

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПУЗЫРЧАТКОЙ**

Москва - 2013

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Пузырчатка»:

1. Миченко Анна Валентиновна - старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук.
2. Чикин Вадим Викторович – и.о. заведующего отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук.
3. Минеева Алина Аркадьевна – младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

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).

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.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	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	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+
C	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++
D	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:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании 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.

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L10.**

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Развитие истинной акантолитической пузырчатки наблюдается у генетически предрасположенных пациентов. Наиболее значимой является ассоциация с определенными аллелями генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [1]. В разных странах обнаруживается корреляция с различными аллелями генов, кодирующих HLA [2-7]. У людей с генетической предрасположенностью заболевание развивается под действием различных факторов (прием лекарственных препаратов, содержащих тиоловые группы; инсоляция; инфекционные агенты; стресс; употребление определенных пищевых продуктов; физические факторы и др.) [8], однако зачастую определить провоцирующий фактор не представляется возможным. В процессе заболевания инициируется распознавание антигенпрезентирующими клетками собственных молекул, входящих в состав десмосом, отмена толерантности Т- и В-клеток к собственным аутоантигенам и начинается синтез аутоантител [9]. Аутоиммунные процессы приводят к разрушению связи между клетками эпидермиса (акантолизу) за счет образования IgG-аутоантител к так называемым «пемфигусным» антигенам (важнейшими из которых являются десмоглеин 1 и 3) и связывания их с гликопротеидами клеточных мембран. Сформировавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем вызывают разрушение десмосом и появление внутриэпидермальных пузырей.

Средний показатель заболеваемости истинной акантолитической пузырчаткой в странах Европы и Северной Америки составляет в среднем 0,1 до 0,2 на 100 000 населения в год [10].

В России в 2011 году распространенность пузырчатки составляет 9,0 на 100 000 населения, заболеваемость – 4,9 на 100 000 населения [11].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают следующие клинические формы пузырчатки:

- вульгарная (обыкновенная) пузырчатка;
- себорейная (эритематозная) пузырчатка;
- листовидная пузырчатка;
- вегетирующая пузырчатка.

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 в отсутствии лечения к нарушению общего состояния пациентов, а в некоторых случаях - к летальному исходу.

Вульгарная пузырчатка – наиболее частая форма заболевания, характеризующаяся наличием пузырей различных размеров с тонкой вялой крышкой, с серозным содержимым, возникающих на видимо неизменной коже и/или слизистых оболочках полости рта, носа, глотки, гениталий.

Первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ. Больных беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерный признак – гиперсаливация и специфический запах изо рта.

Через 3–12 месяцев процесс приобретает более распространенный характер с поражением кожного покрова. Пузыри сохраняются непродолжительное время (от нескольких часов до суток). На слизистых оболочках их появление иногда остается незамеченным, поскольку крышки пузырей – тонкие, 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 смертельным исходом. Одним из наиболее характерных признаков акантолитической пузырчатки является симптом Никольского – клиническое проявление акантолиза, который при вульгарной пузырчатке может быть положительным как в очаге поражения, так и вблизи от него, а также на видимо здоровой коже вдали от очага поражения.

Себорейная или эритематозная пузырчатка (синдром Сенира-Ашера), в отличие от вульгарной пузырчатки, при которой чаще вначале поражаются слизистые оболочки, начинается на себорейных участках кожи (лице, спине, груди, волосистой части головы).

В начале заболевания на коже появляются эритематозные очаги поражения с четкими границами, на поверхности которых имеются корочки различной толщины желтоватого или буровато-коричневого цвета. Пузыри обычно небольших размеров, быстро ссыхаются в корки, при отторжении которых обнажается влажная эрозированная поверхность. Пузыри имеют очень тонкую, дряблую крышку, сохраняющуюся непродолжительное время, поэтому часто они остаются незамеченными больными и врачами. Симптом Никольского положительный преимущественно в очагах поражения. 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),

при генерализации патологического процесса болезнь приобретает симптоматику вульгарной пузырчатки.

Листовидная пузырчатка 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. Симптом Никольского положительный как в очагах поражения, так и на видимо здоровой коже.

