



Вульгарная пузырчатка. Обзор современных методов терапии

Е.В. Матушевская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Владиславовна Матушевская, matushevskaya@mail.ru

Для цитирования: Матушевская Е.В. Вульгарная пузырчатка. Обзор современных методов терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-39-36-42

Вульгарная пузырчатка – редкое, тяжело протекающее аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием внутриэпидермальных пузырей, локализованных на коже и слизистых оболочках. В патогенезе заболевания в настоящее время ведущая роль отводится выработке аутоантител, которые в основном направлены против белков десмосомальной адгезии: десмоглеина 3 (Dsg3) и десмоглеина 1 (Dsg1). Известные антигенные мишени при пузырчатке и изученные факторы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования патологического процесса, не дают однозначных решений в терапевтической тактике относительно данного аутоиммунного процесса. Таргетная терапия вульгарной пузырчатки на современном этапе подразделяется на пять групп: модуляторы функции В-клеток (ритуксимаб в виде монотерапии и сочетанных методик, офатумумаб, велтузумаб), модуляторы периода полувыведения аутоантител IgG (ланалумаб, рилзабрутиниб), ингибиторы маркеров воспаления (дупилумаб, рапамицин), агонисты рецепторов иммунологических контрольных точек (абатацепт), ингибиторы аутоантител (эфгартигимод). В статье рассмотрены новые методы лечения, описаны результаты клинических исследований, рассмотрены сравнительные схемы ведения пациентов с анализом побочных эффектов терапии, обсуждаются перспективы терапии вульгарной пузырчатки в разрезе недавно открытых и изученных механизмов иммунопатогенеза.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, ритуксимаб, офатумумаб, велтузумаб, ланалумаб, рилзабрутиниб, дупилумаб, рапамицин, абатацепт, эфгартигимод

Введение

Вульгарная пузырчатка (ВП) – редкое, тяжело протекающее аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием внутриэпидермальных пузырей, локализованных на коже и слизистых оболочках. В патогенезе заболевания в настоящее время ведущая роль отводится выработке аутоантител, которые в основном направлены против белков десмосомальной адгезии: десмоглеина 3 (Dsg3) и десмоглеина 1 (Dsg1).

Помимо генетических и экспосом-факторов (включая провоцирование заболевания воздействием ультрафиолетового облучения, приемом ряда лекарст-

венных препаратов, введением ряда вакцин, в т.ч. и против COVID-19), важную роль в механизмах патогенеза вульгарной пузырчатки и поддержании производства аутоантител играют Т-клетки и миелоидные клетки.

Известные в настоящее время антигенные мишени при пузырчатке и изученные факторы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования патологического процесса, не дают однозначных решений в терапевтической тактике относительно данного аутоиммунного процесса. Ежегодно арсенал медикаментозных средств для лечения вульгарной пузырчатки пополняется новыми препаратами, на-



правленными на различные патогенетические звенья заболевания. Однако ни одна из предлагаемых методик не дает однозначной возможности избавить пациентов от рецидивов заболевания и многочисленных побочных эффектов проводимой терапии, а часть пациентов не отвечает на проводимую терапию, что приводит к более высоким показателям смертности от ВП по сравнению с общей популяцией [1–3].

Лечение вульгарной пузырчатки

В докортикостероидную эру подавляющее большинство пациентов погибло в первые годы заболевания от присоединения вторичной инфекции и дефицита питания. Пришедшие в терапевтическую практику глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны и иммуносупрессивные препараты на время облегчили жизнь пациентам с ВП, однако необходимость постоянного их применения в высоких дозировках и вызываемые в связи с этим многочисленные нежелательные явления, вплоть до высокого риска смертности от них, в значительной степени ограничили их применение у данной категории пациентов. По мере изучения вновь открываемых патогенетических механизмов заболевания предлагаются новые лекарственные препараты, позволяющие предотвратить тотальную иммуносупрессию и таргетно воздействовать на наиболее значимые показатели аутоиммунитета.

