УДК:616.527:612.017.1-092-07-085

ПУЗЫРЧАТКА: ИММУНОПАТОЛОГИЯ, БИОМАРКЁРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

У.Ю. САБИРОВ[1], Г.Б. КОЙЛЫБАЕВА[1]

ГУ «Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Дерматовенерогии и Косметологии» МЗ РУз

https://doi.org/10.5281/zenodo.21355004

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрены клинические особенности заболевания и инструменты объективизации тяжести с применением индекса Pemphigus Disease Area Index (PDAI); диагностические возможности прямой иммунофлуоресценции и серологического определения антител к десмоглеинам; роль провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа в патогенезе и их корреляция с клинической тяжестью; ассоциации полиморфизмов промоторных регионов генов IL-6 (-174G>C) и TNF-α (-308G>A) с предрасположенностью к заболеванию в различных популяциях; а также современные стратегии комплексной терапии.

Ключевые слова: *пузырчатка, десмоглеин 1 и 3, иммунофлуоресценция, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, плазмаферез.*

ANNOTATSIYA

Maqolada kasallikning klinik xususiyatlari va Pemphigus Disease Area Index (PDAI) indeksidan foydalangan holda og‘irlikni obyektivlashtirish vositalari; to‘g‘ridan-to‘g‘ri immunoflyuoressensiya va desmogleinlarga qarshi antitanalarni serologik aniqlashning diagnostik imkoniyatlari; yallig‘lanish oldi sitokinlari interleykin-6 va o‘sma nekrozi omili-alfaning patogenezdagi o‘rni va ularning klinik og‘irlik bilan bog‘liqligi; IL-6 (-174G>C) va TNF-α (-308G>A) genlari promotor hududlari polimorfizmlarining turli populyatsiyalarda kasallikka moyillik bilan bog‘liqligi; shuningdek, zamonaviy kompleks davolash strategiyalari ko‘rib chiqilgan.

Kalit so‘zlar: *po‘rsildoq yara, desmoglein 1 va 3, immunofluoressensiya, interleykin-6, o‘sma nekrozi omili alfa, plazmaferez.*

ABSTRACT

The article addresses the clinical features of the disease and tools for objective severity assessment using the Pemphigus Disease Area Index (PDAI); diagnostic capabilities of direct immunofluorescence and serological detection of anti-desmoglein antibodies; the role of pro-inflammatory cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in pathogenesis and their correlation with clinical severity; associations of promoter polymorphisms in the IL-6 (-174G>C) and TNF-α (-308G>A) genes with disease susceptibility across different populations; and current strategies of combined therapy.

Key words: *pemphigus, desmoglein 1 and 3, direct fluorescent antibody technique, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, plasmapheresis.*

Пузырчатка — редкое аутоиммунное буллёзный дерматоз, характеризующееся образованием аутоантител к десмоглеинам 1 и 3 (Dsg1, Dsg3), что приводит к акантолизу и формированию интраэпидермальных

пузырей. Пузырчатка (pemphigus) относится к группе тяжёлых аутоиммунных буллёзных дерматозов, отличающихся хроническим рецидивирующим течением и потенциально жизнеугрожающими осложнениями [40]. В основе патогенеза лежит выработка аутоантител класса IgG против белков десмосомального комплекса кератиноцитов — десмоглеина 1 (Dsg1) и десмоглеина 3 (Dsg3), что влечёт за собой разрушение межклеточных контактов (акантолиз) и формирование интраэпидермальных пузырей [2]. Принципиально важно разграничение клинических форм: при вульгарной пузырчатке (pemphigus vulgaris, ПВ) доминируют антитела к Dsg3, тогда как при листовидной пузырчатке (pemphigus foliaceus, PF) — исключительно к Dsg1 [21].

Заболеваемость пузырчаткой существенно варьирует в зависимости от географического региона и этнической группы, составляя от 1 до 5 случаев на 100 000 населения в год в большинстве стран Европы и Северной Америки, однако достигая значительно более высоких показателей на Ближнем Востоке, в Южной Азии и ряде стран СНГ [45, 48]. В странах Центральной Азии, включая Узбекистан, заболевание нередко диагностируется на поздних стадиях в связи с недостаточной осведомлённостью врачей первичного звена, что существенно ухудшает прогноз [10]. Кроме того, несмотря на недавние успехи в лечении пузырчатки, многие пациенты по-прежнему страдают от рецидивов и/или побочных эффектов лечения, а значительная часть случаев остается невосприимчивой к существующим лекарствам. Уровень смертности, связанный с пузырчаткой, выше, чем среди общего населения [29, 34]. Основная функция кожи заключается в защите от проникновения микробов; поэтому пациенты с буллезными заболеваниями могут страдать от повторяющихся и иногда опасных для жизни инфекций, а также от хронической боли и снижения качества жизни [26].

Настоящий обзор систематизирует накопленные данные о пяти ключевых аспектах проблемы: (1) клинических особенностях и инструментах объективизации тяжести заболевания; (2) иммунопатологических характеристиках, выявляемых методами прямой иммунофлуоресценции и серологии; (3) роли провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α; (4) генетических полиморфизмах, определяющих цитокиновую экспрессию и клиническое течение; (5) современных подходах к комплексной терапии, включая биологические препараты.

Классификация пузырчатки включает несколько основных форм: вульгарную (pemphigus vulgaris), листовидную (pemphigus foliaceus), вегетирующую (pemphigus vegetans), эритематозную (pemphigus erythematosus) и паранеопластическую пузырчатку [26]. Наиболее распространённой и клинически значимой является вульгарная форма, составляющая 70–80% всех случаев. Для неё характерно поражение слизистых оболочек (у 50–70% пациентов предшествующее кожным высыпаниям), обширные эрозии на коже с вялыми пузырями и положительным симптомом Никольского [33].

