

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, А.А. Василенко¹, Э.Т. Амбарчян⁴, Р.В. Епишев¹,
А.И. Материкин¹, Р.А. Иванов¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Вульгарная пузырчатка — аутоиммунный буллезный дерматоз. Лечение, как правило, сопряжено с пожизненным приемом поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидов, что приводит к возникновению серьезных побочных эффектов, особенно у детей. **Описание клинического случая.** Мальчик, 16 лет, с тяжелым течением вульгарной пузырчатки. Диагноз подтвержден результатами исследования мазков-отпечатков со дна свежих эрозий (обнаружено > 50 акантолитических клеток), гистологического исследования биопсийного материала кожи из очага поражения с пузырьным элементом (в центре биоптата локализуется супрабазальный пузырь, в полости которого присутствуют фибрин, нейтрофильные гранулоциты, акантолитические клетки), биопсийного материала кожи, полученного рядом с очагом поражения (с участка визуально здоровой кожи), с применением методов прямой иммунофлуоресценции (обнаружено отложение IgG на поверхности кератиноцитов на всем протяжении эпидермиса) и иммуноферментного анализа (выявлены аутоантитела IgG к десмоглеину 1 — 121 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл) и десмоглеину 3 — > 200 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл)). В качестве терапии первой линии были назначены генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб и системный глюкокортикостероид метилпреднизолон с постепенным снижением дозы до полной отмены через 8 мес. После завершения курса терапии и отмены системного глюкокортикостероида сохраняется полная ремиссия заболевания. **Заключение.** Комбинированная терапия системными глюкокортикостероидами и ритуксимабом может быть рассмотрена в качестве терапии первой линии у пациентов детского возраста с вульгарной пузырчаткой в связи с относительно низким риском рецидива после достаточно быстрой и полной отмены препаратов.

Ключевые слова: дети, вульгарная пузырчатка, диагностика, лечение, ритуксимаб, клинический случай

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Василенко А.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А. Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(5):407–413. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2456>

ОБОСНОВАНИЕ

Вульгарная пузырчатка — редкое жизнеугрожающее аутоиммунное пузырьное заболевание кожи и слизистых оболочек из группы акантолитических пузырчаток [1, 2]. До начала XX в. термин «пузырчатка» объединял в себе все хронические пузырьные заболевания [1]. В 1964 г. E.N. Beutner и R.E. Jordon выявили в сыворотке крови пациентов с вульгарной пузырчаткой циркулирующие аутоантитела, направленные к антигенным компонентам на поверхности клеток многослойного плоского эпителия, что позволило дифференцировать вульгарную пузырчатку как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание [3].

На долю вульгарной пузырчатки приходится до 70% всех случаев акантолитических пузырчаток [4]. Заболеваемость варьирует от 0,5 на 1 млн населения в Германии до 16,1 на 1 млн населения в Израиле [5].

От 1,4 до 2,9% случаев вульгарной пузырчатки диагностируют у детей [6, 7].

Гистологической характеристикой вульгарной пузырчатки являются интраэпидермальные пузыри, обусловленные потерей межклеточных связей в супрабазальных отделах эпителия в результате связывания аутоантител класса IgG со специфическими молекулами межклеточной адгезии — трансмембранным десмосомальным гликопротеином десмоглеином 3, а в некоторых случаях и десмоглеином 1 [4, 8]. У пациентов с поражением только слизистых оболочек, как правило, концентрация антител к десмоглеину 1 низкая или вообще не определяется. При тяжелом поражении кожи и слизистых оболочек выявляются высокие концентрации антител и к десмоглеину 1, и к десмоглеину 3 [9]. Крайне важно правильно определить уровень залегания пузырей для проведения дифференциальной

диагностики пузырчатки от других субэпидермальных пузырных заболеваний [10].

