|  |  |
| --- | --- |
| Клинические рекомендации | |
| **Буллезный пемфигоид** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | **L12** |
| 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)](#_Toc22566728) 7

[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)](#_Toc22566730) 7

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_Toc22566731) 7

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики](#_Toc22566732) 8

[2.1 Жалобы и анамнез 8](#_Toc22566733)

[2.2 Физикальное обследование](#_Toc22566734) 8

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 9](#_Toc22566735)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 1](#_Toc22566736)1

[2.5 Иные диагностические исследования 1](#_Toc22566738)2

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 1](#_Toc22566739)3

[3.1 Консервативное лечение 13](#_Toc22566740)

[3.2 Хирургическое лечение](#_Toc22566741) 16

[3.3 Иное лечение 1](#_Toc22566742)6

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 1](#_Toc22566743)6

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение,медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 1](#_Toc22566744)6

[6. Организация медицинской помощи 1](#_Toc22566745)6

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 1](#_Toc22566746)7

[Критерии оценки качества медицинской помощи 1](#_Toc22566747)7

[Список литературы 1](#_Toc22566748)7

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

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

[Целевая аудитория клинических рекомендаций:](#_Toc18751397) 22

[Таблица П1- Уровни достоверности доказательств 22](#_Toc18751398)

[Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций](#_Toc18751399) 22

[Порядок обновления клинических рекомендаций](#_Toc18751400) 24

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата](#_Toc22566751) 25

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача](#_Toc22566759) 26

[Приложение В. Информация для пациента](#_Toc22566760) 27

Список сокращений

МКБ – Международная классификация болезней

Термины и определения

Буллезный пемфигоид (bullous pemphigoid) – аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 и BP230) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.

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

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

Буллезный пемфигоид (bullous pemphigoid) – аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 и BP230) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.

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

Развитие буллезного пемфигоида вызвано продукцией IgG аутоантител к белкам BP180 (коллаген XVII типа) и BP230, входящих в состав полудесмосом, которые являются структурным компонентом базальной мембраны кожи.

Этиологические факторы, способствующие проявлению буллезного пемфигоида пока точно неизвестны. Предполагают, что один из главных факторов вызван генетической предрасположенностью. Некоторые аллели HLA II класса (DQb1\*0301, DQb1\*0302 DRb1\*04, DRb1\*1101), которые превалируют при буллезном пемфигоиде, влияют на ограничение Т-клеточного ответа на антигены-мишени и могут играть ключевую роль в патогенезе заболевания [1].

В большинстве случаев развитие буллезного пемфигоида не связано с каким-либо провоцирующим фактором. У части больных буллезным пемфигоидом появление высыпаний обусловлено приемом лекарственных препаратов, воздействием физических факторов, вирусными инфекциями.

Лекарственными препаратами, с которыми может быть связано развитие буллезного пемфигоида, являются пеницилламин, пенициллины и цефалоспорины, каптоприл и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; фуросемид, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин. Известны случаи развития буллезного пемфигоида после введения вакцины против гриппа, антистолбнячного анатоксина. Описано развитие буллезного пемфигоида после воздействия физических факторов – ультрафиолетового облучения, лучевой терапии, термических и электрических ожогов, хирургических процедур.

Предполагается, что развитию буллезного пемфигоида могут способствовать вирусные инфекции (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр) [2, 3, 4].

При буллезном пемфигоиде возможен паранеопластический характер заболевания. Буллезный пемфигоид ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями и некоторыми опухолям таких органов как желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь и легкие [5, 6, 7, 8, 9].

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

Согласно данным Федерального статистического наблюдения заболеваемость буллезным пемфигоидом в Российской Федерации в 2014 году составила 1,1 случай на 100000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность – 2,6 случаев на 100000 взрослого населения. Болеют в основном лица пожилого возраста. Cреди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость буллезным пемфигоидом достигает 15–33 случаев на 100000 соответствующего населения в год [10].

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

Пемфигоид (L12)

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

Общепринятой классификации не существует.