Вегетирующая пузырчатка долгие годы может протекать доброкачественно, в виде ограниченных очагов поражения при удовлетворительном состоянии больного. Пузыри чаще появляются на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий (рта, носа, гениталий) и в области кожных складок (подмышечных, паховых, заушных, под молочными железами). 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. В терминальной стадии кожный процесс напоминает вульгарную пузырчатку.

ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих исследований:

- клинический осмотр больного;
- определение симптома Никольского;
- цитологический анализ на наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий (наличие акантолитических клеток является не патогномоничным, но очень важным диагностическим признаком; в начале заболевания, особенно при себорейной пузырчатке, акантолитические клетки могут отсутствовать);
- гистологическое исследование (позволяет обнаружить внутриэпидермальное расположение щелей и/или пузырей);
- метод прямой иммунофлюоресценции (позволяет выявить иммуноглобулины класса G в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса);
- определение антинуклеарных антител (для дифференциальной диагностики эритематозной пузырчатки).

Для определения состояния больного, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии и назначения сопутствующей терапии необходимо проведение следующих исследований:

- клинический анализ крови (с обязательным определением уровня тромбоцитов);
- биохимический анализ крови (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция);
- клинический анализ мочи;
- определение плотности костной ткани в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению остеопороза [12];
- рентгенография органов грудной клетки.

При поражении слизистых оболочек рекомендуются консультации оториноларинголога, окулиста, гинеколога, уролога (при наличии соответствующих показаний). При возникновении побочных эффектов от лечения могут потребоваться консультации: терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, психиатра, хирурга, травматолога, фтизиатра.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с буллезным пемфигоидом, герпетиформным дерматитом Дюринга, хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли, рубцующим пемфигоидом, дискоидной красной волчанкой, себорейным дерматитом, синдромом Лайелла, многоморфной экссудативной эритемой, хронической вегетирующей пиодермией и др.

Буллезный пемфигоид Левера отличается от пузырчатки наличием напряженных пузырей с плотной крышкой, довольно быстро эпителизирующихся эрозий (при отсутствии вторичной инфекции), отсутствием симптома Никольского, подэпидермальным расположением пузырей, отсутствием акантолитических клеток и расположением иммуноглобулинов класса G вдоль базальной мембраны эпидермиса.

Герпетиформный дерматит Дюринга характеризуется полиморфной зудящей сыпью, плотными, напряженными сгруппированными пузырями на отечном гиперемизированном основании, быстрой эпителизацией эрозий, отсутствием симптома Никольского и акантолитических клеток в мазке-отпечатке со дна эрозий, подэпидермальным расположением пузырей, отложением иммуноглобулинов А в области сосочков дермы, высоким содержанием эозинофилов в пузырной жидкости и/или периферической крови.

При *хронической доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли* отличительными признаками являются семейный характер поражения, доброкачественное течение, ухудшение кожного процесса в летнее время года, локализация очагов поражения в излюбленных местах (боковая поверхность шеи, подмышечные, паховые складки, область пупка), наличие мацерации кожи с образованием извилистых трещин по типу

мозговых извилин, патогномоничных для этого заболевания. Симптом Никольского положителен не всегда и только в очагах поражения. Акантолитические клетки обнаруживают, но без признаков дегенерации, отложение иммуноглобулинов нехарактерно. Заболевание протекает с периодами ремиссии и обострения, преимущественно в летнее время года. Высыпания часто регрессируют при назначении только наружной терапии (без применения лекарственных средств системного действия).

Рубцующий пемфигоид отличается от пузырчатки отсутствием акантолитических клеток, отрицательным симптомом Никольского, развитием рубцовых изменений на слизистой оболочке рта, на коже и конъюнктиве, подэпидермальным расположением пузырей, а также отсутствием при иммуноморфологическом исследовании IgG в межклеточной субстанции эпидермиса.

Дискоидную красную волчанку отличает характерная триада симптомов в виде эритемы, гиперкератоза и атрофии. Акантолитические клетки и внутриэпидермальные пузыри не выявляют. Симптом Никольского – отрицательный.

