

## Современный обзор аутоиммунных blisterных заболеваний человека

Faith A. P. Zeng\*, Dedee F. Murrell<sup>†,‡</sup>

\*Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия

†Кафедра дерматологии, госпиталь св. Георгия, Сидней, Австралия

‡Институт общественного здравоохранения, Сидней, Австралия

**Для переписки:** Dedee F. Murrell, Department of Dermatology, St George Hospital, Gray Street, Kogarah, Sydney NSW 2217, Australia. E-mail: d.murrell@unsw.edu.au

© 2021 ESVD и ACVD, Ветеринарная дерматология, 32, 524 — e145.

Принято 08.06.21

Эта статья основана на современной лекции, прочитанной Dedee F. Murrell на Всемирном Конгрессе по ветеринарной дерматологии 2020 г, Сидней, Австралия.

Аутоиммунные blisterные заболевания (АБЗ) — неоднородная группа кожных заболеваний, в широком плане классифицируемых на две категории в зависимости от местоположения пузырей: внутриэпидермальные пузыри в группе пузырчатки и субэпидермальные в группе пемфигоида. Хотя АБЗ встречаются как у людей, так и у животных, арсенал данных об АБЗ у людей намного больше, чем об их аналогах у животных. Таким образом, основной целью этого обзора было подчеркнуть имеющиеся знания и недавние достижения в диагностике и лечении АБЗ у людей — которые могли бы служить принципиальной схемой для ветеринарных дерматологов.

Охваченные области. Недавние результаты включают независимые от комплемента пути в патогенезе буллезного пемфигоида, а также роль аутоантител к десмоглеину и десмоколлину в индукции акантоза. Системные глюкокортикоиды (ГК) — основа лечения АБЗ у людей, и все же их долговременное применение связано с тяжелыми нежелательными явлениями и осложнениями, что ограничивает их применение. Таким образом, исследователи изучают новые и более безопасные альтернативные способы лечения АБЗ у людей, такие как моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) и блокаторы неонатального Fc-рецептора (FcRn).

Мнение эксперта. Доказательства уровня рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что ритуксимаб и кратковременные курсы ГК эффективнее и безопаснее, чем традиционное лечение АБЗ у людей глюкокортикоидами. Блокаторы FcRn, такие как SYNT001, показали положительные результаты в предварительных клинических исследованиях 2 фазы при лечении пузырчатки у людей; необходимы дальнейшие исследования. Недавно были завершены исследования 2 фазы рил-

збрутиниба (PRN1008), ИТКБ для приема внутрь, при пузырчатке у людей, и в настоящее время проводятся РКИ 3 фазы.

### Введение

Аутоиммунные blisterные заболевания (АБЗ) — неоднородная группа кожных заболеваний, которые можно в широком плане классифицировать на две категории в зависимости от местоположения пузырей: группу пузырчатки с внутриэпидермальными пузырями и группу пемфигоида с субэпидермальными пузырями [1]. Эти АБЗ были впервые описаны у людей, а затем у собак и кошек. У собак вульгарная пузырчатка была впервые описана в 1975 г., листовидная пузырчатка — в 1977 г., а буллезный пемфигоид — в 1978 г. [2]. Обнаружение АБЗ у кошек произошло вскоре после этого, в 1980 г. [3].

После открытия АБЗ у животных были обнаружены сходные особенности с аналогами этих заболеваний у людей (в клинико-патологических проявлениях и результатах лечения) [2, 3]. Основой лечения пузырчатки и пемфигоида у людей, собак и кошек являются прежде всего глюкокортикоиды (ГК) с дополнительными иммуносупрессорами, такими как азатиоприн, хлорамбуцил, микофенолата мофетил и циклоспорин [4, 5]. Что касается прогноза, вульгарная пузырчатка (ВП), листовидная пузырчатка (ЛП) и буллезный пемфигоид (БП) являются тяжелыми заболеваниями у домашних животных и при отсутствии эффективного лечения часто приводят к эвтаназии [3]. По вышеупомянутым причинам эта область сравнительных дерматологических исследований представляется ценной.

Сейчас, когда с открытия АБЗ у животных прошло более 45 лет, очень важно установить, насколько мы продвинулись и чего ожидать в будущем от лечения АБЗ у людей, так как эти же методы можно применить в ветеринарной дерматологии. Этот обзор будет сосредоточен на ВП и ЛП, относящихся к пузырчатке, и БП, относящемся к пемфигоиду.

## Механизмы: что известно и что нет?

Пузырчатка у человека характеризуется образованием аутоантител класса иммуноглобулина (Ig) G к белкам адгезии десмосом кератиноцитов эпидермиса, десмоглеину-1 (Dsg1) и десмоглеину-3 (Dsg3), что индуцирует акантолиз [6]. Dsg1 и Dsg3 принадлежат к генному семейству кадгерина, Ca<sup>2+</sup>-зависимых трансмембранных молекул адгезии, присутствующих внутри и снаружи десмосом [7]. При ВП обычно наблюдаются поражения слизистых оболочек, в отличие от ЛП [8]. Кроме того, присутствие антител IgG к Dsg1 и Dsg3 хорошо коррелирует с определенными фенотипами (поражение слизистых оболочек и кожи, соответственно), и концентрации IgG к Dsg в сыворотке связаны с клинической активностью болезни [9]. ВП — самый распространенный представитель группы пузырчатки АБЗ у людей, а основным аутоантигеном, играющим роль, является Dsg3 [6, 8, 10, 11]. Точная последовательность и механизм действия, по которому аутоантитела к Dsg вызывают акантолиз, до сих пор полностью не изучены. Однако установлены три основных механизма: (i) аутоантитела к Dsg связываются с белками Dsg, вызывая стерические препятствия и нарушая физиологическое связывание с соседними молекулами Dsg или Dsc; (ii) связывание аутоантител к Dsg с Dsg вызывает конформационные изменения, приводящие к интернализации и разрушению белков Dsg кератиноцитами; и (iii) сигнальные события, включающие пути митоген-активируемой протеинкиназы p38, ГТФазы рецептора эпидермального фактора роста Rho, протоонкогена MYC и каспазы, которые нарушают структуру цитоскелета [6, 9, 12–15]. Реже, в сыворотке < 5 % пациентов с ВП и ЛП, взятой в разных выборках, обнаруживаются аутоантитела классов IgG и IgA к десмоколлинину (Dsc) 1, Dsc 2 или Dsc 3 [16]. Сходно с белками семейства Dsg, молекулы Dsc также являются Ca<sup>2+</sup>-зависимыми кадгеринами, образующими часть десмосомы [7]. Показано, что в дополнение к аутоантителам к белкам Dsg1, Dsg3 и Dsc, аутоантигенами при пузырчатке также могут служить мускариновые и никотиновые рецепторы ацетилхолина, пемфаксин, митохондриальные белки и тиреопероксидаза [17, 18].

