

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Главный внештатный  
специалист по дерматовенерологии  
и косметологии Департамента  
здравоохранения города Москвы

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 7



Н.Н. Потекаев

2023 г.



«07» июля 2023 г.

**ПУЗЫРЧАТКА  
КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА:  
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Методические рекомендации № 27

Москва  
2023

**УДК 616.594.14**  
**ББК 55.83**  
**П88**

**Организация-разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ)

**Рецензенты:**

И.М. Корсунская – руководитель лаборатории физико-химических и дерматологических проблем ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», доктор медицинских наук, профессор;

В.А. Волнухин – главный научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор.

**Составители:**

Н.Н. Потекаев – директор ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, зав. кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

О.В. Жукова – главный врач ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, зав. кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института «Российский университет Дружбы Народов» (РУДН), доктор медицинских наук, профессор;

О.В. Доля – заместитель директора по научной работе ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, доктор медицинских наук;

Н.В. Фриго – руководитель отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук;

О.В. Поршина – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ;

А.Н. Косталевская – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ;

И.В. Хамаганова – профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Н. Маляренко – заведующий филиалом «Клиника им. В.Г. Короленко» ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ;

А.В. Терещенко – ведущий научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, кандидат медицинских наук;

О.Р. Катунина – главный научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-патологоанатом, доктор медицинских наук;

А.Я. Атабиева – младший научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог;

Е.В. Денисова – заместитель заведующего филиала ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, кандидат медицинских наук;

Е.Е. Радионова – заведующий дерматовенерологическим отделением стационара филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, кандидат медицинских наук.

**Пузырчатка кожи и слизистой оболочки полости рта: клиника, диагностика, лечение:** методические рекомендации / [сост. Н.Н. Потекаев и др.]. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2023. – 47 с.

Рассматриваются вопросы клиники, диагностики и методов лечения пузырчатки на коже и слизистых оболочках полости рта. Рекомендации позволяют врачам своевременно установить диагноз, определить тактику и ведение пациентов, повысить эффективность оказываемой медицинской помощи, снизить риск нежелательных явлений на фоне проводимой терапии, улучшить качество жизни пациентов.

Предназначены для врачей общей практики, дерматовенерологов, косметологов и других специалистов.

*Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения темы НИР «Научное обоснование и разработка персонализированных подходов к ведению пациентов с заболеваниями и новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем»*

*Данный документ является интеллектуальной собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения*

**ISBN**

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2023

© ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2023

© Коллектив авторов, 2023

## Оглавление

Список сокращений	5
Нормативные ссылки	6
Определения	7
Введение	8
1. Актуальность	9
2. Эпидемиология, патогенез и патофизиология	9
3. Классификация	10
4. Клинико-диагностические критерии пузырчатки	12
4.1. Вульгарная пузырчатка ( <i>pemphigus vulgaris</i> )	12
4.2. Вегетирующая пузырчатка	18
4.3. Листовидная пузырчатка	18
4.4. Себорейная, или эритематозная пузырчатка (syndrome Senear-Usher)	19
4.5. Паранеопластическая пузырчатка	21
5. Дифференциальная диагностика	22
6. Диагностика	25
6.1. Лабораторная диагностика	25
6.2. Иные диагностические исследования	30
7. Лечение	30
7.1. Пульс-терапия пузырчатки	31
7.2. Адьювантная терапия пузырчатки	31
7.3. Эфферентные методы лечения пузырчатки	34
7.4. Наружная терапия пузырчатки	34
7.5. Тактика ведения пациентов с пузырчаткой в условиях суточного дерматовенерологического стационара	35
7.6. Тактика ведения пациентов с пузырчаткой в амбулаторных условиях	37
7.7. Терапевтическая тактика при диспансерном наблюдении	37
Заключение	39
Список литературы	40
Приложение 1. Тактика амбулаторного ведения пациентов с пузырчаткой (клинические примеры)	44

## Список сокращений

АЗА – азатиоприн  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВП – вульгарная пузырчатка  
ГКС – глюкокортикостероидные средства  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИГХ – иммуногистохимическое исследование  
ИФА – иммуноферментный анализ  
МНО – международное нормализованное отношение  
МНФ – микофенолата мофетил  
ПИФ – прямая иммунофлюоресценция  
п/к – подкожное введение препарата  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ЭКГ – электрокардиографическое исследование  
Cr – злокачественное новообразование  
Dsg1 – десмоглеин 1  
Dsg3 – десмоглеин 3  
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген  
IgA – иммуноглобулин класса А  
IgG – иммуноглобулин класса G  
IgM – иммуноглобулин класса M  
IL-10 – интерлейкин-10  
IVIg – внутривенный человеческий иммуноглобулин

## Нормативные ссылки

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»: утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н.

ГОСТ 7.0–99. СИБИД. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения.

ГОСТ Р 7.0.1–2003. СИБИД. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.12–2011. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ Р 7.0.49–2007. СИБИД. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения.

ГОСТ Р 7.05–2008. СИБИД. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.053–2007. СИБИД. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление.

## Определения

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

- пузырьчатка – хронический злокачественно протекающий аутоиммунный дерматоз, сопровождающийся развитием пузырей на коже и слизистых оболочках, склонных к слиянию и распространению по кожному покрову, выраженной токсемией, без адекватного лечения с применением кортикостероидной терапии, приводящее к летальному исходу;

- акантолитические клетки – дегенеративные клетки шиповатого слоя – следствие акантолиза (измененная форма, малые размеры, большое гиперхромное ядро, узкий поясok цитоплазмы);

- симптом Никольского (I, II, III степень) – отслоение эпидермиса при незначительном механическом воздействии; обусловлен акантолизом; признак истинной пузырьчатки;

- симптом Асбо-Хансена – увеличение пузыря по площади при надавливании на него пальцем, признак истинной пузырьчатки, обусловленный акантолизом;

- акантолиз – потеря связи между эпидермальными (эпителиальными на слизистых оболочках) клетками вследствие повреждения их десмосомальных контактов (межклеточных мостиков), приводящая к образованию внутриэпидермальных полостей.