Глюкокортикостероидная и иммуносупрессивная терапия

Наиболее распространенной методикой лечения пациентов с вульгарной пузырчаткой в настоящее время остается терапия пероральным преднизолоном в качестве основной и поддерживающей. Для достижения контроля над заболеванием первоначальные дозы колеблются в пределах 0,5 до 1,5 мг/кг/сут с постепенным снижением вплоть до поддерживающей ежедневной дозы [4]. Ряд методик предлагает пульс-терапию метилпреднизолоном (500–1000 мг/сут в течение трех-пяти дней подряд), либо дексаметазоном по 100 мг/сут в течение трех дней подряд с сопутствующим назначением циклофосфамида или без него [5, 6]. Механизм действия ГКС при пузырчатке связан с выраженным противовоспалительным действием и апоптозом лимфоцитов [7].

Методики лечения пузырчатки иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид) продемонстрировали более высокое снижение риска рецидива заболевания по сравнению с применяемыми методиками лечения системными ГКС [8, 9], но в данном исследовании анализировали совместную результативность вышеперечисленных препаратов, а каждого по отдельности – нет. Азатиоприн и циклофосфамид продемонстрировали стероидсберегающий эффект, а микофенолата мофетил – значительную результативность в борьбе с заболеванием [8]. Азатиоприн обычно применяют в дозе 2–3 мг/кг/сут, микофено-

лата мофетил – в дозе 2–3 г/сут и циклофосфамид – в дозе 75–150 мг/сут перорально или 500–1000 мг ежемесячно внутривенно. Из-за своей токсичности циклофосфамид не получил широкого применения и обычно рассматривается только в тяжелых случаях или когда другие терапевтические варианты недоступны или противопоказаны [9].

Из дополнительных методов лечения пузырчатки используется метотрексат [10, 11]. С учетом недостатка исследований по использованию данного препарата Британская ассоциация дерматологов рекомендует использовать его для лечения вульгарной пузырчатки только в том случае, если другие стероидсберегающие препараты неэффективны или не могут быть использованы [12], а рекомендации Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) вообще не предлагают метотрексат для лечения ВП [13]. Дапсон, благодаря его способности влиять на хемоттактанты нейтрофилов, часто используется при лечении пузырчатки с преимущественно нейтрофильным инфильтратом, такой как листовидная пузырчатка, IgA пузырчатка и герпетическая пузырчатка [14–16]. Кроме того, имеется информация, что дапсон является вспомогательным стероидсберегающим средством для лечения пациентов с ВП, заболевание которых первоначально контролировалось кортикостероидами [17].

В настоящее время дополняются данные о патогенетических механизмах вульгарной пузырчатки. В соответствии с этим таргетная терапия данного заболевания на современном этапе подразделяется на пять категорий [18]:

- 1) модуляторы функции В-клеток;
- 2) модуляторы периода полувыведения аутоантител (IgG);
- 3) ингибиторы маркеров воспаления;
- 4) агонисты рецепторов иммунологических контрольных точек;
- 5) ингибиторы аутоантител.

1. Модуляторы функции В-клеток (терапия антителами против CD20)

1.1. Самым хорошо изученным препаратом, направленным на В-клетки, экспрессирующие CD20, является ритуксимаб – химерное мышино-человеческое моноклональное антитело. Инъекция ритуксимаба вызывает быстрое истощение В-клеток, включая аутореактивные В-клетки, в периферической крови пациентов, при этом пул В-клеток восстанавливается в течение следующих 6–12 месяцев из истощенных предшественников [19–21]. Истощение зрелых В-клеток и короткоживущих плазматических клеток у пациентов с ВП приводит к снижению аутореактивных анти-Dsg-антител в сыворотке [19]. В экономическом плане терапия ритуксимабом является более предпочтительной по сравнению с системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами, так как не требует длительной постоянной терапии [22]. После лечения ритуксимабом наблюдается длительная и непрерывная репопуляция наивных В-клеток

