

Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки

А.А. Кубанов^{1,2}, Т.В. Абрамова²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Основные звенья патогенеза истинной акантолитической пузырчатки трактуются с позиций аутоиммунной патологии, поэтому лечение данной группы заболеваний остается патогенетическим, направленным на подавление синтеза аутоантител к белкам кератиноцитов. В настоящее время основным методом терапии истинной акантолитической пузырчатки является применение системных глюкокортикостероидных препаратов. С целью снижения курсовых доз глюкокортикостероидных препаратов, уменьшения риска развития побочных реакций и достижения длительной ремиссии важными направлениями являются дальнейшее изучение патогенеза заболевания, разработка новых методов терапии, позволяющих снизить дозы глюкокортикостероидных препаратов.

Ключевые слова: **истинная акантолитическая пузырчатка, лечение, глюкокортикостероидные препараты, иммуносупрессивная терапия, иммуноадсорбция.**

Контактная информация: abtava@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (4): 19—27.

Current methods of treatment of true acantholytic pemphigus

A.A. Kubanov^{1,2}, T.V. Abramova²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

Major stages of the pathogenesis of true acantholytic pemphigus are interpreted in terms of autoimmune pathology; therefore, treatment of this group of diseases remains pathogenetic and is aimed at suppressing the synthesis of autoantibodies against keratinocyte proteins. Treatment with the use of systemic glucocorticosteroids is currently the main method of treatment for true acantholytic pemphigus. To reduce the course dose of glucocorticosteroids, decrease the risk of adverse effect development and achieve long-term remission, further studies of disease pathogenesis and development of new treatment methods for reducing the doses of glucocorticosteroids are of great importance.

Key words: **true acantholytic pemphigus, treatment, glucocorticosteroids, immunosuppressive therapy, immunoadsorption.**

Corresponding author: abtava@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 4: 19—27.

■ Истинная акантолитическая пузырчатка — аутоиммунное заболевание кожи и/или слизистых оболочек, клинически проявляющееся образованием пузырей и эрозий, гистологически — интраэпидермальными пузырями, обусловленными акантолизом. В развитии акантолиза важная роль принадлежит циркулирующим аутоантителам класса IgG к поверхностным белкам кератиноцитов, вызывающим нарушение строения и функций десмосом [1—3].

Основными антигенами при истинной акантолитической пузырчатке являются трансмембранные гликопротеины десмосом — десмоглеины 1 и 3, а также десмоколлины, адгезирующие молекулы кадгеринового типа, ацетилхолиновые рецепторы клеточных мембран, митохондриальные белки и др. [4—6].

Механизм акантолиза до сих пор полностью не ясен. По одной из гипотез антитела к десмоглеинам 1 и 3 блокируют адгезивную функцию этих молекул, что приводит к нарушению межклеточных контактов кератиноцитов [7]. По другой гипотезе акантолизу предшествует апоптоз [5]. В результате присоединения аутоантител к антигенам, расположенным на мембране клеток, активируются апоптотические ферменты цитоплазмы, которые вызывают изменение цитоскелета кератиноцитов с их последующим частичным сжатием в размерах. Уменьшение размеров клеток приводит к механическому разрыву десмосом и формированию межклеточных щелей [8].

При лечении больных истинной акантолитической пузырчаткой необходимо добиться прекращения по-

явления новых высыпаний и эпителизации эрозий, повышения качества жизни больных, длительной клинической ремиссии. Адекватная терапия пациентов должна проводиться с момента появления пузырей и/или эрозий даже при ограниченном характере высыпаний [9].

Этиология истинной акантолитической пузырчатки неизвестна, поэтому лечение направлено на подавление синтеза аутоантител к белкам кератиноцитов [10]. Незаменимой составляющей фармакотерапии аутоиммунных дерматозов являются иммуносупрессивные препараты, основные среди которых — системные глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. ГКС-терапия как основной метод лечения больных аутоиммунными дерматозами нуждается в совершенствовании, а тяжелые осложнения, возникающие при длительном применении больших доз гормональных препаратов, указывают на необходимость разработки новых методов лечения, которые бы уменьшили или исключили возможность развития у больных системных расстройств, наблюдаемых в результате применения ГКС [11, 12] (рисунок).

1. Базовая терапия. Системные ГКС-препараты

До настоящего времени основными средствами, позволяющими добиться положительных терапевтических результатов у больных истинной акантолитической пузырчаткой, являются системные ГКС, которые назначаются в виде монотерапии и в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. Несмотря