При вульгарной пузырчатке поражения слизистой оболочки полости рта регистрируются как начальный признак заболевания у 50% пациентов. Изменения слизистой оболочки представлены быстро вскрывающимися пузырями, оставляющими после себя эрозии и язвы, которые могут быть настолько болезненными, что пациент не может ни есть, ни пить [2, 11]. Возможно поражение других слизистых оболочек, в том числе вульвовагинальных, назальных, конъюнктивальных, гортани, уретры и желудочно-кишечного тракта [2, 8]. Кожные высыпания при вульгарной пузырчатке могут локализоваться на любом участке кожного покрова, но наиболее часто локализуются на коже волосистой части головы, шеи, подмышечных впадин, верхней части туловища и представлены вялыми пузырями на внешне здоровой коже, эрозиями, корками [2, 8].

В диагностике вульгарной пузырчатки наряду с подробным сбором анамнеза и осмотром пациента также исследуют мазки-отпечатки со дна свежих эрозий слизистых оболочек и/или кожи с целью обнаружения акантолитических клеток, проводят гистологическое исследование биопсийного материала кожи или слизистой оболочки с места очага поражения, исследование биопсийного материала кожи, полученного рядом с очагом поражения, с применением метода прямой иммунофлуоресценции, исследование сыворотки крови иммуноферментным методом для выявления IgG-аутоантител к десмоглеину 3 и десмоглеину 1 [10].

Для лечения вульгарной пузырчатки в России чаще всего используют системные глюкокортикостероиды (ГКС) [12]. Для повышения эффективности ГКС и снижения их курсовой дозы рекомендуется дополнительно назначить метотрексат [12]. При недостаточной эффек-

тивности ГКС и наличии противопоказаний к применению метотрексата рекомендовано назначить циклоспорин или азатиоприн [12]. При отсутствии эффекта от описанных выше комбинаций к терапии могут быть добавлены иммуноглобулины, плазмаферез или экстракорпоральная фотохимioterapia [12]. Опубликовано несколько исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения ритуксимаба в комбинации с системными ГКС при вульгарной пузырчатке, в том числе у детей [7, 13].

Ритуксимаб — генно-инженерное моноклональное антитело, связывающееся с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток [14]. В случае начала комбинированной терапии ритуксимабом и системными ГКС возможно быстрое снижение дозы последних с последующей полной отменой, что уменьшает риск возникновения побочных эффектов от длительной терапии системными ГКС [15, 16]. Европейское общество дерматологов и венерологов в 2020 г. включило ритуксимаб в клинические рекомендации по ведению пациентов с вульгарной пузырчаткой в качестве терапии первой линии [15]. Влияние этих рекомендаций на результаты комбинированного лечения детей с вульгарной пузырчаткой с применением системных ГКС и ритуксимаба в отечественных работах (как исследованиях, так и отдельных клинических наблюдениях) ранее не изучали.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Р., 16 лет, поступил с жалобами на обширные болезненные эрозии на слизистой оболочке ротовой полости, множественные пузырные высыпания, эрозии и корки на коже лица, спины, груди, верхних конечностей, внутренней поверхности ягодиц и половом члене.

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Anastasiya A. Vasilenko¹, Eduard T. Ambarchian⁴, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Roman A. Ivanov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Rituximab in the Management of a Child with Pemphigus Vulgaris: Case Study

Background. *Pemphigus vulgaris* is an autoimmune bullous dermatosis. Its management generally involves lifelong administration of maintenance dose of systemic glucocorticosteroids, that leading to serious adverse effects especially in children. **Clinical case description.** Patient is the 16 years old boy with severe course of pemphigus vulgaris. The diagnosis was confirmed by the results of cell smear study from fresh erosions (> 50 acantholytic cells were revealed), histological examination of the skin biopsy from the lesion with the vesicle element (suprabasal vesicle was localized in the center, it included fibrin, neutrophil granulocytes, and acantholytic cells), skin biopsy from the area near the lesion (visually healthy skin), via direct immunofluorescence methods (IgG deposition was detected on keratinocytes' surface throughout the epidermis), and enzyme-linked immunosorbent assay (desmoglein 1 IgG autoantibodies — 121 U/mL (reference value < 20 U/mL) and desmoglein 3 — > 200 U/mL (reference value < 20 U/mL)). Genetically engineered biologic drug, rituximab, and systemic glucocorticosteroid, methylprednisolone, were prescribed as first-line therapy with gradual dose reduction to permanent discontinuation in 8 months. Complete remission maintained after the completion of therapy course and discontinuation of systemic glucocorticosteroid. **Conclusion.** Combined therapy with systemic glucocorticosteroids and rituximab can be considered as first-line therapy in pediatric patients with pemphigus vulgaris due to relatively low risk of recurrence after rather rapid and complete drugs' discontinuation.

