|  |  |
| --- | --- |
| Клинические рекомендации | |
| **Пузырчатка** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | **L10** |
| возрастная группа: | Взрослые и дети |
| Год утверждения: |  |
| Разработчик клинической рекомендации | |
| * Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» | |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc22566722)

[Список сокращений 4](#_Toc22566723)

[Термины и определения 5](#_Toc22566724)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6](#_Toc22566725)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc22566726)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc22566727)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc22566728)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 7](#_Toc22566729)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc22566730)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9](#_Toc22566731)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 11](#_Toc22566732)

[2.1 Жалобы и анамнез 1](#_Toc22566733)1

[2.2 Физикальное обследование 12](#_Toc22566734)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 13](#_Toc22566735)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 16](#_Toc22566736)

[2.5 Иные диагностические исследования 1](#_Toc22566738)6

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 17](#_Toc22566739)

[3.1 Консервативное лечение 17](#_Toc22566740)

[3.2 Хирургическое лечение 22](#_Toc22566741)

[3.3 Иное лечение 22](#_Toc22566742)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 22](#_Toc22566743)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение,медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 22](#_Toc22566744)

[6. Организация медицинской помощи 23](#_Toc22566745)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 23](#_Toc22566746)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 23](#_Toc22566747)

[Список литературы 25](#_Toc22566748)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций](#_Toc22566749)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#_Toc22566750)

[Целевая аудитория клинических рекомендаций: 31](#_Toc18751397)

[Таблица П1- Уровни достоверности доказательств 31](#_Toc18751398)

[Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций 3](#_Toc18751399)2

[Порядок обновления клинических рекомендаций 33](#_Toc18751400)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 3](#_Toc22566751)4

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 34](#_Toc22566759)

[Приложение В. Информация для пациента 36](#_Toc22566760)

[Приложение Г. Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидных препаратов   
(преднизолона), начиная с 4 таблеток по дням непдели 37](#_Toc22566760)

Список сокращений

МКБ – Международная классификация болезней

HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены

Ig (Immunoglobulin) – иммуноглобулин

Термины и определения

**Адгезия** (от лат. adhaesio – прилипание) – возникновение связи между поверхностными слоями двух разнородных (твёрдых или жидких) тел, приведённых в соприкосновение.

**Акантоз** (аcanthosis) – увеличение численности шиповатых клеток эпидермиса в его ростковом слое.

**Акантолиз** (от греч. akantha – шип, от греч. lysis – растворение) – разрушение межклеточных мостиков в нижних отделах шиповатого слоя.

**Вульгарная форма** (от лат. vulgaris – обычный) – обыкновенная.

**Десмоглеин** (греч. desmos связь, соединение) – трансмембранный гликопротеин, который относится к молекулам клеточной адгезии.

**Десмосомы** (греч. desmos связь, соединение, + sōma тело) – один из типов межклеточных контактов, обеспечивающих прочное соединение клеток шиповатого слоя.

**Пемфигус**– от греч. pémphigos – капля, пузырь.

**Преднизолоновый эквивалент** - глюкокортикоидная активность препаратов в сравнении с активностью преднизолона [1,2]

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пузырчатка (син.: пемфигус) – группа аутоиммунных буллезных дерматозов, при которых патогенетическая роль принадлежит циркулирующим аутоантителам, направленным против антигенов системы десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия (кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевода и других органов).

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие пузырчатки наблюдается у генетически предрасположенных лиц. Наиболее значимой является ассоциация с определенными аллелями генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [3]. В разных странах обнаруживается корреляция с различными аллелями генов, кодирующих HLA [4-9]. Заболевание развивается под действием различных факторов (прием лекарственных препаратов, содержащих тиоловые группы; инсоляция; инфекционные агенты; стресс; употребление определенных пищевых продуктов; физические факторы и др.), однако зачастую определить провоцирующий фактор не представляется возможным [10]. Следует отметить возможный паранеопластический генез заболевания [11]. В процессе заболевания инициируется распознавание антигенпрезентирующими клетками собственных молекул, входящих в состав десмосом, отмена толерантности Т- и В-клеток к собственным аутоантигенам и синтез аутоантител [1]. Аутоиммунные процессы приводят к разрушению связи между клетками эпидермиса (акантолизу) за счет образования IgG-аутоантител к так называемым «пемфигусным» антигенам (важнейшими из которых являются десмоглеин 1 и 3) и связывания их с гликопротеидами клеточных мембран. Сформировавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем вызывают разрушение десмосом и появление внутриэпидермальных пузырей.

## 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость пузырчаткой в странах Европы и Северной Америки составляет в среднем 0,1 до 0,2 случаев на 100 000 населения в год [13].

В Российской Федерации, согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году заболеваемость пузырчаткой составила 1,9 случаев на 100000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность – 4,8 случаев на 100000 взрослого населения [14].

## 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

**Пузырчатка [пемфигус]** (L10):

L10.0 – Пузырчатка обыкновенная;

L10.1 – Пузырчатка вегетирующая;

L10.2 – Пузырчатка листовидная;

L10.3 – Пузырчатка бразильская;

L10.4 – Пузырчатка эритематозная. Синдром Сенира-Ашера;

L10.5 – Пузырчатка, вызванная лекарственными средствами;

L10.8 – Другие виды пузырчатки

L10.9 – Пузырчатка неуточненная.

## 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Клиническая классификация заболевания:**

1. Пузырчатка обыкновенная.
2. Пузырчатка вегетирующая.
3. Герпетиформная пузырчатка.
4. Пузырчатка листовидная.
5. Пузырчатка бразильская.
6. Пузырчатка эритематозная. Синдром Сенира-Ашера.
7. Пузырчатка, вызванная лекарственными средствами.
8. Другие виды пузырчатки: паранеопластическая пузырчатка; IgA-зависимая пузырчатка; субкорнеальный пустулез; внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз.

**Классификация заболевания по степени тяжести:**

1. Легкой степени тяжести.
2. Средней степени тяжести.
3. Тяжелой степени тяжести.

Для определения степени тяжести используются критерии Mahajan (таблица 1) [15, 16].