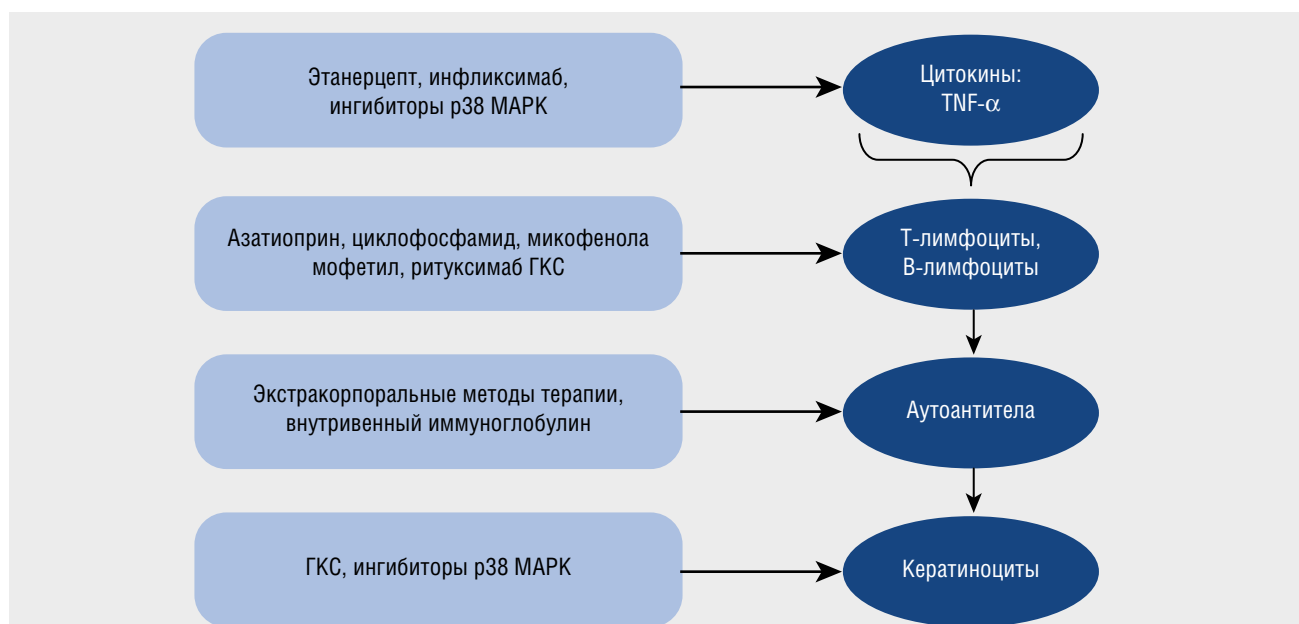


Рисунок Лекарства и их мишени при истинной акантолитической пузырчатке ([12] с изменениями)

на многочисленные и разнообразные осложнения, возникающие вследствие ГКС-терапии, не существует абсолютных противопоказаний к лечению ими истинной акантолитической пузырчатки, так как только ГКС предотвращают смерть больных [1, 10].

Впервые применение ГКС в терапии больных истинной акантолитической пузырчаткой было предложено G. Thorn и соавт. в 1951 г. [13]. Одним из важных аспектов терапевтического действия ГКС-препаратов при истинной акантолитической пузырчатке является стимулирующее влияние ГКС на повышение содержания α_2 -макроглобулина (поливалентного ингибитора протеиназ, участвующего в процессе акантолиза) в сыворотке крови [14]. Возможно, ГКС-препараты усиливают синтез десмоглеинов или изменяют их посттранскрипционную модификацию [15], по другим данным, ГКС активируют способность макрофагов индуцировать Th2 цитокины CD4+ лимфоцитами [16]. Терапевтический эффект на фоне «пульс»-терапии метилпреднизолоном начинается через несколько дней от начала терапии, в то время как титр аутоантител снижается в течение 3—4 нед. [17]. A. Nguen и соавт. (2004) предполагают, что такой быстрый терапевтический эффект связан с прямым антиакантолитическим действием ГКС, которое защищает кератиноциты от повреждения аутоантителами. При терапии метилпреднизолоном уменьшается уровень IgG, увеличивается экспрессия генов, кодирующих молекулы адгезии кератиноцитов, белки, участвующие в процессах клеточного цикла, апоптоза, протеинкиназы, фосфатазы и т. д. [18].

Доза ГКС подбирается индивидуально в зависимости от массы больного и распространенности патологического процесса [9]. Наиболее часто применяют преднизолон, другие ГКС (триамцинолон, метипред, гидрокортизон, дексаметазон) назначают в соответствии с преднизолоновым эквивалентом [11, 19] (табл. 1).

Традиционно лечение ГКС больных истинной акантолитической пузырчаткой проводится в несколько этапов.

I этап. В начале терапии назначаются высокие дозы ГКС [9]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2010) доза ГКС не должна быть менее 1 мг/кг в сутки в преднизолоновом эквиваленте. При тяжелом состоянии больного назначаются более высокие дозы ГКС — до 200 мг/сут. [11]. Суточную дозу ГКС распределяют таким образом: 2/3 должно приходиться на утренние часы, а 1/2 — после полудня (в 12—13 ч.). Продолжительность приема максимальной дозы ГКС обычно составляет от 2 до 6 нед. (до прекращения появления новых пузырей и эпителизации эрозий).

II этап. В дальнейшем суточная доза постепенно снижается до поддерживающей (продолжительность до 4 мес.). Первоначальное снижение дозы ГКС возможно на 1/4—1/3 от максимальной дозы.

III этап. Длительный (пожизненный) прием поддерживающих доз ГКС при диспансерном наблюдении [9, 20]. Предельно допустимая минимальная поддерживающая доза индивидуальна и может варьировать от 2,5 до 30 мг в сутки. В некоторых случаях, при тяжелом течении истинной акантолитической пузырчатки, поддерживающую дозу не удается снизить ниже 40—50 мг в сутки [21].

На фоне снижения доз ГКС часто происходят обострения заболевания. Н. С. Потекаевым и соавт. (2003) была предложена схема снижения дозы ГКС при истинной акантолитической пузырчатке, которая, по данным авторов, позволяет полностью отменить препарат у больных: один день в неделю доза ГКС снижается на 1/4 таблетки, т. е. в течение недели всего один день больной получает дозу, уменьшенную на 1/4 таблетки, в течение второй недели доза снижается на 1/4 таблетки 2 раза и т. д. [22].