Keywords: children, pemphigus vulgaris, diagnosis, management, rituximab, clinical case

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Vasilenko Anastasiya A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ivanov Roman A. Rituximab in the Management of a Child with Pemphigus Vulgaris: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):407–413. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2456>

Пациент отмечает выраженную болезненность эрозий на слизистой оболочке ротовой полости, в особенности при приеме пищи. Общее состояние на момент осмотра тяжелое, температура тела 36,4 °С, масса тела — 82 кг, рост (стоя) — 180 см. Патологии со стороны других органов и систем выявлено не было.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности (без осложнений), третьих родов, доношенный, рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. За 5 мес до госпитализации перенес острый тонзиллит с повышением температуры до 39 °С, на фоне которого отметил появление первых высыпаний, представленных болезненными эрозиями на слизистой оболочке полости рта. Было проведено амбулаторное лечение, которое не привело к полной эпителизации эрозий, в связи с чем ребенок был консультирован в консультативно-диагностическом центре по месту жительства, где был выставлен диагноз «герпетическая инфекция», назначен курс противовирусной терапии. В связи с ее неэффективностью, ухудшением состояния, увеличением площади поражения слизистой оболочки ротовой полости через месяц после предыдущей консультации ребенок был осмотрен онкологом, был выставлен диагноз: «Лимфаденит подчелюстной. Грибковый глоссит. Гингивит». Курс терапии: флуконазол 150 мг/сут в течение 7 сут, витаминотерапия (ретинола пальмитат 55 мг/сут 2 нед, α-токоферола ацетат 100 мг/сут 2 нед, фолиевая кислота 1 мг/сут 2 нед), орошение слизистой оболочки ротовой полости растворами фурацилина 0,02%, клотримазола 1%, натрия тетрабората 20%, облепиховым маслом. Терапия без эффекта: регресс высыпаний не произошел. Заболевание прогрессировало, появились высыпания на теле, представленные везикулами и пузырьками, которые быстро вскрывались с образованием эрозий и серозно-геморрагических корок. Консультирован дерматологом повторно, заподозрен диагноз: «Вульгарная пузырчатка? Синдром Стивенса – Джонсона?», проведено цитологическое исследование на акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий, обнаружено > 50 клеток. В связи с тяжестью кожного патологического процесса пациент был направлен на госпитализацию в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва).

Физикальная диагностика

На момент поступления кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, был представлен многочисленными пятнами, везикулами, пузырьками, эрозиями и корками, расположенными на коже лица, туловища, конечностей, области гениталий, а также на слизистой оболочке полости рта и носа. На слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба, десен и языка визуализировались множественные эрозии. На коже красной каймы губ высыпания были представлены обширными сливающимися между собой эрозиями, единичными пузырьками с вялой покрывкой, серозно-геморрагическими корками (рис. 1А, Б). На коже лица, спины, груди, верхних конечностей (рис. 1В–Е), полового члена и внутренней поверхности ягодич локализировались везикулы и пузыри диаметром от 0,3 до 1,5 см с вялой тонкой покрывкой, эрозии, серозно-геморрагические корки.

Для оценки тяжести течения болезни был использован индекс площади поражения при пузырчатке (Pemphigus Disease Area Index; PDAI). При подсчете учитывали активность поражения кожи и слизистых оболочек, а также вторичные изменения. Максимальное значение PDAI составляет 263 балла, при этом на актив-

ность патологического процесса приходится 250 баллов, 13 баллов — на оценку поствоспалительных изменений. Течение заболевания считается легким при PDAI ≤ 15, средней степени тяжести — при PDAI > 15 и ≤ 45, тяжелой — при PDAI > 45 [17]. У пациента индекс поражения составил 56 баллов.

