



Клинические наблюдения

# В-клеточная деплеция в лечении истинной пузырчатки: описание двух клинических наблюдений и обзор литературы

Карзанов О.В.<sup>1</sup> • Черняева Е.В.<sup>2</sup> • Куприянова А.Г.<sup>1</sup> • Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Зенкевич Е.В.<sup>1</sup> • Молочков А.В.<sup>1</sup>

**Карзанов Олег Валерьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>

✉ 121596, г. Москва, ул. Говорова, 13–43, Российская Федерация. E-mail: [dr\\_karzanov@mail.ru](mailto:dr_karzanov@mail.ru)

**Черняева Екатерина Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>. E-mail: [freeness@yandex.ru](mailto:freeness@yandex.ru)

**Куприянова Анна Геннадьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения морфологической диагностики отдела онкологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>. E-mail: [annak2003@bk.ru](mailto:annak2003@bk.ru)

**Молочкова Юлия Владимировна** – д-р мед. наук, руководитель отделения дерматовенерологии, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>. E-mail: [79265542544@yandex.ru](mailto:79265542544@yandex.ru)

**Зенкевич Елена Валерьевна** – заведующая отделением дерматовенерологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1978-1065>. E-mail: [zelen170778@yandex.ru](mailto:zelen170778@yandex.ru)

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: [antmd@yandex.ru](mailto:antmd@yandex.ru)

Пузырчатка представляет собой группу хронических аутоиммунных пузырных дерматозов, в основе которых лежит формирование антител к различным эпидермальным аутоантигенам. Длительное время единственной терапевтической опцией для этого заболевания было пожизненное использование неселективных иммуносупрессивных лекарственных средств, что редко сопровождалось наступлением полной ремиссии, но при этом ассоциировалось с развитием тяжелых побочных реакций. В настоящей статье представлено одно из первых в России описание применения ритуксимаба (таргетный препарат, приводящий к деплеции В-лимфоцитов) при двух вариантах истинной пузырчатки (вульгарной и листовидной), резистентных к стандартной терапии глюкокортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивной терапией. Применение ритуксимаба в каждом случае привело к выраженному клиническому эффекту и позволило

провести быстрое снижение доз системной кортикостероидной терапии до поддерживающих. Полученные результаты позволяют предположить возможность применения ритуксимаба при торпидном течении истинной пузырчатки, а также в качестве адъювантной терапии при недостаточной эффективности традиционных методов лечения этого дерматоза.

**Ключевые слова:** вульгарная пузырчатка, листовидная пузырчатка, ритуксимаб

**Для цитирования:** Карзанов ОВ, Черняева ЕВ, Куприянова АГ, Молочкова ЮВ, Зенкевич ЕВ, Молочков АВ. В-клеточная деплеция в лечении истинной пузырчатки: описание двух клинических наблюдений и обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-050.

Поступила 30.09.2022; доработана 14.12.2022; принята к публикации 21.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Медицинский центр "Даниэль"»; 354340, г. Сочи, ул. Кирова, 56а, Российская Федерация

**П**узырчатка представляет собой гетерогенную группу хронических аутоиммунных пузырных дерматозов, поражающих кожу и слизистые оболочки [1]. Заболевание склонно к рецидивированию и в значительной степени влияет на качество

жизни пациентов, а без лечения обычно заканчивается летальным исходом в течение первых полутора-двух лет после дебюта.

Наиболее частым вариантом является вульгарная пузырчатка, ежегодная общемировая заболеваемость которой составляет от 0,76 до 16,1



на 1 000 000 населения в зависимости от географической области и национальной принадлежности [2, 3], при этом чаще заболевание наблюдается у ашкеназских евреев [3, 4]. Это, вероятнее всего, связано с высокой распространенностью в данной популяции генов *HLA-DRB1\*04:02*, тогда как вариант *HLA-DQB1\*05:03* более характерен для других народностей [5]. Вульгарной пузырчаткой чаще болеют женщины, средний возраст дебюта варьирует в пределах 50–60 лет, при этом имеются редкие сообщения и о детских формах этой болезни [5].