В отличие от пузырчатки, пемфигиод у людей приписывают циркулирующим антителам к компонентам зоны базальной мембраны (ЗБМ) [19]. БП у людей характеризуется присутствием IgG и/или компонента комплемента C3 к белкам гемидесмосом BP180 и BP230, при этом первый известен как основной аутоантиген при данном заболевании [20]. BP180 и BP230 — структурные белки гемидесмосом, представляющих собой многобелковый комплекс на границе дермы и эпидермиса и служащих молекулами физической адгезии между базальными кератиноцитами и внеклеточным матриксом дермы [21]. NC16A, внеклеточный домен BP180, является

основным антигенным эпитопом при БП — связывание аутоантител к NC16A инициирует несколько путей, включая хемотаксис нейтрофилов, сопровождающийся высвобождением протеаз и эластаз, и активацию и отложение комплемента, приводящую к разрушению ЗБМ и образованию пузырей [22]. В настоящее время точная роль аутоантител к BP230 в патогенезе БП остается неясной. Однако известно, что аутоантитела к BP230 нарушают сборку гемидесмосом *in vivo* [23]. Кроме того, появляется все больше данных в пользу независимого от комплемента пути в патогенезе БП. Недавно было показано, что пассивный перенос аутоантител, характерных для БП, BP180-гуманизированным мышам с недостаточностью C3 вызывает формирование пузырей по убиквитинному / протеосомному пути [24]. И наконец, наличие аутоантител IgE у пациентов с БП и поражениями типа крапивницы привело исследователей к гипотезе, что активация тучных клеток и высвобождение гистамина ведет к повреждению тканей [25].

## Клинические особенности АБЗ у людей

Буллезный пемфигиод часто диагностируется в возрасте старше 70 лет и, следовательно, известен как аутоиммунное заболевание кожи пожилого населения [26, 27]. Общепринято, что клинические характеристики БП многообразны и могут напоминать ряд других хронических воспалительных дер-



**Рис. 1.** Пациент с буллезным пемфигиодом, напряженные пузыри образуются на внешне нормальной и покрасневшей коже медиальной поверхности левой лодыжки.



**Рис. 2.** Пациент с очагами, покрытыми струпом, на носу без очевидных пузырей.

матозов [28]. На основании клинической картины БП можно подразделить на «кожный пемфигоид» или «атипичный пемфигоид» [28–30]. В этом разделе мы сосредоточимся на клинических проявлениях кожного пемфигоида, так как на него приходится основная масса случаев БП. Типичные буллезные проявления ЛП включают сыпь с интенсивным зудом, сопровождающуюся обширным формированием напряженных пузырей (рис. 1) [31]. Везикулы или буллы возникают на внешне нормальной или покрасневшей коже вместе с экзематозными очагами, либо уртикарными и инфильтрированными папулами и бляшками [32]. Зуд может быть отдельным ранним клиническим симптомом и предшествовать всем признакам поражения кожи [33]. Кроме того, в литературе описывается, что иногда пациенты поступают с нехарактерными признаками, в частности, зудом и различными небуллезными кожными поражениями, такими как эритематозные пятна, папулы, бляшки наподобие крапивницы, узелки, шелушение, экзема и эритродерма [29]. В проспективном общенациональном исследовании, проведенном della Torre с соавт., сделано заключение, что у  $\leq 20\%$  пациентов не было очевидных булл на момент постановки диагноза [34]. Это подчеркивает, что образование пузырей не обязательно является клиническим проявлением БП, из-за чего недавно разгорелись дебаты на тему того, следует ли переименовать БП в кожный пемфигоид, так как это более подходящий термин, охватывающий как буллезные, так и небуллезные проявления [28–30].

