



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Пузырчатка у детей

МКБ 10: **L10**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация.....	7
1.1 Определение.....	7
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология.....	8
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	8
1.5 Примеры диагнозов.....	8
1.6 Классификация.....	8
1.7 Клиническая картина	9
2. Диагностика.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Лабораторная диагностика	12
2.4 Инструментальная диагностика	14
2.4 Иная диагностика	14
2.5 Дифференциальная диагностика	15
3. Лечение.....	15
3.1 Консервативное лечение.....	15
3.2 Хирургическое лечение	19
4. Реабилитация.....	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	19
5.1. Профилактика.....	19
5.2. Ведение пациентов с пузырьчаткой.....	19
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	20
6.1 Вакцинация.....	20
6.2 Исходы и прогноз.....	20
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	20
Список литературы	21
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	26
Приложение А3. Связанные документы	30
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента	31

Приложение В. Информация для пациентов	32
Приложение Г1. Алгоритм диагностики пузырчатки.....	33
Приложение Г2. Дифференциальная диагностика клинических форм истинной акантолитической пузырчатки	34
Приложение Г3. Расшифровка примечаний.....	36

Ключевые слова

- Акантолиз
- Десмоглеин-1
- Десмоглеин-3
- Пузыри
- Симптом Никольского
- Акантолитические клетки
- Поражение слизистой оболочки
- Отложение IgG
- Отложение C3 компонента комплемента

Список сокращений

PNP - параопухолевая пузырчатка

PAMS - пранеопластический аутоиммунный синдром

ГКС - глюкокортикостероидные препараты

ИФА - иммуноферментный анализ

ПИФ - метод прямой иммунофлюоресценции

Термины и определения

Не применены.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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.

1.2 Этиология и патогенез

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 [4]. 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 (трансглутаминаз), 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 [5-7]. 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) [8].

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 приёма антибиотиков (цефалоспорины, этамбутол, ансамицины), пирозоловых лекарственных

препаратов, иммуномодуляторов (интерлейкин 2, интерферон β 2a), системных ретиноидов, препаратов с сульфгидрильной группой [9-12].

Триггерная пузырчатка сохраняется даже после отмены провоцирующего фактора [13].

1.3 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.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Пузырчатка (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 Примеры диагнозов

- *Пузырчатка обыкновенная*
- *Пузырчатка вегетирующая*
- *Пузырчатка листовидная*
- *Пузырчатка эритематозная*

1.6 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);

- пузырьчатка IgA.

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

1.7 Клиническая картина

Вульгарная пузырьчатка – 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 пузырьчатке 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 пузырьчатке всегда наблюдается положительный симптом Никольского – клиническое проявление акантолиза, который при вульгарной пузырьчатке может быть положительным как в очаге поражения, так и вблизи от него, а также на визуально здоровой коже вдали от очага поражения.

Листовидная пузырьчатка (включает редкую эритематозную пузырьчатку) 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.

2. Диагностика

Одним из критериев постановки диагноза является выявление при физикальном обследовании, характерных для пузырчатки высыпаний на кожном покрове. В связи с крайне

низким уровнем заболеваемости пузырчаткой в детском возрасте необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими буллёзными дерматозами.

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на наличие:
 - образования вялых пузырей на визуально неизменной коже и/или слизистых оболочках;
 - локализацию первых высыпаний на слизистой оболочке полости рта;
 - преимущественную локализацию высыпаний;
 - болезненность в области высыпаний;
 - образование эрозий и корок на месте прежних пузырей;
 - ухудшение общего состояния, наличие присоединения вторичной инфекции, проявление интоксикации;
 - наличие положительного симптома Никольского;
 - сочетание с неходжкинской лимфомой, хронической лимфоцитарной лейкемией, тимомой или болезнью Кэстлмена;
 - положительный ответ на терапию системными ГКС.

Комментарии: *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.*

2.2 Физикальное обследование

- При проведении физикального обследования рекомендовано оценить наличие общих отличительных признаков группы пузырчатки:
 - вялые, легко скрываемые 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.
- При проведении клинического осмотра рекомендовано проводить измерение роста и массы тела, температуры тела, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления, оценку состояния кожного покрова и слизистых

оболочек; определение и оценка симптома Никольского; оценка акта глотания пищи, а также речевой функции; выявление гепатоспленомегалии, лимфаденопатии.

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано проводить пробу Тцанка - цитологический анализ на наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий [16].