Патогенез пузырчатки связывают с формированием аутоантител класса иммуноглобулина G (IgG) к эпидермальным молекулам адгезии, в первую очередь к основным компонентам десмосом – десмоглеинам 1-го и 3-го типов [1]. Известно и о других интраэпидермальных белках, выступающих в роли аутоантигенов [6], таких как альфа-9-ацетилхолиновый рецептор [7], плакофилин-3, альфа-2 макроглобулин-подобный ингибитор протеазы A2ML1 [4], а также о различных субтипах митохондриальных никотиновых холинэргических рецепторов, однако их существование чаще свидетельствует об отличных от вульгарной пузырчатки формах заболевания [6]. Связывание IgG с десмоглеином (или другим аутоантигеном) приводит к утрате кератиноцитами их способности к адгезии (феномен акантолиза) [8, 9], что, в свою очередь, вызывает формирование интраэпидермальных пузырей и возникновение характерной клинической картины. Золотым стандартом диагностики пузырчатки признано патоморфологическое исследование здоровой кожи методом прямой иммунофлуоресценции, позволяющее определить накопление антител класса IgG и C3-фрагмента комплемента в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса. Цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистых оболочек также имеет важное диагностическое значение, поскольку наличие акантолитических клеток – характерный признак пузырчатки. При этом следует помнить, что в отдельных случаях, в особенности в дебюте заболевания, эти клетки могут отсутствовать [10].

С середины прошлого века стандартом лечения пузырчатки считается неселективная иммуносупрессия, достигаемая при постоянном использовании системных глюкокортикостероидов (ГКС), азатиоприна, микофенолата мофетила и метотрексата. Применение этих лекарственных средств значительно улучшило прогноз заболевания и позволило снизить смертность от пузырчатки с 70 до 30% [11]. Однако в большинстве

случаев длительное использование неселективных иммуносупрессантов сопровождается развитием серьезных побочных эффектов (вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность, сахарный диабет, тяжелые инфекции, гипертоническая болезнь, тромбозы и др.), что существенно осложняет ведение таких больных, в том числе негативно сказывается на приверженности терапии [11].

Новым этапом в совершенствовании методов лечения различных аутоиммунных заболеваний стали генно-инженерные лекарственные препараты, специфичные к определенным белкам на поверхности иммунных клеток или к цитокинам, опосредующим различные иммунные реакции [11, 12]. К таким препаратам относится ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к антигену CD20, расположенному на поверхности В-лимфоцитов. Изначально ритуксимаб был одобрен для лечения больных CD20-положительными неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом [13], а впоследствии стал с успехом использоваться в терапии тяжелых форм серопозитивного ревматоидного артрита и аутоиммунных васкулитов [12]. Механизм действия ритуксимаба основан на деплеции CD20-положительных лимфоцитов, опосредуемой антителозависимой клеточной цитотоксичностью, комплементзависимой цитотоксичностью, антителозависимым фагоцитозом и индукцией апоптоза. И если в случае лимфопролиферативного заболевания терапевтический эффект ритуксимаба основан на прямом цитотоксическом действии в отношении злокачественных CD20-положительных клеток, то при аутоиммунной патологии его положительное действие реализуется путем постепенного истощения пула антителопродуцирующих клеток (за счет деплеции пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов) и нарушения процесса презентации аутоантигенов Т-лимфоцитам-эффекторам [14].

Ввиду относительно редкой встречаемости пузырчатки опыт применения ритуксимаба у таких больных во всем мире долгое время ограничивался разрозненными клиническими описаниями отдельных случаев, что не позволяло сделать однозначных выводов об эффективности и безопасности препарата в соответствии с современными стандартами доказательной медицины. Одной из первых таких публикаций стала работа T. Salopek и соавт. (2002), в которой приведен опыт использования ритуксимаба в качестве терапии спасения у молодой пациентки с тяжелейшим



течением вульгарной пузырчатки, практически полным поражением поверхности кожи, осложненным развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [15]. Первоначальная низкодозная системная терапия ГКС (0,5 мг/кг/сут) и азатиоприном (1 мг/кг/сут) была неэффективна, как и последующие попытки улучшить состояние с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном (до 1000 мг/сут), высокими дозами азатиоприна (до 3 мг/кг/сут), микофенолата мофетила, циклофосфамида, введения внутривенного иммуноглобулина и сеансов плазмафереза. Спустя 6 месяцев лечения пациентка все еще находилась в условиях ожогового центра в состоянии крайней тяжести, с обширным поражением кожи и слизистых, существовавшим на фоне рецидивирующего сепсиса. На 282-й день госпитализации ей была выполнена первая инфузия ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. В общей сложности больная получила 4 инфузии этого препарата с интервалом в 7 дней и еще 2 инфузии с интервалами 20–28 дней, при этом клинически видимое улучшение состояния, в том числе со стороны кожи, наблюдалось уже после третьего введения. Авторы статьи отмечают, что процесс реэпителизации был долгим, и лишь к 92-му дню после 6-го введения ритуксимаба (то есть фактически через 162 дня от момента первой инфузии) 95% BSA кожи реэпителизировалось [15].