## Введение

Пузырчатка, или пемфигус относится к группе редких и тяжелых аутоиммунных пузырных заболеваний, опосредованных патогенными аутоантителами, направленными главным образом против двух десмосомных белков адгезии – десмоглеинов Dsg1 и Dsg3 (также известных как DG1 и DG3), которые присутствуют в коже и слизистых оболочках. Аутоантитела (обычно класса IgG) направлены против различных белков десмосом (десмоглеинов). Фиксация этих аутоантител к компонентам десмосом нарушает межклеточную адгезию, что приводит к развитию акантолиза (т.е. утрате контактов между клетками эпителия) и образованию везикул, пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках.

По данным зарубежной литературы тремя основными вариантами пузырчатки являются пузырчатка вульгарная, листовидная и паранеопластическая [27]. Паранеопластическая пузырчатка отличается наличием ассоциированного или оккультно-ассоциированного новообразования, обычно – опухолей лимфоидной ткани [28].

Диагноз устанавливают на основании результатов патоморфологического (акантолиз с формированием внутриэпидермального пузыря) и иммунофлюоресцентного (фиксация антител класса IgG на поверхности кератиноцитов в коже, и клеток крови) исследований.

## 1. Актуальность

Пузырчатка, известная еще со времен Гиппократов, является одним из самых загадочных заболеваний, по сей день не утративший к себе интерес клиницистов и ученых со всех стран мира. Заболеваемость пузырчаткой колеблется в пределах от 0,08 до 1,6 на 100 000 населения в год, в подавляющем большинстве случаев – это люди трудоспособного возраста, течение заболевания тяжелое и несет угрозу жизни больного. Преимущественно заболевают женщины 40–60 лет. Показатели смертности в течение года от 4,8 до 54 %, в отсутствие иммуносупрессивной терапии – до 60 – 90 %. Проведение терапии препаратами кортикостероидов помогло снизить смертность с 90 % до 10 %. Однако, длительное лечение данными препаратами влечет за собой тяжелые побочные эффекты вплоть до летального исхода и возникновение тяжелых осложнений.

## 2. Эпидемиология, патогенез и патофизиология

**Эпидемиология.** В Российской Федерации, согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году заболеваемость пузырчаткой составила 1,9 случаев на 100 000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность – 4,8 случаев на 100 000 взрослого населения с сохраняющейся тенденцией увеличения заболеваемости и в настоящее время [3]. В Москве, по сведениям организационно-методического отдела ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», количество зарегистрированных случаев пузырчатки составило в 2019 г. – 161 случай, в 2020 г. – 194 случая, в 2021 г. – 202 случая.

По данным зарубежной литературы, уровень заболеваемости пузырчаткой существенно различается в разных регионах мира. Пузырчатка обыкновенная является наиболее распространенным подтипом пузырчатки в Европе, США и Японии; страдают преимущественно женщины, большинство пациентов в возрасте 50–60 лет на момент начала заболевания [43]. Листовидная пузырчатка наиболее распространена в Южной Америке и Северной Африке, где является эндемичной формой. Преобладание по полу различается в разных регионах, страдают преимущественно пациенты молодого возраста. Эти различия отмечаются в дебюте заболевания, что может быть обусловлено генетическими, гормональными и экологическими факторами. Частота возникновения паранеопластической пузырчатки неизвестна, однако она встречается гораздо реже, чем обыкновенная и листовидная пузырчатка [33]. Паранеопластическая пузырчатка чаще встречается у больных в возрасте 45–70 лет, с одинаковой частотой у лиц обоего пола.

**Патогенез и патофизиология.** В основе патогенеза лежит образование повреждающих аутоантител класса IgG к так называемому

антигену пузырьчатки, который присутствует на десмосомах и играют основную роль в формировании межклеточных связей между кератиноцитами эпидермиса. Десмосомальный комплекс: десмоглеины, десмоколлины, плакоглобины, плакофиллины и десмоплакины – производные кадгерина, который является трансмембранным белком и обеспечивает межклеточную адгезию кератиноцитов. Молекулы кадгерина образуют димеры, являющиеся функциональными единицами, экстрацеллюлярный домен которых обеспечивает связь соседних кератиноцитов. Цитоплазматические десмосомы состоят из плакоглобина, плакофиллина и десмоплакина. Цитоплазматические домены кадгерина взаимодействует с плакоглобином, который связывает промежуточные кератиновые филаменты к десмосомам через десмоплакин. Выделены гены трех десмоглеинов и трех десмоколлинов. Десмоглеин 1 (трансмембранная составляющая десмосом) выявляется преимущественно в верхних отделах эпидермиса. Он является антигеном-мишенью при листовидной пузырьчатке. Десмоглеин 3 присутствует преимущественно на кератиноцитах шиповатого слоя эпидермиса и эпителия слизистых оболочек. Он является антигеном-мишенью при вульгарной пузырьчатке. Учитывая, что эпителий слизистой оболочки экспрессирует преимущественно десмоглеин 3, а кожа десмоглеины 1 и 3, повреждение антителами десмоглеина 3 характеризуется появлением пузырей на слизистой оболочке полости рта раньше других симптомов вульгарной пузырьчатки. При вульгарной и вегетирующей пузырьчатке аутоантитела IgG связываются с десмоглеином 3, что приводит к развитию надбазального акантолиза, а при листовидной и эритематозной пузырьчатке – с десмоглеином 1, что приводит к развитию акантолиза на уровне зернистого слоя эпидермиса. Следствием акантолиза является образование полостей внутри эпидермиса, в которые проникает тканевая жидкость. Клинически это выражается появлением пузырей на коже и слизистых оболочках, которые в зависимости от уровня акантолиза локализуются над базальным слоем кератиноцитов (при вульгарной пузырьчатке) и на уровне зернистого слоя (при листовидной пузырьчатке). Антитела класса IgG у больных пузырьчаткой можно обнаружить в участках непораженной кожи методом прямой иммунофлюоресценции, а в сыворотке крови – методом непрямой иммунофлюоресценции [9, 18, 29, 30, 38, 45, 47].

### **3. Классификация**

На сегодняшний день существует общепринятая клиническая классификация пузырьчатки, которую используют врачи в своей клинической практике, а также по фазам течения и по отношению к проводимому лечению.