**Таблица 1. Степени тяжести вульгарной пузырчатки**

| № | **Степень тяжести** | **Поражение кожи** | **Поражение слизистых оболочек** |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Легкая (1+) | Поражение 10% поверхности тела (или только слизистой полости рта)  Пациент способен осуществлять повседневную деятельность без дискомфорта | Поражена только слизистая щек  Жевание и глотание не затруднены |
|  | Умеренная (2+) | Поражение 10 - 25% поверхности тела с поражением слизистой полости рта  Пациент способен осуществлять повседневную деятельность с дискомфортом | Поражена слизистая щек, десен, губ  Затруднен прием твердой пищи |
|  | Тяжелая (3+) | Поражение 25 - 50% поверхности тела с поражением слизистой полости рта  Пациент не способен осуществлять повседневную деятельность | Обширные поражения слизистой оболочки  Затруднен прием полутвердой пищи |
|  | Очень тяжелая (4+) | Поражение > 50% поверхности тела с поражением слизистой оболочек полости рта  Постельный режим или осложнения | Обширное поражение слизистой полости рта  Поражение слизистых оболочек других локализаций  Трудности при приеме жидкости (пациент не способен принимать через рот никакой пищи и питья) |

**Классификация заболевания по фазам течения:**

1. Фаза прогрессирования (дебют заболевания) в отсутствие глюкокортикостероидной терапии.

2. Фаза прогрессирования на фоне проводимой глюкокортикостероидной терапии.

3. Фаза медикаментозной ремиссии на фоне высокодозной глюкокортикостероидной терапии.

4. Фаза медикаментозной ремиссии на фоне поддерживающей дозы глюкокортикостероидной терапии.

**Классификация заболевания по отношению к проводимому лечению:**

1. Чувствительная к глюкокортикостероидной терапии (в диагнозе не указывать).

2. Резистентная к глюкокортикостероидной терапии.

## 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Вульгарная пузырчатка (L10.0) – наиболее частая форма заболевания, характеризующаяся наличием пузырей различных размеров с тонкой вялой покрышкой, серозным содержимым, возникающих на видимо неизмененной коже и/или слизистых оболочках полости рта, носа, глотки, гениталий. Характерным признаком является гиперсаливация и специфический запах изо рта. Пузыри сохраняются непродолжительное время (от нескольких часов до суток). На слизистых оболочках их появление иногда остается незамеченным, поскольку тонкие покрышки пузырей быстро вскрываются, образуя длительно незаживающие болезненные эрозии. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью. Они имеют тенденцию к периферическому росту, возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции, развитием интоксикации и летальным исходом при отсутствии терапии. Одним из наиболее характерных признаков акантолитической пузырчатки является феномен Никольского, который является клиническим проявлением акантолиза и представляет собой отслоение эпидермиса при механическом воздействии на кожу в очагах поражения, расположенную рядом с ними и, возможно – на отдаленных участках кожного покрова.

Себорейная или эритематозная пузырчатка (синдром Сенира-Ашера) *(L10.4)* является малой формой листовидной пузырчатки и характеризуется появлением высыпаний на коже лица, спины, груди, волосистой части головы; слизистые оболочки не поражены. Высыпания представлены бляшками ярко-розового цвета, на поверхности которых выявляются легко удаляемые тонкие или рыхлые корочки, пропитанные серозным экссудатом, или чешуйки, желтоватого цвета. На месте удаленных чешуек и корок выявляется эрозивная поверхность с блестящей ярко-красного цвета поверхностью. По периферии бляшек и на видимо неизмененной коже верхней половины туловища, верхних конечностях с течением времени появляются характерные для пузырчатки пузыри. Они, как правило, эфемерны с вялой тонкой покрышкой, быстро вскрывающиеся с формированием эрозий. Феномен Никольского слабоположительный преимущественно в очагах поражения.

Листовидная пузырчатка *(L10.2)* характеризуется эритематозно-сквамозными высыпаниями, тонкостенными пузырями, повторно появляющимися на одних и тех же местах, при вскрытии которых обнажаются розово-красные эрозии с последующим образованием пластинчатых корок, иногда довольно массивных за счет постоянного ссыхания отделяющегося экссудата. Поражение слизистых оболочек нехарактерно. Возможно быстрое распространение высыпаний в виде плоских пузырей, эрозий, сливающихся друг с другом, слоистых корок, чешуек с развитием эксфолиативной эритродермии, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции. Феномен Никольского положительный как в очагах поражения, так и на видимо здоровой коже.

Вегетирующая пузырчатка *(L10.1)* является малой доброкачественной формой вульгарной пузырчатки. В зависимости от первичных элементов различают два типа вегетирующей пузырчатки. I тип (тип Ньюманна) вегетирующей пузырчатки – классический, при котором первичным морфологическим элементом является вялый пузырь. II тип (тип Аллопо) вегетирующей пузырчатки рассматривают как “вегетирующую пиодермию”: первичным морфологическим элементом является пустула, являющаяся результатом акантолиза, гистологически с преимущественным содержанием эозинофильных лейкоцитов. I тип (тип Ньюманна) характеризуется появлением пузырей, чаще – на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий (рта, носа, гениталий) и в области кожных складок (подмышечных, паховых, заушных, под молочными железами). Пузыри легко вскрываются. На дне образующихся эрозий формируются мягкие, сочные, зловонные вегетации, покрытые серозным и/или гнойным налетом с наличием пустул по периферии. Феномен Никольского положительный только вблизи очагов. В терминальной стадии кожный процесс напоминает вульгарную пузырчатку.

Герпетиформная пузырчатка (L10.8) – редкий атипичный буллезный дерматоз, при котором высыпания могут быть представлены в виде бляшек, по периферии которых располагаются папулы и везикулы, или в виде сгруппированных папул, везикул или напряженных пузырей, как при герпетиформном дерматите Дюринга.

Паранеопластическая пузырчатка (L10.8) своими клиническими проявлениями, как правило, имеет сходство с клинической картиной вульгарной пузырчатки с одновременным поражением кожи и слизистых оболочек, но иногда наблюдаются нетипичные для заболевания поражения кожи, сопровождающиеся зудом и напоминающие многоформную экссудативную эритему, буллезный пемфигоид или токсический эпидермальный некролиз. Частыми являются эрозивные и язвенные поражения губ, полости рта, носа, глотки с резкой болезненностью, часто наблюдаются рубцующиеся кератиты [17, 18].

Лекарственно-индуцированная (медикаментозная) пузырчатка (L10.5) может напоминать клиническую картину вульгарной, себорейной или листовидной пузырчатки.