Таблица 1 Дозы пероральных ГКС, соответствующие 5 мг преднизолона

Классификация ГКС по химической структуре	Препарат	Эквивалентная доза
Природные (эндогенные) ГКС	Кортизон	25
	Гидрокортизон	20
Синтетические нефторсодержащие ГКС	Преднизолон	5
	Преднизон	5
	Метилпреднизолон	4
Синтетические фторсодержащие ГКС	Дексаметазон	0,75
	Триамцинолон	4
	Бетаметазон	0,6

Если у больных истинной акантолитической пузырчаткой с поражением только слизистой оболочки полости рта на фоне ГКС-терапии в течение 7—10 дней эрозии не уменьшаются, отмечается появление новых высыпаний, то рекомендуется увеличение суточной дозы ГКС не менее чем на 1/3 [23].

В отечественной литературе имеются сообщения о применении ГКС-препарата пролонгированного действия — дипроспана, в 1 мл которого содержится 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата [24]. Бетаметазона динатрия фосфат обеспечивает быстроту наступления эффекта. Пролонгация действия обеспечивается за счет бетаметазона дипропионата. Сочетание двух активных компонентов предопределило следующие рекомендации по введению дипроспана: внутримышечно в дозе от 1 до 2 мл (доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, клинической картины и распространенности патологического процесса) 1 раз в 10 дней, на курс от 3 до 5 инъекций. Дипроспан имеет более высокий индекс безопасности по сравнению с преднизолоном, что позволяет добиться положительного терапевтического эффекта при меньших рисках развития осложнений [24].

Лечение больных истинной акантолитической пузырчаткой сопряжено с трудностями, обусловленными развитием тяжелых осложнений вследствие длительного приема ГКС-препаратов, что отягощает состояние больных и ухудшает прогноз аутоиммунного заболевания [25, 26].

Побочные действия ГКС многообразны: синдром Иценко — Кушинга, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (эзофагит, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), тромбоз, острая сердечная или сосудистая недостаточность, сахарный диабет, нарушение водно-солевого баланса, остеопороз, гипопропротеинемия. Тяжелыми осложнениями ГКС-терапии являются иммуносупрессивное состояние, ДВС-синдром, септицемия. Наиболее тяжелые осложнения возникают при ассоциации различных микроорганизмов [27—29].

2. Адьювантная (вспомогательная) терапия

2.1. Препараты первой линии

С целью снижения высоких доз ГКС, для повышения эффективности лечения больных истинной акантолитической пузырчаткой в комбинации с системными ГКС назначают вспомогательные (адьювантные) препараты, дающие иммуносупрессивный эффект. Данные препараты не дают такого быстрого эффекта, как ГКС, поэтому их редко применяют в виде монотерапии (и только при легком течении истинной акантолитической пузырчатки). Эффект комбинированной терапии является сопоставимым с назначением высоких доз преднизолона (табл. 2) [30].

Полагают, что такие цитостатические препараты, как метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолата мофетил, оказывают стероид-сберегающее действие, уменьшают частоту развития побочных эффектов ГКС и способны увеличить длительность ремиссии [23].

Метотрексат — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, являющийся антагонистом фолиевой кислоты. Метотрексат оказывает выраженное иммуносупрессивное действие, тормозит действие энзима редуктазы, необходимого для восстановления фолиевой кислоты в процессе синтеза ДНК, и препятствует воспроизводству тканевых клеток. Длительность терапии метотрексатом определяется индивидуально [1, 31]. А. Л. Машкиллейсон и соавт. (1977) предложили схему комбинированной терапии истинной акантолитической пузырчатки: метотрексат по 25—50 мг один раз в неделю и преднизолон по 30—60 мг в день. Эффективность и переносимость такой терапии была лучше по сравнению с ежедневным приемом малых доз цитостатиков [20].

В руководстве «Guideline on the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Bullous Diseases — Pemphigus», разработанном европейским дерматовенерологическим форумом (2009), предлагается начинать лечение больных истинной акантолитической пузырчаткой сразу с комбинации системных ГКС (в суточной дозе 1—1,5 мг на 1 кг массы тела) и азатиоприна (в суточной дозе 100 мг) [32].

Таблица 2

Адьювантные иммуносупрессивные препараты в терапии истинной акантолитической пузырчатки

Препарат	Доза	Способ введения
Метотрексат	10—50 мг/нед.	Внутрь, в/в, в/м
Азатиоприн	1—3 мг/кг в сутки	Внутрь
Микофенолата мофетил	150—200 г/сут.	Внутрь
Циклофосамид	2—3 мг/кг в сутки, 15 мг/кг в месяц	Внутрь, в/в
Циклоспорин	5—8 мг/кг в сутки	Внутрь

Примечание. В/в — внутривенно; в/м — внутримышечно.

Азатиоприн — имидазольное производное 6-меркаптопурина, конкурентный антагонист гипоксантина. По химическому строению близок к пуриновым основаниям. Оказывает иммуносупрессивное и цитостатическое действие, ингибируя пролиферацию лимфоцитов [33]. А.А. Каламкарян и соавт. (1979) сообщили о положительном опыте лечения больных истинной акантолитической пузырчаткой азатиоприном, назначавшемся в дозе 1,5—2 мг/кг в сутки в 2—4 приема в комбинации с ГКС [10].

В настоящее время разработаны и внедрены в терапию аутоиммунных заболеваний селективные иммуносупрессивные препараты, представителем которых является микофенолата мофетил. Микофенолата мофетил — синтетический морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты. Последняя обратимо ингибирует синтез ДНК и пролиферацию стимулированных В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека, не оказывая влияния на большинство делящихся клеток других типов, угнетает образование цитотоксических лимфоцитов *in vivo* [34]. В культуре лимфоцитов человека и клеток селезенки микофенольная кислота подавляет образование антител — основную функцию дифференцированных В-лимфоцитов, ингибирует активацию мезангиальных клеток, избыточную продукцию коллагена и других матричных белков, снижает выработку фактора некроза опухоли-(ФНО)- α и интерлейкина-(ИЛ)-1 [34, 35].