#### **Клиническая классификация пузырьчатки:**

- пузырьчатка обыкновенная;

- пузырьчатка вегетирующая:
  - ✓ тип Ноймана;
  - ✓ тип Аллопо;
- пузырьчатка листовидная и ее варианты:
  - ✓ бразильская пузырьчатка (син. эндемическая, Fogo selvagem, Wild fire);
  - ✓ эритематозная (Синдром Сенира-Ашера);
  - ✓ герпетиформная пузырьчатка;
- пузырьчатка, вызванная лекарственными средствами;
- паранеопластическая пузырьчатка;
- IgA-зависимая пузырьчатка;
- субкорнеальный пустулез;
- внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз

Для определения степени тяжести используются критерии Mahajan (табл. 1) [29, 34].

**Табл. 1. Степени тяжести вульгарной пузырьчатки**

<b>Степень тяжести</b>	<b>Поражение кожи</b>	<b>Поражение слизистых оболочек</b>
Легкая (1+)	Поражение 10% поверхности тела (или только слизистой оболочки полости рта)	Поражена только слизистая щек Жевание и глотание не затруднены
Средняя (2+)	Поражение 10–25% поверхности тела с поражением слизистой полости рта Пациент способен осуществлять повседневную деятельность с дискомфортом	Поражена слизистая щек, десен, губ Затруднен прием твердой пищи
Тяжелая (3+)	Поражение 25–50% поверхности тела с поражением слизистой полости рта Пациент не способен осуществлять повседневную деятельность	Обширные поражения слизистой оболочки Затруднен прием полутвердой пищи
Очень тяжелая (4+)	Поражение >50% поверхности тела с поражением слизистой оболочки полости рта Постельный режим или осложнения	Обширное поражение слизистой полости рта Поражение слизистых оболочек других локализаций

Степень тяжести	Поражение кожи	Поражение слизистых оболочек
		Трудности при приеме жидкости (пациент не способен принимать через рот никакой пищи и питья)

#### **Классификация пузырчатки по фазам течения:**

- фаза прогрессирования (дебют заболевания) в отсутствие глюкокортикостероидной терапии;
- фаза прогрессирования на фоне проводимой глюкокортикостероидной терапии;
- фаза медикаментозной ремиссии на фоне терапии высокими дозами глюкокортикостероидных препаратов;
- фаза медикаментозной ремиссии на фоне терапии поддерживающими дозами глюкокортикостероидных препаратов.

#### **Классификация пузырчатки по отношению к проводимому лечению:**

- чувствительная к терапии глюкокортикостероидными препаратами (в диагнозе не указывать);
- резистентная к терапии глюкокортикостероидными препаратами.

### **4. Клинико-диагностические критерии пузырчатки**

#### **4.1. Вульгарная пузырчатка (*pemphigus vulgaris*)**

Вульгарная пузырчатка (ВП) – наиболее часто встречающаяся форма пузырчатки с поражением слизистой оболочки полости рта в 85% случаев и поражением кожи.

**Клинические проявления пузырчатки на коже.** Как правило, на коже появляются пузыри, размером от 0,5 см до 5 см, и более с вялой крышкой, прозрачным или мутным содержимым. Кожные высыпания при вульгарной пузырчатке сопровождаются болезненными ощущениями; в редких случаях – зудом. Поскольку, пузыри при ВП «хрупкие» (быстро нарушается целостность крышки), самыми частыми кожными проявлениями являются эрозии, возникающие после вскрытия пузырей. Эрозии могут достигать больших размеров, распространяясь по периферии, ярко-красного цвета без склонности к эпителизации (рис. 1) [10, 12].



А



Б

**Рис. 1.** Высыпания при вульгарной пузырчатке на коже спины (А), рук и туловища (Б)

Характерным симптомом у пациентов с пузырчаткой является распространение эрозии на внешне неизмененную кожу при потягивании остатков покрышки пузыря или при потирании периферической части активных очагов; кроме того, эрозии могут возникать на внешне неизмененной коже вдали от активных очагов в результате механического давления. Это явление известно, как симптом Никольского (рис. 2) [49].



**Рис. 2.** Симптом Никольского на коже

Различают 3 степени проявления симптома Никольского:

- I степени – при оттягивании пинцетом стенки пузыря и потирании вокруг пузыря происходит отслойка эпидермиса за границами пузыря;
- II степени – при трении кожи между двумя пузырями происходит отслойка эпидермиса;
- III степени – при трении кожи вдали от высыпаний происходит отслойка эпидермиса.

Если на коже имеется пузырь с сохранной покрывкой, то при надавливании пальцем на его центр он будет расширяться к периферии, что так же является признаком акантолиза и называется *симптомом Асбэ-Хансона*.

У некоторых пациентов можно увидеть *симптом «груши»*, когда под тяжестью содержимого нижняя часть целого пузыря сползает книзу и приобретает специфическую форму (рис. 3).



**Рис. 3.** Симптом «груши» у больного пузырчаткой

**Клинические проявления пузырчатки на слизистой оболочке полости рта.** Чаще всего при вульгарной пузырчатке поражается слизистая оболочка полости рта и гортани.

Появляющиеся пузыри моментально вскрываются в условиях постоянного механического воздействия, и при давлении пищевого комка на их месте образуются эрозии ярко-красного цвета, по периферии которых присутствуют обрывки покрывки лопнувшего пузыря (непосредственно пузырьного элемента ни больной, ни врач не видят) или толстые («сальные») пленки, верхний слой такого эпителия легко снимается, обнажая эрозивную поверхность. Эрозии располагаются на фоне неизменной слизистой оболочки и почти безболезненные в начальной фазе заболевания (рис. 4–7).