В последующие годы было опубликовано несколько десятков подобных клинических наблюдений, в которых ритуксимаб использовался в различных режимах: например, по онкологическому протоколу в дозах 375 мг/м<sup>2</sup> в виде 4 еженедельных инфузий [16–18], или по схеме, применяемой для лечения ревматоидного артрита, согласно которой ритуксимаб вводится двукратно с интервалом в 14 дней в фиксированной дозе 1000 мг [19]. В 2017 г. медицинской обществу были представлены данные первого проспективного многоцентрового открытого исследования французской группы по изучению аутоиммунных заболеваний кожи, в котором выполнено сравнение эффективности и безопасности применения ритуксимаба в дозе 1000 мг (2 инфузии с интервалом в 14 дней) в комбинации с преднизолоном и стандартной терапии преднизолоном и плацебо [20]. Было показано, что спустя 24 недели от начала лечения 89% пациентов группы ритуксимаба достигли ремиссии по сравнению с 34% в группе терапии преднизолоном ( $p < 0,0001$ ), при этом большая частота тяжелых нежелательных явлений также наблюдалась в группе приема преднизолона (53 события

у 29 пациентов). Результаты этого исследования легли в основу регистрации ритуксимаба по показанию «вульгарная пузырчатка» в США (2018) и Европейском союзе (2019).

Ниже приводим два клинических примера использования ритуксимаба у пациентов с вульгарной пузырчаткой, которые получали лечение в дерматовенерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) в период с декабря 2020 по май 2021 г. Отметим, что это одно из первых описаний применения ритуксимаба при истинной пузырчатке в отечественной научной литературе [21].

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка 32 лет с неотягощенным соматическим анамнезом, социально благополучная, была госпитализирована в дерматовенерологическое отделение МОНИКИ в декабре 2020 г. Из анамнеза известно, что диагноз вульгарной пузырчатки установлен клинически около 2 лет назад по месту жительства, рекомендован прием ГКС, от использования которых пациентка вскоре отказалась, применяла эпизодически. Основной жалобой в начале заболевания было наличие в полости рта эрозий и налета, кожные проявления в этот период отсутствовали. Обследована в отношении наличия антител к десмоглеину 1 и 3, титр их был ниже пороговых. Биопсия не выполнялась. В течение 2 месяцев, предшествовавших настоящей госпитализации, состояние прогрессивно ухудшалось: возникло ограничение открывания рта, сухость и болезненность слизистой, присоединилось поражение конъюнктивы, слизистой наружных половых органов, на коже появились обильные высыпания.

При поступлении состояние тяжелое, субфебрильное лихорадит, площадь поражения кожи превышает 70%, вовлечены все видимые слизистые. Кожный процесс представлен обширными эрозиями, локализованными на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже туловища и конечностей множественные пузыри с дряблой покрывкой, серозно-геморрагическим содержимым, в области спины склонные к слиянию и образующие обширные участки отслойки эпидермиса по типу «мокрой простыни». Симптом Никольского резко положительный. Красная кайма губ покрыта сплошной гнойно-геморрагической коркой с точечным кровотечением. Открывание рта резко ограничено (максимальное открытие 1,5–2,0 см), на языке белый налет, по бокам видны вдавления от зубов, единичные эрозии с серо-белыми пленками, гнойное отделяемое. Слизистая полости носа, доступная осмотру, в геморрагических корках. Веки отечны и эрозированы, с гнойными корками на поверхности, конъюнктура ярко гиперемирована, обильное гнойное



отделяемое из обоих глаз. На слизистой половых органов обширные эрозии без признаков эпителизации.