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови без патологических изменений. *Клинический анализ мочи*: повышение концентрации белка до 0,3 г/л (норма 0–0,25 г/л), эритроцитов — 14,9/мкл (норма 0–13,6/мкл), эритроцитов — 2,7 в п/зр. (норма 0,1–2 в п/зр.). *Биохимический анализ крови*: незначительное снижение концентрации общего белка — 61 г/л (норма 65–83 г/л), повышение концентрации общего билирубина — 28,3 мкмоль/л (норма 3,7–22 мкмоль/л). Кроме того, обнаружено повышение в крови содержания общего IgE — 249 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл), антител (IgG) к десмоглеину 1 — 121 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл) и десмоглеину 3 — > 200 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл).

Гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом. Обнаружен умеренный акантоз эпидермиса. В центре биоптата локализуется супрабазальный пузырь, в полости которого присутствуют фибрин, нейтрофильные гранулоциты, акантолитические клетки. Вокруг полнокровных сосудов умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, в просветах сосудов присутствуют лейкоцитарные стазы. Заключение: выявленные изменения могут наблюдаться при акантолитической пузырчатке (рис. 2).

Иммунофлуоресцентный анализ (реакция прямой иммунофлуоресценции) показал отложение IgG на поверхности кератиноцитов на всем протяжении эпидермиса, что соответствует вульгарной пузырчатке (рис. 3).

Предварительный диагноз

Вульгарная пузырчатка. Индекс PDAI — 56 баллов (тяжелое течение).

Динамика и исходы

В связи с тяжестью течения заболевания, руководствуясь рекомендациями Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) [15], врачебной комиссией было принято решение об инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб, две инфузии по 1000 мг каждая, внутривенно капельно, с интервалом в 2 нед. Во время проведения первой инфузии препарата были зафиксированы повышение температуры тела до 37,3 °С, появление головной боли. Жалобы были купированы однократным приемом ибупрофена 400 мг внутрь. Также был назначен системный ГКС метилпреднизолон по 32 мг/сут (по 16 мг в 07:00 и 09:00), внутрь, с постепенным снижением дозы — через 6 нед после начала терапии до 26 мг/сут, далее — на 1 мг каждую неделю. Дополнительно проведен курс антибактериальной терапии препаратом цефазолин по 0,7 г 3 раза/сут внутривенно капельно в течение 7 сут. Для предупреждения развития нежелательных явлений терапии системным ГКС на время приема метилпреднизолона были назначены следующие препараты: кальция карбонат + колекальциферол по 1 таб. 2 раза/сут, калия аспарагинат + магния аспарагинат по 1 таб. 3 раза/сут, эзомепразола магния тригидрат 20 мг по 1 таб. 1 раз/сут. Свежие пузыри аккуратно вскрывали, места спавшихся пузырей, а также образовавшиеся эрозии обрабатывали 1% раствором метиленового синего 3–4 раза/сут. Для

Рис. 1. Пациент Р., 16 лет, с вульгарной пузырчаткой при поступлении в стационар
Fig. 1. Patient R., 16 years old, with pemphigus vulgaris at hospitalization