(Уровень убедительности рекомендаций - 1; уровень достоверности доказательств - С)

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

- При клинической картине вульгарной, параопухоловой и листовидной пузырчатки рекомендовано определение антинуклеарных антител (десмоглеин 1 и десмоглеин 3) [17].

(Уровень убедительности рекомендаций - 2; уровень достоверности доказательств - А)

Комментарии: десмоглеин 3 и десмоглеин 1 при вульгарной и параопухоловой пузырчатке отражают активность патологического процесса. Десмоглеин 1 может быть выявлен при листовидной пузырчатке.

- Иммунопреципитация или иммуноблоттинг рекомендуется проводить пациентам с клинической картиной параопухоловой пузырчатки (PNP) или паранеопластического аутоиммунного синдрома (PAMS) [16].

(Уровень убедительности рекомендаций -2; уровень достоверности доказательств - А)

Комментарии: Рекомендовано определять аутоантитела иммуноглобулинов G и A к энвоплакину и периплакину для подтверждения диагноза параопухоловой пузырчатки. Возможно выявление иммуноглобулина G к десмоплакину 1 и 2, а также периплакину при других формах пузырчатки. 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.

- Иммуноферментный анализ (ИФА) рекомендовано использовать как индекс корреляции активности и тяжести течения акантолитической пузырчатки. [19,20]

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

Комментарии: *Для определения аутоантител класса G к десмоглеинам 1-го и 3-го типов методом ИФА используются иммуносорбенты с иммобилизованными на них рекомбинантными десмоглеинами 1-го и 3-го типов человека. Содержание аутоантител к десмоглеинам статистически значимо коррелирует со степенью тяжести заболевания и может использоваться в качестве прогностического метода, а также для мониторинга активности заболевания. При листовидной пузырчатке титр антител обычно ниже, чем при вульгарной пузырчатке.*

- Для уточнения активности болезни, выявления осложнений, а также нежелательных явлений ранее проводимой терапии и проведения коррекции лечения как основной, так и сопутствующих патологий, рекомендовано проводить следующие исследования: общий клинический анализ крови (с обязательным определением уровня тромбоцитов); биохимический анализ крови (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция); общий клинический анализ мочи, исключение гепатитов В, С, а также ВИЧ;.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

- Рекомендовано определять уровень иммуноглобулинов у всех пациентов при назначении терапии внутривенным иммуноглобулином [33].

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - А)

- Рекомендовано определение фермента S-метилтрансферазы (TRMT) в случае назначения иммуносупрессантов [21]

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - А)

- Всем пациентам с пузырчаткой рекомендовано проведение прямой иммунофлюоресценции (ПИФ).

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

Комментарии: осуществляется путём забора биоптата вблизи поражённой кожи (до 1 см). При вульгарной и листовидной пузырчатке в эпидермисе выявляются иммуноглобулины класса G. При парапухолевой 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.

2.4 Инструментальная диагностика

- Пациентам для верификации диагноза рекомендовано проведение гистологического исследования, которое, при пузырчатке, отражает обширное надбазальное расщепление с образованием одной или нескольких внутриэпителиальных полостей.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - C)

Комментарии: 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.

- Для определения состояния пациента, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - C)

- Для определения состояния больного, выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии с применением системных ГКС, рекомендовано проведение остеоденситометрии.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - C)

2.4 Иная диагностика

- При поражении слизистых оболочек рекомендовано проводить консультации оториноларинголога, окулиста, гинеколога, уролога (при наличии соответствующих показаний).

- По показаниям рекомендовано проводить консультации: терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, психиатра, хирурга, травматолога, фтизиатра.

Дифференциальная диагностика клинических форм истинной акантолитической пузырьчатки представлена в Приложении Г2.

2.5 Дифференциальная диагностика

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

3. Лечение

Цели терапии:

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

3.1 Консервативное лечение

- Системные глюкокортикостероидные (ГКС) препараты рекомендовано назначать каждому пациенту с подтвержденным диагнозом. [22,23]

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - А)

Комментарии: *ГКС назначаются по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для их применения нет. Высокие дозы назначаются на длительное время или в виде пульс-терапии [24].*

- Рекомендовано применение преднизолона^{ж,вк}, другие глюкокортикостероидные препараты (ГКС) рекомендовано назначать в соответствии с преднизолоновым эквивалентом.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - А)

Комментарии: 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 [25].

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.

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

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

- При терапии кортикостероидами рекомендовано добавить в лечение ингибиторы протонной помпы, витамин Д и препараты кальция [26].

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

- Кортикостероиды с самого начала терапии рекомендовано 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 [27-32].