Представления о патогенезе пузырчатки в последние несколько лет увеличились, что привело к появлению новых лекарственных препаратов и методов воздействия [4, 5]. Следует отметить работы узбекских специалистов, которые активно работают над региональными особенностями эпидемиологии и патогенеза, в особенности, работы Мавляновой Ш.З. широко освещают современные взгляды на патогенез акантолитической пузырчатки и аутоиммунная характеристика больных с акантолитической пузырчаткой [7,8]. В работе Исмагилова А.И. и др. приводились данные о показателях состояния эндогенной интоксикации у больных акантолитической пузырчаткой [1].

Диагностика пузырчатки основывается на совокупности клинических, гистологических и иммунологических данных. Гистологически выявляется интраэпидермальный акантолиз с формированием супрабазальных (при ПВ) или субкорнеальных (при PF) пузырей. Решающее значение имеют иммунофлуоресцентные исследования и определение специфических аутоантител в сыворотке крови. Международные рекомендации European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2020

года закрепляют алгоритм диагностики, включающий обязательное проведение прямой и непрямой иммунофлуоресценции, а также ИФА-тестирование на антитела к Dsg1 и Dsg3 [30].

Индексы, основанные на комплексной оценке состояния больного, используются для объективного оценки состояния больного, эффективности лечебных процедур и сравнения результатов научных исследований о том, насколько эффективны различные методы лечения. Например, общепризнанные клинико-диагностические индексы, такие как PASI при псориазе и SCORAD при атопическом дерматите, используются для оценки степени течения распространенных дерматозов. Тем не менее, нет универсального инструмента, который может быть использован для определения степени тяжести клинического течения пузырчатки [36]. Таким методом могут быть использованы клинические показатели, показывающие интенсивность течения пузырчатки [14, 46, 48].

Тем не менее, разнообразие клинических картин пузырчатки и низкая частота встречаемости дерматоза не позволяют обобщить клинические данные и предложить универсальную стратегию оценки тяжести течения пузырчатки [24].

В обзоре литературы А.А. Кубанова были обобщены и использованы индексы, созданные и применяемые за последние два десятилетия. Эти индексы позволяют оценивать тяжесть течения пузырчатки, динамику патологического кожного процесса и эффективность лечения, включая использование новых методов [3].

PDAI был разработан и валидирован международной рабочей группой под руководством Murrell et al. в 2008 году и с тех пор претерпел ряд модификаций. Индекс оценивает три компонента: активность поражений кожи (0–120 баллов), повреждения кожи (0–12 баллов) и поражение слизистых оболочек (0–34 балла), достигая максимального значения в 263 балла [39]. Градация тяжести согласно PDAI: лёгкое течение — <15 баллов, среднетяжёлое — 15–45 баллов, тяжёлое — >45 баллов [13].

В сравнительных исследованиях PDAI демонстрирует превосходство над Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) и Pemphigus Activity Score (PAS) по ряду психометрических параметров, прежде всего по воспроизводимости результатов при оценке различными специалистами (inter-rater reliability). Систематический обзор Kasperkiewicz et al. (2020) подтвердил, что PDAI является предпочтительным инструментом для использования как в клинических исследованиях, так и в повседневной практике дерматолога [33].

Несмотря на широкое признание PDAI, остаются нерешённые методологические вопросы. Во-первых, пороговые значения тяжести (легкая/средняя/тяжелая) различаются у разных авторов: Murrell et al. предлагают одни границы, Boulard et al. — иные, что затрудняет сопоставление результатов клинических исследований. Во-вторых, оценка поражения слизистых оболочек обладает наибольшей субъективностью и требует дополнительной стандартизации. В-третьих, в условиях рутинной дерматологической практики время заполнения PDAI остается лимитирующим фактором, что обусловливает интерес к разработке упрощённых модификаций индекса. Применительно к региону Центральной Азии валидационные исследования PDAI на узбекской/казахской популяциях не проводились, что представляет собой задачу ближайших лет.

Прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) кожи является «золотым стандартом» диагностики пузырчатки с чувствительностью, достигающей 95–100% при активном заболевании [42]. Мее в обзоре систематизировал три основных диагностических метода при аутоиммунных буллёзных дерматозах: прямую иммунофлюоресценцию (ПИФ) биопсийного материала, непрямую иммунофлюоресценцию (НИФ) сыворотки крови на различных субстратах и иммуноферментный анализ (ИФА) для количественного определения специфических аутоантител. Автор подчёркивает, что ПИФ сохраняет статус золотого стандарта диагностики, поскольку концентрация аутоантител в ткани существенно превышает их уровень в

сыворотке, тогда как ИФА обеспечивает более высокую чувствительность и точную количественную оценку, что делает его незаменимым инструментом мониторинга активности заболевания и оценки ответа на терапию. Оптимальная диагностическая стратегия при пузырчатке предполагает комплексное применение всех трёх методов: ПИФ устанавливает диагноз, НИФ на субстрате пищевода обезьяны подтверждает и титрует антитела к десмоглеинам, а ИФА к Dsg1 и Dsg3 позволяет дифференцировать клинические формы и динамически контролировать уровень патогенных аутоантител в процессе лечения.[37].