и замедленное повторное появление В-клеток памяти: количество CD19+ В-лимфоцитов даже через шесть лет после лечения значительно ниже, чем в исходном состоянии [23]. Эта длительная блокада созревания В-клеток также ингибирует процесс переключения IgM на IgG, снижая таким образом уровни аутоиммунных IgG, циркулирующих В-лимфоцитов и аутоантител [23]. Кроме того, популяции переходных В-клеток и регуляторных В-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ) 10 (регуляторные В-клетки), по-видимому, увеличиваются во время репопуляции В-клеток [23]; это может быть важным, поскольку регуляторные В-клетки могут подавлять воспаление и участвовать в поддержании долгосрочной иммунной толерантности [24–26].

Тем не менее несмотря на высокую эффективность ритуксимаба в отношении пациентов с ВП, рецидивы заболевания при данном методе терапии нередки и связаны скорее всего с повторным появлением клонов анти-Dsg В-клеток, которые потеряли ауто толерантность [27]. Рецидив возникает более чем у 80% пациентов с ВП в течение медианного периода 79 месяцев [23] и более вероятно, когда у пациентов имеется тяжелая форма заболевания в начале лечения и/или постоянно высокие уровни антител против Dsg1/3 [28]. У пациентов, получавших более высокие дозы препарата, вероятность раннего рецидива меньше [29]. Имеются данные, что уменьшить частоту рецидивов или пролонгировать межрецидивный период возможно, сочетая использование ритуксимаба с применением преднизолона [30, 31]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании 89% пациентов, которые получали две инфузии ритуксимаба по 1 г с интервалом в две недели исходно и по 0,5 г через 12 и 18 месяцев в сочетании с кратковременным введением преднизолона 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение трех – шести месяцев, достигли полной ремиссии после терапии через два года по сравнению с только 34% тех, кто получал только преднизолон 1,0–1,5 мг/кг/сут [31]. Важно отметить, что кумулятивная использованная доза преднизолона и количество тяжелых нежелательных явлений в группе, получавшей ритуксимаб, были в три раза ниже соответственно по сравнению с группой пациентов, принимавших только преднизолон.

В обновленных клинических рекомендациях Европейской академии дерматовенерологии S2K от 2020 г. было предложено использовать ритуксимаб отдельно или в сочетании с пероральным преднизолоном в качестве лечения первой линии для пациентов с легкой формой ВП, а также ритуксимаб в сочетании с системными глюкокортикостероидами для пациентов с умеренной и тяжелой формами вульгарной и листовидной пузырчатки [32].

В настоящее время используются две основные схемы применения ритуксимаба у пациентов с пузырчаткой [33]. Схема 1 аналогична методике терапии ревматоидного артрита и представляет собой две внутривенные инфузии ритуксимаба по 1000 мг с интервалом в две недели. Схема 2 аналогична схеме

лечения лимфомы – четыре внутривенные инфузии ритуксимаба 375 мг/м² с интервалом в одну неделю [32]. Для подгруппы пациентов с исходным уровнем индекса степени тяжести пузырчатки PDAI \geq 45 рекомендуется поддерживающая терапия ритуксимабом каждые шесть месяцев. Кроме того, эта схема применялась для пациентов с постоянным уровнем антител против Dsg1 более 20 МЕ/мл и уровнем антител против Dsg3 более 130 МЕ/мл на третьем месяце терапии [32].

Необходимо отметить, что 10–20% пациентов с пузырчаткой резистентны к терапии ритуксимабом [31]. Существует предположение, что клетки памяти и зародышевые аутореактивные В-клетки могут персистировать в лимфоидных тканях или эктопических лимфоидоподобных структурах при ВП в случаях резистентности к ритуксимабу [21].

