся, самостійно намагався знижувати дози КС, постійно відмічав загострення захворювання. Через 11 міс повторно був госпіталізований до стаціонару ОШВД з приводу загострення вульгарної пухирчатки.

**Об'єктивно:** масивні ерозії в ділянці грудей, волосистої частини голови, верхньої третини спини, що досягають 10–15 см у діаметрі, ерозії на слизовій оболонці м'якого піднебіння яскраво-червоного кольору. Крайовий симптом Нікольського слабопозитивний. Хворий астеничний, спостерігається дефіцит маси тіла.

При обстеженні пацієнта виявлено антитіла до десмоглеїну 1-го і 3-го типів, а при морфологічному дослідженні пухирця – акантолітичні клітини Тцанка.

**Загальноклінічний аналіз крові:** лейкоцити до 10,5 г/л, підвищення ШОЕ до 25 мм/год, біохімічні дослідження крові без відхилень, вуглеводний обмін не порушений. Загальноклінічний аналіз сечі: лейкоцити – 6 у полі зору, солі оксалати – у помірній кількості. Реологічні властивості крові не порушені. Дослідження на ВІЛ, вірусні гепатити, квантифероновий тест – негативно. Рентгенограма легень без відхилень.

**У стаціонарі було встановлено діагноз:** пухирчатка вульгарна, стадія загострення (рецидив). Рекомендована терапія: преднізолон у дозі 1 мг/кг маси тіла, ретаболіл 50 мг дворазово – 1 раз на 10 днів, антибіотикотерапія, антифунгальні засоби. Зовнішньо: метиленові барвники, волого-висихаючі пов'язки, епітелізуючі гелі, креми, присипки.

Після 3 тиж терапії позитивної динаміки не спостерігалось, у ділянці волосистої частини голови ерозії



Рис. 1. Використання моноклональних антитіл до CD20 при лікуванні пемфігусу. Епітелізація ерозій протягом 20 днів на тлі 2 ін'єкцій ритуксимабу



Рис. 2. Пухирчатка вульгарна, 2 міс терапії моноклональними антитілами до CD20

збільшилися в діаметрі, мокнуття посилювалося. З'явився біль у ділянці шлунка, диспептичні явища. У зв'язку з погіршенням стану було прийнято рішення знизити дозу преднізолону на 15 мг на добу, підвищити дозу омепразолу до 40 мг на добу і доповнити терапію азатіоприном із розрахунку 1 мг/кг маси тіла на добу. Протягом 3 тиж суттєвої позитивної динаміки не спостерігали, з'явилися поодинокі свіжі ерозії на слизовій оболонці ротової порожнини та в ділянці сідниць. Пацієнт скаржився на загальну слабкість, апатію, порушення сну.

Було ухвалено рішення про призначення БТ у вигляді моноклональних антитіл до CD20. Перша доза ритуксимабу була введена внутрішньовенно в кількості 500 мг зі швидкістю інфузії 100–120 мг/год, повторна – через 14 днів у аналогічному режимі. Через 7 днів після першого введення моноклональних антитіл до CD20 відмічено клінічне покращення, ерозії на волосистій частині голови почали епітелізуватися, мокнуття припинилося. Після другої ін'єкції ритуксимабу більшість ерозій епітелізувалися, симптом Нікольського став негативним, зберігалися поодинокі епітеліальні кірки.

Після 30 днів терапії відзначена повна епітелізація ерозій, зникнення кірок, місцями зберігалася постемфігоїдна алопеція (рис. 2). Переносимість БТ була

Таблиця 2. Терміни зникнення антитіл до десмоглеїну при поєднаному застосуванні КС і біологічної терапії

Вид терапії	Дні терапії		
	1	60	120
БТ + КС	+	–	–

Примітки: «+» – активний синтез антитіл до десмоглеїну 1 і 3. «–» – пригнічення синтезу антитіл до десмоглеїну 1 і 3.

задовільною; єдиною скаргою, зазначеною під час введення ритуксимабу, був транзиторний головний біль.

Були проаналізовані терміни зникнення антитіл до десмоглеїну (1- і 3-го типів) в обох пацієнтів (табл. 2).

Встановлено, що застосування БТ призвело до зникнення специфічних антитіл до десмоглеїну до 60-го дня після початку терапії, при цьому навіть через 6 міс після відміни ритуксимабу і ведення пацієнтів на мінімальних підтримувальних дозах КС повторної появи антитіл до десмоглеїнів не спостерігали.