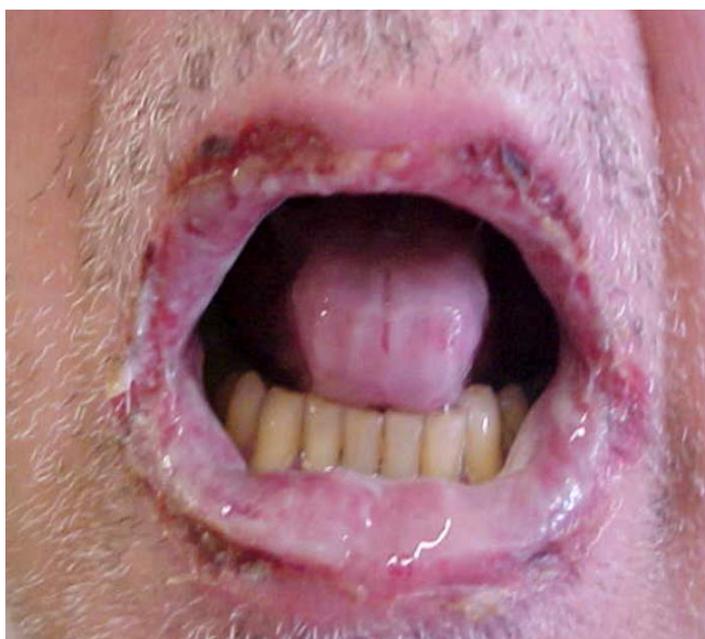
**Рис. 4.** Эрозии при вульгарной пузырчатке на слизистой оболочке полости рта



**Рис. 5.** «Сальные» пленки при вульгарной пузырчатке на слизистой оболочке полости рта



**Рис. 6.** Поражение слизистой оболочки полости рта с положительным симптомом Никольского (в ретромолярной области)



**Рис. 7.** Поражение красной каймы губ

При генерализации процесса, усиливается болезненность эрозий, и они часто сливаются между собой. На красной кайме губ эрозии покрываются желтовато-бурыми или геморрагическими корками.

У пациентов отмечается повышенная саливация и специфический зловонный запах изо рта (фетер), охриплость голоса, которая свидетельствует о поражении голосовых связок.

Эрозии на слизистой оболочке ротоглотки могут вызывать затруднения при приеме пищи и жидкостей.

Поражение желудочно-кишечного тракта при вульгарной пузырчатке было описано в области пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и ануса, хотя надбазальный акантолиз был подтвержден только при исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода. Возможно поражение других слизистых оболочек, в том числе вульвы, влагалища, носа, конъюнктивы, гортани [21, 34].

#### 4.2. Вегетирующая пузырчатка

У некоторых пациентов высыпания приобретают вегетирующий характер, что приводит к активному формированию грануляционной ткани и образованию корок на поверхности эрозий. Подобные очаги присутствуют преимущественно в интертригинозных зонах, на коже головы и лица.

Ранее заболевание у пациентов с вегетирующими очагами обозначали разными терминами: вегетирующая пузырчатка Аллопо и вегетирующая пузырчатка Ноймана. Однако последующие гистологические иммунофлюоресцентные исследования вегетирующих кожных очагов, показали, что эти случаи являются клиническими вариантами вульгарной пузырчатки.

При **вегетирующей пузырчатке Аллопо** вегетирующие и пустулезные очаги присутствуют с начала заболевания без предшествующих пузырей и предпочитают интертригинозные участки. В целом считается, что такие пациенты имеют лучший прогноз с более легким течением заболевания и более высоким шансом на ремиссию по сравнению с больными вульгарной пузырчаткой.

У пациентов с **вегетирующей пузырчаткой Ноймана** обычные эрозии вульгарной пузырчатки заживают с папилломатозными образованиями, и прогноз зависит от степени активности заболевания. Вегетирующий тип реакции может развиваться в отдельных очагах, которые обычно устойчивы к терапии и остаются на одном месте длительные периоды времени. Таким образом, вегетирующие очаги являются одним из типов реакции кожи на аутоиммунную атаку вульгарной пузырчатки.

#### 4.3. Листовидная пузырчатка

Характерными клиническими признаками листовидной пузырчатки являются шелушащиеся эрозии с корками, нередко на эритематозном фоне. Локализованные очаги, присутствующие на ранней стадии, как правило, имеют четко очерченную форму и распределяются по себорейному типу, в частности, на коже лица, волосистой части головы и верхней трети туловища. Первичные очаги в виде мелких вялых пузырей часто не привлекают к себе внимания и поэтому остаются незамеченными. Поражение может сохранять локализованную форму в течение нескольких лет либо быстро прогрессировать, принимая генерализованный характер с

развитием эксфолиативной эритродермии. Листовидная пузырьчатка может обостряться под действием ультрафиолетового облучения. Во многих случаях пациенты жалуются на боль и жжение. В отличие от вульгарной пузырьчатки пузыри на слизистых оболочках наблюдаются крайне редко, даже если поражение кожи распространено (рис. 8) [2].



А



Б

**Рис. 8.** Листовидная пузырьчатка на коже туловища (А), бедра (Б)

#### **4.4. Себорейная, или эритематозная пузырьчатка (syndrome Senear-Usher)**

Себорейная, или эритематозная пузырьчатка встречается чаще листовидной и вегетирующей пузырьчатки.

При этой форме пузырьчатки высыпания чаще изначально локализуются на коже лица, располагаясь, подобно красной волчанке, в форме бабочки. Однако описано появление первичных высыпаний на коже грудной стенки, спины, а лишь затем в области лица и волосистой части головы, реже на головке полового члена.

Пузыри образуются не всегда в дебюте заболевания, а иногда и позже. В таких случаях возникает первичная эритема, на фоне которой появляются

плотно сидящие чешуйко-корки, по удалении которых обнаруживаются мокнущие эрозии (рис. 9).



А



Б



В



Г

**Рис. 9.** Себорейная пузырчатка: А – высыпания в области лица (в форме бабочки) и в области груди; Б – высыпания в области груди; В – высыпания на волосистой части головы; Г – высыпания на головке полового члена

На слизистой оболочке полости рта пузыри наблюдаются реже, чем при вульгарной пузырчатке. Процесс появления высыпаний длится от нескольких недель до месяца, сопровождается постепенным ухудшением общего состояния и распространением кожного процесса. Могут появиться озноб, болевые ощущения и зуд в местах высыпаний. Симптом Никольского

обнаруживается не всегда, интенсивность его возникновения зависит от общей динамики процесса.

#### **4.5. Паранеопластическая пузырчатка**

Паранеопластическая пузырчатка составляет около 5 % случаев пузырчатки.

Клиническая картина полиморфна, отмечается появление вялых пузырей, что имеет сходство с обыкновенной пузырчаткой, пустул, напряженных пузырей, имитирующих буллезный пемфигоид и многоформную экссудативную эритему.