Нежелательные явления, сопряженные с терапией ритуксимабом, связаны с высокой восприимчивостью к бактериальным и вирусным инфекциям, особенно инфекциям дыхательных путей и кожи [33, 34]. С целью усиления общего эффекта от проводимой терапии в настоящее время исследователями предлагаются различные схемы сочетанного назначения нескольких препаратов. Одним из таких дополнительных методов лечения тяжелой резистентной пузырчатки является внутривенное введение высоких доз иммуноглобулинов (2 г/кг) пять раз в месяц в дополнение к традиционным иммунодепрессантам или ритуксимабу [35–38]. Начальная терапия быстро повышает уровни общего циркулирующего иммуноглобулина, что, по всей вероятности, стимулирует гомеостатические механизмы катаболизма антител и приводит к снижению сывороточных уровней антител IgG1 и IgG4 против Dsg1 и Dsg3 [39], в то время как нормальные антитела заменяются теми, которые содержатся в последующих дозах вводимого иммуноглобулина. Сочетание ритуксимаба и иммуноглобулина может быть эффективным для лечения рефрактерных случаев пузырчатки и даже может вызвать длительную полную ремиссию с меньшим риском присоединения вторичной инфекции [40]. Схема сочетанного применения ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина: в течение первого месяца пациенты с пузырчаткой получают ритуксимаб в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение трех недель; на четвертой неделе вводят внутривенный иммуноглобулин 2000 мг/кг. На втором месяце повторяют лечение по схеме первого месяца, а на третьем, четвертом, пятом и шестом месяцах в начале месяца проводят однократную инфузию ритуксимаба 375 мг/м² и внутривенный иммуноглобулин 2000 мг/кг. За шесть месяцев каждый пациент получает в общей сложности 10 инфузий ритуксимаба и 6 инфузий внутривенного иммуноглобулина [32].

Иммуноадсорбция, которая также быстро удаляет анти-Dsg IgG из кровотока, также была опробована в сочетании с традиционным иммуносупрессивным лечением и внутривенным введением ритуксимаба [41, 42].



1.2. Офатумумаб – человеческое моноклональное антитело I типа к CD20 второго поколения [43]. Офатумумаб более эффективен в рекрутировании комплемента, чем ритуксимаб, обладает более низкой зависимостью от пути FcγR IIIA, что объясняет его лучшую эффективность, чем у ритуксимаба [43]. Этот механизм также объясняет, почему пациенты с побочными реакциями на ритуксимаб могут избежать связанных с ним аллергических реакций при использовании офатумумаба. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование третьей фазы для изучения эффективности, переносимости и безопасности подкожной инъекции офатумумаба у 37 пациентов с диагнозом ВП, проведенное в 2013–2018 гг., продемонстрировало высокую результативность данного препарата. Пациенты получали подкожные инъекции офатумумаба по 40 мг на 0-й и 4-й неделе, далее по 20 мг каждые четыре недели с восьмой по 56-ю неделю. Первичные результаты этого исследования заключались в том, что испытуемые снизили первоначальную дозу преднизолона до ≤ 10 мг/день, сохраняя ее до 60 недели без появления свежих, рецидивирующих высыпаний [44].

1.3. Велтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело против CD20 второго поколения I типа. Препарат обладает повышенной аффинностью связывания с рецептором Fc на В-клетках [45]. Основное преимущество велтузумаба перед ритуксимабом заключается в том, что его можно вводить подкожно и он вызывает меньше побочных эффектов, чем внутривенный ритуксимаб [43]. В 2014 г. Эльбрехт и соавт. сообщили, что пациент с ВП, которому удалось достичь только частичной ремиссии с помощью ритуксимаба, был успешно пролечен подкожными инъекциями велтузумаба [46]. Пациенту было проведено две подкожные инъекции велтузумаба в дозе 325 мг (188 мг/м^2) с двухнедельным интервалом, и он находился в полной ремиссии в течение двух лет. Через два года лечения произошел рецидив заболевания и пациент получил второй курс велтузумаба с тем же протоколом дозирования, что привело к полной ремиссии заболевания на девять месяцев. В течение 35 месяцев наблюдения не произошло никаких серьезных нежелательных явлений [46]. Таким образом, подкожные инъекции велтузумаба могут стать альтернативой для пациентов с диагнозом рефрактерной ВП при условии проведения рандомизированных клинических исследований.