Микофенолата мофетил впервые был использован для лечения истинной акантолитической пузырчатки в 1997 г. и рекомендуется при резистентности к ГКС-терапии [36]. На фоне приема микофенолата мофетила возможно более быстрое снижение дозы ГКС. Микофенолата мофетил назначается перорально по 150—200 мг ежедневно в комплексе с преднизолоном (2 мг/кг) [36].

При тяжелом течении истинной акантолитической пузырчатки назначается циклофосфамид. А. Medved и соавт. в 1974 г. впервые назначили циклофосфамид двум больным пузырчаткой и буллезным пемфигоидом, резистентным к терапии ГКС, и получили положительные результаты [37]. Циклофосфамид — цитостатический препарат алкилирующего типа, производное бис- β -хлорэтиламина, оказывает выраженное иммуносупрессивное действие с преимущественным угнетением активности В-, а не Т-субпопуляций лимфоцитов (в отличие от метотрексата, азатиоприна). Циклофосфамид биотрансформируется в печени под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, который алкилирует ДНК и белки в клетках, что приводит к их апоптозу [38]. Препарат назначается в дозе 2—3 мг/кг в сутки (более токсичный по сравнению с азатиоприном и микофенолата мофетилом) [39].

Однако J. Bystryn (1984), проведя сравнительный анализ методов терапии истинной акантолитической пузырчатки по данным литературы, не обнаружил

значительного уменьшения летальности или частоты обострений при сочетанной терапии больных ГКС и азатиоприном или ГКС и циклофосфамидом по сравнению с аналогичными показателями при лечении только ГКС-препаратами [40].

Позже V. Sharma и соавт. (2013) на 60 пациентах с истинной пузырчаткой показали эффективность (уменьшение времени достижения ремиссии, частоты развития осложнений и увеличение длительности ремиссии) при комбинированной терапии циклофосфамидом, который вводился внутривенно по 15 мг/кг 1 раз в месяц в течение года, и преднизолоном по сравнению с терапией только преднизолоном [41].

При недостаточной эффективности ГКС и наличии противопоказаний к применению цитостатиков возможно использование селективного иммунодепрессанта циклоспорина А — циклического полипептида, состоящего из 11 аминокислот. Циклоспорин А ингибирует активацию кальциневрина лимфоцитов, таким образом предотвращая активацию Т-лимфоцитов, что тормозит экспрессию ряда цитокинов, включая ИЛ-2, а также экспрессию белков, подавляющих апоптоз [42, 43]. По данным А.А. Кубановой и соавт. (1994), суточная доза циклоспорина А в комплексной терапии больных истинной акантолитической пузырчаткой в стадии обострения назначается индивидуально (5—8 мг на 1 кг массы тела больного). Доза подбирается индивидуально с учетом клинической картины, тяжести и распространенности заболевания, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний [42]. Рекомендуется первые 2 дня для оценки индивидуальной переносимости препарат назначать в половинной дозе, затем суточную дозу (5 мг/кг) делят на два приема (утром и вечером с интервалом 12 ч.). По достижении ремиссии рекомендуется проведение поддерживающей терапии по 2—2,5 мг на 1 кг массы тела больного длительно — до 2—4 мес. [43]. Сочетанная терапия циклоспорином А и ГКС оказалась эффективной только для определенной группы больных — с гиперреактивным или нормальным иммунным статусом [43].

С целью снижения курсовых доз ГКС, частоты развития их побочных эффектов разрабатываются новые патогенетически обоснованные методы и средства лечения больных истинной акантолитической пузырчаткой, которые являются дополнением к базисной иммуносупрессивной терапии [25].

2.2. Препараты второй линии. Внутривенное введение иммуноглобулина

В случаях неэффективности ГКС-терапии для снижения концентрации аутоантител в сыворотке крови больных истинной акантолитической пузырчаткой используется внутривенное введение высоких доз иммуноглобулинов. Считается, что внутривенное введение иммуноглобулинов усиливает катаболизм циркулиру-

ющих аутоантител, подавляет агрессию аутоантител к антигенам-мишеням, косвенно замедляя их синтез [44]. Иммуноглобулины вводятся внутривенно в дозе 400 мг на 1 кг массы тела в сутки, ежедневно в течение 5 дней. Инъекции иммуноглобулинов назначаются в качестве вспомогательной терапии при резистентности к ГКС [45, 46].

Преимуществом лечения истинной акантолитической пузырчатки ГКС-препаратами в сочетании с иммуноглобулинами является менее выраженное иммуносупрессивное действие, более быстрое наступление ремиссии [47].

Биологическая терапия

Особый интерес вызывает биологическая терапия истинной акантолитической пузырчатки. Биологические препараты, полученные при помощи высокотехнологических методов молекулярной биологии, обладают высокой избирательной активностью.

Первым и пока единственным биологическим препаратом, применяющимся за рубежом при истинной акантолитической пузырчатке, является ритуксимаб¹. Ритуксимаб — химерные моноклональные антитела к антигену CD20. Механизм действия ритуксимаба при истинной акантолитической пузырчатке определяется ослаблением антигенпрезентирующей функции В-клеток, снижением образования аутоантигенспецифичных В-клеток памяти, плазматических клеток, истощением предшественников плазматических клеток; подавлением синтеза антител и образования иммунных комплексов [48].

Ритуксимаб рекомендован пациентам с тяжелым течением истинной акантолитической пузырчатки, резистентной к стандартной терапии, включающей высокие дозы ГКС, цитостатиков. Ритуксимаб вводят капельно в дозе 375 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 4 нед., при этом пациенты продолжают получать иммуносупрессивную терапию. Через 6 мес. курс лечения повторяется [49—51].