Наиболее яркой клинической особенностью является развитие тяжелого стоматита, часто с формированием болезненных язв на языке и эрозиями на губах, которые могут распространяться на красную кайму губ и напоминают поражение слизистой оболочки полости рта при синдроме Стивенса-Джонсона. Также могут быть поражены слизистые оболочки половых органов, носа и глаза [22, 35].

Почти у всех пациентов появление пузырей ассоциировано со злокачественным новообразованием (Cr), что требует тщательного диагностического поиска. В 70–80 % случаев паранеопластическая пузырчатка развивается на фоне лимфопролиферативных заболеваний (в основном неходжкинские лимфомы и хронический лимфоцитарный лейкоз), а у остальных пациентов обычно диагностируют тимому, злокачественные солидные опухоли внутренних органов и опухоль Кастанелана [26]. У таких пациентов течение пузырчатки носит стойкий рецидивирующий характер, трудно поддается лечению с медленной эпителизацией эрозий (рис. 10).



**Рис. 10.** Паранеопластическая пузырчатка, ассоциированная с Сг легких

### 5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику пузырчатки проводят с:

- ✓ буллезным пемфигоидом Левера;
- ✓ герпетиформным дерматитом Дюринга;
- ✓ хронической доброкачественной семейной пузырчаткой

Гужеро-Хейли-Хейли;

- ✓ рубцующим пемфигоидом;
- ✓ дискоидной красной волчанкой;
- ✓ себорейным дерматитом;
- ✓ синдромом Лайелла;
- ✓ многоформной экссудативной эритемой;
- ✓ синдромом Стивенса-Джонсона;
- ✓ хронической вегетирующей пиодермией;

✓ болезнью Снеддона-Уилкинсона (субкорнеальным пустулезным дерматозом).

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

**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, субэпидермальным расположением пузырей, отложением иммуноглобулинов А в области верхушек дермальных сосочков, высоким содержанием эозинофилов в пузырьной жидкости и/или периферической крови.

При **хронической доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли** отличительными признаками являются наличие семейного анамнеза и доброкачественное течение заболевания, ухудшение кожного процесса в летнее время года, характерная локализация очагов поражения (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, коже и конъюнктиве, субэпидермальным расположением пузырей, а также отсутствием при иммуноморфологическом исследовании фиксации IgG в межклеточных пространствах эпидермиса.

**Дискоидную красную волчанку** отличает характерная триада симптомов в виде эритемы, гиперкератоза и атрофии. Акантолитические клетки отсутствуют, в редких случаях отмечается формирование субэпидермальных пузырей. Симптом Никольского – отрицательный.

При **себорейном дерматите** отсутствует акантолиз, поражение слизистых оболочек не характерно, отсутствуют гистологические и иммуноморфологические признаки, характерные 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 – 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 с образованием гирлянд и дуг. 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.

**Синдром Стивенса-Джонсона** (син.: острый слизисто-кожно-глазной синдром, дерматостоматит Баадера), представляет собой тяжелейшую форму многоформной экссудативной эритемы и протекает со значительным нарушением общего состояния больного с повышением температуры до 38–40 °С, высыпаниями, локализующимися преимущественно на коже лица и туловища. Клиническая картина характеризуется появлением множественных полиморфных высыпаний в виде багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папул, пузырьков, мишеневидных очагов. Очень быстро (в течение нескольких часов) на этих местах формируются пузыри размером до ладони взрослого и больше; сливаясь, они могут достигать гигантских размеров. Покрышки пузырей сравнительно легко разрушаются (положительный симптом Никольского), образуя обширные ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности, окаймленные обрывками покрышек пузырей («эпидермальный воротник»). Иногда на коже ладоней и стоп появляются округлые темно-красные пятна с геморрагическим компонентом. Наиболее тяжелое поражение наблюдается на слизистых оболочках полости рта, языке, мягком и твердом небе, задней стенке зева, дужках, иногда в гортани, слизистой носа, половых органов, на красной кайме губ и в перианальной области, где появляются пузыри, которые быстро вскрываются, обнажая обширные, резко болезненные эрозии, покрытые сероватым фибринозным налетом. На красной кайме губ часто образуются толстые буро-коричневые геморрагические корки. При поражении глаз наблюдается блефароконъюнктивит, возникает риск развития язвы роговицы и увеита.

**Хроническая вегетирующая пиодермия** имеет симптомы глубокой пиодермии: эрозии, язвы, глубокие фолликулиты. Симптом Никольского отрицательный, а параклинические признаки пузырчатки отсутствуют.

**Болезнь Снеддона-Уилкинсона (субкорнеальный пустулезный дерматоз)** характеризуется развитием поверхностных пустул-фликтен диаметром до 1,0–1,5 см с дряблой покрышкой, расположенных на гиперемированном фоне, слегка отечном основании, склонных к группировке и герпетиформному расположению. Вследствие слияния элементов образуются фестончатые очаги поражения, по периферии которых возникают свежие элементы, а в центральной части очага высыпания находятся в стадии разрешения. Высыпания в основном располагаются на коже в области живота и конечностей (сгибательные поверхности), в аксиллярной и инфрамаммарной областях. Субъективно

редко отмечается легкий зуд. Общее состояние больных обычно удовлетворительное. Заболевание протекает приступообразно с неполными ремиссиями. Циркулирующие и фиксированные IgA в межклеточных пространствах многослойного эпителия не выявляются [41].

## **6. Диагностика**

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений и результатов лабораторных исследований.

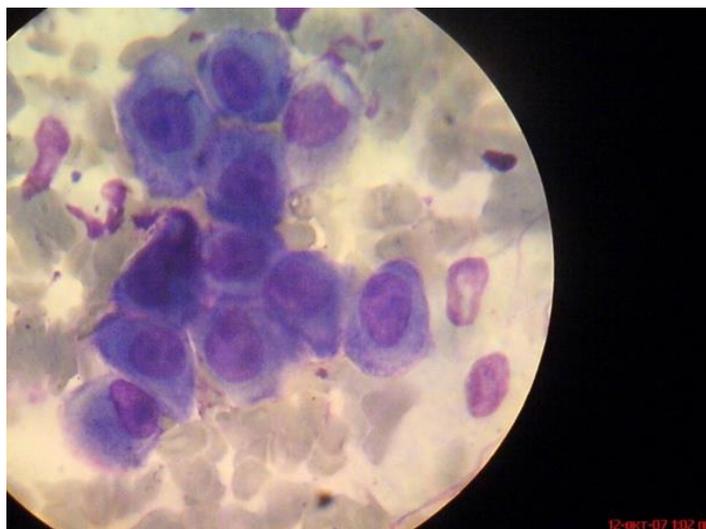
Объективные клинические проявления пузырьчатки, выявляемые при физикальном обследовании, описаны в соответствующем разделе (см. раздел «Клинико-диагностические критерии пузырьчатки»).