Кажущееся противоречие между статусом ПИФ как «золотого стандарта» и более высокой аналитической чувствительностью ИФА разрешается через разграничение их клинико-диагностических ролей: ПИФ обеспечивает максимальную специфичность за счёт прямой визуализации тканевой локализации иммунных депозитов и остаётся методом верификации диагноза, тогда как ИФА — методом количественного мониторинга активности заболевания. Результаты Sielski et al. о несоответствии гипотезе десмоглеиновой компенсации почти у половины пациентов с активным заболеванием указывают на необходимость пересмотра упрощённой модели «один антиген — одна форма» и ставят вопрос о существовании дополнительных, ещё не идентифицированных аутоантигенов. Перспективным направлением представляется разработка мультиплексных иммуноблот-панелей, включающих, помимо Dsg1/Dsg3, антитела к десмоколлинам, плакинам и кератинам.

Интенсивность отложений IgG при ПИФ может быть полуколичественно оценена по трёхбалльной шкале (1+ — слабоположительная, 2+ — умеренная, 3+ — интенсивная) и коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Исследования последних лет демонстрируют статистически достоверную корреляцию интенсивности IgG-депозитов по ПИФ с уровнями антител к Dsg3 в сыворотке ($r=0,71$, $p<0,001$) при вульгарной пузырчатке и с анти-Dsg1 при листовидной форме [12].

Роль C3-компонента комплемента в патогенезе пузырчатки длительное время оставалась дискутабельной. Современные исследования убедительно показывают, что отложение C3 обнаруживается у 30–60% пациентов и ассоциировано с более тяжёлым течением заболевания и потребностью в более интенсивной иммуносупрессивной терапии [32]. Активация комплемента по классическому пути обусловлена формированием иммунных комплексов IgG1 и IgG3-субклассов с десмоглеиновыми антигенами и усиливает воспалительный ответ, не являясь, однако, обязательным условием акантолиза.

Ферментный иммуносорбентный анализ (ИФА) для определения антител к Dsg1 и Dsg3 обладает чувствительностью 85–97% и специфичностью 97–99% для диагностики различных форм пузырчатки [27]. Sielski et al. провели наиболее масштабную на сегодняшний день проверку гипотезы десмоглеиновой компенсации (ГДК) на когорте из 266 пациентов с пузырчаткой. Согласно ГДК, клинический фенотип определяется профилем аутоантител: ПО характеризуется субкорнеальными поражениями при наличии только анти-Dsg1, слизисто-доминантный ПВ — надбазальными поражениями при наличии только анти-Dsg3, а кожно-слизистый ПВ — при двойной позитивности. Примечательно, что примерно у половины пациентов с активным заболеванием сочетание морфологии очагов и уровней антител противоречило предсказаниям ГДК, включая кожную форму ПВ, кожно-слизистое поражение в отсутствие Dsg3, Dsg1 или обоих, а также слизистое поражение без антител к Dsg3. Авторы также выявили значимые межэтнические различия в соответствии фенотипа ГДК, что указывает на необходимость расширения патогенетических представлений о пузырчатке за рамки этой теории. [44].

Мониторинг титров анти-Dsg-антител в динамике признан информативным биомаркером активности заболевания и ответа на терапию. Проспективные когортные исследования демонстрируют, что снижение уровня анти-Dsg3 на 50% и более после 3 месяцев лечения ассоциировано с достижением клинической ремиссии с чувствительностью 78% и специфичностью 84% [17]. Персистирующее

высокое значение анти-Dsg антител на фоне клинической ремиссии является предиктором скорого рецидива, что обусловливает необходимость длительного серологического мониторинга [19].

Точный механизм развития акантолиза до сих пор не выяснен, несмотря на множество глобальных исследований. Последние исследования показывают, что провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, IL-1 и IL-6, играют важную роль в этом процессе. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что акантолиз возникает в результате синергетического взаимодействия антител пузырчатки с Fas-L и TNF-α. Многие авторы отмечали повышенную экспрессию мРНК TNF-α и повышенный уровень цитокина в сыворотке крови пациентов с ПВ [18, 20, 35]. Кроме того, экспериментальные модели показали, что TNFR-нокаутные мыши менее восприимчивы к индукции акантолиза при пассивном переносе IgG [20]. Приведенные выше данные объясняют терапевтическую эффективность антител против TNF-альфа при лечении вульгарного пемфигуса, по крайней мере частично [41].

Взаимодействия между IL-6, TNF-α и аутоантительным ответом представляют интерес с точки зрения терапевтического таргетирования. Экспериментальные исследования показывают, что TNF-α индуцирует продукцию IL-6 кератиноцитами, создавая аутоусиливающуюся воспалительную петлю. Подобная «цитокиновая синергия» может объяснять высокую воспалительную активность при тяжёлых формах пузырчатки и служить обоснованием для двойного цитокинового блокирования при рефрактерных случаях. López-Robles et al. исследовали роль TNF-α и IL-6 непосредственно в очагах поражения кожи при различных формах пузырчатки, применив метод флуоресцентной гибридизации in situ для детекции мРНК этих цитокинов в 16 биоптатах. В 56% образцов из поражённой кожи была выявлена экспрессия генов цитокинов, тогда как в непоражённой коже она практически отсутствовала; при этом депозиты TNF-α и IL-6 являлись продуктами локальной эпидермальной транскрипции, а не привнесёнными из системного кровотока. Авторы заключили, что воспалительные цитокины, экспрессируемые в периблистерной зоне, выступают медиаторами акантолиза и усиливают повреждение эпителия, действуя как дополнительный патогенетический механизм наряду с аутоантителами к десмоглеинам [35].