### Висновки

Застосування сучасних методів лікування пухирчатки суттєво покращує прогноз захворювання. До найефективніших із них можна віднести поєднане застосування КС і моноклональних антитіл. Моноклональні антитіла до CD20 не лише прискорюють загоєння ерозій при пемфігусі, але й пригнічують синтез специфічних антитіл до десмоглеїну на ранніх етапах лікування і, таким чином, дають змогу знизити КС-навантаження на організм хворого.

Отже, застосування БТ при стійких формах пемфігусу є перспективним напрямом і потребує подальшого практичного дослідження й вивчення.

### Література

1. A comparative effectiveness research of azathioprine and cyclophosphamide on the clinical and serological response in pemphigus vulgaris / K. Sardana, P. Agarwal, S. Bansal et al. *Indian Journal of Dermatology*. 2016. Vol. 61. № 4. P. 418–426. doi: 10.4103/0019-5154.185710
2. A comparison of azathioprine and mycophenolate mofetil as adjuvant drugs in pemphigus patients: A retrospective cohort study / S. Sukanjanapong, D. Thongtan, S. Kanokrungrsee et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 81. № 4. P. AB5. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.062
3. Efficacy of Dapsone in the Treatment of Pemphigus Vulgaris: A Single-Center Case Study / S. Baum, A. Debby, S. Gilboa et al. *Dermatology*. 2016. Vol. 232. № 5. P. 578–585. doi: 10.1159/000448028
4. Ellebrecht C., Payne A. Setting the target for pemphigus vulgaris therapy. *JCI Insight*. 2017. Vol. 2. № 5. P. 1–11. doi: 10.1172/jci.insight.92021
5. Frampton J. Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019. Vol. 21. № 1. P. 149–156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9
6. Huang A., Madan R., Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 74. № 4. P. 746–753. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.008
7. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018. Vol. 14. P. 757–778. doi: 10.2147/tcrm.s142471
8. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus / D. Cummins, D. Mimouni, G. Anhalt, C. Nousari. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003. Vol. 49. № 2. P. 276–280. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00859-4
9. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies / D. Didona, R. Maglie, R. Eming, M. Hertl. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1–28. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418
10. 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) / M. Hertl, H. Jedlickova, S. Karpati et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014. Vol. 29. № 3. P. 405–414. doi: 10.1111/jdv.12772
11. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus / V. Anandan, W.A. Jameela, R. Sowmiya et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11. № 4. P. WC01-WC06. doi: 10.7860/jcdr/2017/21868.9717
12. Treating Pemphigus Vulgaris with Prednisone and Mycophenolate Mofetil: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial / S. Beissert, D. Mimouni, A. Kanwar et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010. Vol. 130. № 8. P. 2041–2048. doi: 10.1038/jid.2010.91
13. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV) / P. Joly, B. Horvath, A. Patsatsi et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 34. № 9. P. 1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752

### References

1. Sardana K, Agarwal P, Bansal S, Uppal B, Garg V. A comparative effectiveness research of azathioprine and cyclophosphamide on the clinical and serological response in pemphigus vulgaris. *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(4):418–426. doi: 10.4103/0019-5154.185710
2. Sukanjanapong S, Thongtan D, Kanokrungrsee S, Suchonwanit P, Chanprapaph K. A comparison of azathioprine and mycophenolate mofetil as adjuvant drugs in pemphigus patients: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(4):AB5. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.062
3. Baum S, Debby A, Gilboa S, Trau H, Barzilai A. Efficacy of Dapsone in the Treatment of Pemphigus Vulgaris: A Single-Center Case Study. *Dermatology*. 2016;232(5):578–585. doi: 10.1159/000448028
4. Ellebrecht C, Payne A. Setting the target for pemphigus vulgaris therapy. *JCI Insight*. 2017;2(5):1–11. doi: 10.1172/jci.insight.92021
5. Frampton J. Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019;21(1):149–156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9
6. Huang A, Madan R, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(4):746–753. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.008
7. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:757–778. doi: 10.2147/tcrm.s142471
8. Cummins D, Mimouni D, Anhalt G, Nousari C. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(2):276–280. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00859-4
9. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1–28. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418
10. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. 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). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;29(3):405–414. doi: 10.1111/jdv.12772
11. Anandan V, Jameela WA, Sowmiya R, Kumar MMS, Lavanya P. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):WC01-WC06. doi: 10.7860/jcdr/2017/21868.9717
12. Beissert S, Mimouni D, Kanwar A, et al. Treating Pemphigus Vulgaris with Prednisone and Mycophenolate Mofetil: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(8):2041–2048. doi: 10.1038/jid.2010.91
13. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(9):1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПЕМФИГУСА

М.Е. Запольский<sup>1</sup>, М.М. Лебедюк<sup>1</sup>, Н.Б. Прокофьева<sup>1</sup>, Д.М. Запольская<sup>2</sup>, К.А. Борисова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет,

<sup>2</sup> Клиника «Ренесанс-Медикал»,

<sup>3</sup> КНП «Одесский областной кожно-венерологический диспансер» Одесского областного совета

### Резюме

В статье рассмотрен и проанализирован современный трехступенчатый терапевтический алгоритм лечения пузырчатки. Обозначены основные характеристики каждого препарата и режимы дозирования.

**Цель.** Познакомить врачей-дерматовенерологов с опытом применения биологической терапии при лечении стойких форм пемфигуса.

**Материалы и методы.** Приведены два клинических случая использования моноклональных антител к CD20 ритуксимаба у пациентов с вульгарной и листовидной формами пузырчатки.

**Результаты.** Проанализирована эффективность использования ритуксимаба. Установлено, что моноклональные антитела к CD20 не просто ускоряют заживление эрозий при пемфигусе, но и подавляют синтез специфических антител к десмоглеину на ранних этапах лечения, таким образом снижая кортикостероидную нагрузку на организм больного.

**Выводы.** Применение современных методов лечения пузырчатки существенно улучшает прогноз заболевания. К наиболее эффективным из них можно отнести сочетанное использование кортикостероидов и моноклональных антител к CD20.

**Ключевые слова:** пемфигус, алгоритм лечения, биологическая терапия, ритуксимаб.

## OVERVIEW OF MODERN TREATMENT METHODS AND EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF BIOLOGICAL THERAPY IN PEMPHIGUS

M. E. Zapolskiy<sup>1</sup>, M. M. Lebediuk<sup>1</sup>, N. B. Prokofyeva<sup>1</sup>, D. M. Zapolska<sup>2</sup>, K. A. Borisova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Odessa National Medical University,

<sup>2</sup> Renaissance-Medical Clinic,

<sup>3</sup> Municipal non-profit enterprise «Odessa Regional Dermatological and Venereological Dispensary» of the Odessa regional council

### Abstract

A modern three-stage therapeutic pemphigus treatment algorithm were discussed and analyzed in the article. The main characteristics of each drug and dosages were indicated.

**The objective.** To introduce doctors-dermatovenereologists to the experience of using biological therapy in the treatment of persistent forms of pemphigus.

**Materials and methods.** Two clinical cases of the using of the monoclonal antibodies CD20 rituximab in patients with pemphigus vulgaris and foliaceus are presented.

**Results.** The efficiency of the using of rituximab was analyzed. It was found that monoclonal antibodies CD20 allow not only accelerate the healing of erosions in pemphigus, but also suppress the production of specific antibodies to desmoglein in the early stages of treatment, thus, reduce the corticosteroid load on the patient's body.

**Conclusions.** The use of modern methods of treatment of pemphigus significantly improves the prognosis of the disease. The most effective of them include the combined using of corticosteroids and monoclonal antibodies CD20.

**Key words:** pemphigus, treatment algorithm, biological therapy, rituximab.

### Відомості про авторів:

**Запольський Максим Едуардович** – д-р мед. наук, доцент кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету; e-mail: maksimz@3g.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3896-5030>

**Лебедюк Михайло Миколайович** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету; e-mail: ldippp90@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1427-0792>

**Прокоф'єва Ніна Борисівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету; e-mail: mirranster@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4502-4287>

**Запольська Діана Максимівна** – лікар-дерматовенеролог клініки «Ренесанс-Медикал»; e-mail: maksimz@3g.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5721-6836>

**Борісова Ксенія Олександрівна** – лікар-дерматовенеролог КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Одеської міської ради; e-mail: barcelona1982k@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8606-5643>