В отношении симптома Никольского следует заметить, что первоначально он считался патогномоничным для пузырьчатки [7]. Однако позднее было отмечено, что механическую отслойку эпидермиса можно наблюдать и при некоторых других заболеваниях, например, при буллезном и рубцующем пемфигоиде, токсическом эпидермальном некролизе, буллезном эпидермолизе, герпетиформном дерматите Дюринга и ряде других дерматозов, что поставило под сомнение патогномоничность симптома Никольского для истинной (акантолитической) пузырьчатки. Следует к тому же отметить, что отрицательный симптом Никольского не означает отсутствия пузырьчатки [6].

### **6.1. Лабораторная диагностика**

В качестве лабораторных методов диагностики пузырьчатки применяют исследование на акантолитические клетки (мазок-отпечаток с поверхности эрозии), патоморфологическое и иммуноморфологическое исследование.

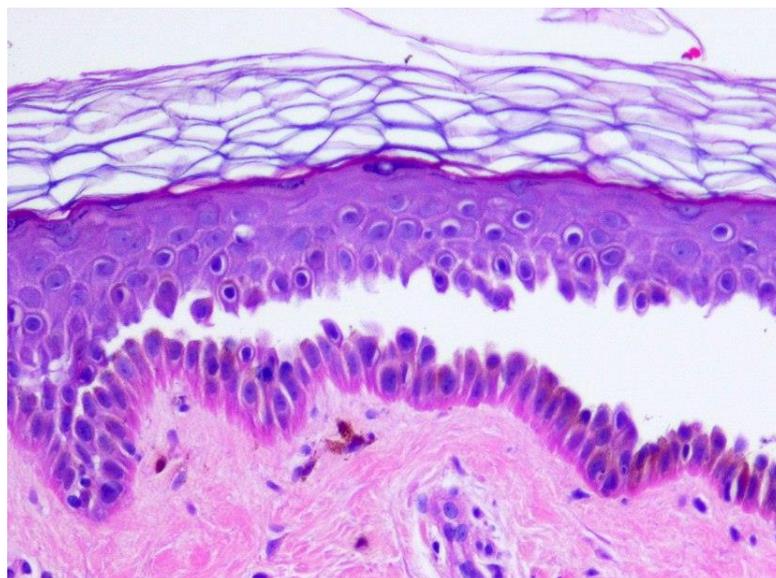
**Цитологическое исследование:** (проба Тцанка, мазок-отпечаток) используется в качестве экспресс-метода для выявления акантолитических клеток, которые характеризуются наличием обильной эозинофильной цитоплазмы, и округлого центрально расположенного ядра (рис. 11).



**Рис. 11.** Конгломераты акантолитических клеток, окраска азур-эозином, x1000, масляная иммерсия

Цитологический метод простой и быстрый в исполнении. Однако следует отметить, что акантолитические клетки можно обнаружить только при исследовании мазков-отпечатков, полученных с поверхности свежих эрозий, тогда как в эпителизирующихся эрозиях происходит регенерация эпидермиса, и дно их покрывается несколькими слоями эпителиальных клеток. В связи с этим цитологический метод исследования может служить лишь ориентировочным тестом в диагностике буллезных дерматозов [1].

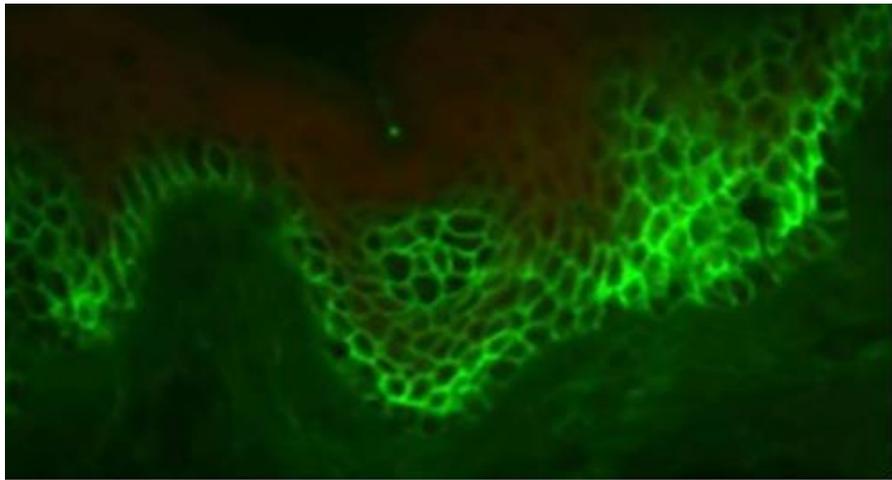
**Патоморфологическое исследование пузырчатки.** При всех вариантах пузырчатки главным морфологическим критерием является наличие акантолиза, который сопровождается образованием внутриэпидермальных пузырей. Для вульгарной пузырчатки характерен морфологический симптом «надгробия» – базальные кератиноциты, присутствующие на поверхности базальной мембраны, однако утратившие контакты между собой (рис. 12). Акантолиз может наблюдаться в эпителиальной выстилке наружного корневого влагалища волосяных фолликулов. При листовидной и себорейной пузырчатке акантолиз отмечается на уровне зернистого слоя эпидермиса, вследствие чего пузыри формируются поверхностно (субкорнеальные пузыри), акантолитические клетки – единичные.