Анализ литературных данных выявляет существенные методологические ограничения цитокиновых исследований при пузырчатке: малые выборки (обычно 15–30 пациентов), различные биоматериалы (сыворотка, плазма, биоптаты, надосадочная жидкость), отсутствие стандартизации по фазе заболевания (активная/ремиссия) и сопутствующей терапии. Эти факторы объясняют разнонаправленные результаты по уровням IL-6 и TNF-α у разных авторов. Кроме того, клинические попытки прямого блокирования TNF-α (этанерцепт, инфликсимаб) при пузырчатке показали противоречивые результаты и не вошли в стандарты терапии, что свидетельствует о недостаточности упрощённой «цитокин-центрической» патогенетической модели. По всей видимости, IL-6 и TNF-α являются скорее усилителями акантолиза, чем его инициаторами, тогда как первичную роль сохраняют антитела к десмоглеинам.

Систематическое изучение полиморфизмов генов цитокинов при аутоиммунных заболеваниях опирается на специализированные базы данных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Hollegaard и Bidwell в третьем дополнении к базе данных «Cytokine Gene Polymorphism in Human Disease» (Genes & Immunity, 2006) систематизировали положительные ассоциации SNP генов цитокинов с различными заболеваниями человека, описанные в литературе за 2002–2005 годы, создав публично доступный онлайн-ресурс для планирования ассоциативных исследований. Этот инструмент служит методологической основой для интерпретации данных о полиморфизмах генов TNF-α и IL-6 при пузырчатке, поскольку позволяет сопоставить популяционно-специфичные результаты с широким спектром аутоиммунной патологии и оценить воспроизводимость

обнаруженных ассоциаций в разных этнических группах [26].

В египетской популяции Mosaad et al. провели детальный анализ полиморфизмов TNF-α -308 G>A и IL-6 -174 G>C у 70 пациентов с пузырчаткой (51 ПВ и 19 ПО) и 203 здоровых доноров. Генотипы GA+AA по локусу TNF-α -308 встречались достоверно чаще у пациентов с ПВ по сравнению с контролем (pc = 0,046, OR = 1,9), тогда как при ПО аналогичная тенденция не достигала статистической значимости. В отношении IL-6 -174 была установлена более выраженная ассоциация: частота аллеля C и генотипов CC/GC оказалась значимо повышена как при ПВ, так и при ПО (pc < 0,001; OR для CC-генотипа = 3,47), тогда как гомозиготный генотип GG преобладал среди контролей и может рассматриваться как низкорисковый. Авторы заключили, что генотип IL-6 -174 CC является маркёром повышенной предрасположенности к пузырчатке в египетской популяции, а A-содержащие варианты TNF-α -308 ассоциированы исключительно с ПВ [38].

Javor et al. провели наиболее широкое на тот момент скрининговое исследование полиморфизмов генов цитокинов при ПВ в словацкой популяции, проанализировав 22 SNP в 13 генах цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-1RI, IL-1Ra, IL-4Rα, IL-12, IFN-γ, TGF-β1, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10) у 34 пациентов с ПВ и 140 здоровых доноров. Из всего массива исследованных вариантов лишь полиморфизмы генов TNF-α и IL-10 продемонстрировали слабую, на грани статистической значимости, ассоциацию с ПВ, тогда как остальные 11 генов цитокинов не показали достоверной связи с заболеванием. Авторы предположили, что наблюдаемая ассоциация TNF-α -308 может быть не самостоятельной, а обусловленной неравновесным сцеплением с аллелями HLA II класса, что согласуется с общей концепцией о доминирующей роли HLA-генотипа в генетической предрасположенности к пузырчатке[28].

Систематический анализ имеющихся данных позволяет сформулировать ряд принципиальных выводов. Во-первых, генетические ассоциации при пузырчатке демонстрируют выраженную популяционную специфичность: результаты, полученные на египетской когорте, не воспроизводятся в словацкой и наоборот. Во-вторых, доминирующим генетическим фактором риска остается HLA II класса (DRB1*04:02, DRB1*14:01, DQB1*05:03), а ассоциации не-HLA локусов нередко отражают неравновесное сцепление с HLA, а не самостоятельный вклад. В-третьих, для популяций Центральной Азии — узбекской, казахской, таджикской — данные по полиморфизмам IL-6 и TNF-α при пузырчатке практически отсутствуют, что определяет актуальность планируемых ассоциативных исследований в нашем регионе. В-четвёртых, перспективным представляется переход от изолированного анализа отдельных SNP к полигенным шкалам риска (PRS), интегрирующим HLA-генотип и не-HLA варианты.

Таким образом, выводы о полиморфизме генов цитокинов при пузырчатке явно популяционно-специфичны и часто противоречат друг другу. Лучшие результаты были получены в отношении IL-6 -174 G>C в египетской популяции. С другой стороны, значение TNF-α -308 G>A остается спорным и, по всей видимости, частично связано с неравновесным сцеплением с аллелями HLA II класса. Широкий скрининг множественных SNP генов цитокинов показывает, что большинство из них не оказывают самостоятельного значительного влияния на предрасположенность к ПВ. Это подчеркивает доминирующую роль HLA-генотипа среди генетических факторов риска, и необходимо провести значительные мультиэтнические исследования для окончательного установления участия не-HLA цитокиновых полиморфизмов в патогенезе заболевания.

Системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) остаются краеугольным камнем терапии пузырчатки с момента их внедрения в клиническую практику в 1950-х годах. Стандартная начальная доза составляет 0,5–1,0 мг/кг/сут в пересчёте на преднизолон при среднетяжёлом течении и 1,0–1,5 мг/кг/сут при тяжёлом. При адекватной терапии контроль над высыпаниями достигается у 75–90% пациентов, однако отмена препарата нередко приводит к рецидиву [22]. Бразильский консенсус по лечению

пузырчатки, подготовленный группой экспертов и опубликованный в Anais Brasileiros de Dermatologia (2019), представляет комплексный алгоритм ведения пациентов с ПВ и ПО, основанный на данных литературы и клиническом опыте авторов. При среднетяжёлом и тяжёлом течении обеих форм системная кортикостероидная терапия (преднизолон) определяется как метод первого выбора, тогда как иммуносупрессанты (азатиоприн, ММФ, метотрексат, циклофосфамид) рекомендованы в качестве стероид-сберегающих агентов при рефрактерных случаях или наличии противопоказаний. При тяжёлом, не отвечающем на стандартную терапию течении авторы допускают применение пульс-терапии высокими дозами ГКС, внутривенного иммуноглобулина и плазмафереза/иммуноадсорбции, а ритуксимаб рассматривается как перспективная биологическая альтернатива; при лёгком течении допустимы малые дозы пероральных ГКС, дапсон и топические кортикостероиды [43].

Сравнивая биосимиляры ритуксимаба с микофенолата мофетилом (ММФ) в качестве первоочередного стероид-сберегающего агента у ранее нелеченных пациентов со среднетяжелым и тяжёлым ПВ в австралийской системе здравоохранения, Chen et al. использовали Марковскую когортную модель для проведения анализа экономической эффективности. За 24 месяца биосимиляры ритуксимаба оказались дешевле (на $639) и эффективнее (на 0,07 QALY) по сравнению с ММФ, что соответствует показателю инкрементальной рентабельности (ICER) — AU$8818/QALY. Таким образом, ритуксимаб превзошел ММФ по двум основным критериям. Авторы пришли к выводу, что высокие начальные расходы на ритуксимаб могут быть компенсированы его клинической эффективностью. Эти результаты дают экономическое обоснование для включения биосимиляров ритуксимаба в программы лекарственного возмещения при пузырчатке, которые проводятся в государственном масштабе [15]. Применение ритуксимаба при рефрактерной форме пузырчатки приводятся в работах таких узбекских учёных как Рахматов А.Б. и др. [9]

В обзорной статье Херберт и Джоли систематизировали данные о применении ритуксимаба при пузырчатке. Они рассмотрели механизм действия препарата, схемы дозирования, эффективность и профиль безопасности. Авторы показывают, что ритуксимаб, химерное моноклональное антитело против CD20-антигена В-лимфоцитов, вызывает деплецию В-клеток, что приводит к снижению уровня патогенных аутоантител к десмоглеинам. В результате этого у большинства пациентов наблюдается длительная клиническая ремиссия. На основе анализа результатов клинических исследований авторы подтверждают, что ритуксимаб превосходит традиционные иммуносупрессивные препараты по соотношению эффективности и безопасности. Они также предлагают его как альтернативный препарат для лечения среднетяжелого и тяжелого ПВ [23].

В рандомизированном многоцентровом исследовании Ritux 3, проведённом в 25 дерматологических центрах Франции, Joly et al. сравнили эффективность ритуксимаба в комбинации с коротким курсом преднизолона и монотерапии преднизолоном у 90 пациентов с впервые диагностированной пузырчаткой. К 24-му месяцу полная ремиссия без терапии была достигнута у 89% пациентов группы ритуксимаба против 34% в группе монотерапии ГКС (абсолютная разница 55 процентных пунктов; $p < 0,0001$). Помимо значительно более высокой эффективности, в группе ритуксимаба зафиксировано достоверно меньшее число нежелательных явлений 3–4 степени тяжести по сравнению с группой монотерапии преднизолоном (27 против 53 событий; $p = 0,0021$), что подтверждает превосходство первой линии ритуксимаба как по эффективности, так и по профилю безопасности [31].

Zhao и Murrell провели систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по лечению ПВ, охватив 5 электронных баз данных и выявив 18 РКИ с 16 различными вмешательствами. Авторы констатировали, что доказательная база в целом остаётся неполной и неоднозначной: наиболее перспективными адъювантными

агентами признаны микофенолата мофетил, азатиоприн и внутривенные иммуноглобулины, тогда как данные по циклоспорину, дапсону и этанерцепту оцениваются как неубедительные. Обзор подчёркивает ключевое методологическое ограничение области — малое число высококачественных РКИ с гетерогенными конечными точками, что не позволяет провести мета-анализ и оставляет вопрос об оптимальной терапевтической стратегии при ПВ открытым. [49].

Стоит отметить роль в комплексном лечении пузырчатки - плазмаферез. Плазмаферез направлен на удаление циркулирующих аутоантител из кровеносного русла. А также плазмаферез с точки зрения механизма обратной связи

регулирует уровень антител в кровеносном русле; когда уровень антител падает, новый синтез увеличивается. Таким образом, эффективность плазмафереза зависит от равновесия между количеством удаленных антител и количеством заново созданных антител. Количество удаленной плазмы и методы предотвращения синтеза новых антител определяют это равновесие. По всей видимости, пациенты с тяжелой пузырчаткой, устойчивые к стандартной терапии, должны получать плазмаферез. Его эффективность в лечении несложных типов пузырчатки сомнительна.