2. Модуляторы периода полувыведения аутоантител (IgG)

2.1. Ланалумаб – ингибитор BAFF (фактора активации В-клеток).

Фактор активации В-клеток (BAFF), также известный как стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), является важным иммунорегуляторным цитокином, принадлежащим к суперсемейству факторов некроза опухоли (ФНО) [47]. У пациентов с ВП, получавших ритуксимаб, уровень BAFF увеличивается по мере снижения уровня патогенных антител [48]. Ланалу-

маб – гуманизированное моноклональное антитело IgG, нацеленное на рецептор BAFF (BAFF-R) [49]. В настоящее время проводится рандомизированное плацебо-контролируемое частично слепое клиническое исследование второй фазы для оценки преимуществ ланалумаба у пациентов с ВП. Пока официальных данных по этому исследованию не опубликовано. Однако существует предположение, что ингибитор BAFF также может играть потенциальную роль в лечении пузырчатки.

2.2. Риллабрутиниб – ингибитор тирозинкиназы Брутона.

Тирозинкиназа Брутона (ТКБ) экспрессируется В-лимфоцитами, от пре-В до зрелых В-лимфоцитов, включая плазматические клетки, продуцирующие антитела [50]. Риллабрутиниб является высокоэффективным ингибитором ТКБ, не вызывает истощения В-клеток или клеточной цитотоксичности [51]. Это ключевое отличие от современных методов лечения, таких как RTX, поскольку он не вызывает длительного подавления иммунитета [51]. Кроме того, риллабрутиниб быстро ингибирует активацию иммунных клеток, опосредованную антителами, посредством передачи сигналов Fc-рецептора [50]. В исследовании фазы I с участием 62 здоровых добровольцев риллабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость, отсутствие серьезных нежелательных явлений. FDA предоставило риллабрутинибу статус орфанного препарата для лечения пациентов с ВП [52].

3. Модуляция периода полураспада аутоантител (IgG)

3.1. Эфгартигимод – антагонист FcRn.

Рецептор Fc – молекула мембранного Fc-фрагмента иммуноглобулина, экспрессируемого на поверхности иммунных хелперных и эффекторных клеток [53]. Неонатальный рецептор Fc (FcRn) играет важную роль в защите IgG от деградации и презентации антигенов [53]. Эфгартигимод – человеческое моноклональное антитело IgG1, которое является антагонистом FcRn. Блокируя FcRn, препарат может снизить количество циркулирующих антител в сыворотке крови [53]. Терапия эфгартигимодом в сочетании со средней дозой преднизолона 0,26 мг/кг/сут привела к полной клинической ремиссии у 14 из 22 (64%) пациентов в течение 2–41 недели [54].

4. Ингибирование маркеров воспаления

4.1. Дупилумаб – ингибитор ИЛ-4.

Имеются данные о ключевой роли в патогенезе ВП интерлейкина-4 [55]. Дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG4, нацеленное на белок ИЛ-4RA [55]. Связывание дупилумаба с ИЛ-4RA ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 и блокирует последующую передачу сигналов пути JAK/STAT, участвующего в воспалительном процессе [56]. Учитывая способность дупилумаба ингибировать рецептор ИЛ-4 и критическую роль ИЛ-4 у пациентов с пузырчаткой, дупилумаб может быть эффективным средством лечения пациен-

тов с пузырьчаткой, хотя клинические исследования в данном направлении пока не проводили [57].

4.2. Рапамицин – ингибитор пути mTOR. Аберрантная активность пути mTOR участвует во многих аутоиммунных заболеваниях. Lai K. и соавт. исследовали корреляцию между активностью пути mTOR (PI3K/АКТ/mTOR/p70S6K) и дисбалансом Т-хелперов 2/регуляторных Т-клеток (Th2/Treg) в периферической крови пациентов с ВП [58]. Результаты показали, что рапамицин ингибирует дифференцировку клеток Th2 и способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток *in vitro*, что указывает на тесную связь между активностью пути mTOR и дисбалансом в клетках Th2/Treg [58]. Активация пути mTOR (PI3K/АКТ/mTOR/p70S6K) важна в патогенезе ВП и балансе клеток Th2/Treg, что может быть новой мишенью лечения вульгарной пузырьчатки [58].