Улучшение состояния больных обычно наблюдается через 2—3 мес. после начала терапии, вследствие чего возможно более быстрое снижение доз ГКС [52]. В редких случаях у пациентов с тяжелым течением пузырчатки ритуксимаб назначается в качестве препарата первой линии в виде монотерапии [51].

Предполагают, что прекращение приема других иммуносупрессивных препаратов (ГКС, цитостатиков) может повысить уровень безопасности ритуксимаба [53].

Имеются отдельные публикации о применении в терапии больных истинной акантолитической пузырчаткой инфликсимаба [54, 55], этанерцепта (энбрел) [56, 57], адалимумаба (хумира) [58, 59].

Экспериментальные методы терапии

В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению эффективности и безопасности терапии больных истинной акантолитической пузырчаткой пептидами (агонисты пептида десмоглеина 3), агонистами холинергических рецепторов, ингибиторами протеинкиназы, активированной митогеном р38 (р38 MAPK) [60—62].

Экстракорпоральные методы терапии

В отечественной и зарубежной практике имеется большой опыт применения методов экстракорпоральной терапии (экстракорпоральной фотохимиотерапии, плазмафереза и иммуноадсорбции) у больных истинной акантолитической пузырчаткой [63—67]. Внедрение методов экстракорпоральной детоксикации в терапию больных истинной акантолитической пузырчаткой в качестве дополнения к ГКС-препаратам и цитостатикам дает возможность уменьшить развитие побочных эффектов массивной ГКС-терапии, так как позволяет более быстро снижать высокие дозы ГКС [68].

Экстракорпоральная фотохимиотерапия — метод ПУВА-терапии, при котором клетки крови облучаются вне организма человека ультрафиолетовыми лучами спектра А в присутствии фотосенсибилизатора (8-метоксипсоралена, псоралена). Эффект экстракорпоральной фотохимиотерапии основан на подавлении продукции аутоантител В-лимфоцитами, которые играют ключевую роль в патогенезе пузырчатки [64]. Фотохимиотерапия рекомендована в качестве адъювантной терапии при неэффективности ГКС-терапии у больных истинной акантолитической пузырчаткой [69].

Терапевтический эффект **плазмафереза** при истинной акантолитической пузырчатке связан с элиминацией циркулирующих аутоантител IgG и циркулирующих иммунных комплексов, обладающих способностью к адгезии на поверхности клеток шиповатого слоя эпидермиса [70]. При проведении плазмафереза из крови выводятся патологические иммуноглобулины и иммунные комплексы, уменьшается синтез антител В-лимфоцитами [71].

Для лечения больных истинной акантолитической пузырчаткой применяли центробежный плазмаферез [71], плазмаферез двойной (каскадной) фильтрации [65]. При плазмаферезе двойной фильтрации первичный фильтр обеспечивает непрерывное получение плазмы из крови, а второй — удаление высокомолекулярных компонентов плазмы. Курс плазмафереза состоит из 6—12 процедур, 3 раза в неделю, за сеанс удаляется 800—2000 мл плазмы [65].

Сочетание плазмафереза с приемом ГКС-препаратов позволяет в значительной степени увеличить срок ремиссии. После достижения ремиссии процедуры плазмафереза рекомендуются не прекращать и для поддержания терапевтического эффекта проводить 1 раз в неделю. Подобный подход в терапии истинной

¹ Ритуксимаб в качестве препарата для лечения истинной акантолитической пузырчатки в Российской Федерации не зарегистрирован.

акантолитической пузырчатки используется с целью профилактики рецидивов заболевания [72].

Плазмаферез, применяемый в комплексном лечении истинной акантолитической пузырчатки, потенцирует эффект ГКС-препаратов, является эффективным и относительно безопасным методом лечения (наблюдались единичные случаи тромбоцитопении, гипокальциемии, крапивницы, лихорадки, гипотонии, тошноты и головокружения) [73]. Однако при этом методе терапии наряду с патогенными антителами удаляются факторы свертывания крови, медиаторы воспаления, гормоны и альбумины [71].

Перспективным направлением в терапии истинной акантолитической пузырчатки является сочетание ГКС-терапии и иммуноадсорбции. При иммуноадсорбции из плазмы крови пациентов удаляются иммуноглобулины, комплемент, интерлейкины, простагландины, циркулирующие иммунные комплексы [67].

Для проведения процедуры иммуноадсорбции кровь, полученную от больных, пропускают через триптофановые столбы (колонны) с иммуносорбентом протеином А [74]. В процессе сеансов адсорбируются иммуноглобулины класса G. Иммуноадсорбция проводится по вено-венозному контуру с однократной экстракорпоральной гемоперфузией от 5 до 8 л крови при скорости кровотока через колонки с сорбентом 40—50 мл/мин. Первый курс иммуноадсорбции проводят в течение 3 дней, сеансы процедуры проводят ежедневно. В дальнейшем рекомендуется ежемесячно проводить около 4 курсов [75, 76].

К преимуществам иммуноадсорбции перед другими методами лечения относится феномен постсорбционного резкого повышения чувствительности организма к лекарственной терапии, что позволяет быстрее достигнуть ремиссии и снизить дозы ГКС-препаратов

и цитостатиков [77]. I. Shimanovich и соавт. (2008), M. Marker и соавт. (2011), M. Behzad и соавт. (2012) при сочетании терапии ГКС и иммуноадсорбции наблюдали более быстрый регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках у больных истинной акантолитической пузырчаткой, увеличение длительности ремиссии [76, 78, 79].