Вульгарная пузырчатка обычно начинается с ротовой полости, чаще всего как эрозивный гингивит, поэтому пациенты часто обращаются сначала к стоматологу [35]. Однако если она остается недиагностированной и прогрессирует некоторое время, то распространяется на кожу, особенно носа и щек;

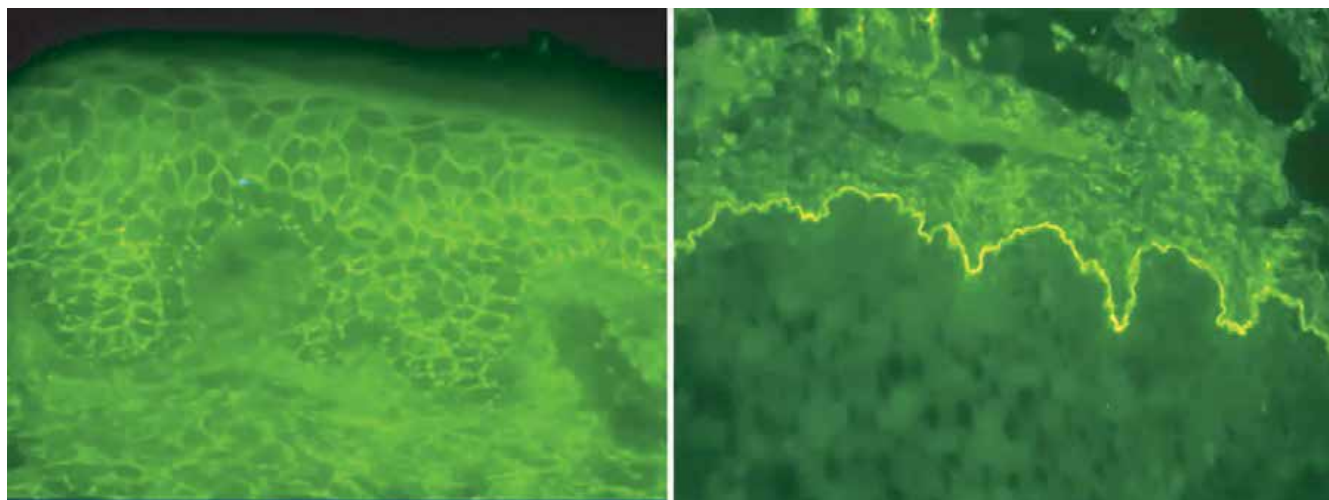
ВП редко начинается с кожи. При отсутствии очевидных пузырей рядовой практикующий врач может поставить ошибочный диагноз рака кожи из-за того, что очаги покрыты струпом (рис. 2). После кожи лица пузыри распространяются на грудь и спину. В противоположность этому, ЛП поражает только кожу, чаще всего волосистой части головы, приводя к алопеции (рис. 3). Слизистые оболочки не страдают, так как Dsg1 не экспрессируется в их поверхностных слоях [36]. Кроме того, ЛП можно дополнительно классифицировать на эндемический и спонтанный типы в соответствии с географическим положением; первый меньше распространен и обнаруживается в таких странах, как Бразилия и Марокко [37]. Авторы (FAPZ, DFM) обратили внимание, что спонтанный тип чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и может провоцироваться загаром. Следовательно, ЛП часто проявляется на видимых областях, таких как лицо и волосистая часть головы.

### Диагноз АБЗ у людей

Для диагноза АБЗ у людей необходимо два биоптата кожи — из области вокруг пораженного очага и из самого очага. Биопсия кожи вокруг очага для прямой иммунофлуоресцентной (ПИФ) микроскопии обязательна в контексте АБЗ; ПИФ микроскопия кожи в самом очаге может дать отрицательный результат,



**Рис. 3.** Пациент с листовидной пузырчаткой (ЛП), проявляющейся кожными поражениями волосистой части головы, распространенное клиническое проявление ЛП.



**Рис. 4.** Прямая иммунофлуоресцентная микроскопия биоптата кожи, окружающей пораженные очаги, при (a) пузырчатке и (b) пемфигоиде. (a) Связывание иммуноглобулина (Ig) G с клеточной мембраной кератиноцитов создает характерную картину «плетеной сетки» или «кружева». (b) Обратите внимание на линейное отложение IgG и C3 в зоне базальной мембраны.

так как *in vivo* связанные аутоантитела поглощаются из-за воспаления [38]. При отсутствии возможности ПИФ микроскопии в учреждении следует отправить биоптат кожи вокруг очага в лабораторию в среде Мишеля (СМ), содержащей сульфат аммония, N-этилендиамид, буферный раствор цитрата калия, сульфат магния и дистиллированную воду [38]. СМ защищает белки кожи и других тканей от денатурации, и антигены сохраняют свою нативную конформацию при комнатной температуре до шести недель, таким образом, образцы можно пересылать на большие расстояния, даже в другие страны [39]. Если гистологическая лаборатория находится недалеко, образцы можно перевозить в физиологическом растворе. ПИФ микроскопия биоптатов кожи вокруг пораженных очагов при пузырчатке показывает характерную картину, напоминающую «плетеную сетку» или «кружево», обусловленную связыванием IgG с клеточными мембранами кератиноцитов (рис. 4a); при пемфигоиде наблюдается классическое линейное отложение IgG и C3 в ЗБМ (рис. 4b). Второй биоптат кожи из пораженного очага берут стандартным способом, с захватом края активного пузыря, и отправляют на гистологическое исследование в формалине [40]. Авторы (FAPZ, DFM) рекомендуют брать биоптат окружающей кожи перед биоптатом для консервирования формалином и глутаровым альдегидом, так как в случае загрязнения эти химические вещества денатурируют белки в образце.

Такую картину можно ошибочно принять за рак кожи, если практикующий врач не учитывает возможность вульгарной пузырчатки.

Наряду с ПИФ микроскопией, существует ряд высокочувствительных и специфичных методов твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), которые стали доступны в продаже в последние два десятилетия и которые могут служить вспомога-

тельными средствами диагностики АБЗ. Считается, что метод ИФА чувствительнее иммуноблоттинга за счет конформационных эпитопов; он позволяет не только идентифицировать присутствующие специфические антитела, но и определить их содержание в сыворотке [41]. Для диагностики пузырчатки разработаны методы ИФА на основе эктодоменов Dsg1 и Dsg3, рекомбинантно экспрессируемых бакуловирусом от MBL (Medical and Biological Laboratories Co.Ltd.; Нагоя, АИС, Япония) или клетками HEK293 от Euroimmun (Любек, Германия) [42, 43]. Для диагностики пемфигоида в продаже имеются наборы для ИФА от MBL и Euroimmun на основе рекомбинантных BP180 NC16A, BP230 и коллагена VII типа [41, 44, 45].