Спустя 3 дня от начала госпитализации, несмотря на проводимую терапию (преднизолон 100 мг/сут, инфузионная, антибактериальная терапия, посиндромное лечение), тяжесть состояния больной значительно выросла, возникли обширные области отслойки эпидермиса, сформировались крупные мокнущие эрозивные поверхности. В лабораторных анализах отмечалась гипопротейнемия, гипоальбуминемия, значительное повышение фибриногена и С-реактивного белка (СРБ), нейтропения и лимфопения, протеинурия, явления метаболического алкалоза. Выполнено иммуноморфологическое исследование биоптата здоровой кожи методом иммунофлуоресценции, в результате чего выявлена четкая линейная фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, очаговая фиксация С3-фрагмента комплемента в межклеточной связывающей субстанции базального слоя. При исследовании сыворотки крови определялось высокое содержание антител к десмоглеину 3 ( $> 200$  ед/мл).

В связи с тяжестью состояния пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получала пульс-терапию ГКС (1000 мг/сут), антибактериальную и посиндромную терапию, плазмаферез. На фоне проводимого лечения состояние больной удалось стабилизировать, формирование новых пузырей прекратилось, однако в последующие 2 месяца сохранялись обширные мокнущие эрозивные поверхности без тенденции к эпителизации.

На 55-й день от момента госпитализации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациентке была выполнена первая инфузия препарата ритуксимаб в дозе 1000 мг. С целью профилактики развития инфузионных реакций – известного грозного осложнения первых введений ритуксимаба – была произведена премедикация по стандартной схеме, инфузию больная перенесла удовлетворительно. Второе введение ритуксимаба в той же дозе выполнено спустя 14 дней и не сопровождалось развитием побочных явлений.

Приблизительно на 3-й неделе от момента первой инфузии ритуксимаба состояние кожи больной заметно улучшилось: большинство мелких и средних эрозий эпителизировалось, сформировались множественные гиперпигментированные поствоспалительные пятна различного размера. Сохранились обширные сухие эрозии на боковых поверхностях шеи, спине, коже нижних конечностей, при этом края эрозий сузились, симптом Никольского отрицательный. Явления блефароконъюнктивита и эрозивного поражения слизистой носа и половых органов полностью купировались, красная кайма губ очистилась

от корок и эпителизировалась. На слизистой полости рта сохранялись сероватые налеты, наблюдалась реэпителизация существовавших прежде эрозий. В отношении лабораторных показателей у больной сохранялась анемия (гемоглобин 97 г/л, эритроциты  $3,5 \times 10^9$ /л), уровень лимфоцитов нормализовался, протеинурия купировалась. Сохранялось выраженное повышение СРБ (94,3 г/л), фибриногена (7,8 г/л), скорости оседания эритроцитов (73 мм/ч).

Вплоть до конца апреля 2021 г. терапия ГКС продолжалась в дозе 85 мг/сут, после чего было инициировано постепенное снижение дозы преднизолона. На 112-й день от начала госпитализации пациентка была переведена на амбулаторный этап лечения, при этом состояние ее кожи продолжало медленно улучшаться.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка 23 лет поступила в дерматовенерологическое отделение МОНИКИ в декабре 2020 г. Из анамнеза известно, что пациентка страдала хроническим тонзиллитом и хронической экземой. Первые признаки настоящего заболевания возникли приблизительно 7 месяцев назад, когда на фоне сильного эмоционального стресса на коже лица и волосистой части головы появились зудящие высыпания, в течение летних месяцев процесс принял генерализованный характер. С диагнозом «себорейный дерматит» получала лечение по месту жительства (антигистаминные препараты, глюконат кальция, топические ГКС, салициловая мазь, витаминотерапия), которое не сопровождалось каким-либо положительным эффектом. Самостоятельно начала использовать мазь с кальципотриолом с кратковременным улучшением, при этом после отмены этого препарата развились выраженное обострение кожного процесса с появлением новых элементов на коже волосистой части головы (ВЧГ), лица, спины и конечностей.

При поступлении состояние средней тяжести, не лихорадит. Патологический кожный процесс имеет подостровоспалительный, распространенный, симметричный характер. Локализуется на коже волосистой части головы, лица, спины и верхних конечностей. Представлен множественными поверхностными эрозиями размерами от 0,5 до 8 см с серозно-гнойными плотно сидящими корками на поверхности. Симптом Никольского отрицательный. Видимые слизистые без патологических изменений.