Юсубалиев У.А. и соавт. в работе, посвящённой эволюции лечения вульгарной пузырчатки, характеризуют плазмаферез как метод, направленный на удаление из кровотока циркулирующих иммунных комплексов, IgG и комплексов антиген-антитело путём замещения плазмы пациента свежей донорской плазмой. Авторы подчёркивают, что эффективность плазмафереза в сочетании с ГКС позволяет достичь полной ремиссии у большинства пациентов и снизить поддерживающую дозу преднизолона, тогда как его применение в качестве монотерапии при нетяжёлых формах остаётся сомнительным. Метод рекомендуется при тяжёлом течении вульгарной пузырчатки и резистентности к терапии ГКС как компонент комплексного лечения [11].

Лепехова А.А. в проспективном когортном исследовании оценила эффективность комбинированной терапии внутривенным иммуноглобулином (IVIg) и плазмаферезом у 15 стероидрезистентных пациентов с акантолитической пузырчаткой в сравнении с 26 пациентами, получавшими монотерапию системными ГКС. На фоне комбинированного лечения было зафиксировано статистически значимое снижение уровней IL-4, IL-15, TNF-α и хемокина CCL11 ($p < 0,01$), тогда как концентрация CCL11 до начала терапии IVIg оказалась достоверно выше у стероидрезистентных пациентов, что позволяет рассматривать этот хемокин как потенциальный биомаркёр рефрактерного течения заболевания. Примечательно также достоверное снижение сывороточного уровня гранулизина после комбинированной терапии (Me=0 нг/мл против Me=2700 нг/мл в группе ГКС-монотерапии), что свидетельствует об иммуномодулирующем влиянии IVIg на цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки; средняя продолжительность ремиссии у пациентов основной группы составила 2,5 года [6].

Rossen et al. провели ретроспективное исследование в датском третичном центре, включив 19 пациентов с ПВ за 7-летний период наблюдения. Ремиссия была достигнута в среднем через 19,9 недели стандартной терапии с преднизолоном, однако рецидив развился у 50% пациентов в среднем через 15 недель — что существенно короче, чем в исследованиях, где ритуксимаб применялся в качестве препарата первой линии. Авторы подчёркивают, что несмотря на то, что датский протокол лечения ПВ схож со скандинавскими и другими европейскими стандартами, высокая частота рецидивов на фоне традиционной схемы ГКС обосновывает более раннее включение ритуксимаба в терапию[47].

Таким образом, терапия пузырчатки в настоящее время представляет собой многоуровневую стратегию, которая объединяет таргетные и традиционные подходы. Системные ГКС продолжают играть важную роль основного средства, но их долгосрочное использование ограничено кумулятивной токсичностью. Адъювантные иммуносупрессанты, такие как азатиоприн или ММФ, помогают снизить стероидную

нагрузку, но у некоторых пациентов они не контролируют достаточно аутоиммунных процессов. Ритуксимаб привел к фундаментальному сдвигу в лечебной парадигме, поскольку он устраняет основное патогенетическое звено путем деплеции CD20+ В-лимфоцитов, что гарантирует длительную ремиссию с выгодным экономическим профилем. Как средство быстрого снижения уровня аутоантител, плазмаферез остается эффективным при тяжелых рефрактерных формах. Однако баланс между элиминацией и ресинтезом патогенных иммуноглобулинов определяет его эффективность. Необходимо провести масштабные многоцентровые РКИ с едиными методологическими критериями оценки ответа на терапию, поскольку доказательная база многих вмешательств остается методологически неоднородной.

Сравнительный анализ современных терапевтических стратегий обнаруживает несколько нерешённых вопросов. Во-первых, отсутствуют рандомизированные исследования прямого сравнения различных схем ритуксимаба (RA-протокол vs. лимфомный протокол), что не позволяет однозначно выбрать оптимальную дозировку. Во-вторых, не определены чёткие критерии повторного назначения ритуксимаба и его длительной безопасности при многолетнем применении. В-третьих, в условиях ограниченной доступности ритуксимаба и его биоаналогов в государственных лечебных учреждениях ряда стран СНГ, включая Узбекистан, сохраняется практическая необходимость в традиционных стероид-сберегающих схемах (азатиоприн, ММФ) и плазмаферезе. В-четвёртых, отсутствуют данные сравнительной эффективности и фармакоэкономики ингибиторов FcRn (эфгартигимод) и BTK (рилзабрутиниб) применительно к постсоветской популяции пациентов. Решение этих вопросов требует проведения многоцентровых исследований с унифицированной системой оценки ответа на терапию (по критериям Murrell et al., 2008).

ВЫВОДЫ

Подводя итог, можно констатировать, что современная парадигма ведения пузырчатки эволюционировала в сторону патогенетически обоснованного и персонализированного подхода. Вместе с тем сохраняется ряд приоритетных направлений, требующих дальнейших исследований: (1) валидация PDAI и разработка региональных пороговых значений тяжести для популяции Центральной Азии; (2) изучение цитокинового профиля (IL-6, TNF-α) в сопоставлении с клинико-серологическими параметрами в узбекской когорте; (3) ассоциативный анализ полиморфизмов промоторных регионов генов IL-6 (-174G>C) и TNF-α (-308G>A) с учётом этнической стратификации; (4) разработка алгоритмов раннего прогнозирования рефрактерного течения и потребности в биологической терапии; (5) фармакоэкономическое обоснование внедрения ритуксимаба и его биоаналогов в государственные программы льготного лекарственного обеспечения. Реализация перечисленных задач позволит приблизиться к концепции истинно персонализированной медицины при пузырчатке в условиях отечественного здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исмагилов А.И., Мавлянова Ш.З., Мутавалиев М.С., Махсудов М.Р., Бурхонов А.У. К показателям состояния эндогенной интоксикации у больных акантолитической пузырчаткой. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2023. № 1. С. 69-74. Ismagilov A.I., Sh.Z. Mavlyanova, M. Mutavaliev, M. R. Makhsudov, A. U. Burkhonov. TO THE INDICATORS OF THE STATE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS. Dermatovenerologiya i esteticheskaya medicina. 2023. № 1. p. 69-74.
2. Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Гирко Е.В., Чикин В.В., Куклина Е.С. Роль доменов белка десмоглеина-3 в патогенезе пузырчатки. Вестник дерматологии и