Из крови больного при иммуноадсорбции удаляются аффинные к сорбенту иммуноглобулины, которые осаждаются в устройстве, заполненном специфическим иммуносорбентом (протеином А) [74, 80]. Однако этот метод выводит наряду с патогенетически значимыми аутоантителами также неизмененные IgA, IgM, IgE и иммунные комплексы. В свою очередь, уменьшение содержания в крови иммуноглобулинов разных классов увеличивает риск развития инфекционных заболеваний [79].

Несмотря на большой арсенал современных средств и методов лечения, подбор адекватной терапии больных истинной акантолитической пузырчаткой остается сложной и актуальной проблемой. В связи с применением иммуносупрессивных препаратов уменьшилась смертность больных истинной акантолитической пузырчаткой, однако сохраняется высокая частота развития побочных эффектов вследствие длительной терапии массивными дозами ГКС. Многие вопросы, касающиеся терапии истинной акантолитической пузырчатки, остаются открытыми.

Представляется перспективной разработка селективного иммуносорбента для лечения больных истинной акантолитической пузырчаткой, способного избирательно сорбировать патогенные аутоантитела к кератиноцитам, позволяющего снизить дозы ГКС-препаратов и уменьшить риски развития инфекционных заболеваний. ■

Литература

1. Torsuev N.A., Sheklakov N.D., Romanenko V.N. Bulleznye dermatozy. M: Meditsina. 1979; 296. [Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д. Романенко В. Н. Буллезные дерматозы. М: Медицина. 1979; 296.]
2. Schiltz J.R., Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal humanskin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. J Invest Dermatol 1976; 67 (2): 254—260.
3. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V., Kubanova A.A. et al. Immunologiya vul'garnoy puzырchatki i vozmozhnyy mekhanizm formirovaniya zabolevaniya, Vestn Dermatol Venerol 1996; 2: 25—28. [Матушевская Е.В., Свищевская Е.В., Кубанова А.А. и др. Иммунология вульгарной пузырчатки и возможный механизм формирования заболевания. Вестн дерматол и венерол 1996; 2: 25—28.]
4. Stanley J.R., Yaar M., Hawley-Nelson P., Katz S.I. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. J Clin Invest 1982 Aug; 70 (2): 281—288.
5. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. Autoimmunity 2012; 45: 1: 7—35.
6. Kalantari-Dehaghi M., Anhalt G.J., Camilleri M.J. Pemphigus vulgaris autoantibody profiling by proteomic technique. PLoS One 2013; 8 (3): 577—587.
7. Tsunoda K., Ota T., Aoki M. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. J Immunol 2003; 15, 170 (4): 2170—2178.
8. Grando S.A., Bystry J.C., Chernyavsky A.I. et al. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. Exp Dermatol. 2009; 18: 764—770.
9. Sokolovskiy E.V. Puzырnye dermatozy. Psoriaz. Sovremennyye metody lecheniya. Seriya «Biblioteka vracha-dermatovenerologa». Vypusk 3: SPb: SOTIS. 1999; 134. [Соколовский Е.В. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Выпуск 3: СПб: СОТИС. 1999; 134.]