При обследовании у больной выявлено повышенное содержание антистрептолизина-О (276,3 Ед/мл), ревматоидного фактора (13,8 мг/л), незначительное повышение уровня лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, относительная лимфопения, следы белка в моче.

При иммуноморфологическом исследовании кожи была обнаружена линейная фиксация IgG





в межклеточной склеивающей субстанции шиповатого и зернистого слоев, дискретная – в базальном слое эпидермиса. Кроме того, визуализировались очаговые отложения С3-компонента комплемента в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса.

По совокупности клинических и лабораторных методов исследования у пациентки установлен диагноз впервые выявленной листовидной пузырчатки. Иницирована системная терапия ГКС (преднизолон 100 мг/сут), местное лечение, на фоне чего значительного улучшения в состоянии больной не наблюдалось. В течение 2 месяцев на фоне приема преднизолона в сочетании с метотрексатом (25 мг/нед) полной ремиссии достигнуть не удалось. Сохранились эрозии на волосистой части головы и коже лица. Тем не менее была предпринята попытка постепенного снижения дозы ГКС (до 60 мг/сут), однако появились свежие эрозии на коже лица.

Ввиду отсутствия положительной динамики от проводимого лечения, в марте 2021 г. пациентке была выполнена первая инфузия ритуксимаба в дозе 1000 мг. Несмотря на соблюденный стандартный алгоритм премедикации, у больной наблюдалось развитие легкой инфузионной реакции в виде выраженной гиперемии кожи и тахикардии.

К моменту выполнения второй инфузии ритуксимаба (через 2 недели) состояние кожи значительно улучшилось: свежие высыпания отсутствовали, отмечалась медленная эпителизация и сокращение эрозий в размерах. Отмечалась нормализация показателей клинического анализа крови, снижение уровня СРБ до 0,45 г/л.

Спустя месяц от начала лечения зафиксирована полная эпителизация эрозий. Больная выписана для продолжения лечения на амбулаторном этапе, доза метилпреднизолона при выписке снижена до 44 мг/сут с рекомендацией по ее дальнейшему постепенному снижению.

## Обсуждение

В настоящей статье приведены два случая эффективного применения ритуксимаба с целью терапии тяжелого рефрактерного течения пузырчатки у молодых женщин. Поскольку непосредственного действия на плазматические клетки данный препарат не оказывает, снижение уровня антител в случае его применения связано с истощением популяции В-клеток. Ранее было показано, что основным механизмом индуцированного ритуксимабом истощения В-лимфоцитов является антителозависимая клеточная цитотоксичность [22]. Это позволяет предположить, что различия в скорости наступления клинического эффекта

у конкретных пациентов объясняются не только длительностью течения основного патологического процесса и наличием сопутствующих заболеваний, но и выраженным полиморфизмом Fc-рецепторов (FcγR), экспрессированных на эффекторных клетках. Неоднородность рецепторов, вероятнее всего, оказывает существенное влияние на эффективность проявления антителозависимой клеточной цитотоксичности [23, 24] и, как следствие, приводит к значительной вариабельности истощения пула В-клеток. К настоящему моменту в семействе рецепторов человеческого IgG обнаружено несколько активирующих подтипов (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIC и FcγRIIA), один ингибирующий (FcγRIIB), а также один рецептор с неясными пока функциями (FcγRIIB). Свойства данных рецепторов даже в пределах подтипов существенно разнятся. R. Jefferis и J. Lund показали, что не только специфичность, но и аффинность различных подтипов FcγR определяют биологическую активность антител [25]. В частности, именно низкоаффинные FcγR наиболее подходят для того, чтобы антитела могли эффективно модулировать клеточную реакцию во время формирования адаптивного иммунного ответа, поскольку *in vivo* именно низкоаффинные рецепторы более доступны для иммунных комплексов, которые образуются локально в данный момент времени против данного антигена. При этом высокоаффинные FcγR очень прочно связаны со специфическими антителами и, следовательно, задействованы значительно меньше. К таким активирующим низкоаффинным FcγR относятся прежде всего FcγRIIA и FcγRIIA. Авторы предположили, что различия аффинности и специфичности Fcγ-рецепторов могут объяснять наличие зависимости течения заболевания от выраженности полиморфизма данного типа рецепторов. Полиморфизм FcγRIIA (158V/F), например, ассоциирован с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [25].