IgA-зависимая пузырчатка (L10.8) представляет собой редкую группу аутоиммунных внутриэпидермальных буллезных дерматозов, характеризующихся везикуло-пустулезными высыпаниями, нейтрофильной инфильтрацией, акантолизом и наличием как фиксированных, так и циркулирующих IgA-аутоантител, направленных к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия. Клиническая картина IgA-зависимой пузырчатки независимо от типа ее проявления представлена вялыми везикулами или пустулами, располагающимися как на гиперемированной, так и на видимо «здоровой» коже. Пустулы имеют тенденцию к слиянию с формированием очагов в виде кольцевидных форм с корками в центральной части. Высыпания чаще всего локализуются на коже в области подмышечных впадин, мошонки, туловища, верхних и нижних конечностей. Реже в патологический процесс вовлекаются кожа волосистой части головы и заушной области, а также слизистые оболочки. Часто больные предъявляют жалобы на интенсивный зуд. Как правило, IgA-зависимая пузырчатка протекает более доброкачественно по сравнению с IgG-зависимой пузырчаткой.

*Пример формирования клинического диагноза:* акантолитическая пузырчатка, вульгарная форма, тяжелой степени тяжести, резистентная к глюкокортикостероидной терапии, обострение.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

## 2.1 Жалобы и анамнез

У больных вульгарной пузырчаткой *(L10.0)* первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ. Через 3–12 месяцев процесс приобретает более распространенный характер с поражением кожного покрова. Больных беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны.

Себорейная или эритематозная пузырчатка (синдром Сенира-Ашера) *(L10.4)* в отличие от вульгарной пузырчатки, при которой чаще вначале поражаются слизистые оболочки, начинается на себорейных участках кожи (лице, спине, груди, волосистой части головы). Заболевание может иметь ограниченный характер в течение многих месяцев и лет. Однако возможно распространение поражения на новые участки кожного покрова и слизистые оболочки (чаще полости рта). У некоторых больных может наступить трансформация себорейной формы в вульгарную с генерализацией патологического процесса.

Больные листовидной пузырчаткой *(L10.2)* предъявляют жалобы на поражение кожных покровов.

Больных вегетирующей пузырчаткой *(L10.1)* беспокоят высыпания на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий (рта, носа, гениталий) и в области кожных складок (подмышечных, паховых, заушных, под молочными железами). Поражение слизистых оболочек может сопровождаться болезненностью. Заболевание долгие годы может протекать доброкачественно в виде ограниченных очагов поражения при удовлетворительном состоянии больного.

При герпетиформной пузырчатке *(L10.8)* больные жалуются на высыпания, обычно сопровождающиеся выраженным зудом. При отсутствии адекватной терапии заболевание может прогрессировать и приобретать признаки вульгарной или листовидной пузырчатки.

Паранеопластическая пузырчатка *(L10.8)* протекает на фоне неоплазии, а также может возникать в течение или вскоре после химиотерапевтического лечения по поводу злокачественных новообразований. В большинстве случаев паранеопластическая пузырчатка сочетается с лимфопролиферативными неоплазиями, тимомой, саркомой, карциномой и солидными раками различных локализаций. После удаления опухоли возможен быстрый регресс высыпаний и полное выздоровление.

Развитие лекарственно-индуцированной (медикаментозной) пузырчатки *(L10.5)* чаще всего связано с приемом медикаментов, содержащих сульфгидрильные радикалы (Д-пеницилламин, пиритол, каптоприл), и антибактериальных препаратов группы β-лактамов (пенициллин, ампициллин и цефалоспорины) и вызвано биохимическими, а не аутоиммунными реакциями. В случаях развития лекарственно-индуцированной пузырчатки после отмены медикамента возможно полное выздоровление.

Больные IgA-зависимой пузырчаткой жалуются на поражение кожных покровов, реже – слизистых оболочек. Часто больные предъявляют жалобы на интенсивный зуд.

Все клинические формы пузырчатки характеризуются длительным хроническим волнообразным течением, приводящим в отсутствии лечения к нарушению общего состояния больных, а в некоторых случаях – к летальному исходу.

## 2.2 Физикальное обследование

Объективные клинические проявления пузырчатки, выявляемые при физикальном обследовании, описаны в разделе «Клиническая картина» 1.6.

* **Рекомендовано** определять феномен Никольского (отслойка клинически неизмененного эпидермиса при скользящем надавливании на его поверхность) [1, 12, 64, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Феномен* Никольского не является патогномоничным признаком пузырчатки, но обычно положителен при пузырчатке. Может быть положительным при других заболеваниях с поражением кожи.

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

* **Рекомендовано** цитологическое исследование на акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий слизистых оболочек и/или кожи [64,65].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Наличие акантолитических клеток является не патогномоничным, но очень важным диагностическим признаком; в начале заболевания, особенно при себорейной пузырчатке, акантолитические клетки могут отсутствовать.

* **Рекомендовано** патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи или слизистой оболочки из очага поражения [19, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (**уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Предпочтительно проводить биопсию кожи или слизистой оболочки из области свежесформированного (существующего не более 24 часов) пузыря* Исследование позволяет обнаружить *внутриэпидермальный надбазальный акантолиз при вульгарной пузырчатке или акантолиз на уровне зернистого слоя при листовидной/себорейной пузырчатках [19, 20].*

*Фиксация материала происходит в забуференном 10% формалине. При взятии биопсии желателен захват небольшого пузырька целиком. В случае невозможности взятия целого полостного элемента - 1/3 взятого биоптата должна приходиться на фрагмент пузыря и 2/3 – на прилежащий к пузырю участок кожи/слизистой оболочки [19].*

* **Рекомендовано** патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи видимо здоровой кожи, полученного рядом с очагом поражения (предпочтительно в верхней части туловища и на расстоянии около 1 см от него), с применением метода прямой иммунофлюоресценции [19,21-23].

**Уровень убедительности рекомендаций B** **(уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Исследование позволяет выявить [19, 21, 22]:

* *депозиты IgG и/или C3 компонента комплемента на поверхности эпидермальных кератиноцитов, с формированием структуры, напоминающей «мелкоячеистую сетку» - в случае вульгарной, листовидной, себорейной, вегетирующей, герпетиформной пузырчаток;*
* *депозиты IgA на поверхности эпидермальных кератиноцитов, с формированием структуры, напоминающей «мелкоячеистую сетку» - в случае IgA-зависимой пузырчатки; при этом депозиты IgG не выявляются или выявляются в незначительном количестве;*
* *депозиты IgG и/или C3 компонента комплемента как на поверхности эпидермальных кератиноцитов, так и вдоль дермо-эпидермальной границы в виде линии или гранул - в случае паранеопластической пузырчатки, либо в редких случаях сочетания пузырчатки и буллезного пемфигоида.*

*После взятия материал должен быть обернут стерильным марлевым тампоном, обильно смоченным физиологическим раствором, и в течение 2 часов доставлен в лабораторию для его замораживания и изготовления срезов на криостатном микротоме. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата кожи пациента может проводиться как по прямой, так и по непрямой методике [23].*

* **Рекомендовано** в качестве дополнительного метода диагностики исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции для выявления IgG и IgA аутоантител [19,24].