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - В)

- В тактике лечения акантолитической пузырчатки у детей системные ГКС рекомендовано назначать в комплексе с адьювантной терапией, включающей в себя иммуносупрессивные препараты.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - В)

Комментарии: данная тактика позволяет избежать применения высоких доз ГКС, что особенно важно при их длительном применении (более 4-х месяцев).

- Рекомендовано в качестве адьювантов первого ряда назначать:
 - Азатиоприн^{ж,вк} 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 [33, 34].
 - Микофенолата мофетил^{ж,7н} или микофеноловая кислота^{ж,7н*}. 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.
 - Внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 2 г/кг/месяц. Необходимо учитывать риск возникновения асептического менингита в качестве побочного эффекта. Дефицит IgA – абсолютное противопоказание лечению иммуноглобулином [33];

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - В)

- Рекомендовано в качестве адьювантов второго ряда назначать:
 - Ритуксимаб^{ж,вк} применяется по схеме 2 раза в месяц в/в в дозе 1 г/2 нед или 1 раз в неделю в дозе 375мг/м² [36-40];
 - Иммуносорбция или иммуноферез. Проводят 2 цикла по 4 дня подряд с промежутком в 4 недели [36,42,43];
 - Циклофосфамид^{ж,вк} используется в дозировке 500 мг в/в или перорально 2 мг/кг/сут [43,44];
 - Метотрексат^{ж,вк} применяется по 10-20 мг/нед [45];

- Дапсон^{ж,*} используют редко, дозировка составляет 100 мг/сут или до 1,5 мг/кг/сут [46].

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

- Наружную терапию рекомендовано назначать как дополнение к системной. Она направлена на предотвращение местной инфекции. При наличии показаний назначается симптоматическая терапия.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

Комментарии: *На поверхность пузырей, эрозий наносят сильнодействующие кортикостероиды (клобетазола пропионата) или ингибиторы кальциневрина^{жс} (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 [47].*

При наличии обширных эрозий показано наложение атрауматичных 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^{жс,вк}.

Также назначают препараты калия, кальция, витамины (С^{жс,вк}, В₂, пантотеновую и фолиевую кислоту^{жс,вк}). При развитии вторичных инфекций применяют системные антибактериальные препараты.

- 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].

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

- При проведении терапии рекомендовано проводить контроль 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).

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

- При длительной терапии ГКС рекомендовано проводить следующие мероприятия:
 - Диагностика и профилактика остеопороза;
 - Применение с самого начала терапии витамина D и препаратов кальция;
 - Профилактика грибковых осложнений;
 - Профилактика тромбозов;
 - Осмотр офтальмологом;
 - Психологическая помощь при необходимости;
 - Симптоматическое физиотерапевтическое лечение.

(Уровень убедительности рекомендаций -1; уровень достоверности доказательств - С)

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Профилактика

Не разработана.

5.2. Ведение пациентов с пузырчаткой

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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 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.

6.2 Исходы и 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 %.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности	Уровень убедительности
---	-------------------	-----------------------	------------------------

		доказательств	рекомендаций
1	Проведена терапия системными кортикостероидами (по жизненным показаниям)	C	1
2	Проведена терапия цитостатическими адьювантами (при отсутствии медицинских противопоказаний)	C	1
3	Проведена наружная терапия глюкокортикостероидами или комбинированными препаратами (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	C	1

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Okezie B.O., Kosikowski F.V. Cassava as a food. Crit Rev Food Sci Nutr 1982; 17: 259—275.
9. Brenner S., Bialy-Golan A., Ruocco V. Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol 1998; 3: 393—397.
10. Brenner S., Wolf R., Ruocco V. Drug-induced pemphigus, I: a survey. Clin Dermatol 1993; 11: 41—44.
11. Enjolras D., Sedel D., Leibowitch M. Pemphigus induits. Ann Dermatol Venereol 1987; 114: 25—37.
12. Woldegiogis S., Swerlick R.A. Pemphigus in the southeastern United States. South Med J 2001; 94: 694—698

13. Fujita H., Iguchi M., Watanabe R., Asahina A. Pemphigus foliaceus induced by bucillamine. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 1: 98—99.
14. 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.
15. 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
16. Mokhtari M, Rasolmali R, Kumar PV. Pemphigus vulgaris of skin: cytological findings and pitfalls. *Acta Cytol.* 2012;56(3):310-4.
17. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: Pathogenesis, Diagnosis, Management- 3rd ed. 2011; XXII: 594 p.
18. Poot AM, Diercks GF, Kramer D et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1016–1024.
19. А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Абрамова, С.И. Свищенко. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; (6): 121—130.
20. Bystryn J.C., Rudolph J.I. Pemphigus. *Lancet* 2005; 366: 61—63.
21. 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.
22. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An up date. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203–212. (level V)
23. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990; 29: 363– 367. (level II)
24. 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.
25. 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.
26. Guslandi M. Steroid ulcers: any news? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 39–40.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Badalamenti SA, Kerdel FA. Azathioprine. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. London: Elsevier, 2007: 183–195.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Behzad M, Möbs C, Kneisel A et al. Combined treatment with immunoabsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2012; 166: 844–852.

42. Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasonecyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol* 1995; 34: 875–882.
43. 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.
44. 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.
45. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 25–32.
46. Iraj 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.
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.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Мурашкин Н.Н., д.м.н., проф., член Союза педиатров России

Амбарчян Э.Т., член Союза педиатров России

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры,
2. Врачи-дерматологи;
3. Врачи-стоматологи;
4. Врачи-офтальмологи;
5. Врачи-реаниматологи;
6. Студенты медицинских ВУЗов;
7. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных 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 были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

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

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица III - Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
---	--	--	---

<p>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений</p>
<p>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>

2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: нет

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Пузырчатка – это аутоиммунная группа пузырных заболеваний кожи опасных для жизни. В основе заболевания происходит нарушение связей между эпидермальными кератиноцитами, возникает супрабазальный акантолиз, в результате чего образуются пузыри. При несвоевременной и некорректной терапии возможен летальный исход.

Пузырчатка поражает лиц как мужского, так и женского пола. В детском возрасте возникает крайне редко.

Прогноз пузырчатки зависит от выраженности клинических проявлений, ответа на терапию.

Препаратами первой линии являются системными глюкокортикостероиды (ГКС). Рекомендуется применение системных ГКС с адьювантами для повышения терапевтического эффекта, а также снижения уровня риска побочных эффектов от применяемых препаратов.

Длительность лечения пузырчатки системными ГКС определяют индивидуально, в зависимости от клинических проявления. При благоприятном течении удаётся снизить дозировку ГКС до минимальной, в более редких случаях от применения ГКС удаётся отказаться.

Приложение Г1. Алгоритм диагностики пузырчатки

Основные симптомы		Факторы, предполагающие наличие заболевания		Метод терапии, подтверждающий диагноз
<p>Образование вялых пузырей на визуально неизменной коже и/или слизистых оболочках; Локализация первых высыпаний на слизистой оболочке полости рта; Болезненность в области высыпаний; Образование эрозий и корок на месте прежних пузырей; Ухудшение общего состояния, наличие присоединения вторичной инфекции, проявление интоксикации; Наличие положительного симптома Никольского;</p>		<p>Наличие акантолитических клеток в мазке-отпечатке; Выявление ИФА десмоглеина 3, десмоглеина 1, энвоплакина, периплакина, десмоколина-3; Определение антинуклеарных антител: десмоглеин 1 и десмоглеин 3; Подтверждения с применением ПИФ и гистологического исследования</p>		<p>Хороший терапевтический эффект от применения системных глюкокортикостероидов</p>

Приложение Г2. Дифференциальная диагностика клинических форм истинной акантолитической пузырчатки

Признаки	Вульгарная пузырчатка	Вегетирующая пузырчатка	Листовидная пузырчатка	Параопухоловая пузырчатка	Пузырчатка IgA
Клинические проявления	Поражаются преимущественно слизистые 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.	Тип Аллопо: Поражение кожи в виде появления пустул и пузырей, 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.	Поражаются преимущественно себорейные зоны в виде образования 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.	Поражаются изначально слизистые оболочки: хейлит 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.	Поражается кожа конечностей и туловища, 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, выстланных акантолитическими клетками	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием щелевидных полостей, выстланных акантолитическими клетками, псевдоэпителиоматозная гиперплазия,	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	

	клетками.	многочисленные эозинофилы.		эпидермиса и эпидермальный эксцитоз клеток воспаления.	
Прямая РИФ	Отложение IgG и/или C3 компонента комплемента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса.	Отложение IgG и/или C3 компонента комплемента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса.	Отложение IgG и/или C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах и непосредственно под эпидермисом.		Отложение IgA.
ИФА	Обнаружение десмоглеина 1 и 3.		Обнаружение десмоглеина-1.	Обнаружение десмоглеина-1, периплакина, десмоколина.	Обнаружение десмоколина

Приложение Г3. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{7н} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

* - 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.