Значение полиморфизма Fc-рецепторов было показано при иммунотерапии анти-CD20-антителами В-клеточной неходжкинской лимфомы. Установлено, что механизм истощения В-лимфоцитов зависит от аффинности FcγR [26]. Японские исследователи, изучавшие средство Fcγ-рецепторов к ритуксимабу у пациентов с АВО-несовместимой трансплантацией печени от живого донора, обнаружили, что однонуклеотидный полиморфизм (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) рецепторов существенно влияет на степень истощения пула В-клеток и, возможно, выступает предрасполагающим



фактором для инфекционных осложнений после АВО-несовместимой трансплантации печени. Эффективность воздействия ритуксимаба на В-клетки более выражена у индивидуумов с FcγGR2A [131H/H], чем с FcγGR2A [131H/R или R/R]. При этом более высокую частоту инфекционных осложнений после проведенной терапии анти-CD20 отмечали у реципиентов с FcγGR2A [131H/H] [27].

Различия в клинической эффективности ритуксимаба не исчерпываются антителозависимой клеточной цитотоксичностью. Важную роль, как указывалось выше, играет индуцирование комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимого фагоцитоза и апоптоза. Так, при лечении рака кожи некоторые авторы отдают пальму первенства именно антителозависимому фагоцитозу, поскольку тканевые макрофаги являются резидентными клетками верхних отделов дермы [28]. В ряде случаев, когда монотерапия ритуксимабом оказывается малоэффективна, для достижения наилучшего клинического эффекта применяют комбинированные схемы лечения. При лечении системной красной волчанки в данном качестве применяют белимумаб – человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует связывание В-лиганда с его рецепторами, и эпрапузумаб – моноклональное антитело, направленное к поверхностным антигенам В-клеток CD22 [29].

С учетом вышесказанного можно предположить, что использование ритуксимаба в дерматологической практике получит широкое распространение при стероидрезистентных формах пузырчатки. Однако для разработки наиболее эффективных терапевтических схем и возможных комбинаций анти-CD20 с другими препаратами необходимо дальнейшее накопление опыта.

## Заключение

Несмотря на наличие консенсуса специалистов в вопросах терапии всех форм истинной

пузырчатки, вопрос терапевтической тактики устойчивых к традиционной терапии форм заболевания остается дискуссионным. В этом отношении описанные нами клинические наблюдения представляют очевидный научный и практический интерес, поскольку в одном из них ритуксимаб использовался в качестве терапии спасения, в другом – у больной с менее тяжелой формой болезни, в основном по причине недостаточной эффективности стандартного лечения.

Безусловно, немаловажным лимитирующим фактором приведенных нами описаний следует признать относительно короткий период наблюдения за больными после проведения курса терапии ритуксимабом. Тем не менее зафиксированная нами положительная динамика патологического кожного процесса напрямую коррелирует с опубликованными ранее в зарубежной медицинской литературе сведениями и дает надежду на благоприятный исход лечения [30, 31]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании аутоиммунных заболеваний кожи RITUX3 использование ритуксимаба в дозе 1000 мг в виде 2 инфузий с интервалом в 14 дней характеризовалось наступлением полной ремиссии у абсолютного большинства больных спустя 6 месяцев от начала лечения, при этом у 60% пациентов использование системных ГКС к этому сроку было полностью прекращено [20].

Резюмируя вышеизложенное, отметим: применение ритуксимаба в терапии пузырчатки – новый и высокоперспективный метод лечения этого тяжелого, до недавнего времени фатального аутоиммунного заболевания. Вполне вероятно, что в ближайшем будущем существующие стандарты терапии, в том числе рекомендации по пожизненному использованию системных ГКС и других неселективных иммунодепрессантов у этой популяции больных, будут в значительной степени пересмотрены. ☺

## Дополнительная информация

### Согласие пациентов

Пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

### Участие авторов

О.В. Карзанов – анализ клинических данных, анализ литературы, написание текста; Е.В. Черняева – поиск литературы, написание текста; А.Г. Куприянова – анализ клинических данных, редактирование текста; Ю.В. Молочкова и А.В. Молочков – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; Е.В. Зенкевич – сбор клинического материала, написание клинических разделов текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Литература / References

- Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
- Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;38(3):382–387. doi: 10.1016/0030-4220(74)90365-x.
- Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(9):1095–1099. doi: 10.2340/00015555-2706.
- Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116(9):1035–1037. doi: 10.1001/archderm.1980.01640330073017.
- Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7.
- Sinha AA, Sajda T. The Evolving Story of Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris: Development of the "Super Compensation Hypothesis". *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:218. doi: 10.3389/fmed.2018.00218.
- Vu TN, Lee TX, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Dahl MV, Lynch PJ, Grando SA. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):971–980. doi: 10.1001/archderm.134.8.971.
- Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, Moliterni E, Donati M, Ciofalo A, Granata G, Ranuzzi P, Falasca V, Calvieri S. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2532. doi: 10.3390/ijms18122532.
- Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):1–25. doi: 10.1007/s12016-017-8662-z.
- Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, Komorowski L, Luo J, Cabral-Marques O, Hammers CM, Lindstrom JM, Lamprecht P, Fischer A, Riemekasten G, Tersteeg C, Sondermann P, Rapoport B, Wandinger KP, Probst C, El Beidaq A, Schmidt E, Verkman A, Manz RA, Nimmerjahn F. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603.
- Кубанова АА, Карамова АЭ, Кубанов АА. Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2):159–164. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308. [Kubanova AA, Karamova AE, Kubanov AA. [Future therapeutic targets in management of autoimmune skin diseases]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):159–164. Russian. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308.]
- Tavakolpour S. Anti-interleukin and associated receptors monoclonal antibodies therapy in autoimmune diseases. *Receptors and Clinical Investigation*. 2016;(3):e1173. doi: 10.14800/rci.1173.
- Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, Dallaire BK. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol*. 1999;26(5 Suppl 14):66–73.
- Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Vitri L, Vagaggini C, Perrone A, Sestini P, Frediani B, Bargagli E. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1415–1421. doi: 10.1007/s10067-020-04996-7.
- Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):785–788. doi: 10.1067/mjd.2002.126273.
- Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology*. 2007;214(4):310–318. doi: 10.1159/000099591.
- Wenzel J, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Successful rituximab treatment of severe pemphigus vulgaris resistant to multiple immunosuppressants. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(2):185–186. doi: 10.1080/00015550410024111.
- Antonucci A, Negosanti M, Tabanelli M, Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(3):178–183. doi: 10.1080/09546630701286110.
- Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mirmouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):404–411. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.010.
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Gollinski ML, Labeille B, Picard-Dahan C, Paul C, Richard MA, Bouaziz JD, Duvert-Lehembre S, Bernard P, Caux F, Alexandre M, Ingenhousz-Oro S, Vabres P, Delaporte E, Quereux G, Dupuy A, Debarbieux S, Avenel-Audran M, D'Incan M, Bedane C, Bénétou N, Jullien D, Dupin N, Misery L, Machel L, Beylot-Barry M, Dereure O, Sasselou B, Vermeulen T, Benichou J, Musette P; French study group on autoimmune bullous skin diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031–2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
- Мурашкин НН, Опрятин ЛА, Василенко АА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Иванов РА. Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):407–413. doi: 10.15690/vsp.v21i5.2456. [Murashkin NN, Opryatin LA, Vasilenko AA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Ivanov RA. [Rituximab in the Management of a Child with Pemphigus Vulgaris: Case Study]. *Current Pediatrics*. 2022;21(5):407–413. Russian. doi: 10.15690/vsp.v21i5.2456.]
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6(4):443–446. doi: 10.1038/74704.
- Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, Daëron M. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*. 2009;113(16):3716–3725. doi: 10.1182/blood-2008-09-179754.
- Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*. 2012;119(24):5640–5649. doi: 10.1182/blood-2012-01-380121.
- Jefferis R, Lund J. Interaction sites on human IgG-Fc for Fcγ receptors: current models. *Immunol Lett*. 2002;82(1–2):57–65. doi: 10.1016/S0165-2478(02)00019-6.
- Taylor RP, Lindorfer MA. Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):444–449. doi: 10.1016/j.coi.2008.05.011.
- Sakai H, Tanaka Y, Tazawa H, Shimizu S, Verma S, Ohira M, Tahara H, Ide K, Ishiyama K,



Kobayashi T, Onoe T, Ohdan H. Effect of Fc-γ receptor polymorphism on rituximab-mediated B cell depletion in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Transplant Direct.* 2017;3(6):e164. doi: 10.1097/TXD.0000000000000683.