Себорейный дерматит, несмотря на сходство с себорейной пузырчаткой, достаточно легко отличить от нее в связи с отсутствием симптомов акантолиза, поражения слизистых оболочек, гистологических и иммунофлюоресцентных признаков, характерных для пузырчатки.

Синдром Лайелла (некролиз эпидермальный токсический) – острое заболевание, сопровождающееся лихорадкой, полиморфизмом высыпаний, крайне тяжелым общим состоянием и обычно связанное с приемом лекарственных средств. Заболевание характеризуется отслойкой эпидермиса с образованием обширных болезненных эрозий. Симптом Никольского – резко положительный. Возможно поражение слизистых оболочек.

При *многоформной экссудативной эритеме* наряду с пятнами и папулами могут возникать пузырьки, пузыри, волдыри. На слизистых оболочках образуются пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий. По периферии пятен и/или отечных папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Высыпания склонны к слиянию, образуя гирлянды, дуги. Высыпания появляются в течение 10–15 дней и могут сопровождаться ухудшением общего состояния: недомоганием, головной болью, повышением температуры. Затем в течение 2–3 недель они постепенно регрессируют, не оставляя рубцов; на их месте может наблюдаться пигментация.

Хроническая вегетирующая пиодермия помимо признаков, напоминающих вегетирующую пузырчатку, имеет симптомы глубокой пиодермии: эрозии, язвы, глубокие фолликулиты. Симптом Никольского – отрицательный, а параклинические признаки пузырчатки отсутствуют.

Дифференциальная диагностика клинических форм истинной акантолитической пузырчатки

Признаки	Вульгарная пузырчатка	Себорейная пузырчатка	Листовидная пузырчатка	Вегетирующая пузырчатка
Клинические проявления	Поражаются преимущественно слизистые оболочки, чаще полости рта; кожа головы, туловища. Вялые, нестойкие пузыри на видимо неизменной коже и слизистых, длительно существующие эрозии под корками, гиперпигментированные пятна коричневого цвета на местах эпителизовавшихся эрозий.	Поражаются в основном кожа лица, волосистой части головы, груди, спины, может поражаться слизистая оболочка полости рта. Высыпания располагаются на эритематозном фоне, высыпания покрыты чешуйками и пластинчатыми корками, при снятии которых обнажаются поверхностные влажные эрозии.	Поражение кожи чаще носит генерализованный характер. Слизистые не поражаются. Поверхностные пузыри располагаются на эритематозном фоне, склонны к периферическому росту, Отдельные пузыри покрыты слоистыми чешуйко-корками, при снятии которых обнажаются эрозии.	Поражаются слизистые оболочки, чаще полости рта, крупные складки кожи, места перехода кожи в слизистые оболочки. Вялые, нестойкие пузыри на видимо неизменной коже и слизистых, длительно существующие эрозии с белесоватой (мацерированной) вегетирующей поверхностью, сливающиеся между собой. По периферии очагов-отсевы в виде пустул.
Симптом Никольского	+	++	+++	+
Цитологическое исследование	Акантолитические клетки	Акантолитические клетки обнаруживают редко	Акантолитические клетки обнаруживают не всегда	Акантолитические клетки, эозинофилы
Гистологическая диагностика	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием щелевидных полостей, выстланных акантолитическими клетками.	Интраэпидермальный, субкорнеальный акантолиз, воспалительная инфильтрация сосочкового слоя дермы.	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, выстланных акантолитическими клетками, псевдоэпителиоматозная гиперплазия, многочисленные эозинофилы.
Прямая РИФ	Отложение IgG и C3 компонента комплемента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса.	Отложение IgG и C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах и непосредственно под эпидермисом.	Отложение IgG и C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах и непосредственно под эпидермисом.	Отложение IgG и C3 компонента комплемента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- стабилизация патологического процесса;
- подавление воспалительной реакции;
- прекращение появления новых высыпаний;
- эпителизация эрозий;
- достижение и поддержание ремиссии;
- повышение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Основу терапии истинной акантолитической пузырчатки составляют системные глюкокортикостероидные препараты, которые назначают каждому больному с подтвержденным диагнозом. Они назначаются по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для их применения нет.