Периплакин, десмоплакин и плектин — плакиновые белки, соединяющие элементы цитоскелета друг с другом, с контактными комплексами у мембраны и с внутриклеточными органеллами и, следовательно, играющие роль в других формах АБЗ [46]. Кроме того, существует редкий вариант пемфигоида слизистых оболочек, характеризующийся циркулирующими антителами к ламинину 332 (Lam332) [47]. Новый метод ИФА для определения аутоантител к вышеупомянутым белкам-плакинам, а также Lam32, еще не стандартизирован и доступен только в специализированных лабораториях.

#### **Что необходимо для одобрения новых способов лечения? Определения болезни, меры результата и качество жизни у людей с АБЗ**

В последнее время оценка эффективности лечения исключительно по наблюдаемым клиническим результатам больше не считается достаточной. Сейчас существует потребность в: четко определенных описаниях исходов болезни, прошедших проверку;

**Таблица 1. Согласованные определения пузырчатки, опубликованные в согласованном заключении об определениях болезни, конечных точках и терапевтическом ответе для пузырчатки Международной группы по пузырчаткам [49]. Воспроизводится с разрешения.**

Ранние точки наблюдения	
Исходный момент	День начала лечения терапевтом
Контроль активности болезни (контроль болезни; начало фазы консолидации)	Время, когда прекращают появляться новые очаги, а имеющиеся начинают заживать
Время до достижения контроля болезни	Временной интервал между исходным моментом и контролем
Конец фазы консолидации	Время, когда новые очаги не появляются как минимум в течение 2 недель, примерно 80 % очагов зажило, и большинство терапевтов начинает постепенное снижение дозы стероидов
Поздние конечные точки наблюдения	
Полная ремиссия без лечения	Отсутствие новых или развившихся очагов, когда пациент не получает какой-либо системной терапии как минимум 2 месяца
Полная ремиссия на терапии	Отсутствие новых или развившихся очагов, когда пациент получает минимальную терапию
Прочие определения	
Минимальная терапия	Преднизон (или эквивалент) в дозе $\geq 10$ мг в сутки и/или минимальная адъювантная терапия не менее двух месяцев
Минимальная адъювантная терапия	Половина дозы, необходимой для определения неэффективности лечения
Частичная ремиссия без терапии	Наличие преходящих новых очагов, заживающих в течение недели без лечения, когда пациент не получает какой-либо системной терапии как минимум два месяца
Частичная ремиссия на минимальной терапии	Наличие преходящих новых очагов, заживающих в течение недели без лечения, когда пациент получает минимальную терапию, включая местные стероиды
Рецидив / обострение	Появление трех и более новых очагов в месяц, не заживающих самопроизвольно в течение недели, или расширение имеющихся очагов, у пациента, у которого ранее удалось взять болезнь под контроль

ясном понимании диагностики и определений стадий; и надежных мерах результата, воспроизводимых и способных служить «контрольными точками» для специалистов, чтобы доказать эффективность нового лечения [48, 49]. Учитывая это, автор, ответ-

**Таблица 2. Пункты анкет для оценки качества жизни при аутоиммунном blisterном заболевании (ABQOL) (слева) и при лечении аутоиммунного blisterного заболевания (TABQOL) (справа) [54, 56, 57]**

17 пунктов ABQOL	17 пунктов TABQOL
1 Боль	1 Кровоподтеки или кровотечение
2 Зуд	2 Переносимость жары или холода
3 Заживление	3 Время приема лекарств
4 Изменения одежды	4 Количество лекарств
5 Принятие ванны / душа	5 Чувство вздутия
6 Боль (во рту)	6 Трудности при ходьбе
7 Кровоточивость десен	7 Ясность мышления
8 Избегание пищи	8 Затраченное время
9 Чувство неловкости	9 Анализы крови
10 Депрессия	10 Риск рецидива
11 Тревожность	11 Опасные препараты
12 Семья / друзья	12 Вялость
13 Сексуальная активность	13 Подавление иммунитета
14 Взаимоотношения	14 Страх заболеть
15 Общественная жизнь	15 Ночные кошмары
16 Работа и учеба	16 Праздники
17 Дискриминация	17 Финансовые трудности

ственный за переписку (DFM), основал Международную группу по пузырчатке (IBDCG) в 2005 г. совместно с Викторией Уэрт. На протяжении последующих трех лет к IBDCG присоединялось все больше дерматологов со всего мира, которые участвовали во множестве нефинансируемых международных конференций. Это привело к разработке индекса площади поражения пузырчаткой (Pemphigus Disease Area Index (PDAI)) и публикации первого согласованного заявления об определениях болезни, конечных точках и терапевтическом ответе для пузырчатки (табл. 1) [49, 50].