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

Поражение кожи при буллезном пемфигоиде может быть локализованным или генерализованным. Высыпания чаще локализуются на конечностях, животе, в пахово-бедренных складках, на внутренней поверхности бедер. Известно, что буллезный пемфигоид имеет два периода развития – продромальный (небуллезный) и буллезный. Небуллезная фаза пемфигода, как правило, манифестирует часто неспецифически и проявляется сильным зудом, сопровождающийся экскориациями, экзематизацией, эритематозными, папуллезными и/или уртикарными высыпаниями. Возможен истинный и ложный (эволюционный) полиморфизм сыпи. Зуд и неспецифические высыпания могут оставаться единственным признаком болезни в течение длительного времени (до 5 лет). В дальнейшем при наличии специфической картины буллезного пемфигоида (буллезная стадия) его диагностика не вызывает затруднений. Пузыри имеют напряженную, плотную покрышку, округлую или овальную форму, серозное или серозно-геморрагическое содержимое; располагаются, как правило, на эритематозном фоне или на видимо неизмененной коже. Образовавшиеся на месте пузырей эрозии, при отсутствии вторичного инфицирования, быстро эпителизируются, не склонны к периферическому росту. Феномен Никольского отрицательный. При надавливании на пузырь его диаметр может увеличиваться за счет субэпителиальной перифокальной отслойки - феномен Асбо-Хансена положительный. Слизистые оболочки поражаются у 10–25% больных.

Однако в 20% случаев картина буллезного пемфигоида принимает неспецифический характер, диагностика которого опирается на морфологические и иммуногистохимические методы исследования. Названия вариантов пемфигоида различны и зависят от его клинической картины. Так, наличие папул и везикул, имеющие тенденцию к группировке с образованием дугообразных очертаний и напряженных пузырей на коже спины, конечностей, ягодиц рассматривают как *везикуло-буллезный пемфигоид*. *Эритродермическая форма* буллезного пемфигоида протекает на фоне хронических дерматозов (например, псориаз), когда напряженные пузыри располагаются по всему кожному покрову, вплоть до в/ч головы, на фоне эритродермии. *Пруригинозная форма* буллезного пемфигоида представлена пруригинозными элементами, располагающимися на коже нижних конечностей и спины. *Локализованная форма* буллезного пемфигоида характеризуется локальным (ограниченным) расположением пузырей на коже со спонтанным их разрешением и периодическим появлением на том же месте напряженных пузырей. В случаях *паранеоплазии* картина буллезного пемфигоида может напоминать вульгарную форму аутоиммунной пузырчатки, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайела [11, 12, 13].

Степень тяжести течения буллезного пемфигоида определяется по числу появляющихся пузырных элементов. Буллезный пемфигоид определяют как тяжелый при появлении более 10 пузырей в сутки на протяжении 3-х дней подряд, как легкий – при появлении 10 или менее пузырей в сутки [14].

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

## 2.1 Жалобы и анамнез

Больные предъявляют жалобы на высыпания, сопровождающиеся зудом. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением.

## 2.2 Физикальное обследование

Оценивается локализация высыпаний и их распространенность, особенности покрышек пузырей и корок*.*

* **Рекомендуется** определять феномен Никольского [38].

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

**Комментарии*:*** Феномен Никольского определяется для дифференциальной диагностики с акантолитической пузырчаткой; при буллезном пемфигоиде он обычно отрицательный.

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

* **Рекомендуется** гистологическое исследование биоптата кожи или слизистой оболочки из области свежесформированного (существующего не более 24 часов) пузыря, при котором выявляют субэпидермальную полость с поверхностным инфильтратом в дерме, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов [15, 16].

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

**Комментарии:** Гистологическое исследование не всегда позволяет отличить буллезный пемфигоид от других заболеваний с субэпидермальным расположением пузыря (герпетиформный дерматит Дюринга, приобретенный буллезный эпидермолиз).

*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 [15].*

* **Рекомендуется** проведение реакции прямой иммунофлюоресценции биоптата видимо непораженной кожи больного или на расстоянии около 1 см от очагов поражения [16, 17].

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

**Комментарии:** *обнаруживают линейное отложение IgG и/или C3 компонента комплемента в области базальной мембраны. В случае спонтанной отслойки эпидермиса от дермы с образованием микроскопического подэпидермального пузыря свечение IgG/С3 выявляют в местах их фиксации с антигеном-мишенью (lamina lucida), составляющей покрышку пузыря. Это является важным дифференцированным признаком буллезного пемфигоида от приобретенного буллезного эпидермолиза, при котором фиксированный IgG сохраняется на дне пузыря в месте антигена-мишени (lamina densa) [16, 17].*

Иммунофлюоресцентное исследование не всегда позволяет отличить буллезный пемфигоид от приобретенного буллезного эпидермолиза.