**Рис. 12.** Надбазальный пузырь при обыкновенно пузырчатке, в полости которого присутствуют единичные акантолитические клетки, окраска гематоксилин-эозином, х200

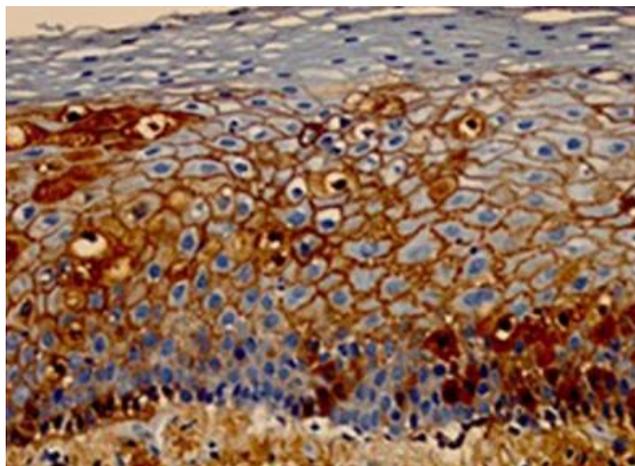
**Патоморфологическое исследование пузырчатки с применением метода прямой иммунофлюоресценции (ПИФ).** Практически у всех пациентов с активной формой вульгарной или другими видами акантолитической выявляют положительную реакцию при проведении ПИФ, которая является качественной реакцией. Необходимо отметить, что забор биоптата для проведения ПИФ следует выполнять из участка внешне неизменной кожи вне очага поражения во избежание ложноотрицательных реакций [11]. Иссеченный фрагмент кожи помещают в физиологический раствор и обеспечивают его доставку в лабораторию в течение нескольких часов. Далее в патоморфологической лаборатории изготавливают замороженные срезы и инкубируют их с антителами, мечеными флюоресцентным красителем, а затем подвергают микроскопии.

В коже больных обыкновенной пузырчаткой фиксация антител к IgG наблюдается в межклеточных промежутках эпидермального пласта (рис. 13), реакция с антителами к IgA и IgM – негативная. Такой тест может оставаться положительным в течение нескольких недель и месяцев после эпителизации кожных очагов, что позволяет применять его в случае, когда у пациента отсутствуют высыпания, например в результате эмпирического лечения преднизолоном. Однако, необходимо помнить о том, что на фоне лечения кортикостероидными препаратами в коже больных развивается терапевтический патоморфоз и при проведении реакции ПИФ фиксация IgG в межклеточных промежутках – отсутствует.



**Рис. 13.** Фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса у пациента с обыкновенной пузырчаткой. ПИФ с антителами к IgG, x 100

**Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) пузырчатки.** Для проведения иммуногистохимического исследования применяют парафиновые срезы, растянутые на полилизинных предметных стеклах, полученные из биоптатов кожи, фиксированных в формалине. В этом случае преимущество для пациента заключается в том, что это исследование может быть выполнено без необходимости получения дополнительной биопсии [17]. Аналогично иммунофлюоресцентному исследованию фиксация антител IgG и C3 обнаруживается в межклеточных промежутках эпидермиса (рис. 14). В отличие от реакции иммунофлюоресценции в качестве красителя, визуализирующего реакцию, применяется ДАВ-хромоген. Однако, ИГХ не получило широкого применения в силу таких причин, как большая стоимость исследования и большая длительность гистологической обработки препаратов.



**Рис. 14.** Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к IgG, выраженная позитивная реакция в межклеточных пространствах эпидермиса. ИГХ с антителами к IgG, x 200

**Исследование сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции при пузырчатке.** Основным критерием пузырчатки является обнаружение аутоантител класса IgG -против молекул адгезии на поверхности кератиноцитов. Данный метод исследования не исключает проведение прямой иммунофлюоресценции, а дополняет его.

Следует отметить, что в настоящее время комплекс диагностических мероприятий при ВП пополнен такими методами, как прижизненная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, оптическая когерентная томография, ультразвуковое дерматосканирование [8].

**Серологическая диагностика пузырчатки.** К серологическим тестам, применяемым для диагностики пузырчатки, относятся иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблоттинг.

В отличие от иммунофлюоресцентного исследования, при котором используют антитела, меченные флюорохромами, при проведении ИФА используют антитела с ферментной меткой, что позволяет учитывать результат реакции антиген–антитело по появлению ферментативной активности или по изменению ее уровня.

ИФА – очень чувствительный и специфичный метод, позволяющий выявлять IgG-анти-Dsg1 и анти-Dsg3 аутоантитела более чем у 90 % пациентов с использованием рекомбинантных Dsg1 и Dsg3. Имеются указания литературы о том, что уровень аутоантител к десмоглеинам коррелирует со степенью тяжести заболевания и может использоваться в качестве прогностического метода, а также для мониторинга активности заболевания [1, 4, 42, 48]. Имеются также данные о том, что повышенный уровень антител к десмоглеину 3 типа более характерен для больных вульгарной пузырчаткой, в то время как высокий уровень антител к десмоглеину 1 более характерен для больных листовидной пузырчаткой, что связано с экспрессией соответствующих антигенов в многослойном и однослойном плоском эпителии [1, 5, 36].

ИФА проще в исполнении, чем иммунофлюоресцентный метод, а интерпретация результатов менее субъективна, так что они могут заменить непрямую иммунофлюоресценцию в качестве предпочтительного первого диагностического теста при пузырчатке. Преимуществом ИФА над методом непрямой иммунофлюоресценции является возможность дифференцировать с их помощью вульгарную и листовидную пузырчатку благодаря различным профилям аутоантигенов при этих двух заболеваниях.

Иммуноблоттинг – метод, определяющий присутствие антител в сыворотке крови к специфическим белкам, предварительно иммобилизованным на нитроцеллюлозной мембране [14, 48]. В настоящее время метод используется в основном при проведении научно-исследовательских работ.

## **6.2. Другие диагностические исследования**

Для определения тяжести состояния больного, перед началом и во время терапии, а также во время диспансерного наблюдения (не менее 2-х раз в год) для выявления возможных осложнений ранее проводимой терапии глюкокортикостероидными и другими иммуносупрессивными препаратами и назначения сопутствующей терапии необходимо проведение следующих исследований:

- ✓ клинический анализ крови;
- ✓ биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза, креатинина, общий белок, калий, натрий, кальций, электролиты);
- ✓ клинический анализ мочи;
- ✓ коагулограмма (с определением протромбинового времени, АЧТВ, МНО, фибриногена);
- ✓ определение плотности костной ткани в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению остеопороза (денситометрия);
- ✓ рентгенография органов грудной клетки, маммография;
- ✓ ультразвуковое исследование внутренних органов, органов малого таза, щитовидной железы, простаты;
- ✓ электрокардиография (ЭКГ).