В тот же период немецкая группа по пузырчатке (некоторые ее члены также присоединились к IBDCG) опубликовала предложенную оценку, получившую название «Оценка интенсивности аутоиммунного буллезного заболевания кожи (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS)) [51]. Недавнее крупное международное многоцентровое исследование достоверности с участием 116 пациентов с впервые диагностированной пузырчаткой и широким спектром активности болезни (легкая / умеренная, значительная, обширная) и длительностью наблюдения до 2 лет для оценки достоверности оценок PDAI и ABSIS у разных наблюдателей показало, что обе системы оценки являются надежными инструментами для точной оценки активности

пузырчатки [52]. Однако при низкой степени активности заболевания PDAI лучше подходит для количественной оценки тяжести болезни и изменений, чем ABSIS [50]. В последующем в качестве адаптации PDAI были разработаны специфические для БП меры результата, также известные как индекс площади поражения при БП (BP Disease Area Index (BPDAI)) [53]. BPDAI лучше отражает проявления БП, так как придает меньше веса поражениям лица и волосистой части головы и больше — поражениям конечностей и туловища; и так как БП может проявляться в форме уритарных бляшек и покраснения, был добавлен дополнительный столбец оценки для этих показателей [54]. Недавно автор, ответственный за переписку (DFM), внес вклад в разработку модифицированной версии PDAI для собак (сPDAI), чтобы провести открытое клиническое исследование нового ингибитора тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) для лечения ЛП у собак; подробности исследования описаны в следующих разделах [4, 50, 55]. сPDAI соответствует анатомии собаки, в оценку «гениталий» включен также хвост, а в оценку «кожи головы» — лоб. «Уши», «нос» и «остальные части морды» — другие анатомические участки кожи собак, имеющие решающее значение и оценивающиеся с помощью сPDAI, в соответствии с обычной клинической картиной поражения кожи при ЛП собак.

Хотя в последние годы показано значительное снижение смертности от АБЗ в результате развития более эффективных способов лечения, хроническая природа этих состояний по-прежнему значительно сказывается на качестве жизни (КЖ) пациента в связи с такими факторами, как время, затрачиваемое на лечение, социальные стигмы, финансовая нагрузка, физический дискомфорт и ограничения, низкая продуктивность и плохое ментальное здоровье [54]. Наличие инструмента для измерения КЖ пациента с АБЗ может помочь не только в наблюдении за тяжестью болезни и результатами лечения, но и в принятии оптимальных решений, чтобы обеспечить целостный подход к лечению, ориентированный на пациента. Это сформировало основу для разработки анкет для оценки КЖ при АБЗ (ABQOL) и КЖ, связанного с лечением АБЗ (TABQOL), которые успешно прошли проверку и опубликованы в 2013 г. [56, 57]. ABQOL и TABQOL представляют собой анкеты из 17 пунктов для оценки влияния болезни и лечения, соответственно, на КЖ (табл. 2). Каждый вопрос имеет четыре возможных варианта ответа с оценкой 0, 1, 2 или 3, таким образом, максимально возможная оценка по ABQOL или TABQOL равна 51 балл; более высокий балл указывает на худшее КЖ [54]. ABQOL и TABQOL, показавшие себя надежными и достоверными инструментами, переведены на арабский, малайский, фарси, французский, греческий, северокитайский, персидский, польский и турецкий языки

для дальнейших подтверждающих исследований; международные эксперты за последние 3 года пришли к заключению, что соответствующие переведенные версии ABQOL и TABQOL достоверны и надежны [58–62].

### **Современный подход к лечению АБЗ у людей**

Для пациентов с тяжелой ВП, не отвечающей на преднизон в низкой дозе (< 40 мг/сутки), потенциально эффективным вариантом является внутривенное импульсное введение ГК в высокой дозе; этот способ позволяет быстрее взять заболевание под контроль по сравнению с традиционным приемом преднизона внутрь у таких пациентов, которым требуются длительные курсы и годы ГК терапии [63]. При более легких пограничных формах пузырчатки предложен «режим рычага» для снижения нежелательных явлений, связанных с длительным применением системных ГК. «Режим рычага» описывается как назначение 40 мг преднизона через день в течение двух лет в сочетании с иммуносупрессором через день, обычно 100 мг/сутки азатиоприна на 3 года (или 2 г/сутки микофенолата мофетила на 3 года) [64]. Этот протокол ограничен пузырчаткой с не очень обширными поражениями / на ранней стадии в связи с отсроченным эффектом азатиоприна, таким образом, время до заживления удлиняется; реэпителизация поражений слизистой оболочки может занять до четырех месяцев [65].

Кратковременное рандомизированное двойное слепое исследование внутривенного введения иммуноглобулина (в/в Ig), проведенное Amagai с соавт. с участием пациентов, относительно устойчивых к преднизону (не отвечающих на дозы  $\geq 20$  мг/день), показало, что однократный цикл лечения полной дозой (400 мг/кг в сутки на 5 дней) эффективен [66]. Однако исследование доказало лишь кратковременную эффективность в/в введения Ig, так как данные наблюдения после 90 дней отсутствуют. Следовательно, авторы настоящего обзора (FAPZ, DFM) рассматривают в/в терапию Ig при пузырчатке как безопасную и дающую быстрый эффект, однако она может оказаться неосуществимой для пациентов в долгосрочной перспективе из-за недостатка данных об эффективности, кроме того, она крайне дорога и занимает время (необходимо нахождение в стационаре как минимум несколько часов).

Клиническое течение и лечение ВП подразделяют на три фазы: фаза 1 (контроль) определяется высокими дозами системных ГК, чтобы добиться начального контроля острого заболевания; фаза 2 (консолидация) характеризуется постоянным типом и дозой препаратов до тех пор, пока большинство очагов не заживет и не прекратится зуд; и фаза 3 (поддерживающая) — когда дозу ГК постепенно снижают [67].

Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что дапсон является эффективным препаратом, позволяющим снизить потребность в стероидах во время поддерживающей фазы [68]. Кроме того, в качестве дополнительного результата, исследование показало, что медленное (на протяжении 4 месяцев) снижение дозы преднизона с 40 до 0 мг в сутки ведет к снижению частоты рецидивов; это явление иногда называют «снижением Уэрта». Авторы (FAPZ, DFM) считают эту информацию крайне важной, так как рецидивы часто происходят, когда врачи снижают дозу преднизона намного быстрее, чем следовало бы. Одна из основных сложностей при лечении пузырчатки — относительно высокая частота рецидивов при снижении доз ГК, что в последующем приводит к повышению общей дозы ГК и большому числу индуцированных ими нежелательных явлений. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли альтернативная адьювантная терапия, например, метотрексат или циклофосфамид, принести большую пользу.