*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 [18, 19].*

* **Рекомендуется** при необходимости дифференциальной диагностики с приобретенным буллезным эпидермолизом дополнительное иммунофлюоресцентное исследование биоптата кожи, предварительно расщепленного выдерживанием в 1М растворе хлорида натрия в течение 1 суток. Это исследование позволяет выявить отложение IgG в верхней части (покрышке пузыря) полости (lamina lucida), образовавшейся в зоне дермо-эпидермального соединения больного буллезным пемфигоидом [20].

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

* **Рекомендуется дополнительное проведение иммуноферментного анализа для выявления циркулирующих** IgG-антител к BPAG1 или к BPAG2, так как положительные результаты могут наблюдаться и при других дерматозах [16, 21].
* **Рекомендуется дополнительное проведение реакции иммуноблота для выявления циркулирующих** IgG-антител к 180- или 230-kDa протеинам, так как положительные результаты могут наблюдаться и при других дерматозах [16, 21]..
* **Рекомендуется** при необходимости дифференциальной диагностики с акантолитической пузырчаткой проводить цитологическое исследование на акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий слизистых оболочек и/или кожи [16, 21]..

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

**Комментарии:** Для буллезного пемфигоида не характерно наличие акантолитических клеток, что отличает его от акантолитической пузырчатки.

* **Рекомендуется** общий (клинический) анализ крови развернутый (с обязательным определением уровня тромбоцитов в крови) [38].

**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 больного, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии и назначения сопутствующей терапии.

* **Рекомендуется** анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция) [38].

**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 больного, 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.

* **Рекомендуется** общий (клинический) анализ мочи [38]

**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 больного, 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

* **Рекомендуется** рентгенография органов грудной клетки [38].

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

**Комментарии:** Исследование проводится для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластического генеза буллезного пемфигоида.

* **Рекомендуется** ультразвуковое исследование внутренних органов [38].

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

**Комментарии:** Исследование проводится для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластического генеза буллезного пемфигоида.

* **Рекомендуется проведение денситометрии до начала и в процессе лечения системными глюкокортикостероидами**

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

**Комментарии:** Исследование проводится для выявления остеопороза как осложнения от проводимой глюкокортикостероидной терапии

## 2.5 Иные диагностические исследования

* **Рекомендуется** консультация терапевта для контроля безопасности проводимой иммуносупрессивной терапии и проведения скрининга для исключения онкологической патологии внутренних органов и систем.

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

* **Рекомендуется** консультация эндокринолога для контроля безопасности системной терапии глюкокортикостероидными препаратами.

**Уровень убедительности рекомендаций C (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

* **Рекомендуется** для лечения больных буллезным пемфигоидом легкой степени тяжести:

клобетазол 0,05% 1 раз в день наружно на очаги поражения [14].

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

* **Рекомендуется** через 15 дней после достижения клинического эффекта (прекращение появления новых высыпаний и зуда, начало эпителизации эрозий) постепенно уменьшать количество наносимого топического глюкокортикостероидного препарата [14, 22].

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

* **Рекомендуется** при отсутствии клинического эффекта от терапии топическим глюкокортикостероидным препаратом в течение 1–3 недель:

преднизолон \*\* перорально в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки. По достижении клинического эффекта дозу преднизолона постепенно снижают до 0,1 мг на кг массы тела в сутки [23].

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

**Комментарии:** *длительность терапии составляет 4–12 месяцев.*

* **Рекомендуется** для лечения больных буллезным пемфигоидом тяжелой степени тяжести:

преднизолон \*\* 0,5–0,75 мг/кг массы тела перорально в зависимости от тяжести состояния [24].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** При назначении в суточной дозе менее 0,5 мг/кг массы тела эффективность преднизолона недостаточна [25].Увеличение дозы преднизолона выше 0,75 мг/кг веса не приводит к повышению эффективности терапии [25]. Постепенное снижение дозы системного кортикостероида начинают через 15-21 дней после достижения клинического эффекта терапии – прекращение появления новых высыпания и зуда, начала эпителизации эрозий и продолжают в течение 4–6 месяцев до поддерживающей дозы 0,1 мг/кг/сутки (не менее 2-таблеток в сутки). Если пациент находится в состоянии клинической ремиссии в течение 2-3 лет, лечение можно прекратить после получение отрицательных результатов прямой РИФ и ИФА (или иммуноблота).