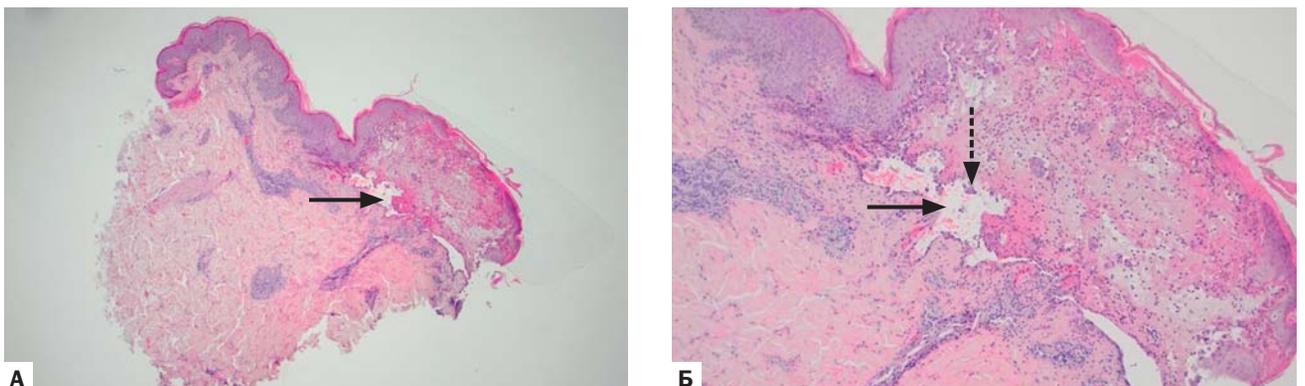


Примечание. А, Б — множественные сливающиеся эрозии на коже красной каймы губ, на слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба, десен и языка; В — высыпания на коже туловища, пузырьки и корки на коже правой подмышечной области, Г — сгруппированные пузырьки, эрозии и корки на коже левой лопаточной области; Д — пузырьки и корки на коже правой надключичной области; Е — высыпания на коже кистей: пузырьки, эрозии и корки на коже левой кисти, единственный пузырек на коже правой кисти.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. А, Б — multiple merging erosions on the vermillion zone skin, on the mucous membrane of cheeks, hard and soft palate, gums, and tongue; В — rashes on the trunk skin, vesicles and crusts on the skin of right axillary region, Г — grouped vesicles, erosions and crusts on the skin of left scapular region; Д — vesicles and crusts on the skin of right supraclavicular region; Е — rashes on the hands' skin: vesicles, erosions and crusts on the left hand's skin, single vesicle on the right hand's skin.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

Рис. 2. Пациент Р., 16 лет. Гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом (А — увеличение $\times 40$, Б — увеличение $\times 100$)

Fig. 2. Patient R., 16 years old. Histological examination of the skin biopsy from the lesion with the vesicle element (А — enlargement $\times 40$, Б — enlargement $\times 100$)



Примечание. Сплошными стрелками отмечена полость супрабазального пузырька, пунктирной стрелкой — акантолитические клетки.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Solid arrows indicate the cavity of suprabasal vesicle, dotted arrow — acantholytic cells.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

обработки слизистых оболочек применяли раствор мирамистина 2 раза/сут с последующей обработкой полости рта и губ облепиховым маслом.

На фоне проводимой терапии к 1,5 мес был достигнут полный регресс высыпаний, а к 8 мес удалось полностью отменить ГКС (рис. 4, 5). Через 3 и 6 мес от начала терапии содержание антител в сыворотке крови (исследование методом непрямой иммунофлуоресценции) к десмоглеину 1 составило 0,1 и 0,09 Ед/мл, к десмоглеину 3 — 171 и 0,05 Ед/мл соответственно.