В 2020 г. были опубликованы рекомендации группы международных экспертов по диагностике и лечению пузырчатки по результатам конференции, собранной с целью создания согласованных рекомендаций дельфийским методом на основе рекомендаций Европейского дерматологического форума (EDF) и Европейской Академии дерматологии и венерологии (EADV) [69]. Специалисты пришли к соглашению, что основной целью терапии являет-

ся стимуляция заживления пузырей и эрозий, предотвращение появления новых очагов и сведение к минимуму серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением. ГК и ритуксимаб (RTX) рекомендуются в качестве терапии первой линии при пузырчатке у людей [69, 70]. Краткое описание вариантов лечения см. на рис. 5.

Недавнее проспективное, многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование в параллельных группах (Ritux 3), опубликованное в журнале The Lancet и посвященное терапии RTX первой линии в сочетании с кратковременным применением преднизона по сравнению с одним преднизолоном для лечения пузырчатки показало, что первый режим эффективнее второго при оценке по всем основным и дополнительным конечным критериям в этом исследовании [70]. Однако учитывая высокую стоимость, маловероятно, что эта схема будет изучаться в качестве возможного лечения для животных. Кроме стоимости, существуют и другие факторы, такие как набор нежелательных явлений, который влияет на практическую осуществимость лечения пузырчатки у животных ритуксимабом. У людей RTX в целом считается хорошо переносимым препаратом для лечения пузырчатки, по результатам исследования Ritux 3 и других мелкомасштабных исследований [71, 72]. Обнаружено, что самыми распространенными нежелательными явлениями являются реакции на инфузию (ПИ), чаще всего в форме головной боли, озноба, гипертензии, тошноты, астении и боли [71]. Редко RTX может вызвать тяжелые и смертельные не-



**Рис. 5.** Международные согласованные рекомендации по лечению пузырчатки у людей [69].

Воспроизводится с разрешения.

желательные явления, такие как пневмония, вызванная *pneumocystis carinii*, септицемия и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия. Следует отметить, что возможно развитие или реактивация инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями (простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусные и грибковые инфекции) [72–74]. Таким образом, важно учитывать, возможно ли вводить RTX животным настолько же «безопасно», как людям.

Местная терапия пузырчатки у людей ГК и антибиотиками по существу симптоматическая и применяется для облегчения воспаления и профилактики вторичной инфекции [75]. Местное применение стероидов связано с истончением кожи и склонностью к кровоподтекам, и риск таких побочных явлений зависит от содержания действующего вещества в стероидном препарате и длительности применения [76].

Подход к лечению БП сходен с таковым при пузырчатке — прием ГК внутрь является самым распространенным способом лечения, который также связан с серьезными побочными явлениями, включая несколько смертельных случаев [76, 77]. Наиболее распространенные нежелательные явления системных ГК включают набор веса и гипертензию; длительное применение связано с повышенным риском сахарного диабета и остеопороза [78, 79]. В отличие от пузырчатки, в согласованных рекомендациях EDF и EADV по лечению БП у людей указано, что в настоящее время нет доказательств в пользу применения иммуносупрессивных или иммуномодулирующих препаратов с целью снижения потребности в стероидах или иммуномодулирующей терапии в качестве лечения первой линии [76, 78, 80]. Фактически, есть данные, говорящие о повышении частоты нежелательных явлений при применении азатиоприна [81]. Кроме того, другие рекомендации включают ванны с антисептиками и/или пшеничным крахмалом; неприлипающие повязки при очагах с чрезмерной эрозией для снижения бактериальной вторичной инфекции и боли и, в то же время, ускорения заживления; оставление мелких и средних пузырей неповрежденными и прокол более крупных пузырей с оставлением «крыши» пузыря неповрежденной, чтобы она служила естественной повязкой [78, 82].

### Глядя в будущее: чего нам ожидать?

В марте 2020 г. в Японии был одобрен тирабрутиниб, ИТКБ для приема внутрь, для лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению первичной лимфомы центральной нервной системы [83]. Тирабрутиниб ковалентно и необратимо связывается с ВТК в В-лимфоцитах и подавляет аномальную сигнализацию посредством В-клеточного рецептора при В-клеточных новообразованиях и ау-

тоиммунных состояниях [83]. Тирозинкиназа Брутона — исключительно важная терминальная киназа для сигнального пути В-клеточного антигенного рецептора, при этом аутореактивные В-лимфоциты больше зависят от ВТК для выживания по сравнению с нормальными В-лимфоцитами; об этом свидетельствует отсутствие аутоантител при сохранении общего содержания антител в отсутствие ВТК [4, 55, 84, 85]. В настоящее время в Европе, Японии и США проводятся дополнительные клинические исследования, чтобы установить, пригоден ли тирабрутиниб для лечения других заболеваний, таких как В-клеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз, пузырчатка, ревматоидный артрит и синдром Шегрена [83]. Параллельно этому, проводятся предварительные исследования применения ИТКБ для лечения ЛП у собак [4, 55]. Два типа обратимых ковалентных ИТКБ для приема внутрь: PRN473 и PRN1008 (рилзабрутиниб) разработаны компанией Principia Biopharma Inc. (Южный Сан-Франциско, Калифорния, США), относящейся к Sanofi. Оба препарата оценивались в отдельных предварительных открытых неконтролируемых исследованиях, одобренных Комиссией по защите и использованию животных Университета Калифорнии, Дэвис, и финансировавшихся Principia Biopharma [4, 55]. Компания Principia Biopharma бесплатно предоставила препарат, участвовала в разработке плана исследования с автором, ответственным за переписку (DFM) и ветеринарами из Университета Калифорнии, Дэвис, а также оплатила расходы на наблюдение за пациентами и премии за участие в исследовании (были заявлены конфликты интересов, так как некоторые авторы исследования также являлись сотрудниками компании Principia Biopharma в то время). Результат лечения оценивали количественно по уменьшению числа очагов и оценке по модифицированной версии утвержденного индекса активности пузырчатки для людей (сPDAI), разработанной автором, ответственным за переписку (DFM), как упоминалось в разделе выше. Было сделано заключение, что монотерапия ИТКБ PRN473 и PRN1008 может оказать благоприятное воздействие при ЛП собак [4, 55].