**Уровень убедительности рекомендаций B** **(уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Исследование позволяет выявить *циркулирующие IgG-аутоантитела (в случае вульгарной, листовидной, себорейной, вегетирующей, герпетиформной пузырчаток) или циркулирующие IgA-аутоантитела (в случае IgA-зависимой пузырчатки) против поверхностных антигенов кератиноцитов/эпителиоцитов, в виде паттернов, аналогичных наблюдаемым при иммунофлуоресцентном исследовании биоптата видимо непораженной кожи пациента [19, 24].*

*Данный метод исследования не исключает проведение исследования методом прямой иммунофлюоресценции, а дополняет его.*

* **Рекомендовано для выявления изменений кроветворных органов и депрессии костного мозга с развитием анемии, лейкопении и тромбоцитопении** перед началом терапии **проводить исследование** общего (клинического) анализа крови развернутого (с обязательным определением уровня тромбоцитов в крови) [18,66].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии**: Проводится перед началом терапии системными глюкокортикостероидными и другими иммуносупрессивными препаратами и во время ее для определения состояния пациента, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии и назначения сопутствующей терапии.

* **Рекомендовано** перед началом терапии для исключения сопутствующих заболеваний анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением уровня билирубина, трансаминазы, щелочной фосфатазы, глюкозы, креатинина, общего белка, калия, натрия, кальция) **[18, 66].**

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Проводится перед началом терапии системными глюкокортикостероидными и другими иммуносупрессивными препаратами и во время ее для определения состояния пациента, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии и назначения сопутствующей терапии. Исследование позволяет выявить побочные действия проводимой глюкокортикостероидной и иной терапии – гипергликемию, гипокалиемию, задержку Na+ в организме, проявления отрицательного азотистого баланса в результате катаболизма белка и т.д.

* **Рекомендовано перед началом и во время терапии** общий (клинический) анализ мочи для исключения нарушений функции почек (ферменто-выделительной функции поджелудочной железы, обмена белка и углеводов) [67]

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Проводится перед началом терапии глюкокортикостероидными и другими иммуносупрессивными препаратами и во время ее для определения состояния пациента, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии и назначения сопутствующей терапии. Исследование позволяет выявить побочное действие проводимой глюкокортикостероидной и иной терапии – глюкозурию.

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

* **Рекомендовано** определение плотности костной ткани в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению остеопороза [25].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** Проводитсяперед началом, через три месяца от начала лечения **и раз в полгода в процессе** терапии системными глюкокортикостероидными препаратами для выявления возможного развития осложнения в виде остеопороза.

* **Рекомендовано проведение** рентгенографии органов грудной клетки [1, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Исследование проводится для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластической пузырчатки.

* **Рекомендовано проведение** ультразвуковое исследование внутренних органов органов брюшной полости [18].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Исследование проводится для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластической пузырчатки.

## 2.5 Иные диагностические исследования

* **Рекомендовано** при поражении слизистых оболочек (по показаниям) **назначение** консультаций врача-оториноларинголога, врача- офтальмолога, врача-акушер-гинеколога, врача-уролога [18, 64,68].

**Уровень убедительности рекомендаций C** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендовано** проведение консультаций смежных специалистов при возникновении нежелательных явлений во время терапии (по показаниям) и исключения онкологической патологии внутренних органов и систем [18, 64,68].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

## 3.1 Консервативное лечение

* **Рекомендовано** пациентам на первом этапе терапии лечения пузырчатки назначение системных глюкокортикостероидных препаратов [26-30]

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1)**

преднизолон\*\* или другие глюкокортикостероидные препараты в соответствии с преднизолоновым эквивалентом. На первом этапе проводится терапия системными глюкокортикостероидами в дозе 80–100 мг в сутки, но не менее 1 мг на кг массы тела больного, в течение 3 недель, реже – 4 и более недель. При тяжелом состоянии больного назначают и более высокие дозы – до 200 мг в сутки и выше. Суточную дозу препарата принимают строго в утренние часы (до 11.00). При этом прием высоких доз глюкокортикостероидов можно осуществлять в два этапа в 7.00–8.00 и 10.00–11.00, но обязательно после каждого приема пищи [26-30].

**Комментарии:** *Пероральный прием высоких доз глюкокротикостероидов можно частично заменить его парентеральным введением или введением пролонгированных форм препарата (не чаще 1 раза в 7–10 дней). При упорном течении процесса возможна замена одного системного глюкокортикоида на другой. В случае отсутствия эффекта в течение недели возможно применение пролонгированного системного глюкокортикоида (бетаметазон дипропионат 6,43 мг-натрия фосфат 2,63мг) 2 мл один раз в неделю № 1-2 и/или присоединение адъювантной терапии, так как стероидная резистентность может присутствовать изначально.*

*В реанимационных условиях при соответствующих показаниях возможно проведение пульс-терапии преднизолоном \*\* 1000 мг внутривенно капельно 3 дня, с последующим переходом на пероральный прием; метилпреднизолон (1г/сутки/4дня) или дексаметазон (300 мг/день/4 дня) [14].*

Системные глюкокортикостероиды составляют основу терапии больных пузырчаткой и назначаются каждому больному с подтвержденным диагнозом. Они назначаются по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для их применения нет. Помимо ГКС препаратов возможно назначение адъювантной терапии (азатиоприн, метотрексат и др.), позволяющей уменьшить их дозу либо преодолеть резистентность к глюкокортикостероидным препаратам. При наличии показаний назначается симптоматическая терапия.

* **Рекомендовано** после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация эрозий) приступить ко второму этапу терапии больных пузырчаткой, который заключается в постепенном медленном, в течение нескольких месяцев снижении дозы преднизолона до 20–30 мг в сутки. [26-30].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Первоначальное снижение дозы глюкокортикостероидов возможно на 1/4–1/3 от максимальной дозы после достижения отчетливого терапевтического эффекта. Продолжительность этапа зависит от клинического состояния больного.

* **Не рекомендовано** снижать дозу системных глюкокортикостероидов при наличии активной инсоляции, острых инфекционных заболеваний и обострений хронических заболеваний, при планировании оперативных вмешательств.

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендовано** при снижении дозы преднизолона\*\* до 20 мг в сутки, приступить к третьему этапу терапии больных глюкокортикостероидами, который заключается в дальнейшем снижении дозы системного глюкокортикостероида (Приложение Г).