Прогноз

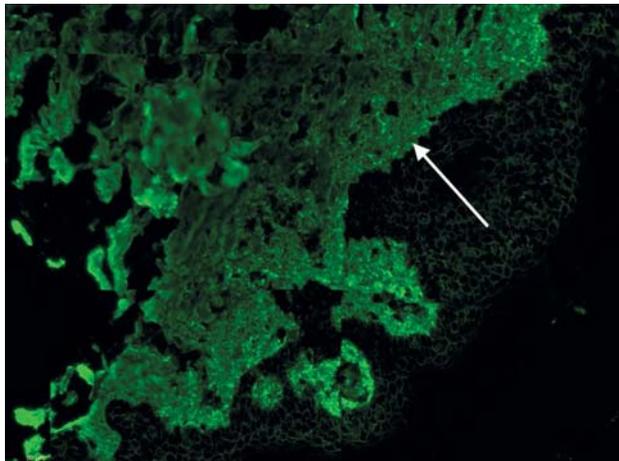
При правильно подобранном лечении вульгарной пузырчатки (в описанном выше случае это курс терапии системным ГКС в комбинации с ритуксимабом) можно добиться полного регресса высыпаний и контроля над заболеванием у большинства больных. В частности, согласно результатам многоцентрового открытого рандомизированного исследования (46 и 44 пациента с впервые диагностированной пузырчаткой в возрасте 18–80 лет), риск рецидива болезни через 24 мес терапии комбинацией ритуксимаба и системных ГКС (с постепенной отменой в течение 3–6 мес) составляет 11% в сравнении с 66% при монотерапии системными ГКС (с постепенной отменой после 12–18 мес) [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время препаратами первой линии в России для лечения вульгарной пузырчатки являются системные ГКС, которые обладают мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [12]. Как правило, терапия начинается с высокой дозировки (1–2 мг/кг/сут), таким образом удается избежать повышения дозы в будущем [10, 12]. Применения экстремально высоких дозировок (3–4 мг/кг/сут) стараются избегать, так как это приводит к увеличению риска возникновения серьезных побочных реакций [10]. У детей доза должна быть подобрана с учетом тяжести заболевания, возраста, массы тела, риска побочных эффектов [18]. Системная терапия может быть отменена после полного регресса высыпаний, но при отмене ГКС пузырчатка часто рецидивирует как у детей, так и у взрослых, именно поэтому зачастую необходимо пожизненное при-

Рис. 3. Пациент Р., 16 лет. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата кожи

Fig. 3. Patient R., 16 years old. Enzyme-linked immunosorbent assay of the skin biopsy



Примечание. Исследование биоптата, взятого с участка визуально здоровой кожи, выполнено методом прямой иммунофлуоресценции. Отложение IgG (стрелка) на поверхности кератиноцитов на всем протяжении эпидермиса, что соответствует вульгарной пузырчатке.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Examination of the biopsy taken from visually healthy skin site was performed via direct immunofluorescence. IgG deposition (arrow) on the keratinocytes' surface throughout the epidermis, it corresponds to pemphigus vulgaris.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

менение системного ГКС в поддерживающей дозировке (5–20 мг/сут) [18, 19]. Для достижения стероидсберегающего эффекта, усиления эффекта системных ГКС и снижения риска возникновения побочных реакций к терапии может быть добавлен азатиоприн [19].

Вследствие активного роста и развития организма в детском возрасте частота побочных эффектов в результате терапии системными ГКС у детей выше, чем у взрослых [20]. Среди них чаще всего встречаются задержка роста, инфекции, ожирение, социальные и психологические расстройства [20]. Кроме того,

Рис. 4. Пациент Р., 16 лет, с вульгарной пузырчаткой. Эпителизация кожи красной каймы губ через 1 (А) и 8 мес (Б) терапии, включавшей ритуксимаб

Fig. 4. Patient R., 16 years old, with pemphigus vulgaris. Epithelialization of the vermillion zone skin after 1 (A) and 8 months (B) of therapy including rituximab



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021, 2022.
Source: Murashkin N.N. et al., 2021, 2022.

Рис. 5. Пациент Р., 16 лет, с вульгарной пузырчаткой через 1 мес после начала терапии, включавшей ритуксимаб
Fig. 5. Patient R., 16 years old, with pemphigus vulgaris 1 month after the onset of therapy including rituximab



Примечание. Пятна поствоспалительной гиперпигментации на коже левой лопаточной области (А) и правой надключичной области (Б).
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Spots of post-inflammatory hyperpigmentation on the skin of left scapular region (A) and right supraclavicular region (B).
Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