10. Kalamkaryan A.A., Trofimova L.Ya., Khapilova V.I. Immunodepressanty v kompleksnoy terapii puzyrchatki. Vestn Dermatol Venerol 1979; 12: 28—32. [Каламкрян А.А., Трофимова Л.Я., Хапилова В.И. Иммунодепрессанты в комплексной терапии пузырчатки. Вестн дерматол и венерол 1979; 12: 28—32.]
11. Dermatovenerologiya, 2010. (Klinicheskie rekomendatsii / Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov) / [pod red. A. A. Kubanovoy]. M.: DEKS-PRESS, 2010; 428. [Дерматовенерология, 2010. (Клинические рекомендации Российское общество дерматовенерологов [под ред. А.А. Кубановой]. М: ДЭК-ПРЕСС, 2010; 428.]
12. Mao X., Payne A.S. Seeking approval: Present and future therapies for pemphigus vulgaris. Curr Opin Investig Drugs May 2008; 9 (5): 497—504.
13. Thorn G. W., Forsham P. Y., Frawley T. F. et al. The clinical usefulness of ACTH and cortisone. New Engl J Med 1950; 242: 20.
14. Mainali E.S., Kikuchi T., Tew J.G. Dexamethasone inhibits maturation and alters function of monocyte-derived dendritic cells from cord blood. Pediatr Res 2005; 58: 125—131.
15. Udey MC, Stanley JR: Pemphigus: Diseases of anti-desmosomal autoimmunity. JAMA 282: 572, 1999.
16. DeKruyff R.H, Fang Y., Umetsu D.T. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4⁺ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. J Immunol 1998; 160: 2231—2237.
17. Chrissyomallis F., Dimitriades A., Chaidemenos G.C. et al. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. Int J Dermatol 1995; 34: 438—442.
18. Nguyen V.T., Arredondo J., Chernyavsky A.I. et al. Pemphigus vulgaris IgG and methylprednisolone exhibit reciprocal effects on keratinocytes. J Biol Chem 2004; 279: 2135—2146.
19. Samstov A.V., Belousova I.E. Bulлезные дерматозы: Монография. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «Коста». 2012: 144. [Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: Монография. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «Коста». 2012: 144.]
20. Mashkilleyson A.L., Antonova T.N., Glebova L.I. et al. Kombinirovannaya terapiya pemfigusa kortikosteroidami i metotrexatom. Vestn Dermatol Venerol 1977; 3: 60—63. [Машкиллейсон А.Л., Антонова Т.Н., Глебова Л.И. и др. Комбинированная терапия пемфигуса кортикостероидами и метотрексатом. Вестн дерматол и венерол 1977; 3: 60—63.]
21. Mashkilleyson A.L., Kutin S.A., Abramova E.I. i dr. Kozhnye i venericheskie bolezni. Pod red. A.L. Mashkilleysona. M: Meditsina, 1986: 256. [Машкиллейсон А.Л., Кутин С.А., Абрамова Е.И. и др. Кожные и венерические болезни. Под ред. А. Л. Машкиллейсона. М: Медицина 1986: 256.]
22. Potekaev N.S., Sergeev Yu.V., Yastrebova R.I. i soavt. Skhema snizheniya nizkikh doz kortikosteroidnykh gormonov pri istinnoy puzyrchatke. Klin dermatol venerol. 2003; 3: 36—40. [Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В. Ястребова Р.И. и соавт. Схема снижения низких доз кортикостероидных гормонов при истинной пузырчатке. Клин дерматол и венерол 2003; 3: 36—40.]
23. Schmidt E., Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 399—405.
24. Tsurova Z.S., Svirshchetskaya E.V., Viskova N.Yu. i dr. Kliniko-immunologicheskiy analiz primeneniya diproskana dlya lecheniya vul'garnoy puzyrchatki. Vestn dermatovenerol. 1997; 5: 4—7. [Цурова З.С., Свищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки. Вестн дерматовенерол. 1997; 5: 4—7.]
25. Leventhal J.S., Sanchez M.R. Is it time to re-evaluate the treatment of pemphigus? J Drugs Dermatol 2012; 11 (10): 1200—1206.
26. Ruocco E., Wolf R., Ruocco V. et al. Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies. Clin Dermatol. 2013; 31 (4): 382—390.
27. Reshetnikova T.B., Lykova S.G., Spitsyna A.V., Makarova Ya. Yu. Vliyeniye gormonal'noy terapii na sostoyaniye immunnyy sistema, chas-totu i kharakter oslozhneniy u bol'nykh istinnoy akantoliticheskoy puzyrchatkoy v zavisimosti ot iskhodnogo sostoyaniya T-khelperov. Sib Med J 2004; 4: 13—17. [Решетникова Т.Б. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Макарова Я.Ю. Влияние гормональной терапии на состояние иммунной системы, частоту и характер осложнений у больных истинной акантолитической пузырчаткой в зависимости от исходного состояния Т-хелперов. Сиб мед журн 2004; 4: 13—17.]
28. Mimouni D., Bar H., Gdalevich M. et al. Pemphigus, analysis o 155 patients. — J. Eur. Dermatol. Venerol. 2010; 24 (8): 947—952.
29. Uçmak D, Harman M, Uçmak F, Akpolat V. The frequency of osteoporosis in patients with pemphigus vulgaris on treatment // Indian J Dermat Venereol Leprol 2013; 79, 2: 211—215.
30. Olszewska M., Kolacinska-Strasz Z. Sulej J. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. Am J Clin Dermatol. 2007; 8 (2): 85—92.
31. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? Clin. Exp. Rheumatol. 2010; 28 (5 Suppl. 61): 21—23.
32. Sterry W., Griffiths C., Korting H.C. EDF Guidelines for Dermatology in Europe 2009, paperback, 376.
33. Meggitt S.J., Anstey A.V., Mohd Mustapa M.F. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine. Br. J. Dermatol. 2011; 165 (4): 711—734.
34. Allison A.C. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. Lupus. 2005; 14: 2—8.
35. Halloran P.F. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. Clin Transplant 1996; 10 (1 Pt 2): 118—123.
36. Enk A., Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus. Arch Dermatol 1999; 135 (1): 54—56.
37. Medved A., Maxwell I. Intermittent cyclophosphamide in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Can Med Assoc J 1974; 111: 245—246.
38. Hausheer F.H., Singh U.C., Saxe J.D. et al. Identification of local determinants of DNA interstrand crosslink formation by cyclophosphamide metabolites. Anticancer Drug Des 1989; 4 (4): 281—294.
39. Erning R., Rech J., Barth S. et al. Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. Dermatology 2006; 212 (2): 177—187.
40. Bystryn J.C. Adjuvant therapy of pemphigus. Arch Dermatol 1984; 120 (7): 941—951.
41. Sharma V.K., Khandpur S. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris. Clin Exp Dermatol 2013; 38 (6): 659—664.
42. Kubanova A.A., Samsonov V.A., Khapilova V.I., Matushevskaya E. V. Sandimmun v terapii bol'nykh istinnoy puzyrchatkoy. Vestn Dermatol Venerol 1994; 6: 42. [Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И., Матушевская Е.В. Сандиммун в терапии больных истинной пузырчаткой. Вестн дерматол и венерол 1994; 6: 42.]
43. Matushevskaya E.V., Kubanova A.A., Samsonov V.A. i dr. Autoantitela i autoantigeny pri puzyrchatke i pemfigoide. Vestn Dermatol Venerol. 1995; 5: 28—33. [Матушевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А. и др. Аутоантитела и аутоантигены при пузырчатке и пемфигоиде. Вестн дерматол и венерол 1995; 5: 28—33.]
44. Bystryn J. C., Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. Autoimmunity 2006; 39 (7): 601—607.
45. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H. et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. J Am Acad Dermatol 2009; 60 (4): 595—603.
46. Gürcan H.M., Jeph S., Ahmed A.R. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. Am J Clin Dermatol 2010; 11 (5): 315—326.
47. Ahmed A.R., Gurcan H.M. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 1073—1079.
48. Browning J.L. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 564—576.