Помимо глюкокортикостероидных препаратов возможно назначение адъювантной терапии, позволяющей уменьшить дозу глюкокортикостероидов либо преодолеть резистентность к глюкокортикостероидам, которая может включать препараты с иммуносупрессивным действием. При наличии показаний назначается симптоматическая терапия.

Схемы лечения

Системная терапия

1. Глюкокортикостероидные препараты (А) [13-17, 42]

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

На первом этапе проводится терапия максимальными дозами системных ГКС (80-100 мг в сутки) в течение 3 недель, реже – 4 и более недель. При тяжелом состоянии больного назначают и более высокие дозы ГКС – до 200 мг в сутки и выше. Суточную дозу препарата распределяют таким образом, чтобы 2/3 приходилось на утренние часы, а 1/3 - после полудня (в 12–13 часов). Пероральный прием высоких доз ГКС можно частично заменить его парентеральным введением или введением пролонгированных форм препарата (не чаще 1 раза в 7–10 дней).

Второй этап терапии разделен на 7 ступеней снижения дозы с 65 до 20 мг в сутки и соответствует средним дозам системных глюкокортикостероидных препаратов при истинной акантолитической пузырчатке. Продолжительность этапа составляет 9 недель.

Первоначальное снижение дозы ГКС возможно на 1/4–1/3 от максимальной дозы после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация

эрозий). Не рекомендуют снижать дозу при наличии активной инсоляции, острых инфекционных заболеваний и обострений хронических заболеваний.

Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидных препаратов (преднизолона), начиная 4 таб. по дням недели.

	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

На третьем этапе доза системных ГКС снижается, начиная с 20 мг в сутки.

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 снижения дозы системных глюкокортикостероидов 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 удастся снизить ниже 40–50 мг в сутки.

Длительность лечения определяют индивидуально, как правило, терапия проводится пожизненно, и лишь в редких случаях от применения ГКС удается отказаться.

2. Цитостатические препараты

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

- метотрексат (С) 20 мг (при хорошей переносимости до 25–30 мг) 1 раз в неделю внутримышечно. Длительность терапии определяется индивидуально [16-25].

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

3. Иммунодепрессанты

Применяют при недостаточной терапевтической эффективности ГКС и наличии противопоказаний к применению цитостатиков:

- циклоспорин (С) 5 мг на кг массы тела в сутки перорально в 2 приема до получения клинического эффекта, затем дозу препарата снижают до минимальной поддерживающей.

Несколько небольших серий случаев указывают на стероид-сберегающий эффект [37-39], но в двух РКИ влияние циклоспорина на развитие ремиссии, летальные исходы, контроль заболевания, развитие рецидива, кумулятивную дозу ГКС доказано не было [40,41]. Поэтому циклоспорин не может быть рекомендован в качестве адъювантной терапии при пемфигусе.

или

- азатиоприн (В). Применяется в комбинации с ГКС для уменьшения дозы стероидов; возможно проведение монотерапии при легкой степени тяжести заболевания [26-34].

или

- микофенолата мофетил (В). Применяется при резистентности или при наличии противопоказаний к применению азатиоприна [35,36].

Наружная терапия

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

Также назначают анаболические гормоны, препараты калия, кальция, витамины (С, рутин, В₂, пантотеновую и фолиевую кислоту). При развитии вторичных инфекций применяют антибиотики.

Диета

Рекомендуются частые и дробные приемы пищи [42]. Если поражена полость рта, то нужно включить в рацион больного супы-пюре, а также слизистые каши, с целью не допущения полного отказа от пищи. Диета должна предусматривать ограничение поваренной соли, углеводов и при этом содержать высококачественные белки и витамины.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

1. Внутривенные инфузии иммуноглобулинов (В) [43-44].
2. Плазмаферез (С) [45-47]. Не рекомендуется для применения в рутинной практике; может использоваться в тяжелых резистентных случаях в комбинации с ГКС и иммуносупрессантами.
3. Экстракорпоральная фотохимиотерапия (В) [48, 49].
4. Наружный препарат эпидермального фактора роста (В) [50].