* В случае рецидива заболевания **рекомендуется** дозу системного кортикостероидного препарата повысить до первоначального уровня [26].

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

* При необходимости уменьшения дозы системных глюкокортикостероидов (в случае развития нежелательных эффектов) **рекомендуются**:

плазмаферез 8 процедур в течение 4 недель в сочетании с преднизолоном перорально в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела [14, 25].

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

или

# азатиоприн \*\* 2 мг/кг массы тела в сутки 100 мг в сутки в течение 3–4 недель в сочетании с преднизолоном 0,5 мг/кг массы тела в сутки перорально  [27, 28].

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

или

# микофенолата мофетил \*\* 1000 мг 2 раза в день (2000 мг в сутки) перорально в течение 6 недель в сочетании с преднизолоном 0,5 мг/кг массы тела в сутки перорально [27].

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

или

#метотрексат\*\* 5–15 мг (25 мг в качестве начальной дозы с постепенным снижением) в неделю перорально или внутримышечно, корректируя дозу в сторону повышения или понижения в зависимости от эффективности и переносимости в сочетании с клобетазолом 0,05% 2 раза в день наружно на всю поверхность тела за исключением лица в течение 3 недель с последующим постепенным снижением суточной дозы клобетазола в течение 12 недель, затем – метотрексат 10 мг в неделю в виде монотерапии в течение 4–12 месяцев [28-31].

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

или

# циклофосфамид \*\* перорально 50 мг в сутки, при недостаточной эффективности – 100 мг в сутки [32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

или

# дапсон, начиная с 50мг в сутки, постепенным повышением дозы препарата на 50 мг в сутки каждую неделю, до достижения 1,5 мг/кг) (в инструкции по медицинскому применению дапсона буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата) [33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

или

#ритуксимаб 375 мг/м2 в/в 1 раз в неделю – 4 недели [33].

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

или

внутривенный иммуноглобулин (400 мг/кг/сут в течение 5 суток). Цикл повторяется каждые 3 недели до достижения контроля над заболеванием [33].

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

* **Рекомендуется** пузыри вскрывать проколом и дренировать, оставив покрышку [34-35].

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

* **Рекомендуется** эрозивные очаги поражения обрабатывать раствором антисептиков: хлоргексидин 0,05–0,2% раствор

или

мирамистин 0,01% раствор

или

бриллиантовый зеленый 1% спиртовой раствор [36, 37].

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

## 3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

## 3.3 Иное лечение

Обезболивание не применяется.

Диетотерапия не применяется.

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

Проведение реабилитационных мероприятий для больных буллезным пемфигоидом определяется сопутствующими заболеваниями.

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

Методов профилактики не существует.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. клинические проявления буллезного пемфигоида;
2. диагноз буллезный пемфигоид, подтвержденный лабораторными методами исследований.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. стабилизация процесса (отсутствие новых высыпаний);
2. эпителизация 70% эрозий.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№№** | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности доказательств** |
| 1 | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый | 4 | С |
| 2 | Выполнен анализ крови биохимический  (исследование уровня общего белка, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, билирубина общего, холестерина общего, триглицеридов, аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы) | 4 | С |
| 3 | Выполнен общий анализ мочи | 4 | С |
| 4 | Выполнено морфологическое (гистологическое) исследование препарата кожи и/или иммунофлуоресцентное исследование | 4 | С |
| 5 | Проведена терапия лекарственными препратами группы системные глюкокортикостероиды и/или лекарственными препратами группы топические глюкокортикостероиды (в завимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний) | 4 | С |
| 6 | Достигнут частичный или полный регресс высыпаний | 4 | С |