5. Рецепторы и агонисты иммунологических контрольных точек

Рецепторы иммунных контрольных точек, такие как антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), играют решающую роль в поддержании иммунной толерантности к аутоантигенам и контроле аутоиммунитета [59]. CTLA-4 способствует регуляторным иммунным ответам, подавляет аберрантный иммунный ответ и влияет на CD4+ и на CD8+ Т-клеток,

истоящая Т-клетки посредством прямого ингибирования. В настоящее время проводится перекрестное, рандомизированное и многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности абатацепта по сравнению с микофенолата мофетиллом (ММФ) при лечении ВП. В этом исследовании оценивается эффективность, переносимость и безопасность инъекций абатацепта в дозе 150 мг подкожно, вводимых один раз в неделю пациентам с ВП [60].

Заключение

Научные открытия и клинические исследования последних лет дают возможность определить новые диагностические критерии и терапевтические возможности для помощи пациентам с вульгарной пузырьчаткой, включая таргетные методы лечения, позволяющие максимально соблюсти принцип эффективность/безопасность. Тем не менее для понимания всех особенностей иммунопатогенеза этого сложного заболевания требуются дополнительные исследования для оценки доказательной базы и анализа долгосрочных эффектов тех или иных препаратов. Полный анализ биологии задействованных В-клеток, врожденного и адаптивного иммунитета даст возможность более уверенно назначать препараты из различных групп, обеспечивая персонализированный подход к терапии. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

- Murrell D.F. What is the true mortality from pemphigus? Br. J. Dermatol. 2016; 174: 1185–1186.
- Jelti L., Cordel N., Gillibert A., et al. Incidence and Mortality of Pemphigus in France. J. Invest. Dermatol. 2019; 139: 469–473.
- Kridin K., Zelber-Sagi S., Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. Acta Derm. Venerol. 2017; 97: 1095–1099.
- Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M., et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2020; 18 (5): 516–526.
- Werth V.P. Treatment of Pemphigus Vulgaris with Brief, High-Dose Intravenous Glucocorticoids. Arch. Dermatol. 1996; 132: 1435.
- Saha M., Powell A.-M., Bhogal B., et al. Pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone therapy in refractory pemphigus. Br. J. Dermatol. 2009; 162: 790–797.
- Shimba A., Ikuta K. Control of Immunity by Glucocorticoids in Health and Disease. Semin. Immunopathol. 2020; 42 (6): 669–680.
- Martin L. K., Werth V., Villanueva E., et al. (2009). Interventions for Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus. Cochrane Database Syst. Rev. 21 (1), CD006263.
- Atzmony L., Hodak E., Leshem Y.A., et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 73, 264–271.
- Tran K.D., Wolverson J.E., Soter N.A. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. Br. J. Dermatol. 2013; 169 (4): 916–921.
- Jain K., Thakur V., Handa S., et al. A randomised clinical trial to assess the adjuvant potential of methotrexate to corticosteroids in mucosal or limited mucocutaneous pemphigus vulgaris. Sci Rep. 2022; 12: 7525.
- Harman K.E. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br. J. Dermatol. 2017; 177 (5): 1170–1201.
- Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M., et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2020; 18: 516–526.
- Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., et al. Pemphigus. Nat. Rev. Dis. 2017; Primers 3: 17026.
- Kridin K., Patel P.M., Jones V.A., et al. IgA Pemphigus: A Systematic Review. J. Am. Acad. Dermatol. 2020; 82: 1386–1392.
- Porro A.M., Hans Filho G., Santi C.G. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – brazilian society of dermatology. Bras. Dermatol. 2019; 94: 20–32.