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Таким образом, в течение 8 недель отменяется ¼ таблетки преднизолона\*\*, в течение 128 недель достигается поддерживающая доза 6,25–3,75 мг в сутки. Такая схема позволяет избежать рецидива заболевания в период снижения дозы препарата. Предельно допустимая минимальная поддерживающая доза может варьировать от 2,5 до 30 мг в сутки. Иногда при тяжелом течении пузырчатки поддерживающую дозу не удается снизить ниже 40–50 мг в сутки. Длительность лечения определяют индивидуально, как правило, терапия проводится пожизненно, и лишь в редких случаях от применения глюкокортикостероидов удается отказаться.

* **Рекомендовано** для повышения эффективности терапии глюкокротикостероидами и уменьшения их курсовой дозы пациентам:

азатиоприн\*\* 100–200 мг в сутки перорально [31–40].

**Уровень убедительности рекомендаций B** **(уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Лечение азатиоприном\*\* следует проводить строго под контролем клинического анализа крови. Адъювантная терапия азатиоприном\*\* при стероидной резистентности проводится курсами:

1-й курс терапии азатиоприном – на фоне и начала снижения максимальной дозы системных ГКС препаратов – 150 мг в сутки  азатиоприна\*\* не менее 1,5 месяцев;

2-й курс – начиная с 10–8 таблеток (50–40 мг) в сутки системных глюкокортикостероидных препаратов суточная доза азатиоприна\*\* достигает 100 мг;

3-й курс – начиная с 4 таблеток (20 мг) системных глюкокортикостероидных препаратов в сутки суточная доза азатиоприна\*\* составляет 50 мг;

4-й курс – при достижении поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидных препаратов азатиоприн\*\* назначают дважды в неделю по 50 мг.

или:

метотрексат\*\* 10**–**20 мг (при хорошей переносимости до 25–30 мг) 1 раз в неделю внутримышечно или подкожно. Длительность терапии определяется индивидуально [29, 30, 41-48].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** В процессе лечения метотрексатом необходим контроль клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи не менее 1–2 раз в неделю.

* **Рекомендовано** при недостаточной терапевтической эффективности глюкокортикостероидов и наличии противопоказаний к применению метотрексата иммунодепрессанты:

циклоспорин\*\* 5 мг на кг массы тела в сутки перорально в 2 приема до получения клинического эффекта, затем дозу препарата снижают до минимальной поддерживающей [49-53].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Лечение циклоспорином\*\* следует проводить строго под контролем артериального давления и креатинина крови и мочи.

*Замена одного препартата на другой в случае недостаточной эффективности терапии проводить не ранее, чем через 3 недели.*

* **Рекомендовано** для обработки пузырей и эрозий растворы анилиновых красителей на очаги поражения [66].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендовано** пациентам при наличии вторичной инфекции в очагах поражения кожи аэрозоли, содержащие глюкокортикостероидные препараты, антибактериальные и противогрибковые препараты [66].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендуются** пациентам при наличии эрозий в области слизистой оболочки полости рта: антисептические растворы для полосканий, противогрибковые средства [66].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендовано** для предупреждения развития или коррекции нежелательных явлений терапии системными глюкокортикостероидными препаратами или иной иммуносупрессивной терапии в случае их развития**:** анаболические гормоны, препараты калия, препараты кальция, витамины (аскорбиновая кислота\*\*, рутин, В2, пантотеновая и фолиевая кислота\*\*) [66].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендовано** при распространенном поражении кожи с наличием множественных влажных эрозий антибактериальные препараты системного действия [66].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендовано** при отсутствии эффекта от проводимой терапии:

в комбинации с системными глюкокортикостероидными препаратами назначать внутривенные инфузии иммуноглобулинов 2 г/кг/цикл в течение 2–5 дней подряд 1 раз в месяц [54-56].

**Уровень убедительности рекомендаций B** **(уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Возможно применение внутривенных иммуноглобулинов в качестве адъювантного поддерживающего препарата при резистентности к ГКС препаратам или отсутствии эффекта других препаратов; может применяться в тяжелых случаях для индукции ремиссии в период развития эффекта медленно действующих препаратов. Положительный эффект может наступать быстро, но носить транзиторный характер, несмотря на повторные инфузии. Во время инфузий часто развиваются озноб, тахикардия, артериальная гипертензия, боль в мышцах, лихорадка, тошнота и головная боль; симптомы самостоятельно регрессируют после уменьшения скорости инфузии; анафилактические реакции наблюдаются редко

или

плазмаферез 3 процедуры в неделю на протяжении 1–3 месяцев [57, 58].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Не рекомендуется для применения в рутинной практике; может использоваться в тяжелых резистентных случаях в комбинации с ГКС и иммунодепрессантами. У 57% пациентов была достигнута полная ремиссия, у 28% – частичный регресс высыпаний [58]. В одном рандомизированном исследовании не было выявлено положительного эффекта при назначении плазмафереза [59]

или

экстракорпоральная фотохимиотерапия [60,61].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Может применяться при резистентной пузырчатке, не поддающейся терапии ГКС препаратами. В немногочисленных выборках описано улучшение состояния больных и стероид-сберегающий эффект [52, 53].

или

ритуксимаб 375 мг/м2 в/в 1 раз в неделю – 4 недели [11].

## 3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

## 3.3 Иное лечение

* **Рекомендовано применение** диеты **–** частые и дробные приемы пищи [54]. Исключить из рациона чеснок, лук, горчицу, хрен, брокколи, цветную капусту; маниоку, манго, гуарану, орех кола, черный грецкий орех, малину, вишню, клюкву, розмарин, ванилин, кофе, корни имбиря, женьшеня, чай, матэ, различные специи (кориандр, тмин, черный перец) [14].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** При поражении полости рта в рацион больного включают супы-пюре, а также слизистые каши с целью недопущения полного отказа от пищи. Диета должна предусматривать ограничение поваренной соли, углеводов и при этом содержать белки и витамины. *Пищевые продукты, содержащие тиоловую группу и группу фенольных соединений – танины, могут провоцировать обострение пузырчатки.*

Обезболивание не применяется.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Пациенты могут быть допущены к работе, не требующей чрезмерного физического и умственного перенапряжения, а также не связанной с переохлаждением и пребыванием на солнце. Больным со всеми формами пузырчатки противопоказана инсоляция, необходимо постоянно использовать солнцезащитные кремы с максимальной степенью защиты. Больным важно соблюдать режим труда, отдыха и сна. Не допускается лечение минеральными водами и грязями на курортах, лечебные и косметические массажи.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика не применяется.