**Список литературы**

1. Budinger L. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls / Budinger L., Borradori L., Yee C. et al. // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102. – p. 2082-2089;
2. Kirtschig G. Interventions for bullous pemphigoid / Kirtschig G., Middleton P., Bennett C. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – 10. – CD002292;
3. Parker S.R. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States / Parker S.R., Dyson S., Brisman S. et al. // J Am Acad Dermatolю – 2008. – 59 (4). – p. 582–588;
4. Schmidt E. Pemphigoid diseases / Schmidt E., Zillikens D. // Lancet. – 2013. – 381. – p.320–332;
5. Gul U. Bullous pemphigoid associated with breast carcinoma / Gul U., Kilic A., Demirel O. et al. // Eur. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 16. – p. 581-582;
6. Iranzo P. Bullous pemphigoid associated with mantle cell lymphoma / Iranzo P., Lopez I., Robles M.T. et al. // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140. – p. 1496-1499;
7. Mabrouk D. Association between cancer and immunosuppressive therapy – analysis of selected studies in pemphigus and pemphigoid / Mabrouk D., Gürcan H.M., Keskin D.B. et al. // Ann. Pharmacother. – 2010. – Vol. 44. – N 11. – p. 1770–1776;
8. Теплюк Н. П. Паранеопластический буллезный пемфигоид Левера при раке яичников и раке левой молочной железы IIа стадии */* Теплюк Н. П., Котельникова Л. А., Грабовская О. В. с соавт. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. - № 4. – с. 10 – 14;
9. Теплюк Н. П. Буллезный пемфигоид Левера как паранеопластический процесс / Теплюк Н. П., Алтаева А. А., Белоусова Т. А. с соавт. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. - №4. – С. 5-10;
10. Lo Schiavo A. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies / Lo Schiavo A., Ruocco E., Brancaccio G. et al. // Clin Dermatol. – 2013. – 31. – р.391–399;
11. Laffitte E. Bullous pemphigoid: clinical features, diagnostic markers and immunopathogenic mechanisms / Laffitte E., Borradori L. // InbookAutoimmune diseases of the skin; ed. Michel Hertl. – SpringerWienNewYork. – 2005. – p. 71-93;
12. Castanet J. Formescliniquesatypiques des pemphigoidesbulleuses / Castanet J., Lacour J.-P., Ortone J.-P. // Ann. Dermatol. Venereoi. – 1990. – Vol. 117. – p. 73-82;
13. Nguyen V.T. Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanism of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome / Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D et al. // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 137. – p. 193-206;
14. Joly P. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study / Joly P., Roujeau J.C., Benichou J. et al. // J Invest Dermatol. – 2009. – 129 (7). – р.1681–1687;
15. Cozzani E Cutaneous Immunology group of SIDeMaST. Bullous pemphigoid: Italian guidelines adapted from the EDF/EADV guidelines // Cozzani E., Marzano A.V., Caproni M. et al // EDF/EADV guidelines. – 2018. - 153 (3). - 305-315;
16. Haili S.M. Clinical, histological and immunological studies in 50 patients with bullous pemphigoid / Haili S.M., Barnetson R.StC., Gawkrodger D.J. et al // Dermatologica. - 176:6-17 (1988);
17. Белецкая Л.В. Меченые антитела в номральной и патологической морфологии (атлас) / Белецкая Л.В., Махнева Н.В. – Москва: МНПИ, 2000, - 111 с.;
18. Махнева Н.В. Иммунопатологические аспекты аутоиммунных буллезных дерматозов / Махнева Н.В., Белецкая Л.В. – Palmarium Academic Publishing, 2012, - 408 c.;
19. Konig A. 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 // J Invest Dermatol. - 102 (1994). - pp. 155-159;
20. Yang B. Accuracy of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita / Yang B., Wang C., Chen S. et al // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2011. - Nov-Dec. - 77(6):677-82. - doi: 10.4103/0378-6323.86479;
21. Sardy M. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid / Sardy M., Kostaki D., Varga R. et al // J Am Acad Dermatol. – 2013. - Nov;69(5):748-753. - doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.009;
22. Murrell D.F. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts / Murrell D.F., Daniel B.S., Joly P. et al. // J Am Acad Dermatol. – 2012. – 66. – р. 479–485;
23. Feliciani C. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology / Feliciani C., Joly P., Jonkman M.F. et al. // Br J Dermatol. – 2015. – 172. – р. 867–877;
24. Joly P. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid / Joly P., Roujeau J.C., Benichou J. et al. // N Engl J Med. – 2002. - 346 (5). – р.321–327;
25. Roujeau J.C. Plasma exchange in bullous pemphigoid / Roujeau J.C., Guillaume J.C., Morel P. et al. // Lancet. – 1984. - 2 (8401). – р. 486–488;
26. Murrell D.F. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts / Murrell D.F., Daniel B.S., Joly P. et al. // J Am Acad Dermatol. – 2012. – 66. – р. 479–485;
27. Morel P. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study / Morel P., Guillaume J.C. // Ann Dermatol Venereol. – 1984. - 111 (10). – р. 925–928;
28. Beissert S. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid / Beissert S., Werfel T., Frieling U. et al. // Arch Dermatol. – 2007. - 143 (12). – р.1536–1542;
29. Guillaume J.C. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid / Guillaume J.C., Vaillant L., Bernard P. et al. // Arch Dermatol. – 1993. - 129 (1). – р. 49–53;
30. Du-Thanh A. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study / Du-Thanh A., Merlet S., Maillard H. et al. // Br J Dermatol 2011. - 165 (6). – р.1337–1343;
31. Heilborn J.D. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid / Heilborn J.D., Ståhle-Bäckdahl M., Albertioni F. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1999. – 40. – р.741–749;
32. Gual A. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients / Gual A., Iranzo P., Mascaro J.M. // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2014. – 28. – р.814–818;
33. Br J Dermatol. 2015 Apr;172(4):867-77. doi: 10.1111/bjd.13717. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venerology;
34. Le Roux-Villet C. Role of the nurse in care of bullous pemphigoid / Le Roux-Villet C., Prost-Squarcioni C., Oro S. et al. // Rev Infirm. – 2010. – 160. – р. 38–40;
35. Venning V.A. British Association of Dermatologists’ guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012 / Venning V.A., Taghipour K., Mohd Mustapa M.F. et al. // Br J Dermatol. – 2012. – 167. – р.1200–1214;
36. Милявский А.И. Эффективность мирамистина в дерматовенерологии / Милявский А.И., Кривошеин Ю.С., Логадырь Т.А. с саовт. // Вестн. Дерматол. Венерол. – 1996. - (2). – с.67–69;
37. Привольнев В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / Привольнев В.В., Каракулина Е.В. // Клин микробиол антимикроб химиотер. – 2011. – 13(3). – с.214–222.
38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1484н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при буллезном пемфигоиде"

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

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, 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. Знаменская Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.
4. Карамова Арфеня Эдуардовна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.
5. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.
6. Абрамова Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.
7. Нефедова Мария Андреевна – младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.
8. Теплюк Наталия Павловна – Доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней «Первого МГМУ им. И.М.Сеченова».

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи;
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

**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.

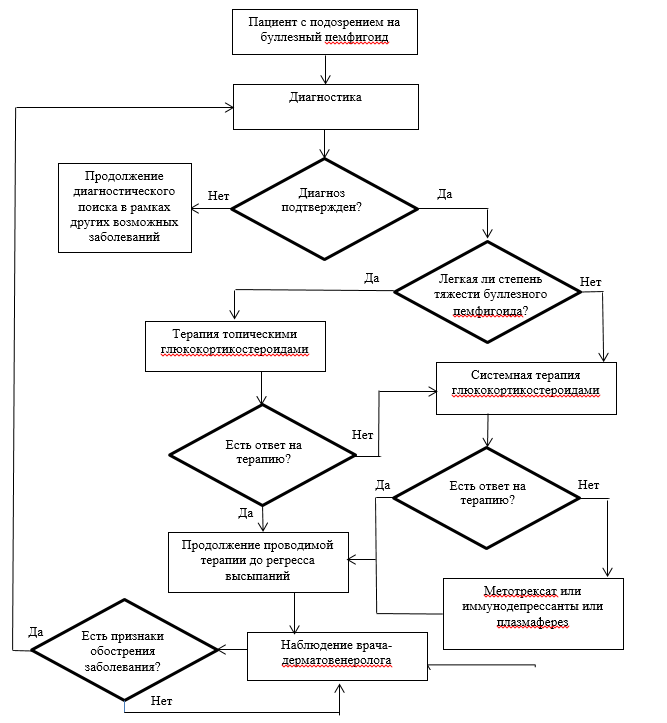
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

1. 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 необходимости проведения лечения сопутствующих заболеваний пеницилламином, пенициллинами и цефалоспоринами, каптоприлом и другими ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; фуросемидом, аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, нифедипином следует учитывать, что с их приемом может быть связано появление высыпаний буллезного пемфигоида.
2. 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 преднизолон и другие глюкокортикостероидные препараты могут снижать устойчивость к инфекции, в связи с этим необходимо избегать переохлаждений.
3. Лечение метотрексатом, циклофосфамидом, микофенолата мофетилом должно проводиться под наблюдением врача.