

Приложение к Приказу
Министерства здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики
от «04» 02 2026 года № 204

Клинические рекомендации

«Пузырчатка»

**Кодирование по Международной статистической классификации
болезней и проблем, связанных со здоровьем: L10.0/ L10.1/ L10.2/ L10.3/
L10.4/ L10.5/ L10.8/ L10.9**

Возрастная категория: Взрослые/дети

Год утверждения (частота пересмотра): 2026 год (пересмотр каждые
5 лет)

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	3
1.Краткая информация.....	4
1.1Определение	4
1.2 Этиология и патогенез.....	4
1.3 Эпидемиология	4
1.4 Кодирование по МКБ 10	5
1.5 Классификация.....	5
1.6 Клиническая картина.....	7
2. Диагностика	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторная диагностика	11
2.4 Инструментальная диагностика	13
2.5 Иная диагностика.....	13
3. Лечение.....	16
3.1 Консервативное лечение.....	16
3.2 Хирургическое лечение.....	22
3.3 Иное лечение	22
4. Реабилитация	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	23
6. Организация медицинской помощи	24
7.Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома	24
Критерии оценки качества медицинской помощи	25
Список литературы.....	26
Приложение А1. Состав рабочей группы	31
Приложение А2. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	32
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	34
Приложение В. Информация для пациента	35
Приложение Г. Шкалы оценки, опросники и так далее, приведённые в тексте клинических рекомендаций	36

Список сокращений

МКБ – Международная классификация болезней

HLA (Human Leukocyte Antigens) - человеческие лейкоцитарные антигены

Ig (Immunoglobulin) – иммуноглобулин

HBsAg- поверхностный антиген вируса гепатита В

HB c Ag- внутренний антиген вируса гепатита В

С3 компонент комплемента- белок сыворотки крови острой фазы воспаления

Антитела к Dsg - антитела к десмоглеину

ИФА – иммуноферментный анализ

ГК – глюкокортикоиды

Термины и определения

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)

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

Акантоз (acanthosis) - 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.

Десмогленин (греч. desmos связь, соединение) - трансмембранный гликопротеин, который относится к молекулам клеточной адгезии.

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

Пемфигус - от греч. pemphigos - капля, пузырь.

Преднизолоновый эквивалент - глюкокортикоидная активность препаратов в сравнении с активностью преднизолона

Феномен Никольского - отслойка клинически неизмененного эпидермиса при скользящем надавливании на его поверхность.

1. Краткая информация

1.1. Определение

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

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; гормональные нарушения 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 связыванию их с гликопротеидами клеточных мембран. Сформировавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем вызывают разрушение десмосом и появление внутриэпидермальных пузырей.

1.3. Эпидемиология

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

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. Распространенность в ПМР в 2024 году составила 2,2 на 100000 взрослого населения.

1.4. Кодирование по МКБ 10

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

Единой общепринятой классификации пузырчатки не существует, она носит клинико-практический характер, основана преимущественно на клинических проявлениях и локализации поражений, имеет условное деление по тяжести, учитывает стадийность процесса и используется главным образом для определения тактики лечения и прогноза. Клиническая картина одной формы может напоминать картину другой, кроме того, возможен переход одной формы в другую.

Клиническая классификация заболевания:

1. Пузырчатка обыкновенная;
2. Пузырчатка вегетирующая;
3. Герпетическая 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 (табл. 1).

Таблица 1.

Степени тяжести вульгарной пузырчатки

№	Степень тяжести	Поражение кожи	Поражение слизистых оболочек
1.	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
2.	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
3.	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
4.	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

Вульгарная пузырчатка (L10.0) - наиболее частая форма заболевания, характеризующаяся наличием пузырей различных размеров с тонкой вялой покрывкой, серозным содержимым, возникающих на видимо неизменной 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 покрывки 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 неизменной коже верхней половины туловища, верхних конечностях с течением времени появляются характерные для пузырчатки пузыри. Они, как правило, эфемерны с вялой тонкой покрывкой, быстро вскрывающиеся с формированием эрозий. Феномен Никольского слабopоложительный 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 пузырьчатка (L10.1) является малой доброкачественной формой вульгарной пузырьчатки. В зависимости от первичных элементов различают два типа вегетирующей пузырьчатки. I тип (тип Ньюманна) вегетирующей пузырьчатки - классический, при котором первичным морфологическим элементом является вялый пузырь. II тип (тип Аллопо) вегетирующей пузырьчатки 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 пузырьчатку.

Другие виды пузырьчатки:

Герпетиформная пузырьчатка (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 пузырьчатка (L10.8) своими клиническими проявлениями, как правило, имеет сходство с клинической картиной вульгарной пузырьчатки 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) пузырьчатка (L10.5) может напоминать клиническую картину вульгарной, себорейной или листовидной пузырьчатки.

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 гиперемизированной, 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

Критерии установления диагноза/состояния.

Диагноз пузырчатки устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных;
- 2) физикального обследования, включая визуальное исследование кожных покровов и слизистых оболочек;
- 3) цитологического исследования на акантолитические клетки со дна эрозий слизистых оболочек и/или кожи;
- 4) патологоанатомического исследования биопсийного материала кожи из очагов поражения.
- 5) патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов и/или исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции для выявления IgG и IgA аутоантител.

2.1 Жалобы и анамнез

У больных **вульгарной пузырчаткой (L10.0)** первые высыпания в виде быстро вскрывающихся пузырей разного диаметра 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 [1].

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 [1].

Больные **листовидной пузырчаткой (L10.2)** предъявляют жалобы на поражение кожных покровов в виде тонкостенных пузырей, повторно появляющихся на одних и тех же местах, при вскрытии которых обнажаются розово-красные эрозии с последующим образованием пластинчатых корок, иногда довольно массивных [1,8,34].

Больных **вегетирующей пузырчаткой (L10.1)** беспокоят высыпания в виде пузырей и папилломатозных разрастаний 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 [1,56].

При **герпетической пузырчатке (L10.8)** больные жалуются на высыпания в виде мелких, сгруппированных пузырьков, обычно сопровождающиеся выраженным зудом. При отсутствии адекватной терапии заболевание может прогрессировать и приобретать признаки вульгарной или листовидной пузырчатки [1,56].

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 [1,34].

Развитие лекарственно-индуцированной (медикаментозной) пузырчатки (L10.5) чаще всего связано с приемом медикаментов, содержащих сульфгидрильные радикалы, (пеницилламин, каптоприл, и бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины), и вызвано биохимическими, а не аутоиммунными реакциями. В случаях развития лекарственно-индуцированной пузырчатки после отмены медикамента возможно полное выздоровление [1].

Больные IgA-зависимой пузырчаткой жалуются на поражение кожных покровов, реже-слизистых оболочек. Часто больные предъявляют жалобы на интенсивный зуд [1,14].

2.2 Физикальное обследование

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

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями пузырчатки определять феномен Никольского (отслойка клинически неизмененного эпидермиса при скользящем надавливании на его поверхность) [1, 12, 64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5).

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

2.3 Лабораторная диагностика

1. Общеклинические методы

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой перед началом терапии общий (клинический) анализ крови развернутый (с обязательным определением уровня тромбоцитов в крови) для выявления изменений кроветворных органов и депрессии костного мозга с развитием анемии, лейкопении и тромбоцитопении [18, 66].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Общий (клинический) анализ крови проводится перед началом терапии кортикостероидами системного действия в виде монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами (ритуксимабом, метотрексатом) и во время ее для определения состояния пациента, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии и назначения сопутствующей терапии.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой перед началом и во время терапии общий (клинический) анализ мочи для исключения нарушений функции почек (ферменто-выделительной функции поджелудочной железы, обмена белка и углеводов) [41,42,44].

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

Комментарии: Общий (клинический) анализ мочи проводится перед началом терапии кортикостероидами системного действия в виде монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами (ритуксимабом, метотрексатом) 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 [67].

2. Микробиологическое исследование.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой бактериологический посев поражений кожи с определением чувствительности к антибиотикам при признаках вторичной инфекции (гнойнички, медово-жёлтые корки). Микроскопия и культура грибов показаны при подозрении на суперинфекцию грибами (кандидой или дерматофитами).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: высокая достоверность, определяет тактику антибактериальной или противогрибковой терапии.

3. Биохимические и иммунологические маркёры.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой перед началом терапии анализ крови биохимический (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня глюкозы, креатинина, общего белка, калия, натрия, общего кальция в крови) для исключения сопутствующих заболеваний [18, 66].

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

Комментарии: Анализ крови биохимический проводится перед началом терапии кортикостероидами системного действия в виде монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами (ритуксимабом,

метотрексамом) и во время ее для определения состояния пациента, выявления возможных осложнений 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** пациентам с клиническими проявлениями пузырчатки в качестве дополнительного метода диагностики исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлуоресценции для выявления IgG и IgA аутоантител [19, 24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Исследование позволяет выявить циркулирующие IgG-аутоантитела (в случае вульгарной, листовидной, себорейной, вегетирующей, герпетической пузырчатки) 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 иммунофлуоресценции, а дополняет его.

4. Другие методы

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями пузырчатки 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.

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой, получающим терапию кортикостероидами системного действия, проведение ультразвуковой денситометрии и/или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) костной ткани в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению

остеопороза для выявления нежелательных эффектов терапии кортикостероидами системного действия [25].

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

Комментарий: проводится перед началом, через три месяца от начала лечения и раз в полгода в процессе терапии кортикостероидами системного действия для выявления возможного развития осложнения в виде остеопороза.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой, получающим терапию кортикостероидами системного действия в виде монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами или противоопухолевыми препаратами (ритуксимабом, метотрексатом), и пациентам, клинические проявления поражения кожи которых предполагают паранеопластический характер, прицельная рентгенография органов грудной клетки для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластической пузырчатки [1, 18].

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

Комментарий: Прицельная рентгенография органов грудной клетки проводится для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластической пузырчатки.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой, получающим иммуносупрессивную терапию, и пациентам, клинические проявления поражения кожи которых предполагают паранеопластический характер, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластической пузырчатки.

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

Комментарий: Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) проводится для выявления осложнений проводимой иммуносупрессивной терапии и для диагностики паранеопластической пузырчатки [18, 66].

2.5 Иная диагностика

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями пузырчатки патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи или слизистой оболочки из очага поражения для установления диагноза пузырчатки [19, 20].

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

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].

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями пузырчатки патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов для установления диагноза пузырчатки [19, 21-23].

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

Комментарии: для проведения патологоанатомического исследования биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов с целью установления диагноза пузырчатки необходимо выполнить биопсию видимо здоровой кожи, полученного рядом с очагом поражения (предпочтительно в верхней части туловища и на расстоянии около 1 см от него).

Исследование позволяет выявить:

- 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 [19, 21, 22].

После взятия биопсийный материал должен быть обернут стерильным марлевым тампоном, обильно смоченным 0,9% раствором натрия хлорида, и в течение 2 часов доставлен в лабораторию для его замораживания и изготовления срезов на криостатном

микротоме. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата кожи пациента может проводиться как по прямой, так и по непрямой методике [23].

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

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

- **Рекомендуется** 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 -5).

3. Лечение

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

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуются** взрослым пациентам и пациентам детского возраста с пузырчаткой на первом этапе терапии лечения пузырчатки кортикостероиды системного действия перорально [26–30, 76, 77]: преднизолон или другие кортикостероиды системного действия взрослым и детям перорально в соответствии с преднизолоновым эквивалентом в дозе не менее 1 мг на кг массы тела больного.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Терапия преднизолоном перорально в дозе не менее 1 мг на кг массы тела больного или другими кортикостероидами системного действия в соответствии с преднизолоновым эквивалентом представляет собой первый этап лечения пациентов с пузырчаткой, который продолжается в течение 3 недель, реже – 4 и более недель [26–30, 69, 76, 77, 82].

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 кортикостероидов системного действия можно осуществлять в два этапа в 7.00–8.00 и 10.00–11.00, но обязательно после каждого приема пищи [26–30, 69, 76, 77, 82].

При упорном течении процесса возможна замена одного кортикостероида системного действия на другой. В реанимационных условиях при соответствующих показаниях пациентам с пузырчаткой, общее состояние которых расценивается как тяжелое, при отсутствии положительной динамики от проводимой стандартной терапии возможно проведение пульс-терапии лиофилизатом для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения метилпреднизолон (внутривенно 1 г/сутки в течение 4 дней (не используется для лечения новорожденных)) или в эквивалентной дозе дексаметазон внутривенно [11, 14, 82].

Кортикостероиды системного действия составляют основу терапии пациентов с пузырчаткой и назначаются перорально каждому пациенту с подтвержденным диагнозом. Противопоказанием для назначения преднизолона является детский возраст до 3 лет, однако они могут назначаться по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для их применения нет. Помимо кортикостероидов системного действия возможно назначение адъювантной терапии (азатиоприн, метотрексат и др.), позволяющей уменьшить их дозу либо преодолеть резистентность к кортикостероидам системного действия. При наличии показаний назначается симптоматическая терапия.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация эрозий) приступить ко второму этапу терапии, который заключается в постепенном медленном, в течение нескольких месяцев снижении дозы преднизолона до 20–30 мг в сутки [26–30, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- **Не рекомендуется** снижать дозу кортикостероидов системного действия при наличии активной инсоляции, острых инфекционных заболеваний и обострений хронических заболеваний, при планировании оперативных вмешательств [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при снижении дозы преднизолона до 20 мг в сутки, приступить к третьему этапу терапии больных кортикостероидами системного действия, который заключается в дальнейшем снижении дозы кортикостероидов системного действия (Таблица 2) [69, 77].

Таблица 2.

**Схема снижения дозы кортикостероидов системного действия (преднизолона),
начиная с 4 таблеток (20 мг) 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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: таким образом, в течение 8 недель отменяется $\frac{1}{4}$ 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 кортикостероидов системного действия удается отказаться.

- **Рекомендуется** пациентам детского возраста и взрослым пациентам с пузырчаткой, получающим терапию кортикостероидами системного действия, для повышения эффективности терапии и уменьшения курсовой дозы кортикостероидов системного действия при недостаточной эффективности лечения или развитии нежелательных явлений терапии: азатиоприн взрослым и детям с 3 лет 1,5–2 мг/кг/сут в 3–4 приема перорально [31–40, 78]..

Для детской популяции - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Для взрослой популяции - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Лечение азатиоприном следует проводить строго под контролем общего (клинического) анализа крови. Детям до 3-х лет назначение азатиоприна только по решению консилиума.

или:

- **Рекомендуется** метотрексат подкожно, внутримышечно или перорально взрослым и пациентам детского возраста с пузырчаткой 10–15–20 мг, при необходимости – до 25 мг, 1 раз в неделю. Длительность терапии определяется индивидуально [29, 30, 41–48, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

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

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой, получающим терапию метотрексатом, для предупреждения развития и уменьшения выраженности побочных эффектов метотрексата фолиевая кислота перорально 5 мг в сутки 1 раз в неделю через 1–3 сутки после перорального приема или парентерального введения метотрексата [85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказание – детский возраст до 3-х лет. Недостаточность фолиевой кислоты может усиливать токсическое действие метотрексата. Одновременное применение фолиевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопеция и повышение активности печеночных ферментов).

- **Рекомендуются** пациентам с пузырчаткой детского возраста и взрослым при недостаточной терапевтической эффективности кортикостероидов системного действия и наличии противопоказаний к применению метотрексата иммунодепрессанты: циклоспорин в начальной дозе 2,5–5 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема (утром и вечером). Если после 4 недель лечения циклоспорином в суточной дозе 2,5 мг/кг массы тела в сутки улучшения не отмечается, дозу можно увеличить до 5 мг/кг массы тела в сутки при отсутствии клинически значимых отклонений лабораторных показателей [44–49, 78, 82–84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Лечение циклоспорином следует проводить строго под контролем артериального давления и уровня креатинина в крови и моче. Замену одного препарата на

другой в случае недостаточной эффективности терапии следует проводить не ранее, чем через 3 недели.

- **Рекомендуется** пациентам с пузырчаткой для обработки пузырей и эрозий наносить на очаги поражения антисептики и дезинфицирующие средства [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** пациентам с пузырчаткой при наличии вторичной инфекции в очагах поражения кожи кортикостероиды в комбинации с антибиотиками в форме аэрозолей [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** пациентам с пузырчаткой при наличии эрозий в области слизистой оболочки полости рта антисептики и дезинфицирующие средства, противогрибковые препараты для местного применения [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** пациентам с пузырчаткой при распространенном поражении кожи с наличием множественных влажных эрозий антибактериальные препараты системного действия [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** пациентам с пузырчаткой, у которых отсутствует эффект от проводимой терапии кортикостероидами системного действия: плазмаферез 3 процедуры в неделю на протяжении 1–3 месяцев [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Плазмаферез не следует применять в рутинной практике. Он может рассматриваться в исключительных резистентных случаях в комбинации с кортикостероидами системного действия 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 С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: может применяться при резистентной пузырчатке, не поддающейся терапии кортикостероидами системного действия. В немногочисленных выборках описано улучшение состояния больных и стероид-сберегающий эффект [52, 53], или

- **Рекомендуются** пациентам с пузырчаткой ритуксимаб взрослым пациентам 1000 мг в виде внутривенной инфузии, затем через 2 недели проводят вторую внутривенную инфузию 1000 мг в комбинации с терапией глюкокортикостероидами с постепенным снижением дозы последних [11, 73, 79, 80].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: перед назначением препарата ритуксимаб всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и определение антител классов к ядерному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом перед применением препарата ритуксимаб; в отношении таких пациентов следует проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по реактивации вируса гепатита В в соответствии со стандартами.

Пациентам с пузырчаткой обыкновенной следует проводить премедикацию метилпреднизолоном в дозе 100 мг внутривенно за 30 минут до начала каждой инфузии для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций. Ритуксимаб вводят только внутривенно капельно, через отдельный катетер. Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/час; после первых 30 минут скорость можно увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час. Последующие инфузии препарата ритуксимаб можно начинать со скорости 100 мг/час и увеличивать скорость на 100 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час. Во время инфузии следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления первых признаков синдрома высвобождения цитокинов. Следует немедленно прекратить инфузию препарата пациентам, у которых развились симптомы тяжелых реакций, особенно тяжелой одышки, бронхоспазма или гипоксии. Последующие инфузии препарата ритуксимаб следует назначать не ранее чем через 16 недель после предыдущего введения препарата.

Поддерживающую терапию препаратом ритуксимаб в дозе 500 мг внутривенно следует проводить на 12 и 18 месяц терапии, затем каждые 6 месяцев, основываясь на оценке

клинической ситуации. В случае рецидива пациенты могут получить 1000 мг препарата ритуксимаб внутривенно.

В случае развития рецидива у пациента с пузырчаткой, получающего терапию ритуксимабом, лечащему врачу следует рассмотреть возможность возобновления терапии кортикостероидами системного действия или увеличения их дозы на основании оценки клинической ситуации. Противопоказанием для назначения ритуксимаба при пузырчатке является детский возраст до 18 лет. Тем не менее, описан случай назначения ритуксимаба в комбинации с кортикостероидами системного действия 16-летнему пациенту с тяжелой пузырчаткой, в результате чего через 1,5 месяца был достигнут полный регресс высыпаний, а через 8 месяцев были отменены кортикостероиды системного действия [81].

3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

3.3 Иное лечение

- Рекомендуется пациентам с пузырчаткой диетическое питание – частые и дробные приемы пищи [14,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при поражении полости рта в рацион больного включают супы-пюре, а также слизистые каши с целью недопущения полного отказа от пищи. В рационе исключаются острые блюда. 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.

4. Реабилитация

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.

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

Профилактика не применяется.

Для предупреждения обострений заболевания доза кортикостероидов системного действия снижается очень медленно до поддерживающей строго под контролем врача-дерматовенеролога. В летнее время и периоды эпидемий вирусных инфекций; перед проведением хирургических вмешательств; зубного протезирования, снижать дозу кортикостероидов системного действия нецелесообразно или возможно проведение инъекций бетаметазона (противопоказан детям до 3 лет) в дозе 1 мл в/м за 5 дней до планируемого хирургического вмешательства, перед операцией и через неделю после нее [77].

После выписки из стационара такие больные должны постоянно (пожизненно) находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога и смежных специалистов для предотвращения рецидивов, контроля за побочными эффектами гормональной терапии и купирования осложнений [62, 63]. Диспансерному контролю подлежат все больные, страдающие пузырчаткой. Кратность посещения врача-дерматовенеролога должна зависеть от степени тяжести пузырчатки и суточной дозы кортикостероидов системного действия.

На этапе снижения суточной дозы кортикостероидов системного действия наблюдение врачом-дерматовенерологом раз в 10-14 дней, с целью контроля темпов снижения и оценки состояния пациента. При дальнейшем замедленном темпе снижения суточной дозы кортикостероидов системного действия (суточная доза преднизолонa 20 мг) кратность наблюдения составляет раз в 3 месяца [71,72]. При достижении поддерживающей дозы пациентам необходимо посещать врача-дерматовенеролога 2 раза в год.

В рамках диспансеризации пациентам с пузырчаткой необходимо проводить клиническое обследование и контроль лабораторных показателей как минимум 2 раза в год, при необходимости чаще, в виде:

- ✓ Коагулограммы,
- ✓ общего (клинического) анализа крови,
- ✓ анализа крови биохимического,
- ✓ анализа крови на значения циркулирующих антител к Dsg методом ИФА.

Ежегодно - контроль уровня электролитов (уровень натрия, калия, хлоридов в крови) наблюдение у участкового врача-терапевта и, при необходимости, дообследование в виде эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, а также консультации смежных специалистов (врач-эндокринолог, врач-оториноларинголог, врач-стоматолог, врач-гинеколог и др.) с целенаправленным дообследованием щитовидной и паращитовидных желез, УЗИ органов малого таза и

маммографией (у женщин), предстательной железы (у мужчин), анализ крови на онкомаркеры.

В течение первого года приема ГК- проведение рентгенографии позвоночника через 6 мес. и далее – 1 раз в 1–2 года.

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в круглосуточный стационар:

- 1) высыпания, соответствующие клинической картине аутоиммунной пузырчатки;
- 2) обострение (рецидив)пузырчатки.

Показания к выписке пациента из круглосуточного стационара:

- 1) стабилизация процесса;
- 2) эпителизация 70% эрозий.
- 3) суточная доза ГКС в преднизолоновом эквиваленте 30-20 мг в сутки.

7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

На исход заболевания влияет соблюдение приема препаратов, исключение факторов риска. Необходимо предотвращать присоединение вторичной инфекции в очагах поражения, особенно при распространенном поражении кожи с наличием множественных влажных эрозий. Тяжесть заболевания зависит от клинической формы: самый тяжелый вариант течения - истинная пузырчатка. **Исходный уровень** определяется как день, когда врач начинает терапию. **Контроль активности заболевания** — это время от исходного уровня до момента прекращения образования новых очагов и начала заживления уже существующих. Это знаменует начало фазы **консолидации**. **Конец фазы консолидации** определяется как время, к которому в течение как минимум двух недель не появляются новые очаги поражения, а примерно 80% существующих очагов заживают. Врачи начинают постепенно снижать дозу кортикостероидов. **Полная ремиссия** на фоне терапии определяется как отсутствие новых или существующих поражений в течение как минимум 2 месяцев при получении пациентом минимальной терапии. **Минимальная терапия** определяется как ≤ 10 мг/сут преднизолона (или эквивалента). **Полная ремиссия без терапии** определяется как отсутствие новых и/или существующих поражений в течение как минимум 2 месяцев, при этом пациент не получает никакой системной терапии в течение как минимум 2 месяцев. **Рецидив/обострение** — это появление ≥ 3 новых очагов в месяц, которые не заживают спонтанно в течение 1 недели, или за счет расширения существующих очагов у пациента, достигшего контроля над активностью заболевания.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества применяются в целях оценки своевременности оказания медицинской помощи, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата.

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (с обязательным определением уровня тромбоцитов в крови) 5 С	5	С
2.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы	5	С
3.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	5	С
4.	Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи или слизистой оболочки из очага поражения и/или патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов	5	С
5.	Выполнено цитологическое исследование на акантолитические клетки со дна эрозий слизистых оболочек и/или кожи	4	С
6.	Проведена терапия кортикостероидами системного действия и/или ритуксимабом	4/2	С/В

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 Dermatol Venereol Leprol. - 2017. - Vol. 83. - № 4. - P. 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. - p. 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). - p. 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). - p.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). - p.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). - p. 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. - p.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). - p.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. «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. 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. 3 rd 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. - p.477- 481;
17. Wiczorek M. Paraneoplastic pemphigus: a short review / Wiczorek M., Czernik A. // Clin Cosmet Investig Dermatol. - 2016. - №9. - p.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. // J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2015. - Vol.29. - №3. - p.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. - 2020. - Vol.82. - №3. - p.575-585.e1 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):185-186. - 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 // J. Invest Dermatol. - 1994. - Vol.102. - №2. - p.155-159».
24. «Lakos Jukic I. Sensitivity of indirect immunofluorescence test in the diagnosis of pemphigus / Lakos Jukic I., Marinovic B. // Acta Dermatovenereol Croat. - 2004. - 12(3). - 162-165»
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. - p.926-937».
27. « Werth V.P. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids // Arch Dermatol. - 1996. - 132. - p.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. - Vol.34. - №6. - p.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. - p.63-77»
32. «van Dijk T.J. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine / van Dijk T.J., van Velde J.L. // Dermatologica. - 1973. - Vol.147. - №3. - p.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. - p.527-533».
34. « Krakowski A. Pemphigus vulgaris / Krakowski A., Covo J., Rozanski Z. // Arch Dermatol. - 1969. - 100. - p.117»
35. «Burton J.L. Azathioprine in pemphigus vulgaris / Burton J.L., Greaves M.W., Marks J. et al. // Br Med J. - 1970. - 3. - p.84-86»
36. « Bystry J.C. The adjuvant therapy of pemphigus. An update / Bystry J.C., Steinman N.M. // Arch Dermatol. - 1996. - 132. - p.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. - p.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. - p.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. - p.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. - p.622-628».
41. «Lever W.F. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate / Lever W.F., Goldberg H.S. // Arch Dermatol. - 1969. - 100. - p.70-78».
42. «Jablonska S. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus / Jablonska S., Chorzelski T., Blaszczyk M. // Br J Dermatol. - 1970. - 83. - p.315-323».
43. «Ryan J.G. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases // Arch Dermatol. - 1971. - 104. - p. 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. - p.491-497»
45. «Smith T.J. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris / Smith T.J., Bystryń J.C. // Arch Dermatol. -1999. - 135. - p.1275-1276»
46. «Gurcan H.M. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid / Gurcan H.M., Ahmed A.R. // Br J Dermatol. - 2009. - 161(4). - p.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). - p.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). - p. 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. - p.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. - p. 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., Bystryń 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. H. et al. // J Am Acad Dermatol. - 2009. - 60. - p.595-603».
56. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Пузырчатка» 2024 Г

Состав рабочей группы

Председатель:

Козак Ирина Ивановна – врач-дерматовенеролог государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер».

Члены:

Митител Егор Вячеславович – врач-дерматовенеролог государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер».

Перчун Ангела Михайловна – врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер», заместитель главного врача по медицинской части.

Аврам - Визитиу Людмила Николаевна – врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер».

Кристенко Ярослав Александрович -врач-ординатор по профилю «дерматовенерология».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провел главный внештатный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Приднестровский Молдавской Республики, эксперт по клиническому направлению (специальности) «Дерматовенерология» **Наталья Тиграновна Барановская** - главный врач государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер», врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории.

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

Настоящие клинические рекомендации носят рекомендательный характер для организаторов здравоохранения и практикующих специалистов соответствующего клинического направления:

1. Врачи-дерматовенерологи;
2. Врачи-аллергологи-иммунологи;
3. Врачи-стоматологи;
4. Ординаторы по специальностям «Дерматовенерология» и «Аллергология и иммунология» и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Виды и объёмы медицинской помощи населению Приднестровской Молдавской Республики, в соответствии с данными клиническими рекомендациями, могут быть обеспечены за счет средств и в пределах лимитов финансирования, предусмотренных законом о республиканском бюджете на соответствующий финансовый год, а также других поступлений, не запрещенных действующим законодательством Приднестровской Молдавской Республики. Объём диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента определяет лечащий врач в соответствии с требованиями к объёму исследований при определенных заболеваниях, состояниях с учетом возможности лечебно-профилактических организаций по предоставлению определенных видов исследований и лечения.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже один раз в пять лет, 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 утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Сведения о показаниях к применению и противопоказаниях, способах применения и доз лекарственных препаратов, схемы по применению лекарственного препарата изложены в разделе 3 «Лечение» настоящих клинических рекомендаций.

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

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1);

2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 9 февраля 2026 года № 27 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 26-5);

3. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 3 июня 2008 года № 481-3-IV «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», (САЗ 08-22);

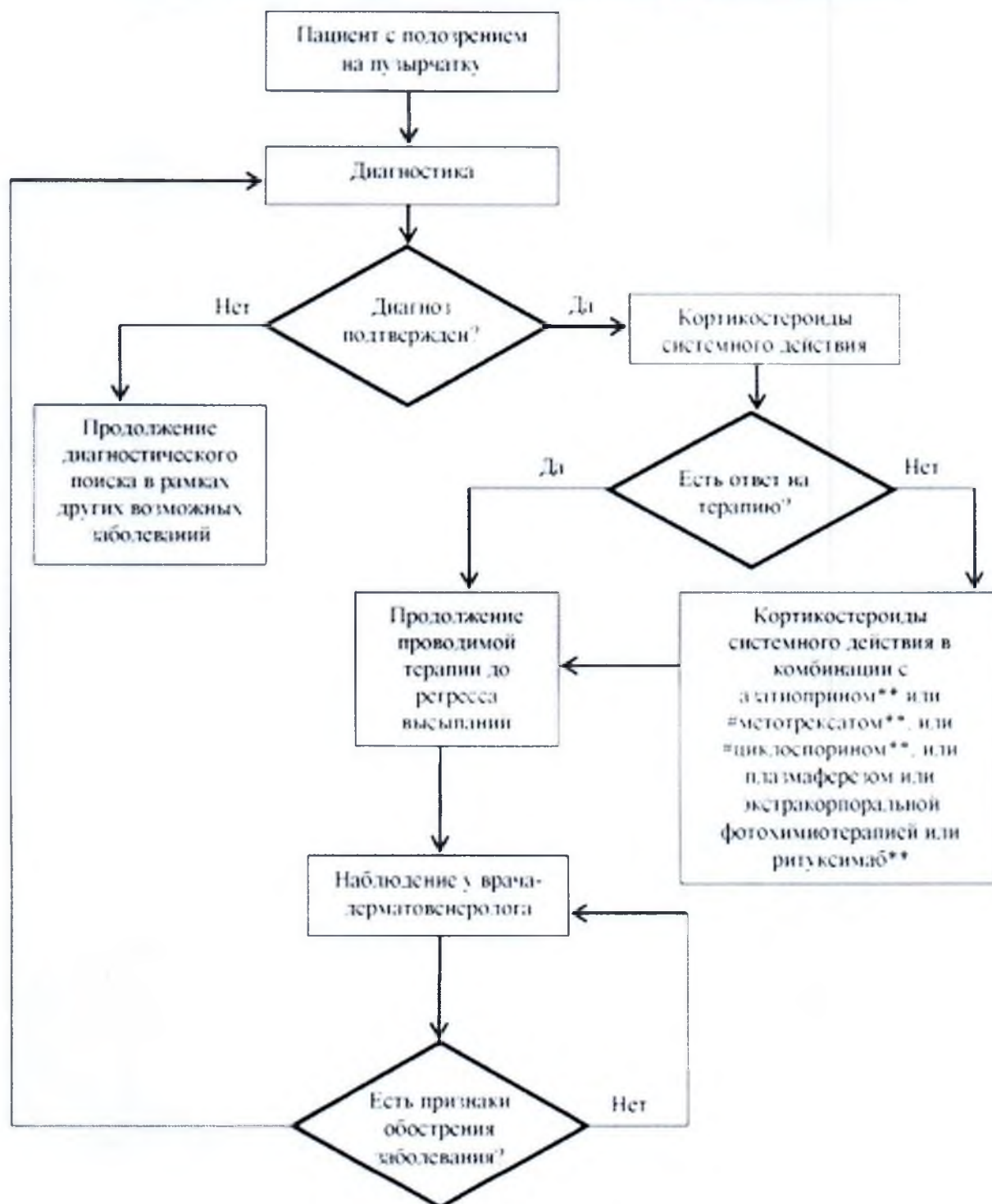
4. Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 13 июня 2003 года № 405 «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путём». Приложение № 1 «Положение о кожно-венерологическом диспансере»

5. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года № 894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022 года) (САЗ 22-46).

6. Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 06 мая 2021 года № 363 «Об утверждении Порядка разработки и применения клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи» (Регистрационный № 10285 от 03 июня 2021 года)

Алгоритмы действий врача

Алгоритм действий врача при ведении пациентов с пузырчаткой



Информация для пациента

Пузырчатка - редкое, тяжелое аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках (чаще во рту). Иммунная система атакует клетки кожи, вызывая их отслолку.

Основные симптомы заболевания

- Вялые, легко рвущиеся пузыри, оставляющие болезненные эрозии.
- Поражение слизистой рта (затрудненное жевание/глотание), носа, глаз, половых органов.
- Общее недомогание, слабость, возможен неприятный запах изо рта.
- Требуется наблюдения у дерматолога и длительного лечения кортикостероидами, иногда пожизненного.
- При приеме кортикостероидов системного действия необходим регулярный контроль артериального давления, показателей анализов крови (по назначению лечащего врача).
- Необходимо избегать переохлаждений и травматизации с целью профилактики присоединения вторичной инфекции.
- Дозу кортикостероидов системного действия следует снижать до поддерживающей дозы очень медленно, строго под контролем врача-дерматовенеролога.
- В летнее время и периоды эпидемий вирусных инфекций, перед проведением хирургических вмешательств, зубного протезирования снижать дозу кортикостероидов системного действия не следует.
- 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.
- Во избежание развития побочных эффектов следует избегать самостоятельного бесконтрольного применения тонических и системных глюкокортикостероидных препаратов. Самолечение недопустимо, так как без адекватной терапии заболевание опасно для жизни.

Шкалы оценки, опросники и так далее, приведённые в тексте клинических рекомендаций

Таблица 3.

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 4.

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 5.

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

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

**Персональный состав экспертной группы по проведению экспертизы
проектов клинических рекомендаций по вопросам оказания
медицинской помощи**

- а) Председатель экспертной группы: Дяченко Анжела Григорьевна - начальник Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;
- б) заместители председателя экспертной группы:
 - 1) Окушко Ростислав Владимирович - кандидат медицинских наук, доцент, директор государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж имени Л.А. Тарасевича», главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;
 - 2) Малиев Вячеслав Владимирович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный врач государственного учреждения «Региональная станция скорой медицинской помощи г. Бендеры»;
- в) члены экспертной группы:
 - 1) Кравцова Алина Геннадьевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии Медицинского института имени Н.В. Склифосовского государственного образовательного учреждения «Приднестровского государственного университета имени Т.Г. Шевченко»;
 - 2) Гарбузняк Анастасия Андреевна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, кандидат биологических наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с циклом инфекционных заболеваний медицинского факультета государственного образовательного учреждения «Приднестровской государственный университет имени Т.Г. Шевченко», врач-инфекционист;
 - 3) Лягу Александра Александровна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, врач-эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;
 - 4) Коваленко Татьяна Николаевна — главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, врач-невролог (кабинета электромиографии) государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;
 - 5) Монул Светлана Георгиевна — главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, врач-хирург государственного учреждения «Республиканская клиническая больница».