Для предупреждения обострений заболевания доза системных ГКС препаратов снижается очень медленно до поддерживающей дозы строго под контролем врача-дерматовенеролога. В летнее время и периоды эпидемий вирусных инфекций снижать дозу системного ГКС препарата нецелесообразно. Перед проведением хирургических вмешательств, зубного протезирования нецелесообразно снижать дозу системного ГКС препарата или возможно проведение инъекций бетаметазона\*\* в дозе 1 мл в/м за 5 дней до планируемого хирургического вмешательства, перед операцией и через неделю после нее. Обязательно проведение корригирующей терапии.

После выписки из стационара такие больные должны постоянно находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога и смежных специалистов [62, 63]. Диспансерному контролю подлежат все больные, страдающие пузырчаткой. Кратность посещения врача-дерматовенеролога должна зависеть от степени тяжести пузырчатки и суточной дозы ГКС терапии. Рекомендовано на этапе снижения суточной дозы ГКС наблюдение врачом-дерматовенерологом раз в 10-14 дней, с целью контроля темпов снижения и оценки состояния пациента. При дальнейшем замедленном темпе снижения суточной дозы ГКС (суточная доза преднизолона 20 мг) кратность наблюдения составляет раз в 3месяца. При достижении поддерживающей дозы пациентам рекомендуется посещать врача-дерматовенеролога 2 раза в год. Клиническое обследование и контроль лабораторных показателей (общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) должен проводиться как минимум 2 раза в год, при необходимости чаще. Ежегодно проводится контроль уровня электролитов в крови, рентгенография легких, денситометрия, ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, щитовидной железы, органов малого таза и маммография (у женщин), простаты (у мужчин), эзофагогастродуоденоскопия, анализы на онкомаркеры, а также консультации смежных специалистов (врач-терапевт, врач-эндокринолог, врач-оториноларинголог, врач-стоматолог и др.).

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1)высыпания, соответствующие клинической картине аутоиммунной пузырчатки;

2) обострение пузырчатки.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) стабилизация процесса;

2) эпителизация 70% эрозий.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Необходимо предотвращать присоединение вторичной инфекции в очагах поражения, особенно при распространенном поражении кожи с наличием множественных влажных эрозий.

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности доказательств** |
| 1 | Выполнен общий (клинический) анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов | 4 | С |
| 2 | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический: общий белок, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, билирубин общий, холестерин общий, триглицериды, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза | 4 | С |
| 3 | Выполнен общий (клинический) анализ мочи: цвет, прозрачность, относительная плотность, реакция pH, глюкоза, белок, билирубин, уробилиноиды, реакция на кровь, кетоновые тела, нитраты, эпителий плоский, эпителий переходный, эпителий почечный, лейкоциты, эритроциты, цилиндры гиалиновые, цилиндры зернистые, цилиндры восковидные, цилиндры эпителиальные, цилиндры лейкоцитарные, цилиндры эритроцитарные, цилиндры пигментные, слизь, соли, бактерии | 4 | С |
| 4 | Выполнено гистологическое исследование препарата кожи и/или иммунофлуоресцентное исследование | 4 | С |
| 5 | Выполнено цитологическое исследование на акантолитические клетки со дна эрозий слизистых оболочек и/или кожи | 4 | С |
| 6 | Проведена терапия системными глюкокортикостероидами | 1 | A |
| 7 | Достигнута частичная или полная эпителизация эрозий | 4 | С |