49. Joly P., Monquet H., Rujeau J.C. et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *New Engl J Med* 2007; 357: 545—552.
50. Craythorne E.E., Mufti G., DuVivier A.W. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1064—1065.
51. Kanwar A.J., Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78 (6): 671—676.
52. Cianchini G., Lupi F., Masini C. et al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (4): 617—622.
53. Horváth B., Huizinga J., Pas H. H. et al. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166 (2): 405—412.
54. Pardo J., Mercader P., Mahiques L. et al. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2005; 153 (1): 222—223.
55. García-Rabasco A., Alsina-Gibert M., Pouchard I. et al. Infliximab therapy failure in two patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (5): 196—197.
56. Shetty A., Marcum C.B., Glass L.F., Carter J.D. Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *J Drugs Dermatol* 2009; 8 (10): 940—943.
57. Fiorentino D.F., Garcia M.S., Rehms W. et al. A pilot study of etanercept treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2011; 147 (1): 117—118.
58. Howell S.M., Bessinger G.T., Altman C.E. et al. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 541—543.
59. Vojáčková N., Fialová J., Vanousová D., Hercogová J. et al. Pemphigus vulgaris treated with adalimumab: case study. *Dermatol Ther* 2012; 25: 95—97.
60. Angelini G., Bonamonte D., Lucchese A., Preliminary data on pemphigus vulgaris treatment by a proteomics-defined peptide: a case report. *J Transl Med* 2006; 4: 43.
61. Perez O.A., Patton T. Novel therapies for pemphigus vulgaris: an overview. *Drugs Aging* 2009; 26 (10): 833—846.
62. Koga H., Tsuruta D., Ohyama B. Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17 (3): 293—306.
63. Grando S.A., Glukhen'kiy B.T., Romanenko A.B. et al. Mekhanizmy terapevicheskogo deystviya ekstrakorporal'noy detoksikatsii pri autoimmunnykh bulleznym dermatozakh. *Vestn dermatol venerol* 1988; 7: 6—11. [Грандо С.А., Глухенький Б.Т., Романенко А.Б. и др. Механизмы терапевтического действия экстракорпоральной детоксикации при аутоиммунных буллезных дерматозах. *Вестн дерматол и венерол* 1988; 7: 6—11.]
64. Kil'dyushevskiy A.V., Molochkov V.A., Karzanov O.V. Dinamika kletochnoy immuniteta v protsesse ekstrakorporal'noy fotokhimioterapii u bol'nykh istinnoy puzyrchatkoj. *Rus J Skin Sex Transmit Dis* 2008; 4: 71—76. [Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Росс журн кожн вен бол* 2008; 4: 71—76.]
65. Yamada H., Yamaguchi H., Takamori K. et al. Plasmapheresis for the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid. *Ther Apher* 1997; 1: 178—82.
66. Eming R., Hertl M. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity*. 2006; 39 (7): 609—616.
67. Meyersburg D., Schmidt E., Kasperkiewicz M., Zillikens D. Immunoabsorption in Dermatology. *Ther Apher Dial* 2012; 16 (4): 311—320.
68. Grando S.A., Glukhen'kaya A.B., Ivanchenko L.L. Vliyaniye enterosorbtsii na mikrotsirkulyatsiyu i klinicheskuyu kartinu pri zudyashchikh dermatozakh. *Vestn Dermatol Venerol* 1987; 2: 41—44. [Грандо С.А., Глухенькая А.Б., Иванченко Л.Л. Влияние энтеросорбции на микроциркуляцию и клиническую картину при зудящих дерматозах. *Вестн дерматол и венерол* 1987; 2: 41—44.]
69. Bakos L., Zoratto G., Brunetto L. et al. Photodynamic therapy: a useful adjunct therapy for recalcitrant ulceration in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (5): 599—600.
70. Hawayek L., Mutasim D. Pemphigus vulgaris. *xPharm Online Pharmacology Reference and Database*. Elsevier Science, 2004. <http://www.xpharm.com>.
71. Nagasaka T., Fujii Y., Ishida A. et al. Evaluating efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2008; 158 (4): 685—690.
72. Roujeau J. C. Plasmapheresis therapy of pemphigus and bullous pemphigoid. *Semin Dermatol* 1988; 7 (3): 195—200.
73. Grebennikov V.A., Belyavskiy A.D., Kaminskii M.Yu. Izuchenie immunokorrigiruyushchego i detoksitsiruyushchego vozdeystviya gemosorbtsii, plazmafereza i enterosorbtsii pri puzyrchatke. *Vestn Dermatol Venerol* 1990; 5: 33—38. [Гребенников В.А., Белявский А.Д., Каминский М.Ю. Изучение иммунокорригирующего и детоксицирующего воздействия гемосорбции, плазмафереза и энтеросорбции при пузырчатке. *Вестн дерматол и венерол* 1990; 5: 33—38.]
74. Schmidt E., Klinker E., Opitz A. et al. Protein A immunoabsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1222—1229.
75. Shimanovich I., Nitschke M., Rose C. et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008; 158: 382—388.
76. Behzad M., Möbs 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 (1): 844—852.
77. Sondergaard K., Carstens J., Jorgensen J. The steroid-sparing effect of long-term plasmapheresis in pemphigus. *Acta Dermatol Venerol* 1995; 75: 2: 150—152.
78. Shimanovich I., Herzog S., Schmidt E. et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoabsorption. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (6): 768—774.
79. Marker M., Derfler K., Monshi B, Rappersberger K. Successful immunoapheresis of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 19 (1): 27—31.
80. Luftl M., Stauber A., Mainka A. et al. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoabsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol* 2003; 149: 598—605.

об авторах:

А. А. Кубанов — д.м.н., зам. директора ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по научной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Т. В. Абрамова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье