

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С  
ПУЗЫРЧАТКОЙ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
Академик РАН  
А.А. Баранов**

**2015 г.**

## **Оглавление**

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА .....	6
ДИАГНОСТИКА .....	8
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА .....	9
ЛЕЧЕНИЕ.....	11
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	14
ПРОФИЛАКТИКА .....	15
ПРОГНОЗ .....	15
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	15

## ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПУЗЫРЧАТКОЙ

Данные клинические рекомендации разработаны профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, актуализированы, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Елишев Р.В.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### МЕТОДОЛОГИЯ

#### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

#### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1.  
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

#### Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;

- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Сила	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
<b>C</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

**Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

## **ПУЗЫРЧАТКА**

Пузырчатка охватывает группу аутоиммунных, опасных для жизни буллезных заболеваний, характеризующихся вялыми пузырями и эрозиями слизистых оболочек и кожи [1-3]. Опасность болезни обусловлена ее прогрессирующим течением, которое сопровождается усиленными катаболическими процессами с потерей организмом жидкости и белка, а также присоединением вторичной бактериальной и вирусной инфекции, которые могут привести к сепсису и/или порокам сердца.

## **КОД ПО МКБ-10**

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

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

L10.8 Другие виды пузырчатки

L10.9 Пузырчатка неуточненная

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

В педиатрической практике о встречаемости заболевания статистических данных нет. Среди взрослого населения встречаются приблизительно 2 новых случая заболевания на 1 миллион жителей в год по данным европейских дерматологов. Известно лишь, что самый высокий показатель частоты регистрируемых случаев пузырчатки в педиатрии зарегистрирован в Индии.

По некоторым данным заболеваемость пузырчаткой в педиатрической практике составляет между 0,1 и 0,5 на 100 000 населения [4]. Статистических данных о заболеваемости детей акантолитической пузырчаткой в РФ нет.

## **ЭТИОПАТОГЕНЕЗ**

Заболевание возникает в результате формирования аутоантител класса IgG, вызывающих разрушение белков десмоглеина-3, десмоглеина-1, что в последующем приводит к нарушению связей между эпидермальными кератиноцитами [5]. В связи с этим возникает супрабазальный акантолиз - отделение клеток друг от друга. Предполагается также, что аутоантитела при пузырчатке непосредственно вмешиваются в деятельность молекул и отдельных энзимов (транслоптаминаз), которые ответственны за межклеточную адгезию, что также приводит к акантолизу.

Помимо генетической предрасположенности в формировании пузырчатки, существует множество других триггеров, провоцирующих иммунный ответ. В некоторых

случаях дебют заболевания в педиатрической практике провоцируется приемом лекарственных препаратов, содержащих тиоловые группы, физическими факторами (ожоги, ионизирующее излучение), инфекционными агентами (вирус герпеса 1, 2, 8 типа), употреблением определенных продуктов, контактом с разными химическими веществами и материалами (пестицидами), эмоциональным стрессом. Возможно развитие заболевания на фоне других аутоиммунных состояний [6-8]. Однако, зачастую определить провоцирующий фактор не представляется возможным.

Список продуктов, содержащих танины, провоцирующие пузырчатку, включает в себя: лук-порей, чеснок, манго, гуарану, орех, черный грецкий орех, малину, вишню, клюкву, ежевику, розмарин, ванилин, кофе, семена какао, корень имбиря, женьшеня и чеснока, чай, матэ, специи (кориандр, тмин, черный перец) [9].

К препаратам, содержащим тиоловую группу, относится пеницилламин, который в настоящее время используется редко, и препараты, которые применяются чаще (некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, например, каптоприл). Также, по некоторым данным, наблюдались случаи возникновения пузырчатки на фоне приема антибиотиков (цефалоспорины, этамбутол, ансамицины), пиразоловых лекарственных препаратов, иммуномодуляторов (интерлейкин 2, интерферон  $\beta$ 2а), системных ретиноидов, препаратов с сульфгидрильной группой [10-13].

Триггерная пузырчатка сохраняется даже после отмены провоцирующего фактора [14].

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

Существуют различные клинические формы пузырчатки в детском возрасте:

- вульгарная (обыкновенная) пузырчатка;
- листовидная пузырчатка: включает в себя эритематозную пузырчатку, бразильскую пузырчатку, тунисскую пузырчатку;
- вегетирующая пузырчатка: тип Нойманн и тип Аллопо;
- параопухолевая пузырчатка (PNP) / паранеопластический аутоиммунный синдром (PAMS);
- пузырчатка IgA.

Выделение различных клинических форм пузырчатки условно, так как клиническая картина одной формы может напоминать картину другой, кроме того возможен переход одной формы в другую.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

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

**Вульгарная пузырчатка** – наиболее частая форма заболевания, характеризующаяся образованием вялых пузырей, с тонкой покрывкой, с серозным содержимым, возникающих на визуально неизменной коже и/или слизистых оболочках. Пузыри хрупкие и быстро вскрываются, оставляя эрозии, которые постепенно заживают.

У детей так же, как и у взрослых, обычно первые высыпания начинают появляться на слизистых оболочках полости рта, губ. Субъективно вызывают болезненность и

препятствуют приему пищи, разговору, проглатыванию слюны. Реже встречается поражение слизистых глаза, носа, глотки, пищевода и ректальные повреждения.

Вовлечение кожного покрова может появиться через несколько недель или спустя месяцы после первого возникновения симптомов на слизистых оболочках. Пузыри с прозрачным содержимым на неэритематозном фоне сохраняются непродолжительное время (от нескольких часов до суток), вскрываясь, образуют постпузырные эрозии. Характер высыпаний может быть как очаговый, так и множественный. Излюбленная локализация: себорейные зоны (волосистая часть головы, лицо, грудь, межлопаточная область), интертригенозные - подмышечные впадины, конечности. 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. При отсутствии лечения почти всегда наблюдается ухудшение общего состояния, присоединение вторичной инфекции, развитие интоксикации и, в конечном итоге, фатальный исход. При пузырчатке всегда наблюдается положительный симптом Никольского – клиническое проявление акантолиза, который при вульгарной пузырчатке может быть положительным как в очаге поражения, так и вблизи от него, а также на визуально здоровой коже вдали от очага поражения.

**Листовидная пузырчатка** (включает редкую эритематозную пузырчатку) характеризуется волнообразным течением с образованием вялых пузырей, преимущественно в себорейных зонах, повторно появляющихся на одних и тех же местах, при вскрытии которых обнажаются розово-красные эрозии с последующим образованием плотных пластинчатых корок, иногда довольно массивных за счет постоянного ссыхания отделяющегося экссудата. Нет вовлечения слизистых оболочек. Симптом Никольского положительный как в очагах поражения, так и на визуально здоровой коже. К данной форме также относится пузырчатка, характерная для определённых регионов (бразильская пузырчатка, тунисская пузырчатка) [15].

**Вегетирующая пузырчатка** подразделяется на 2 типа: тип Аллопо и тип Нойманна. При типе Аллопо первичные очаги могут представлять собой скорее пустулы, чем пузыри и чаще локализуются на сгибах. Данный тип может протекать доброкачественно, в виде ограниченных очагов поражения при удовлетворительном состоянии больного. При типе Нойманна поражается периорифициальная область в виде вегетаций, которые могут растрескиваться и выделять серозную жидкость. Очаги поражения носят гипертрофичный и веррукозный характер. Пузыри чаще появляются на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий (рта, носа, гениталий) На дне эрозий формируются мягкие, сочные, зловонные вегетации, покрытые серозным и/или гнойным налетом с наличием пустул по периферии. Симптом Никольского положительный только вблизи очагов. Тип Нойманна в терминальной стадии напоминает вульгарную пузырчатку.

**Параопухолева́я пузырчатка (PNP) / паранеопластический аутоиммунный синдром (PAMS)** сочетается с неблагоприятными заболеваниями, такими как: неходжкинская лимфома, хроническая лимфоцитарная лейкемия, тимома или болезнь Кэстлмена. Данное сочетание болезней встречается более чем в 65% случаев. Кроме того, признаки PNP/PAMS могут предшествовать данным патологиям. Сама же пузырчатка проявляется поражением слизистой оболочки: первоначально возникает ограниченный

хейлит и/или стоматит, возможно образование длительно сохраняющихся болезненных эрозий, которые приводят к серьезной дисфагии. Нередко наблюдается конъюнктивит и кератит. Рубцующиеся процессы приводят к нарушению глотания и даже к гастроэзофагальному рефлюксу. Кожная полиморфная сыпь проявляется признаками, напоминающими реакцию "отторжение трансплантата". При данной форме характерно поражение ладоней. Самыми сложными и опасными характерными проявлениями могут стать поражения лёгких (альвеолит, облитерирующий бронхиолит, легочный фиброз), часто приводящие к смертельному исходу.

#### **Пузырчатка IgA:**

- тип 1 – пустулёзный субкорнеальный; элементы образуются под роговым слоем и локализованы на конечностях;
- тип 2 - пустулёзный интрадермальный; проявляется внутриэпидермально расположенными элементами, локализованными на туловище.

### **ДИАГНОСТИКА**

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих исследований:

- клинический осмотр больного;
- определение симптома Никольского;
- проба Тцанка - цитологический анализ на наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий (наличие акантолитических клеток является не патогномичным, но очень важным диагностическим признаком); в начале заболевания, особенно при себорейной пузырчатке, акантолитические клетки могут отсутствовать;
- гистологическое исследование отражает обширное надбазальное расщепление с образованием одной или нескольких внутриэпителиальных полостей. Забор биоптата проводится с помощью панча диаметром не менее 4 мм. Для точного проведения исследования берётся свежий пузырёк (не более 24 ч. с момента возникновения), либо 1/3 периферической части пузыря и 2/3 расположенной вблизи поражённая кожа;
- метод прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) осуществляется путём забора биоптата вблизи поражённой кожи (до 1 см). При вульгарной и листовидной пузырчатке в эпидермисе выявляются иммуноглобулины класса G. При параопухоловой пузырчатке в дермально-эпидермальной зоне наблюдается содержание иммуноглобулинов класса G и/или C3 компонента комплемента. В случае, если выявляются только иммуноглобулины класса A, диагноз пузырчатка IgA не вызывает сомнений;
- иммуноферментный анализ (ИФА) используется как индекс корреляции активности и тяжести течения акантолитической пузырчатки. Так, десмоглеин 3 и десмоглеин 1 выявляются при вульгарной и параопухоловой пузырчатке и отражают активность патологического процесса. Десмоглеин 1 может быть выявлен при листовидной пузырчатке. Энвоплакин и периплакин используется как дополнительный тест при параопухоловой пузырчатке, чувствительный в 85-90% случаев. В случае клинически атипичной акантолитической пузырчатки, больше похожей по течению на вульгарную и листовидную форму, с помощью иммуноферментного анализа выявляют десмоколин-3.
- определение антинуклеарных антител (десмоглеин 1 и десмоглеин 3);



- иммунопреципитация или иммуноблоттинг. Выявление аутоантител иммуноглобулинов G и A к энвоплакину и периплакину используют для подтверждения диагноза параопухолевого пузырьчатка. Возможно выявление иммуноглобулина G к десмоплакину 1 и 2, а также периплакину при других формах пузырьчатка [16].

Для уточнения активности болезни, выявления осложнений, а также нежелательных явлений ранее проводимой терапии и проведения коррекции лечения как основной, так и сопутствующих патологий, необходимо проведение следующих исследований:

- общего клинического анализа крови (с обязательным определением уровня тромбоцитов);
- биохимического анализа крови (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция);
- исключения гепатитов В, С, а также и ВИЧ;
- общего клинического анализа мочи;
- рентгенографии органов грудной клетки;
- остеоденситометрии;
- определения уровня иммуноглобулинов;
- определения фермента S-метилтрансферазы (ТРМТ) в случае назначения иммуносупрессантов [17];

При поражении слизистых оболочек рекомендуются консультации оториноларинголога, окулиста, гинеколога, уролога (при наличии соответствующих показаний). По показаниям проводят консультации: терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, психиатра, хирурга, травматолога, фтизиатра.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику акантолитической пузырьчатки у детей проводят с герпетическим гингивостоматитом, афтозным стоматитом, многоморфной экссудативной эритемой, токсическим эпидермальным некролизом, буллезным импетиго, буллезным пемфигоидом, герпетиформным дерматитом Дюринга, себорейным дерматитом, вульгарным и пустулезным псориазом и др.

К общим отличительным признакам группы пузырьчатки относятся:

- вялые, легко скрывающиеся пузыри;
- редко наблюдаются геморрагии;
- места бывших высыпаний не склонны к образованию рубцовой атрофии;
- часто поражается слизистая оболочка (реже при листовидной форме);
- хороший ответ на системные глюкокортикостероиды;

Таблица 3.  
Дифференциальная диагностика клинических форм истинной акантолитической пузырьчатки

Признаки	Вульгарная пузырьчатка	Вегетирующая пузырьчатка	Листовидная пузырьчатка	Параопухолевая пузырьчатка	Пузырчатка IgA
Клинические проявления	Поражаются преимущественно слизистые	Тип Аллопо: Поражение кожи в виде появления пустул и пузырей,	Поражаются преимущественно себорейные зоны в виде образования	Поражаются изначально слизистые оболочки: хейлит	Поражается кожа конечностей и туловища,

	оболочки, чаще полости рта, вызывающие затруднение приёму пищи. Кожа вовлекается спустя недели или месяцы. Вялые, нестойкие пузыри на видимо неизменно й коже и слизистых, с прозрачным содержимым, быстро преобразовываются в постпузырные эрозии. Чаще локализуются в себорейных зонах и механически травмируемых областях. Возможно повреждение ногтей.	чаще локализуются на сгибах. Протекает, как правило, доброкачественно, в виде ограниченных очагов поражения при удовлетворительном общем состоянии больного. Тип Нойманна: поражается периорифициальная область в виде вегетаций, с выделением серозной жидкости. Наблюдается гипертрофичный и веррукозный характер высыпаний. Пузыри возникают вокруг естественных отверстий. На дне эрозий формируются мягкие, сочные, зловонные вегетации, покрытые серозным и/или гнойным налетом с наличием пустул по периферии.	вялых пузырей, при вскрытии которых обнажаются розово-красные эрозии с последующим образованием плотных пластинчатых корок, иногда довольно массивных за счет постоянного ссыхания отделяющегося экссудата. Носят рецидивирующий характер. Нет вовлечения слизистых оболочек.	и/или стоматит, возможно образование длительно сохраняющихся болезненных эрозий, которые приводят к серьезной дисфагии. Поражение кожи характеризуется полиморфизмом, тяжелейшим отторжением эпидермиса, в процесс вовлекаются ладони.	характеризуется первичным образованием пустул на эритематозном фоне
Симптом Никольского	+	+	+++		
Цитологическое исследование	Акантолитические клетки	Акантолитические клетки, эозинофилы	Акантолитические клетки обнаруживают не всегда		
Гистологическая диагностика	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием щелевидных полостей, высланных акантолитическими клетками.	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием щелевидных полостей, высланных акантолитическими клетками, псевдоэпителиоматозная гиперплазия, многочисленные эозинофилы.	Интраэпидермальный, субкорнеальный акантолиз, приводящий к образованию щелевидных полостей под роговым слоем на уровне зернистого слоя. Слабый воспалительный инфильтрат в дерме.	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием щелевидных полостей, дискератотические кератиноциты, вакуолярные изменения эпидермиса и эпидермальный экзоцитоз клеток воспаления.	
Прямая РИФ	Отложение IgG и/или C3 компонента комплемента на уровне межклеточных пространств	Отложение IgG и/или C3 компонента комплемента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя	Отложение IgG и/или C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах		Отложение IgA.

	х связей клеток шиповатого слоя эпидермиса.	эпидермиса.	непосредственно под эпидермисом.		
ИФА	Обнаружение десмоглеина 1 и 3.		Обнаружение десмоглеина-1.	Обнаружение десмоглеина-1, периплакина, десмоколина.	Обнаружение десмоколина

## ЛЕЧЕНИЕ

### Цели лечения:

- прекращение появления новых элементов сыпи;
- регресс буллёзной сыпи, эпителизация эрозий;
- предотвращение ухудшения общего состояния больного;
- профилактика рецидивов заболевания;
- Улучшить качество жизни пациентов;
- Минимализировать побочные эффекты от иммуносупрессивной терапии и кортикостероидов.

Основу терапии истинной акантолитической пузырчатки составляют системные глюкокортикостероидные (ГКС) препараты, которые назначают каждому больному с подтвержденным диагнозом. Препараты назначаются по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для их применения нет. Высокие дозы назначаются на длительное время или в виде пульс-терапии [18].

В тактике лечения акантолитической пузырчатки у детей системные ГКС могут быть назначены в комплексе с адъювантной терапией, включающей в себя иммуносупрессивные препараты. Это позволяет избежать применения высоких доз ГКС, что особенно важно при их длительном применении (более 4-х месяцев).

Наружная терапия является дополнением к системной и направлена на предотвращение местной инфекции. При наличии показаний назначается симптоматическая терапия.

### Схемы лечения

#### Системная терапия первой линии

##### *Глюкокортикостероидные препараты (А)*

Наиболее часто применяют преднизолон, другие глюкокортикостероидные препараты (ГКС) назначают в соответствии с преднизолоновым эквивалентом.

Первоначально проводится терапия в дозировке системных ГКС из расчёта 0,5-1,5 мг/кг в сутки в течение 2 недель, в случае отсутствия эффекта дозу увеличивают до 2 мг/кг. Суточную дозу препарата распределяют таким образом, чтобы 2/3 приходилось на прием в 7-8 часов, а 1/3 - в 11–12 часов. Для лечения листовидной пузырчатки требуется меньшая дозировка, чем для вульгарной пузырчатки.

Дальнейшая терапия характеризуется снижением дозы до 20 мг/сут (соответствует средним дозам системных ГКС при истинной акантолитической пузырчатке). Необходимо соблюдать правило при снижении дозировки: не более чем на 25 % каждые 2 недели [15].

Не рекомендуется снижать дозу при наличии активной инсоляции, острых инфекционных заболеваний и обострений хронических заболеваний.

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. В редких случаях от применения ГКС удается отказаться.

При терапии кортикостероидами необходимо добавить в лечение ингибиторы протонной помпы, витамин Д и препараты кальция [20]. Также кортикостероиды с самого начала терапии необходимо комбинировать с иммуносупрессантами в связи с повышенным риском побочных эффектов при лечении более 4 месяцев. Данная комбинация позволяет достичь более высокий терапевтический эффект и снизить дозозависимость к ГКС. Существуют данные, что иммуносупрессивные адьюванты обладают стероидсберегающим действием и могут привести к ремиссии без стероидов [21-26].

#### *Цитостатические адьюванты*

Применяют для повышения эффективности терапии ГКС и уменьшения их курсовой дозы.

#### *Адьюванты первого ряда:*

– Азатиоприн (В) применяют в дозе 1-3 мг/кг/сутки. На первом этапе используют дозировку 50 мг/сутки. До начала терапии и во время неё исследуется активность фермента S-метилтрансферазы (ТРМТ), что помогает установить более точную необходимую дозу. Чем выше активность ТРМТ, тем более высокую дозу азатиоприна возможно использовать, и наоборот. Правильный подбор дозы уменьшает риск появления идиосинкразических реакций [27, 28].

– Микофенолата мофетил или микофеноловая кислота<sup>1</sup> (В). Терапию начинают с дозировки 500 мг, увеличивая по 500 мг в неделю до 2 г/сутки для снижения риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В процессе лечения необходим контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи не реже 1–2 раз в неделю.

#### *Адьюванты второй линии:*

– Ритуксимаб (С) применяется по схеме 2 раза в месяц в/в в дозе 1 г/2 нед или 1 раз в неделю в дозе 375мг/м<sup>2</sup> [29-32];

– Внутривенное введение иммуноглобулина (В) в дозе 2 г/кг/месяц. Необходимо учитывать риск возникновения асептического менингита в качестве побочного эффекта. Дефицит IgA – абсолютное противопоказание лечению иммуноглобулином [33];

– Иммуносорбция или иммуноферез (С). Проводят 2 цикла по 4 дня подряд с промежутком в 4 недели [29,34,35];

---

<sup>1</sup> Использование в терапии препаратов, не разрешенных к применению у детей согласно Инструкции, только с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей / законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- Циклофосфамид (С) используется в дозировке 500 мг в/в или перорально 2 мг/кг/сут [36,37];
- Метотрексат (С) применяется по 10-20 мг/нед [38];
- Дапсон<sup>2</sup> (С) используют редко, дозировка составляет 100 мг/сут или до 1,5 мг/кг/сут [39].

### **Вспомогательная терапия**

На поверхность пузырей, эрозий наносят сильнодействующие кортикостероиды (клобетазола пропионата) или ингибиторы кальциневрина (В). При локализации эрозий на слизистой оболочке полости рта предпочтительно использование триамцинолона ацетонида в форме геля, однако, в настоящее время препарат в данной форме на территории Российской Федерации не зарегистрирован [40].

При наличии обширных эрозий показано наложение атравматичных перевязочных материалов.

В случае субъективных жалоб на болезненность могут быть использованы анальгетики.

Поверхность пузырей и эрозий обрабатывают раствором анилиновых красителей, при наличии вторичной инфекции – комбинированными аэрозолями, содержащими ГКС и антибактериальные препараты. На эрозии в области слизистой оболочки полости рта наносят антисептические растворы для полосканий.

Рекомендуется использование ванн, содержащих антисептики, такие как хлоргексидин.

Также назначают препараты калия, кальция, витамины (С, В<sub>2</sub>, пантотеновую и фолиевую кислоту). При развитии вторичных инфекций применяют системные антибактериальные препараты.

### **Диета**

Рекомендуются частые и дробные приемы пищи. Если поражена полость рта, в рацион больного включают супы-пюре, а также слизистые каши, с целью недопущения полного отказа от пищи. Диета должна предусматривать ограничение поваренной соли, углеводов, при этом содержать высококачественные белки и витамины [7].

### **Применяемая терапия требует контроля возникновения нежелательных явлений**

- Кортикостероиды: сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, психические расстройства, миопатии, остеопороз, васкулярный некроз костей, глаукома, катаракта;
- Кортикостероиды и иммунодепрессанты: респираторные инфекции, гепатит;
- Дапсон и метотрексат: заболевания дыхательных путей, анемия, гепатит;
- Иммунодепрессанты: гематологические нарушения (лейкопения).

### **При длительной терапии ГКС необходимо проводить следующие мероприятия**

<sup>2</sup> Использование в терапии препаратов, не разрешенных к применению у детей согласно Инструкции, только с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей / законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- Диагностика и профилактика остеопороза;
- Применение с самого начала терапии витамина Д и препаратов кальция;
- Профилактика грибковых осложнений;
- Профилактика тромбозов;
- Осмотр офтальмологом
- Психологическая помощь при необходимости;
- Симптоматическое физиотерапевтическое лечение.

## **Вакцинация**

Адьювантные иммунодепрессанты и ритуксимаб являются противопоказанием к применению живых вакцин [15]. Пациенты, получающие перорально кортикостероиды или иммуносупрессанты могут быть вакцинированы против гриппа, столбняка и пневмококка. При этом уровень защиты при иммуносупрессивной терапии индивидуален.

## **Оценка эффективности терапии и критерии для определения течения болезни [42]:**

- Конец фазы консолидации: 80% поражения регрессировало, в течение 2 недель не возникают новые элементы сыпи. При наступлении данной фазы дозу кортикостероидов снижают.
- Полная ремиссия на фоне терапии: полный регресс поражений на фоне приёма минимальных доз кортикостероидов.
- Полная ремиссия без системной терапии: полный регресс поражений на фоне отсутствия системной терапии более 2 месяцев.
- Рецидив: появление новых 3х и более очагов в месяц, которые не заживают самостоятельно в течение недели.
- Минимальная терапия: не более 10 мг/сутки преднизолона и/или минимальная адьювантная иммуносупрессивная терапия в течение 2 месяцев и более.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

Терапия пузырчатки должна осуществляться с момента возникновения первичных элементов, даже если она носит ограниченный характер. Препаратами первого ряда являются системные ГКС. Благодаря своевременному началу терапии течение заболевания лучше поддается контролю и снижается риск прогрессирования заболевания. При достижении контроля над заболеванием необходимо постепенное снижение дозы преднизолона до минимально возможного уровня.

Диагностика болезни, подбор терапевтической стратегии и мероприятия контроля осуществляют в условиях стационара, желательно – круглосуточного. Средняя продолжительность этапа диагностики или лечения может составить в среднем 21 день. При стабилизации кожного патологического процесса пациенту необходимо регулярное наблюдение дерматологом в амбулаторно-поликлинических условиях для оценки динамики заболевания, а также коррекции терапии (частота консультаций определяется состоянием больного). Консультации специалистов проводятся по показаниям.

## ПРОФИЛАКТИКА

На сегодняшний день методы профилактики пузырчатки не разработаны.

## ПРОГНОЗ

До появления системных кортикостероидов, прогноз пузырчатки у взрослого населения был смертельным в 60% случаев. При появлении данной терапии показатель смертности снизился до 6,2 %. В детской практике подобных исследований никогда не проводилось.

Согласно исследованию, в котором участвовали 1206 взрослых пациентов, страдающих пузырчаткой, ремиссия заболевания без постоянного лечения составила лишь 9,3 %.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011; 29: 432–436.
2. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 844–856; quiz 857.
3. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 927–947.
4. Michael H, Cassian S. Pathogenesis, Clinical Manifestations and Diagnosis of Pemphigus. Available from: URL: [http:// www.uptodate.com/store](http://www.uptodate.com/store). Accessed July 7, 2013.
5. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67: 869–877.
6. M Amagai, T Hashimoto, N Shimizu, and T Nishikawa Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest*. 1994 Jul; 94(1): 59–67.
7. Vincenzo Ruocco, Eleonora Ruocco, Ada Lo Schiavo, Giampiero Brunetti, Luigi Pio Guerrera, Ronni Wolf. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, Volume 31, Issue 4, Pages 374-381.
8. Vincenzo Ruocco MD, Sarah Brenner MD and Eleonora Ruocco MD. Pemphigus and diet: does a link exist? *Int J Dermatol*. 2001 Mar;40(3):161-3.
9. Okezie B.O., Kosikowski F.V. Cassava as a food. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1982; 17: 259—275.
10. Brenner S., Bialy-Golan A., Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 3: 393—397.
11. Brenner S., Wolf R., Ruocco V. Drug-induced pemphigus, I: a survey. *Clin Dermatol* 1993; 11: 41—44.
12. Enjolras D., Sedel D., Leibowitch M. Pemphigus induits. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 25—37.
13. Woldegiogis S., Swerlick R.A. Pemphigus in the southeastern United States. *South Med J* 2001; 94: 694—698
14. Fujita H., Iguchi M., Watanabe R., Asahina A. Pemphigus foliaceus induced by bucillamine. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 1: 98—99.

20. M. Hertl, H. Jedlickova, S. Karpati, B. Marinovic, S. Uzun, S. Yayli, D. Mimouni, L. Borradori, C. Feliciani, D. Ioannides, P. Joly, C. Kowalewski, G. Zambruno, D. Zillikens, M.F. Jonkman. 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) JEADV 2015, 29, 405–414
21. Poot AM, Diercks GF, Kramer D et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1016–1024.
22. Thompson AJ, Newman WG, Elliott RA, Roberts SA, Tricker K, Payne K. The cost-effectiveness of a pharmacogenetic test: a trial-based evaluation of TPMT genotyping for azathioprine. *Value Health* 2014; 17: 22–33.
23. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006; 142: 570–576.
24. Toth GG, Westerlaken BO, Eilders M, Laseur M, Jonkman MF, Uges DR. Dexamethasone pharmacokinetics after high-dose oral therapy for pemphigus. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1108–1109.
25. Guslandi M. Steroid ulcers: any news? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 39–40.
26. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 903–908.
27. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(10): 1285–1292.
28. Beissert S, Werfel T, Frieling U et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447–1454.
29. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041–2048.
30. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 855–860.
31. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622–628.
32. Badalamenti SA, Kerdel FA. Azathioprine. In: Wolverson SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. London: Elsevier, 2007: 183–195.
33. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011; 165: 711–734.
34. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoabsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012; 166: 154–160.
35. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772–1779.



36. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545–552.
37. Hertl M, Zillikens D, Borradori L et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 366–373.
38. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595–603.
39. Zillikens D, Derfler K, Eming R et al. Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 881–887.
40. Behzad M, M€obs C, Kneisel A et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2012; 166: 844–852.
41. Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasonecyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol* 1995; 34: 875–882.
42. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 148–150.
43. Baum S, Greenberger S, Samuelov L et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 83–87.
44. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoidsparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 25–32.
45. Iraji F, Asilian A, Siadat AH. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 684–686.
46. Cohen SN, Lim RP, Paul CJ, Abdullah A. Equal efficacy of topical tacrolimus and clobetasone butyrate in pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1379.
47. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1043–1046.