Список литературы

1. Самцов, А.В. Буллезные дерматозы: Монография / А.В. Самцов. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. – с. 144.
2. Shareef S. Acantholysis or the Auspitz sign? A revelation of the life of Carl Heinrich Auspitz / S. Shareef, F. Shareef, E. Tongdee, M. Florez-White // Indian J DermatolVenereolLeprol. – 2017. – Vol. 83. - № 4. – Р. 512.
3. Wucherpfennig K.W. Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: Charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris / Wucherpfennig K.W., Yu B., Bhol K. et al. // Proc Natl Acad Sci USA Immunology. – 1995. – 92. – р. 11935–11939;
4. Lombardi M.L. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients / Lombardi M.L., Mercuro O., Ruocco V. et al // J Invest Dermatol. – 1999. - 113 (1). – р.107–110;
5. Birol A. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus / Birol A., Anadolu R.Y., Tutkak H. et al // Int J Dermatol. – 2002. - 41 (2). – р.79–83;
6. Tunca M. Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population / Tunca M., Musabak U., Sagkan R.I. et al // J Dermatol 2010. - 37 (3). – р.246–250;
7. Yamamoto T. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese / Yamamoto T., Ikeda K., Sasaoka S. et al // J Dermatol 2011. - 38 (7). – р. 711–716;
8. Abida O. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles / Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M. et al // Br J Dermatol. – 2009. – 161. – р.522–527;
9. Lee E. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris / Lee E., Lendas K.A., Chow S // Hum Immunol. – 2005. - 66 (12). – р.1213–1222;
10. Давиденко Е.Б. Триггерные факторы и аутоиммунная пузырчатка / Давиденко Е.Б., Махнева Н.В. // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – 6. – с. 16–23;
11. British Association of Dermatologists’ guidelines or the management of pemphigus vulgaris 2017; Harman K.E., Brown D., Exton L.S., Groves R.W. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris // Br J Dermatol. – 2017. – Vol. 177, № 5. – P. 1170–1201.
12. Самцов А. В. Буллезные дерматозы / Самцов А. В., Белоусова И. Э. // ИПК «Коста». - 2012. - 144 с; Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – №5. – С. 26– 29.
13. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd Ed. Springer Wien New York. – 2011. - p. 593;
14. Махнева Н.В. Аутоиммунная пузырчатка. От истоков развития до наших дней / Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. // Издательские решения. – 2016. – 308 с.: илл.
15. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2014. – 352 с.: илл.
16. Kershenovich R. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid / R. Kershenovich, E. Hodak, D. Mimouni // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol. 13. - № 4-5. – р. 477-481;
17. Wieczorek M. Paraneoplastic pemphigus: a short review / Wieczorek M., Czernik A. // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. – 2016. – 9. – р. 291–295;
18. Hertl M. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) / Hertl M., Jedlickova H., Marinovic B. et al // JEADV 2015. - 29. – р. 405–414;
19. Murrell D.F. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts / Murrell D.F., Pena S., Joly P. et al // J Am Acad Dermatol. – 2018. - doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021;
20. Ikeda S. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan / Ikeda S., Imamura S., Hashimoto I. et al // Arch Dermatol. – Res 2003. - 295 ((suppl 1)). - S12- S16;
21. Hrabovska Z. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group Utility of direct immunofluorescence / Hrabovska Z., Jautova J., Hrabovsky V. // Bratisl Lek Listy. – 2017. - 118(4). - 243-249. - doi: 10.4149;
22. Giurdanella F. Laboratory diagnosis of pemphigus: direct immunofluorescence remains the gold standard / Giurdanella F., Diercks GF., Jonkman MF., Pas HH. // Br J Dermatol. – 2016. - Jul;175(1):185-6. - doi: 10.1111/bjd.14408;
23. Konig A.J. Heterogeneity of severe dystrophic epidermolysis bullosa: overexpression of collagen VII by cutaneous cells from a patient with mutilating disease // Konig A., Winberg J.O., Gedde-Dahl T. et al // Invest Dermatol. - 102 (1994). - pp. 155-159;
24. Lakos Jukic I. Sensitivity of indirect immunofluorescence test in the diagnosis of pemphigus / Lakos Jukic I., Marinovic B. // Acta Dermatovenerol Croat. – 2004. - 12(3). - 162-5.
25. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение **/** Рос. ассоц. по остеопорозу; под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2005. – 171 с.
26. Harman K.E. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris / Harman K.E., Albert S., Black M.M. // Br J Dermatol. – 2003. – 149. – р.926–937;
27. Werth V.P. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids // Arch Dermatol. – 1996. – 132. – р.1435–1439;
28. Цурова З.С. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки / Цурова З.С., Свирищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – 5. – с.5–7;
29. Chryssomallis F. Steroid pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up / Chryssomallis F., Dimitriades A., Chaidemenos G.C. et al // Int J Dermatol 1995. – 34. – р. 438–442;
30. Цурова З.С. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки / Цурова З.С., Свирищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. // Вестник дерматол и венерол. – 1997. – 5. – с.4–7;
31. Wolff K. Immunosuppressive Therapie bei Pemphigus vulgaris / Wolff K., Schreiner E.// Arch Klin Exp Dermatol. – 1969. – 235. – р.63–77;
32. van Dijk T.J. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine / van Dijk T.J., van Velde J.L. // Dermatologica. – 1973. – 147. – р.179–185;
33. Aberer W. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris / Aberer W., Wolff-Schreiner E.C. Stingl G. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1987. – 16. – р.527–533;
34. Krakowski A. Pemphigus vulgaris / Krakowski A., Covo J., Rozanski Z. // Arch Dermatol. – 1969. – 100. – р.117;
35. Burton J.L. Azathioprine in pemphigus vulgaris / Burton J.L., Greaves M.W., Marks J. et al. // Br Med J. – 1970. – 3. – р.84–86;
36. Bystryn J.C. The adjuvant therapy of pemphigus. An update / Bystryn J.C., Steinman N.M. // Arch Dermatol. – 1996. – 132. – р.203–212;
37. Carson P.J. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. / Carson P.J., Hameed A., Ahmed A.R. // J Am Acad Dermatol. – 1996. – 34. – р.645–652;
38. Wolf R. Early treatment of pemphigus does not improve the prognosis. A review of 53 patients / Wolf R., Landau M., Tur E. et al. // Eur Acad Dermatol Venereol. – 1995. – 4. - р.131–136;
39. Beissert S. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus / Beissert S., Werfel T., Frieling U. et al. // Arch Dermatol. – 2006. – 142. – р.1447–1454;
40. Chams-Davatchi C. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris / Chams-Davatchi C., Esmaili N., Daneshpazhooh M. et al. // Arch Dermatol. – 2007. – 57. – р.622–628;
41. Lever W.F. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate / Lever W.F., Goldberg H.S. // Arch Dermatol. – 1969. – 100. – р.70–78;
42. Jablonska S. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus / Jablonska S., Chorzelski T., Blaszczyk M. // Br J Dermatol. – 1970. – 83. – р.315–323;
43. Ryan J.G. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases // Arch Dermatol. – 1971. – 104. – р.14–20;
44. Lever W.F. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970 // Arch Dermatol. – 1972. – 106. – р.491–497;
45. Smith T.J. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris / Smith T.J., Bystryn J.C. // Arch Dermatol. -1999. – 135. – р.1275–1276;
46. Gürcan H.M. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid / Gürcan H.M., Ahmed A.R. // Br J Dermatol. – 2009. – 161(4). – р.723–731;
47. Baum S. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris / Baum S., Greenberger S., Samuelov L. et al. // Eur J Dermatol. – 2012. - 22 (1). – р.83–87;
48. Tran K.D. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients / Tran K.D., Wolverton J.E., Soter N.A. // Br J Dermatol. – 2013. - 169 (4). – р. 916–921;
49. Lapidoth M. The efficacy of combined treatment with prednisolone and cyclosporin in patients with pemphigus: preliminary study / Lapidoth M., David M., Ben-Amitai D. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1994. – 30. – р.752–757;
50. Barthelemy H. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine / Barthelemy H., Frappaz A., Cambazard F. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1988. – 18. – р. 1262–1266;
51. Alijotas J. Prolonged remission after cyclosporin therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings / Alijotas J., Pedragosa R., Bosch J. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1990. – 23. – p.701–703;
52. Chrysomallis F. Treatment of oral pemphigus vulgaris / Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A. et al. // Int J Dermatol. – 1994. – 33. – p.803–807;
53. Ioannides D. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus / Ioannides D., Chrysomallis F., Bystryn J.C. // Arch Dermatol. - 2000. – 136. – p.868–872;
54. Теплюк Н.П. Современные подходы к комплексной терапии истинной акантолитической пузырчатки / Теплюк Н.П., Теплюк Д.А., Шарафетдинов Х.Х. // Клин дерматол венерол. – 2011. – 4. – p.37–41;
55. Amagai M. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H. et al. // J Am Acad Dermatol. – 2009. – 60. – p.595–603;
56. Ahmed A.R. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment // J Am Acad Dermatol. – 2001. – 45. – p.679–690;
57. Jing L. Successful treatment of a paraneoplastic pemphigus in a teenager using plasmapheresis, corticosteroids and tumour resection / Jing L., Shan Z., Yongchu H. et al. // Clin Exp Dermatol. – 2011. - 36 (7). – p.752–754;
58. Sagi L. The role of therapeutic plasma exchange in pemphigus vulgaris / Sagi L., Baum S., Gendelman V. et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2011. - 25 (1). – p.82–86;
59. Guillaume J.C. Controlled study of plasma exchange in pemphigus / Guillaume J.C., Roujeau J.C., Morel P. et al. // Arch Dermatol. – 1988. – 124. – p.1659–1663;
60. Кильдюшевский А.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой / Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Карзанов О.В. // Рос журн кож и вен бол. - 2008. – 4. – c.71–76;
61. Wollina U. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases / Wollina U., Lange D., Looks A. // Dermatology. – 1999. – 198. – p. 140–144;
62. Капкаев Р.А. Диспансеризация при кожных и венерических заболеваниях / Капкаев Р.А., Селисский Г.Д., Адо В.А. // Ташкент: Медицина, - 1989. – 184 с.
63. Диспансеризация детей и подростков, больных дерматозами (современное состояние, организация, совершенствование). Методические рекомендации МЗ СССР. – Москва. – 1991. – 54 с.
64. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Пузырчатка: учеб. пособие / ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 54 с.
65. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. К вопросам диагностики истинной акантолитической пузырчатки // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №6. – С.121–130.
66. **Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей в 4-х т. – Т. 2/ Под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1995, 544 с. – ил.].**
67. **Н.А. Торсуев, Н.Д. Шеклаков, В.Н. Романенко. Буллезные дерматозы. М.: Медицина, 1979, 296с., ил..**
68. Уфимцева М.А., Гурковская Е.П., Изможерова Н.В. и др. Проблемы междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 81–86.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
2. Махнева Наталия Викторовна - доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии МЗ МО
3. Притуло Ольга Александровнана – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии «Медицинской Академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ «КФУ им. В.И.Вернадского»
4. Галлямова Юлия Альбертовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии «ГОУ ДПО РМАНПО»
5. Знаменская Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
6. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов
7. Абрамова Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
8. Базаев Виталий Тадиозович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии
9. Теплюк Наталия Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней «Первого МГМУ им. И.М.Сеченова»
10. Перламутров Юрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
11. Голоусенко Игорь Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «МГМСУ им.А.И. Евдокимова» Минздрава России
12. Нефедова Мария Андреевна – младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи –специалисты: дерматовенерологи, стоматологи.