28. Lehmann B, Biburger M, Brückner C, Ipsen-Escobedo A, Gordan S, Lehmann C, Voehringer D, Winkler T, Schaft N, Dudziak D, Sirbu H, Weber GF, Nimmerjahn F. Tumor location

determines tissue-specific recruitment of tumor-associated macrophages and antibody-dependent immunotherapy response. *Sci Immunol.* 2017;2(7):eaah6413. doi: 10.1126/sciimmunol.aah6413.

29. Looney RJ. B cell-targeted therapies for systemic lupus erythematosus: an update on clinical trial data. *Drugs.* 2010;70(5):529–540. doi: 10.2165/11535420-000000000-00000.

30. Costan VV, Popa C, Hâncu MF, Porumb-Andrese E, Toader MP. Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1335. doi: 10.3892/etm.2021.10770.

31. Lim YL, Bohelay G, Hanakawa S, Muesette P, Janela B. Autoimmune pemphigus: Latest advances and emerging therapies. *Front Mol Biosci.* 2022;8:808536. doi: 10.3389/fmolb.2021.808536.

## B-cell depletion in the treatment of pemphigus: two clinical cases and literature review

O.V. Karzanov<sup>1</sup> • E.V. Chernyaeva<sup>2</sup> • A.G. Kupriyanova<sup>1</sup> • Yu.V. Molochkova<sup>1</sup> • E.V. Zenkevich<sup>1</sup> • A.V. Molochkov<sup>1</sup>

Pemphigus presents a group of chronic autoimmune bullous skin disorders with well-known clinical signs, which pathophysiology is mediated by antibodies to various epidermal self-antigens. For a long time, the only therapeutic option for this disease was the lifelong use of non-selective immunosuppressive agents limited by high rate of severe adverse reactions. The article presents two clinical cases of rituximab use (a targeted agent leading to B-cell depletion) in patients with pemphigus (vulgaris and foliaceous) who were previously resistant to high-dose steroid therapy. Treatment with rituximab lead to response and allowed to decrease the prednisone dose in both cases. These results confirm that rituximab can be

successfully used in pemphigus as adjuvant therapy if conventional agents for this dermatosis are ineffective.

**Key words:** pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, rituximab

**For citation:** Karzanov OV, Chernyaeva EV, Kupriyanova AG, Molochkova YuV, Zenkevich EV, Molochkov AV. B-cell depletion in the treatment of pemphigus: two clinical cases and literature review. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-050.

Received 30 September 2022; revised 14 December 2022; accepted 21 December 2022; published online 27 December 2022

### Informed consent statement

The patients have voluntarily signed their informed consent to the publication of their personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

O.V. Karzanov, clinical data analysis, literature analysis, text writing; E.V. Chernyaeva, literature search, text writing; A.G. Kupriyanova, clinical data analysis, text editing; Yu.V. Molochkova and A.V. Molochkov, the paper concept and design, text editing; E.V. Zenkevich, clinical data collection, the case description writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Oleg V. Karzanov** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Dermatovenereology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>  
✉ Ul. Govorova 13–43, Moscow, 121596, Russian Federation. E-mail: [dr\\_karzanov@mail.ru](mailto:dr_karzanov@mail.ru)

**Ekaterina V. Chernyaeva** – MD, PhD, Dermatovenereologist<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>.  
E-mail: [freeness@yandex.ru](mailto:freeness@yandex.ru)

**Anna G. Kupriyanova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Morphological Diagnostics Unit, Department of Oncology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>. E-mail: [annak2003@bk.ru](mailto:annak2003@bk.ru)

**Yulia V. Molochkova** – MD, PhD, Head of Department of Dermatovenereology; Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>.  
E-mail: [79265542544@yandex.ru](mailto:79265542544@yandex.ru)

**Elena V. Zenkevich** – Head of Department of Dermatovenereology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1978-1065>.  
E-mail: [zelen170778@yandex.ru](mailto:zelen170778@yandex.ru)

**Anton V. Molochkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>.  
E-mail: [antmd@yandex.ru](mailto:antmd@yandex.ru)

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup>Daniel Medical Center; ul. Kirova 56a, Sochi, 354340, Russian Federation