17. Werth V.P., Fivenson D., Pandya A.G., et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 25–32.
18. Abulikemu K., Hu F., Liang J., Kang X. Targeting therapy in pemphigus: where are we now and where are we going? *Heliyon.* 2023; 9 (6): e16679.
19. Mouquet H., Musette P., Gougeon M.-L., et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128, 2859–2869.
20. Lightman S.M., Utley A., Lee K.P. Survival of Long-Lived Plasma Cells (LLPC): Piecing Together the Puzzle. *Front. Immunol.* 2019; 10: 965.
21. Zhou S., Liu Z., Yuan H., et al. Autoreactive B cell differentiation in diffuse ectopic lymphoid-like structures of inflamed pemphigus lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2020; 140, 309–318. e8.
22. Hébert V., Maho-Vaillant M., Golinski M.-L., et al. Modifications of the BAFF/BAFF-receptor axis in patients with pemphigus treated with rituximab versus standard corticosteroid regimen. *Front. Immunol.* 2021; 12: 666022.
23. Colliou N., Picard D., Caillot F., et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 175ra30.
24. Lund F.E., Randall T.D. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 236–247.
25. Mauri C., Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J. Clin. Invest.* 2017; 127: 772–779.
26. Cao T., Shao S., Fang H., et al. Role of regulatory immune cells and molecules in autoimmune bullous dermatoses. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1746.
27. Hammers C.M., Stanley J.R. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2016; 11: 175–197.
28. Mignard C., Maho-Vaillant M., Golinski M.-L., et al. Factors associated with short-term relapse in patients with pemphigus who receive rituximab as first-line therapy. *JAMA Dermatol.* 2020; 156: 545.
29. Kushner C.J., Wang S., Tovanabutra N., et al. Factors associated with complete remission after rituximab therapy for pemphigus. *JAMA Dermatol.* 2019; 155: 1404.
30. Lim Y.L., Bohelay G., Hanakawa S., et al. Autoimmune pemphigus: latest advances and emerging therapies. *Front. Mol. Biosci.* 2022; 8: 808536.
31. Joly P., Maho-Vaillant M., Prost-Squarcioni C., et al. 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. *The Lancet.* 2017; 389: 2031–2040.
32. 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) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (9): 1900–1913.
33. Goh M.S.Y., McCormack C., Dinh H.V., et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 990–996.
34. Kamran B., Maryam D., Somayeh K., et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52: 862–867.
35. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H., et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 595–603.
36. Jolles S. A review of high-dose intravenous Immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26: 127–131.
37. Grando S.A. Retrospective analysis of a single-center clinical experience toward development of curative treatment of 123 pemphigus patients with a long-term follow-up: efficacy and safety of the multidrug protocol combining intravenous immunoglobulin with the cytotoxic immunosuppressor and mitochondrion-protecting drugs. *Int. J. Dermatol.* 2019; 58: 114–125.
38. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2017; 3: 68–74.
39. Green M.G., Bystryj J.-C. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 1621–1624.
40. Hamadah I., Chisti M.A., Haider M., et al. Rituximab/IVIg in pemphigus – a 10-year study with a long follow-up. *J. Dermatol. Treat.* 2019; 30: 170–175.
41. Eming R., Hertl M. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity.* 2006; 39: 609–616.
42. Behzad M., Mobs C., Kneisel A., et al. Combined Treatment with Immunoabsorption and Rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 844–852.
43. Huynh D.F., Mills E.A., Yang M.-D. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto-immunity highlights.* 2017; 8 (1): 12.
44. Rapp M., Pentland A., Richardson C. Successful treatment of pemphigus vulgaris with ofatumumab. *J. Drugs Dermatol.* 2018; 17 (12): 1338–1339.
45. Zhang W., Jiao Y., Jiao J., et al. Successful treatment of rituximab-unresponsive elderly-onset neuromyelitis optica spectrum