2. Преподаватели медицинских образовательных учреждений по специальности «Дерматовенерология».

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

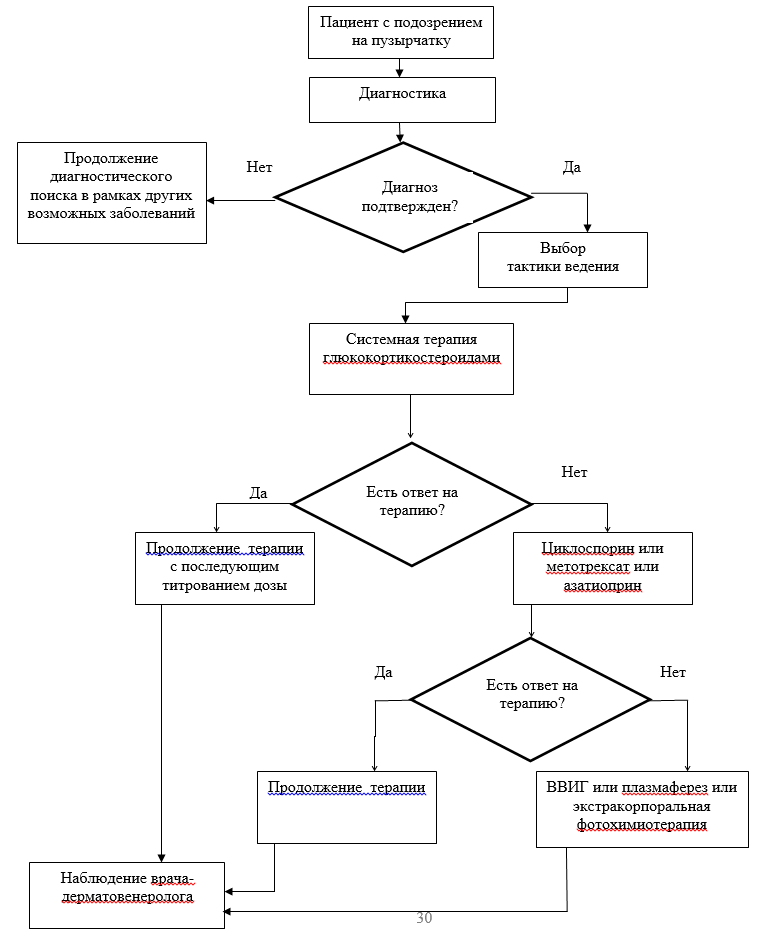
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

* Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 г.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

**Блок-схема 1. Алгоритм ведения пациента**



Приложение В. Информация для пациента

1. При приеме системных глюкокортикостероидных препаратов необходим регулярный контроль артериального давления, показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови (уровень глюкозы в крови, водно-электролитный баланс). Следует учитывать, что глюкокортикостероидные препараты могут снижать устойчивость к инфекции, в связи с этим необходимо избегать переохлаждений.
2. Дозу системных глюкокортикостероидных препаратов следует снижать до поддерживающей дозы очень медленно, строго под контролем врача-дерматовенеролога.
3. В летнее время и периоды эпидемий вирусных инфекций, перед проведением хирургических вмешательств, зубного протезирования снижать дозу системного глюкокортикостероидного препарата не следует.
4. Диета должна предусматривать ограничение поваренной соли, углеводов и при этом содержать белки и витамины. При поражении полости рта рекомендуются частые и дробные приемы пищи, в рацион больного включают супы-пюре, а также слизистые каши с целью недопущения полного отказа от пищи.

## 

## ****Приложение Г. Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидных препаратов (преднизолона), начиная с 4 таблеток по дням недели****

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Неделя | Пн | Вт | Ср | Чт | Пт | Сб | Вс |
| Неделя 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Неделя 2 | 3,75 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Неделя 3 | 3,75 | 4 | 4 | 3,75 | 4 | 4 | 4 |
| Неделя 4 | 3,75 | 4 | 4 | 3,75 | 4 | 3,75 | 4 |
| Неделя 5 | 3,75 | 4 | 3,75 | 3,75 | 4 | 3,75 | 4 |
| Неделя 6 | 3,75 | 4 | 3,75 | 3,75 | 4 | 3,75 | 3,75 |
| Неделя 7 | 3,75 | 4 | 3,75 | 3,75 | 3,75 | 3,75 | 3,75 |
| Неделя 8 | 3,75 | 3,75 | 3,75 | 3,75 | 3,75 | 3,75 | 3,75 |