венерологии. 2025. Т. 101. № 4. С. 10-16. doi: 10.25208/vdv16899. Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya, Ekaterina V. Girko, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Kuklina. Role of desmoglein-3 protein domains in the pathogenesis of pemphigus. Vestnik dermatologii i venerologii. 2025. T. 101. № 4. p. 10-16. doi: 10.25208/vdv16899.

3. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Применение клинико-диагностических индексов в оценке тяжести пузырчатки (сравнительный анализ). Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 3. С. 36-45. A.A. Kubanov, V. Abramova. Using clinical and diagnostic indices to assess the severity of pemphigus (a comparative analysis). Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 36—45.
4. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - Т. 90. - №4. - С. 19-27. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-19-27. Kubanov A.A., Abramova T.V. Current methods of treatment of true acantholytic pemphigus // Vestnik dermatologii i venerologii. - 2014. - Vol. 90. - N. 4. - P. 19-27. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-19-27
5. Кубанова А.А., Карамова А.Э., Кубанов А.А. ПОИСК МИШЕНЕЙ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕРМАТОЛОГИИ // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2015. - Т. 70. - №2. - С. 159-164. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308. Kubanova A.A., Karamova A.E., Kubanov A.A. FUTURE THERAPEUTIC TARGETS IN MANAGEMENT OF AUTOIMMUNE SKIN DISEASES // Annals of the Russian academy of medical sciences. - 2015. - Vol. 70. - N. 2. - P. 159-164. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308.
6. Лепехова А.А. Оценка эффективности комбинированной терапии человеческим иммуноглобулином и плазмаферезом у пациентов со стероидрезистентной формой пузырчатки на основании исследования цитокинового и хемокинового профиля. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27. № 6. С. 673-686. doi: 10.17816/dv636920. Anfisa A. Lepekhova. Evaluation of the effectiveness of combined therapy with intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in patients with steroid-resistant form of pemphigus based on the cytokine and chemokine profiles assessment. Russian Journal of skin and venereal diseases. 2024. T. 27. № 6. C. 673-686. doi: 10.17816/dv636920.
7. Мавлянова Ш.З., М.С. Мутавалиев, Ю.А. Алимухамедова, А.И. Исмагилов, М.А. Кодирова. К аутоиммунной характеристике больных с акантолитической пузырчаткой. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2020. № 3. С. 38. Sh.Z. Mavlyanova, M. Mutavaliev, A.I. Alimukhammedova, A.I. Ismagilov, M.A. Kodirova. Dermatovenerologiya i esteticheskaya medicina. 2020. № 3. C. 38.
8. Мавлянова Ш.З., Колдарова Э.В., Мутавалиев М.С., Кодирова М.А. Современные взгляды на патогенез акантолитической пузырчатки: обзор. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2020. № 4. С. 5-13. Sh.Z. Mavlyanova, E.V. Koldarova, M.S. Mutavaliev, M.A. Kodirova. Modern views on the pathogenesis of acantholytic pemphigus. Dermatovenerologiya i esteticheskaya medicina. 2020. № 4. p. 5-13.
9. Рахматов А.Б., Иноятов А.Ш., Рахматуллаева С.Н. Перспективы использования ретуксимаба при лечении вульгарной пузырчатки. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2024. № 2. С. 79-82. A.B.Rakhmatov, A. Sh. Inoyatov, S.N. Rakhmatullaeva. PROSPECTS FOR THE USE OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF PEMPHIGUS VULGARIS. Dermatovenerologiya i esteticheskaya medicina. 2024. № 2. C. 79-82.
10. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Галимова А.Р. Пузырчатка // Фарматека. - 2022. - Т. 29. - №8. - С. 58-62. doi: 10.18565/pharmateca.2022.8.58-62. Yunusova E.I., Yusupova L.A., Garaeva Z.S., Mavlyutova G.I., Galimova A.R. Pemphigus // Pharmateca. - 2022. - Vol. 29. - N. 8. - P. 58-62. doi: 10.18565/pharmateca.2022.8.58-62.
11. Юсубалиев УА, Тохтаев ГШ, Саипова НС, Сафаров ХХ, Ашрапходжаева НМ. От неспецифической иммуносупрессии к таргетной терапии: критический анализ эволюции лечения вульгарной

пузырчатки. Дерматовенерология Косметология. 2026;11(4):386-392. doi:10.34883/pi.2025.11.4.016. Yusubaliyev U., Toxtayev G., Saipova N., Safarov Kh., Ashrapxodjayeva N. From Non-Specifi c Immunosupression to Targeted Therapy. Critical Analysis of the Evolution of Therapeutic Pulpurity. Dermatovenerologiya Kosmetologiya. 2026;11(4):386-392. doi:10.34883/pi.2025.11.4.016.