- disorder and hypogammaglobulinemia with ofatumumab plus intravenous immunoglobulin therapy in a patient with mutant FCGR3A genotype: a case report. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1047992.
46. Ellebrecht C.T., Choi E.J., Allman D.M., et al. Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (12): 1331–1335.
 47. Dyball S., Parker B., Bruce I.N. Ianalumab in Sjögren's syndrome: what can we learn from lupus trials? *Lancet.* 2022; 400 (10355): 807–808.
 48. Didona D., Maglie R., Eming R., Hertl M. Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1418.
 49. Dorner T., Posch M.G., Li Y., et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ianalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (5): 641–647.
 50. Patsatsi A., Murrell D.F. Bruton tyrosine kinase inhibition and its role as an emerging treatment in pemphigus. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 708071.
 51. Smith P.F., Krishnarajah J., Nunn P.A., et al. A phase I trial of PRN1008, a novel reversible covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83 (11): 2367–2376.
 52. Murrell D.F., Patsatsi A., Stavropoulos P., et al. Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study. *Br. J. Dermatol.* 2021; 185 (4): 745–755.
 53. Nelson C.A., Tomayko M.M. Targeting the FcRn: a novel approach to the treatment of pemphigus. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (12): 2777–2780.
 54. Maho-Vaillant M., Sips M., Golinski M.L., et al. FcRn antagonism leads to a decrease of desmoglein-specific B cells: secondary analysis of a phase 2 study of efgartigimod in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Front. Immunol.* 2022; 13: 863095.
 55. Soheil T. Dupilumab: a revolutionary emerging drug in atopic dermatitis and its possible role in pemphigus. *Dermatol. Ther.* 2016; 29 (5): 299.
 56. Russo R., Cozzani E., Gasparini G., Parodi A. Targeting interleukin 4 receptor α : a new approach to the treatment of cutaneous autoimmune bullous diseases? *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (1): e13190.
 57. Tavakolpour S., Tavakolpour V. Interleukin 4 inhibition as a potential therapeutic in pemphigus. *Cytokine.* 2016; 77: 189–1295.
 58. Lai K., Zhang W., Li S., et al. mTOR pathway regulates the differentiation of peripheral blood Th2/Treg cell subsets in patients with pemphigus vulgaris. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2021; 53 (4): 438–445.
 59. Johnson D.B., Beckermann K.E., Wang D.Y. Immune checkpoint inhibitor therapy in patients with autoimmune disease. *Oncology (Williston Park).* 2018; 32 (4): 190–194.
 60. Egu D.T., Sigmund A.M., Schmidt E., et al. A new ex vivo human oral mucosa model reveals that p38MAPK inhibition is not effective in preventing autoantibody-induced mucosal blistering in pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (4): 987–994.

Pemphigus Vulgaris. An Overview Methods of Therapy

E.V. Matushevskaya, PhD, Prof.

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow

Contact person: Elena V. Matushevskaya, matushevskaya@mail.ru

Pemphigus vulgaris is a rare, severe autoimmune disease accompanied by the formation of intraepidermal blisters localized on the skin and mucous membranes. Currently, the leading role in the pathogenesis of the disease is assigned to the production of autoantibodies, which are mainly directed against desmosomal adhesion proteins: desmoglein 3 (Dsg3) and desmoglein 1 (Dsg1). Currently known antigenic targets in pemphigus and the studied factors underlying the occurrence and progression of the pathological process do not provide unambiguous solutions in therapeutic tactics regarding this autoimmune process. Targeted therapy of pemphigus vulgaris at the present stage is divided into five groups: modulators of B cell function (rituximab in the form of monotherapy and combined techniques, ofatumumab, veltuzumab), modulators of the half-life of IgG autoantibodies (lanalumab, rilzabrutinib), inhibitors of inflammatory markers (dupilumab, rapamycin), agonists of immunological checkpoint receptors (abatacept), autoantibody inhibitors (efgartigimod). The article discusses new treatment methods, describes the results of clinical studies, examines comparative patient management schemes with an analysis of side effects of therapy, discusses the prospects for the treatment of pemphigus vulgaris in the context of recently discovered and studied mechanisms of immunopathogenesis.

Keywords: vulgar pemphigus, rituximab, ofatumumab, veltuzumab, lanalumab, rilzabrutinib, dupilumab, rapamycin, abatacept, efgartigimod