Признание того, что аутоантитела IgG и связанные иммунные комплексы играют ключевую роль в опосредованных IgG аутоиммунных заболеваниях, таких как пузырчатка и БП, подстегнули развитие различных стратегий, направленных на устранение или снижение их эффектов. Позднее специалисты обратили внимание на блокаду неонатального рецептора кристаллизуемого фрагмента (FcRn) для лечения пузырчатки [86–88]. SYNT001 представляет собой моноклональное антитело к FcRn, разрабатываемое компанией Syntimmune, недавно приобретенной Alexion Pharmaceuticals Inc. (Бостон, Массачусетс, США). SYNT001 — гуманизированное



моноклональное антитело IgG4 со стабилизирующей мутацией в шарнирной области для блокирования взаимодействия между FcRn и Fc-частью молекул IgG при кислом и нейтральном pH [87]. Данные клинических исследований фазы 1a показали быстрое, стойкое и клинически значимое снижение количества всех подклассов IgG у здоровых добровольцев, а последующее исследование фазы 1b/2a с участием больных пузырчаткой (NCT03075904) еще не завершено [88, 89]. Предварительные данные дают основания полагать, что SYNT001 позволяет безопасно снизить клиническую тяжесть, а также содержание IgG у больных пузырчаткой [72]. Больше исследований с тех пор не проводилось по неизвестной причине, и обновленной информации не предоставлено [89].

## Заключение

Хотя АБЗ встречаются как у людей, так и у животных, широко известно, что арсенал данных об АБЗ у людей намного больше, чем об их аналогах у животных. Следовательно, важно рассмотреть все вышеперечисленные недавние достижения в лечении заболеваний у людей, так как они могут служить стратегическим планом для ветеринарных дерматологов.

## Литература

- Alaibac M. Biological therapy of autoimmune blistering diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 149–156.
- Scott DW, Lewis RM. Pemphigus and pemphigoid in dog and man: comparative aspects. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 148–167.
- Scott DW, Manning TO, Smith CA, et al. Pemphigus and pemphigoid in dogs, cats, and horses. *Ann NY Acad Sci* 1983; 420: 353–360.
- Goodale EC, Varjonen KE, Outerbridge CA, et al. Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 2020; 31: 291–e71.
- Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* 2012; 30: 78–83.
- Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17,026.
- Waschke J, Spindler V. Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus. *Med Res Rev* 2014; 34: 1,127–1,145.
- Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4: 735–745.
- Pollmann R, Schmidt T, Eming R, et al. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 1–25.
- Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin* 2011; 29: 373–380, vii.
- Baum S, Sakka N, Artsi O, et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 482–489.
- Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. The ultrastructure of acantholysis in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 160: 460–461.
- Sokol E, Kramer D, Diercks GFH, et al. Large-scale electron microscopy maps of patient skin and mucosa provide insight into pathogenesis of blistering diseases. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1,763–1,770.
- Jennings JM, Tucker DK, Kottke MD, et al. Desmosome disassembly in response to pemphigus vulgaris IgG occurs in distinct phases and can be reversed by expression of exogenous Dsg3. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 706–718.
- Spindler V, Eming R, Schmidt E, et al. Mechanisms causing loss of keratinocyte cohesion in pemphigus. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 32–37.
- Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S, et al. Routine detection of serum antidesmoglein autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol* 2017; 26: 1,267–1,270.
- Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-desmoglein antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Front Immunol* 2018; 9: 1,190.
- Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol* 2016; 25: 839–846.
- Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1,685–1,694.
- Berkani N, Joly P, Golinski M-L, et al. Author Correction: B-cell depletion induces a shift in self antigen specific B-cell repertoire and cytokine pattern in patients with bullous pemphigoid. *Sci Rep* 2019; 9: 18,991.
- Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, et al. New insights into the pathogenesis of bullous pemphigoid: 2019 update. *Front Immunol* 2019; 10: 1,506.
- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, et al. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94: 133–146.
- Shih Y-C, Wang B, Yuan H, et al. Role of BP230 autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Dermatol* 2020; 47: 317–326.
- Ujije H, Sasaoka T, Izumi K, et al. Bullous pemphigoid autoantibodies directly induce blister formation without complement activation. *J Immunol* 2014; 193: 4,415–4,428.
- Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, et al. Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1,133–1,137.
- Joly P, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1,998–2,004.
- Jung M, Kippes W, Messer G, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 266–268.
- Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, et al. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 26–51.
- Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 989–995 e2.
- Borradori L, Joly P. Toward a practical renaming of bullous pemphigoid and all its variants: cutaneous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 459.
- Di Zenzo G, della Torre R, Zambruno G, et al. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012; 30: 3–16.
- Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011; 29: 427–438, viii–ix.
- Bakker CV, Terra JB, Pas HH, et al. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 950–953.
- della Torre R, Combescur C, Cortes B, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1,111–1,117.
- Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 233–243. v–vi.
- Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66: 255–270.
- Aoki V, Sousa JX Jr, Diaz LA, et al. Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011; 29: 413–418. viii.
- Shetty VM, Subramaniam K, Rao R. Utility of immunofluorescence in dermatology. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8: 1–8.
- Michel B, Milner Y, David K. Preservation of tissue-fixed immunoglobulins in skin biopsies of patients with lupus erythematosus and bullous diseases—preliminary report. *J Invest Dermatol* 1972; 59: 449–452.
- Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin* 2011; 29: 365–372. vii.
- van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 1,077–1,091.
- Schmidt E, D€ahnrich C, Rosemann A, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010; 19: 458–463.
- 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: 2,010–2,017.
- Saleh MA, Ishii K, Kim Y-J, et al. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 169–175.
- Komorowski L, M€uller R, Vorobyev A, et al. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: e89–e95.
- Odintsova E, Mohammed F, Trieber C, et al. Binding of the periplakin linker requires vimentin acidic residues D176 and E187. *Commun Biol* 2020; 3: 83.
- Bernard P, Antonicelli F, Bedane C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 533–540.
- Murrell DF, Amagai M, Werth VP. Scoring systems for blistering diseases in practice: why bother, and which one should you use? *JAMA Dermatol* 2014; 150: 245–247.