12. Avgerinou G, Papafragkaki DK, Nasiopoulou A, et al. Correlation of antibodies against desmogleins 1 and 3 with indirect immunofluorescence and disease status in a Greek population with pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(4):430-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04428.x
13. Basu K, Chatterjee M, De A, et al. A Clinicopathological and Immunofluorescence Study of Intraepidermal Immunobullous Diseases. Indian J Dermatol. 2019;64(2):101-105. doi: 10.4103/ijd.IJD_515_17
14. Chams-Davatchi C, Rahbar Z, Daneshpazhooh M, et al. Pemphigus vulgaris activity score and assessment of convergent validity. Acta Med Iran. 2013;51(4):224-230.
15. Chen MKY, Vissapragada R, Bulamu N, et al. Cost-Utility Analysis of Rituximab vs Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Pemphigus Vulgaris. JAMA Dermatol. 2022;158(9):1013-1021. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.2878
16. Choudhary R, Gupta V, Khandpur S. Updates on the Management of Autoimmune Bullous Diseases. Indian Dermatol Online J. 2024;15(5):758-769. doi: 10.4103/idoj.idoj_740_23
17. Cianchini G, Lupi F, Masini C, et al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. J Am Acad Dermatol. 2012;67(4):617-22. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.007
18. D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, et al. Cytokines in the sera of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumour necrosis factor-α levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity. Eur Cytokine Netw. 1997;8(4):383-387.
19. De D, Shilpa S, Kumar S, et al. Antidesmoglein 1 and 3 serum IgG and positivity by direct immunofluorescence microscopy is associated with relapse in pemphigus in a prospective bicontinental study. JAAD Int. 2025;19:67-74. doi: 10.1016/j.jdin.2024.12.004
20. Feliciani C, Toto P, Amerio P, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1α and tumor necrosis factor-α mRNA in pemphigus vulgaris. J Invest Dermatol. 2000;114(1):71-77. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00835.x
21. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. Autoimmunity. 2012;45(1):7-35. doi: 10.3109/08916934.2011.606444
22. Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol. 2017;177(5):1170-1201. doi: 10.1111/bjd.15930
23. Hebert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. Immunotherapy. 2018;10(1):27-37. doi: 10.2217/imt-2017-0104
24. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(3):405-414.
25. Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3. Genes Immun. 2006;7(4):269-76. doi: 10.1038/sj.gene.6364301
26. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JI. Comorbidities and Inpatient Mortality for Pemphigus in the U.S.A. Br J Dermatol. 2016;174(6):1290-1298. doi: 10.1111/bjd.14463
27. Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. J Immunol. 1997;159(4):2010-7.
28. Javor J, Chmurova N, Parnicka Z, et al. TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms show a weak association with pemphigus vulgaris in the Slovak population. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(1):65-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03260.x
29. Jelti L, Cordel N, Gillibert A, et al. Incidence and Mortality of Pemphigus in France. J Invest Dermatol. 2019;139(2):469-473. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.042
30. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by

the EADV. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752
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). Lancet. 2017;389(10083):2031-2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3
32. Jordan RE, Day NK, Luckasen JR, Good RA. Complement activation in pemphigus vulgaris blister fluid. Clin Exp Immunol. 1973;15(1):53-63.
33. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26
34. 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
35. López-Robles E, Avalos-Díaz E, Vega-Memije E, et al. TNFα and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus. Int J Dermatol. 2001;40(3):185-188. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01083.x
36. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD006263.
37. Mee JB. Diagnostic Techniques in Autoimmune Blistering Diseases. Br J Biomed Sci. 2023;80:11809. doi: 10.3389/bjbs.2023.11809
38. Mosaad YM, Fathy H, Fawzy Z, El-Saied MA. Tumor necrosis factor-α -308 G>A and interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphisms and pemphigus. Hum Immunol. 2012;73(5):560-565. doi: 10.1016/j.humimm.2012.02.001
39. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2008;58(6):1043-6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.012
40. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):575-585. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021
41. Orlov MD, Chernyavsky AI, Arredondo J, Grando SA. Synergistic actions of pemphigus vulgaris IgG, Fas-ligand and tumor necrosis factor-α during induction of basal cell shrinkage and acantholysis. Autoimmunity. 2006;39(7):557-562. doi: 10.1080/08916930600971729
42. Phom PM, Mk A, M P. Direct Immunofluorescence in Immunobullous Disorders of Skin With Histopathological Correlation Among Patients Attending a Tertiary Care Center. Cureus. 2025;17(11):e96265. doi: 10.7759/cureus.96265
43. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus — Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019;94(2 Suppl 1):20-32. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940206
44. Sielski L, Baker J, DePasquale MC, et al. Desmoglein compensation hypothesis fidelity assessment in Pemphigus. Front Immunol. 2022;13:969278. doi: 10.3389/fimmu.2022.969278
45. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Arch Dermatol Res. 2018;310(2):95-106. doi: 10.1007/s00403-017-1790-8
46. Tjokrowidjaja A, Daniel BS, Frew JW, et al. The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire. Br J Dermatol. 2013;169(5):1000-1006.
47. Rossen K, Thomsen SF. Clinical features, treatment and outcome in a Danish cohort of patients with pemphigus vulgaris. Front Med (Lausanne). 2019;6:259. doi: 10.3389/fmed.2019.00259
48. Zhang H, Li D, Zhang Y, et al. A Single-Center Profile of Pemphigus in China: Significant Diagnostic Delay and Evolving Treatment Patterns. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2026;19:578636. doi: 10.2147/CCID.S578636
49. Zhao CY, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. J Dermatol. 2015;42(1):31-36.