Список литературы

1. Wucherpfennig K.W., Yu B., Bhol K. et al. 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. *Proc Natl Acad Sci USA Immunology* 1995 December; 92: 11935–11939.
2. Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999 Jul;113(1):107–10.
3. Birol A, Anadolu RY, Tutkak H et al. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus. *Int J Dermatol* 2002 Feb;41(2):79–83.
4. Tunca M, Musabak U, Sagkan RI et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population. *J Dermatol* 2010 Mar;37(3):246–50.
5. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol* 2011 Jul;38(7):711–6.
6. Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M. et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *BJD* 2009; 161: 522–527
7. Lee E, Lendas KA, Chow S. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol* 2005 Dec;66(12):1213–22.
8. Давиденко Е. Б., Махнева Н. В. Триггерные факторы и аутоиммунная пузырчатка. *Клиническая дерматология и венерология* 2012; 6: 16-23
9. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. ИПК «Коста» 2012, 144 стр.
10. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd Ed. Springer Wien New York, 2011. p. 593.
11. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дермато-венерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2010-2011 годы [Статистические материалы]. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинской науки» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М: 2012.
12. 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.
13. Harman K.E., Albert S., Black M.M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2003; 149: 926–937.
14. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435–9.
15. Цурова З.С., Свирищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии* 1997; №5; 5-7.
16. Chryssomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos GC et al. Steroid pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995; 34: 438–42.
17. Цурова З.С., Свирищевская Е.В., Вискова Н.Ю. и др. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки. *Вестник дерматол и венерол* 1997; 5; 4-7.
18. Lever WF, Goldberg HS. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. *Arch Dermatol* 1969; 100: 70–8.

19. Jablonska S, Chorzelski T, Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 1970; 83: 315–23.
20. Ryan JG. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971; 104: 14–20.
21. Lever WF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. *Arch Dermatol* 1972; 106: 491–7.
22. Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1275–6.
23. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):723-31.
24. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2012 Jan-Feb;22(1):83-7.
25. Tran KD, Wolverson JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol*. 2013 Oct;169(4):916-21.
26. Wolff K, Schreiner E. Immunosuppressive Therapie bei Pemphigus vulgaris. *Arch Klin Exp Dermatol* 1969; 235: 63–77.
27. van Dijk TJA, van Velde JL. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine. *Dermatologica* 1973; 147: 179–85.
28. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 527–33.
29. Krakowski A, Covo J, Rozanski Z. Pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1969; 100: 117.
30. Burton JL, Greaves MW, Marks J, Dawber RPR. Azathioprine in pemphigus vulgaris. *Br Med J* 1970; 3: 84–6.
31. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203–12.
32. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 645–52.
33. Wolf R, Landau M, Tur E, Brenner S. Early treatment of pemphigus does not improve the prognosis. A review of 53 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 4: 131–6.
34. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 645–52.
35. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006;142:1447-54.
36. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2007;57:622-8.
37. Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D et al. The efficacy of combined treatment with prednisolone and cyclosporin in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 752–7
38. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F et al. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1262–6.
39. Alijotas J, Pedragosa R, Bosch J, Vilardell M. Prolonged remission after cyclosporin therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 701–3.
40. 11. Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A, Panagiotidou D, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994;33:803-7.
41. 12. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:868-72.
42. Теплюк Н.П., Теплюк Д.А., Шарафетдинов Х.Х. Современные подходы к комплексной терапии истинной акантолитической пузырчатки. *Клин дерматол венерол* 2011; 4: 37-41.

43. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999; 140: 865–74.
44. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679–90.
45. Jing L, Shan Z, Yongchu H, Xixue C, Xuejun Z. Successful treatment of a paraneoplastic pemphigus in a teenager using plasmapheresis, corticosteroids and tumour resection. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Oct;36(7):752-4.
46. Sagi L, Baum S, Gendelman V, Trau H, Barzilai A. The role of therapeutic plasma exchange in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jan;25(1):82-6.
47. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659–63.
48. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Рос журн кож и вен бол* 2008; 4: 71-76.
49. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999; 198: 140–4.
50. Tabrizi MN, Chams-Davatchi C, Esmaeeli N, Noormohammadpoor P, Safar F, Etemadzadeh H, et al. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:79-84