49. 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: 1,043–1,046.
50. Rosenbach M, Murrell DF, Bystry J-C, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2,404–2,410.
51. Pfeutze M, Niedermeier A, Hertl M, et al. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 4–11.
52. Hebert V, Boulard C, Houivet E, et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores. *J Invest Dermatol* 2019; 139: 31–37.
53. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 479–485.
54. Zhao CY, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015; 42: 31–36.
55. Goodale EC, White SD, Bizikova P, et al. Open trial of Bruton's tyrosine kinase inhibitor (PRN1008) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 2020; 31: 410–e110.
56. Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee S-N, et al. Development of a quality-of-life instrument for autoimmune bullous disease: the Autoimmune Bullous Disease Quality of Life questionnaire. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1,186–1,191.
57. Tjokrowidjaja A, Daniel BS, Frew JW, et al. The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire, a tool to measure the quality of life impacts of treatments used in patients with autoimmune blistering disease. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1,000–1,006.
58. Saleh MA, Zarea I, Doss N, et al. Assessment of the quality of life of Egyptian and Tunisian autoimmune bullous diseases patients using an Arabic version of the autoimmune bullous disease quality of life and the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaires. *An Bras Dermatol* 2019; 94: 399–404.
59. Yang B, Chen G, Yang Q, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the autoimmune bullous disease quality of life (ABQOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 31.
60. Patsatsi A, Kokolios M, Kyriakou A, et al. Quality of life in greek patients with autoimmune bullous diseases assessed with ABQOL and TABQOL Indexes. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 1,145–1,147.
61. Teimourpour A, Hedayat K, Salarvand F, et al. Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) questionnaire: validation of the translated Persian version in pemphigus vulgaris. *Int J Womens Dermatol* 2020; 6: 306–310.
62. Kalinska-Bienias A, Jakubowska B, Kowalewski C, et al. Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease-specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaires. *Adv Med Sci* 2017; 62: 92–96.
63. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1,435–1,439.
64. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol* 1984; 120: 44–47.
65. Benoit Corven C, Carvalho P, Prost C, et al. [Treatment of pemphigus vulgaris by azathioprine and low doses of prednisone (Lever scheme)]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 13–15.
66. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595–603.
67. Bystry J-C. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 941–951.
68. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 25–32.
69. Murrell DF, Peñna S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 575–585.e1.
70. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10083): 2,031–2,040.
71. Frampton JE. Rituximab: a review in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2019; 21: 149–156.
72. Bilgic A, Murrell DF. What is novel in the clinical management of pemphigus? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12: 973–980.
73. Didona D, Maglie R, Erming R, et al. Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Front Immunol* 2019; 10: 1,418.
74. Tavakolpour S, Mahmoudi HR, Balighi K, et al. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 131–138.
75. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, et al. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept* 2020; 10: e2020050.
76. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010: CD002292.
77. Scott DW. Pemphigoid in domestic animals. *Clin Dermatol* 1987; 5: 155–162.
78. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172: 867–877.
79. Costa LAVS, Lopes BF, Lanis AB, et al. Bone demineralization in the lumbar spine of dogs submitted to prednisone therapy. *J Vet Pharmacol Ther* 2010; 33: 583–586.
80. Daniel BS, Borradori L, Hall RP 3rd, et al. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011; 29: 613–620.
81. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129: 49–53.
82. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1,200–1,214.
83. Dhillon S. Tirabrutinib: first approval. *Drugs* 2020; 80: 835–840.
84. Campbell R, Chong G, Hawkes EA. Novel indications for Bruton's Tyrosine Kinase inhibitors, beyond hematological malignancies. *J Clin Med* 2018; 7: 62.
85. Burger JA. Bruton Tyrosine Kinase inhibitors: present and future. *Cancer J* 2019; 25: 386–393.
86. Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, et al. The Neonatal Fc Receptor (FcRn): a misnomer? *Front Immunol* 2019; 10: 1,540.
87. Blumberg LJ, Humphries JE, Jones SD, et al. Blocking FcRn in humans reduces circulating IgG levels and inhibits IgG immune complex-mediated immune responses. *Sci Adv* 2019; 5: eaax9586.
88. Zuercher AW, Spirig R, Baz Morelli A, et al. Next-generation Fc receptor-targeting biologics for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102,366.
89. ClinicalTrials.gov website. A Safety and Dose-Finding Study of SYNT001 in Subjects With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075904>. Accessed Mar 25, 2021.