некоторые пациенты невосприимчивы к стандартной схеме терапии системными ГКС, многие из них страдают от побочных эффектов данной терапии, поэтому существует потребность в новых терапевтических вариантах лечения [20]. Следует отметить, что ребенку из описанного нами клинического случая было решено инициировать терапию метилпреднизолоном в дозе 32 мг/сут (в перерасчете на преднизолон 0,5 мг/кг/сут). Назначенная дозировка ниже той, которая прописана в действующих клинических рекомендациях [12, 15]. Данное решение было принято в связи с высоким риском возникновения серьезных побочных реакций, а также примерами успешной терапии тяжелой вульгарной пузырчатки ритуксимабом без ГКС и ритуксимабом с топическими ГКС [21, 22]. В зарубежных литературных источниках появляется все больше доказательств относительно эффективности и безопасности ритуксимаба в лечении вульгарной пузырчатки не только взрослых, но и детей [7, 13, 23]. Описана, например, серия из 10 случаев лечения ритуксимабом детей в возрасте от 9 до 17 лет с пузырчаткой (7 — с вульгарной, 3 — с листовидной). Полная ремиссия при условии отсутствия поддерживающей терапии была достигнута у 7 пациентов в среднем через 21 нед от начала лечения. Наиболее частыми побочными эффектами были инфузионные реакции, отдаленных побочных эффектов не выявлено [13]. В серии из пяти случаев вульгарной пузырчатки у детей от 11 до 17 лет при продолжительности наблюдения после терапии ритуксимабом в среднем в течение 43 мес (19–60 мес) клинический ответ отмечен у всех пациентов: полная ремиссия достигнута у трех пациентов, частичная — у двух. Нежелательные явления зафиксированы не были [23]. Описанный нами кли-

нический случай также демонстрирует эффективность и относительную безопасность ритуксимаба в качестве терапии первой линии вульгарной пузырчатки у ребенка при применении в комбинации с системным ГКС с последующей отменой последнего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия детей с вульгарной пузырчаткой с применением системных ГКС и ритуксимаба позволяет добиться быстрой и полной отмены системных ГКС при относительно низком риске рецидива болезни. Эта комбинация может быть рассмотрена в качестве нового терапевтического варианта лечения детей с данным заболеванием.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 11.08.2021).

INFORMED CONSENT

Patients' mother has signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 11.08.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis.

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, PierreFabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis.

Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Johnson & Johnson.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Василенко

<https://orcid.org/0000-0002-6777-5471>

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hartwig NG, Oranje AP, Gysel DV, van Praag MCG. Acquired Neonatal Infections. In: *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC, eds. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd.; 2011. pp. 91.1–91.5. doi: <https://doi.org/10.1002/9781444345384>
- Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. In: *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. MGH; 2019. pp. 910–925.
- Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1964;117:505–510. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-117-29622>
- Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–270. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7>
- Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1031–1047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.013>
- Patel MH, Brumfiel CM, Bohrer N, Marsch AF. Efficacy of rituximab in pediatric pemphigus: A literature review. *JAAD Int*. 2021;6:6–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.10.002>
- Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM Jr, Iranzo JP. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology*. 2010;221(1):13–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000287254>
- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882–894. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7)
- Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(7):740–746. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14041>
- Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSS. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264–278. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011>
- Suliman NM, Åström AN, Ali RW, et al. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients with skin diseases: a cross sectional study from Sudan. *BMC Oral Health*. 2013;13(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-13-66>
- Пузырчатка: клинические рекомендации*. — Российское общество дерматологов и косметологов; 2016. — 26 с. [Пузырчатка: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists; 2016. 26 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017. Ссылка активна на 29.09.2022.
- Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, et al. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus.

J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):669–675. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.071>

14. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2019;10:1418. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>

15. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–1913. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16752>

16. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squaracioni C. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3)

17. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):142–149. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14405>

18. Lins GT, Barbosa NLS, de Abreu EMV, et al. Childhood pemphigus vulgaris is a challenging diagnosis. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2021267. doi: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.267>

19. Surya V, Kumar P, Gupta S, Urs AB. Childhood pemphigus vulgaris: report of two cases with emphasis on diagnostic approach. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(Suppl 2):S373–S376. doi: https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_461_18

20. Kincaid L, Weinstein M. Rituximab therapy for childhood pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):e61–e64. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12744>

21. Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357(6):545–552. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067752>

22. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):200–203. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2421>

23. Bilgic-Temel A, Özgen Z, Harman M, et al. Rituximab therapy in pediatric pemphigus patients: a retrospective analysis of five Turkish patients and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):646–650. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13926>