Определение плотности костной ткани проводится перед началом, через 3 месяца от начала лечения и раз в 6 месяцев в процессе терапии системными глюкокортикостероидными препаратами для выявления возможного развития осложнения в виде остеопороза.

## **7. Лечение пузырчатки**

Лечение пузырчатки основано на применении системных препаратов. Его следует начинать как можно раньше, стремясь достичь и поддерживать ремиссию заболевания. В связи с этим лечение длительное (в среднем от 5 до 10 лет и более) и может продолжаться пожизненно.

Неэффективность терапии в амбулаторных условиях (появление свежих высыпаний на коже или слизистых оболочках, вторичное инфицирование в очагах поражения), а также впервые установленный диагноз пузырчатки являются показаниями для госпитализации пациента.

Системные кортикостероидные средства (ГКС) являются основой лечения пузырчатки, так как они обладают мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Введение этих препаратов в 1950-х годах сопровождалось снижением смертности с 75 % до 30 % [46].

При применении системных ГКС требуется назначение препаратов, минимизирующих побочные эффекты последних: омепразола, препаратов калия, магния, кальция, витаминных комплексов.

## 7.1. Пульс-терапия пузырчатки

Пульс-терапия как метод лечения применяется исключительно в случаях невозможности применения общепринятых методик лечения ГКС (например, в условиях реанимационного отделения), когда контроль над заболеванием у больного, получающим преднизолон более 1 мг на 1 кг массы тела в сутки не достигнут.

В этом случае применяют метилпреднизолон (1 г в сутки внутривенно) и дексаметазон (300 мг в сутки внутривенно), оба препарата в течение трех последовательных дней.

Преимущество пульс-терапии заключается в том, что она позволяет быстрее снизить дозу преднизолона, минимизируя побочные эффекты [39]. Наиболее значимыми из них являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, кожные и системные инфекции, язвенная болезнь желудка, остеопороз, некроз головки бедренной кости, глаукома и катаракта. Побочные эффекты кортикостероидов частично ответственны за течение заболевания и смертность от последнего.

Для сведения к минимуму побочных эффектов в настоящее время не рекомендуется превышать суточную дозу преднизолона 1,5 мг на кг массы тела в сутки, т.к. при более высоких дозах имеется риск развития сепсиса как основной причины смерти этих пациентов [19].

## 7.2. Адьювантная терапия пузырчатки

Помимо ГКС возможно назначение адьювантной терапии, что способствует уменьшению дозы либо преодолению резистентности к глюкокортикостероидным препаратам [13].

▪ **Метотрексат.** Обладает противовоспалительным действием и ингибирует клеточную пролиферацию за счет угнетения синтеза дигидрофолатредуктазы.

• метотрексат 20 мг (при хорошей переносимости до 50 мг) 1 раз в неделю внутримышечно или подкожно. Длительность терапии определяется индивидуально.

*Комментарий.* Через 24 часа после приема метотрексата следует назначить фолиевую кислоту в дозе 5–10 мг на один прием, но не более 25 мг в неделю. До начала лечения метотрексатом рекомендуется исследование лабораторных показателей и инструментальные обследования (общий анализ крови, показатели функции печени, включающие показатели креатинина и мочевины, общий анализ мочи, тест для исключения беременности (хорионический гонадотропин человека в сыворотке крови), ультразвуковое исследование печени, рентгенография грудной клетки). Пациентов следует информировать о возможных проявлениях нежелательных эффектов. Лечение метотрексатом рекомендуется прекратить при превышении концентраций АЛТ/АСТ выше

верхней границы нормы более чем в 3 раза. Возобновление приема метотрексата в более низкой дозе возможно после нормализации лабораторных показателей. В период лечения противопоказана иммунизация живыми ослабленными вакцинами.

▪ **Азатиоприн (АЗА).** Цитотоксический препарат, используемый при лечении большинства аутоиммунных заболеваний. Это имидазольное производное меркаптопурина, которое подавляет пуриновый метаболизм и ингибирует синтез ДНК, РНК и белков. Помимо влияния на синтез нуклеиновой кислоты, АЗА также воздействует на иммунную систему несколькими другими способами: он обратимо уменьшает количество моноцитов и клеток Лангерганса, препятствует синтезу гамма-глобулина и функции Т-лимфоцитов, а также Т-хелперно-зависимому В-клеточному ответу и функции супрессорных В-клеток [31].

• Азатиоприн 100–200 мг в сутки перорально (1,5–3,0 мг на кг массы тела). Он реже дает осложнения и легче переносится больными. АЗА назначается одновременно с ГКС (особенно при тяжелых формах течения пузырчатки) или для укорочения длительности приема высоких доз ГКС, а также при торпидном течении заболевания (стероидрезистентности). При наступлении ремиссии в редких случаях может служить альтернативой ГКС.

*Комментарии.* Лечение азатиоприном следует проводить строго под контролем клинического и биохимического анализов крови. Основными побочными эффектами АЗА являются лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения и гепатотоксичность. Длительная иммуносупрессия может увеличить риск инфекций и новообразований. Препарат противопоказан беременным и кормящим женщинам [46].

▪ **Циклоспорин.** В редких случаях применяется ингибитор кальциневрина – циклоспорин в дозе от 3 до 5 мг на кг массы тела в сутки. Однако в последнее время он редко используется для лечения пузырчатки [37].

*Комментарии:* Лечение циклоспорином следует проводить строго под контролем артериального давления и уровня креатинина крови и мочи.

▪ **Микофенолат мофетил/натрий (ММФ).** Используется в тех же случаях что и азатиоприн. Некоторые авторы предпочитают ММФ азатиоприну в качестве адъювантной терапии первой линии при пузырчатке, учитывая меньшую гепатотоксичность и сопоставимую эффективность. После перорального приема микофенолат мофетил/натрий всасывается и превращается в свой активный метаболит, микофеноловую кислоту. Это, в свою очередь, избирательно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, угнетает синтез пуринов в В- и Т-клетках, что приводит к торможению пролиферации этих клеток [32, 40].

Рекомендуемая при пузырчатке доза составляет 2–3 г в сутки, разделенная на два приема.

Основными побочными эффектами ММФ являются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, нейтропения, лимфопения и миалгия. Терапевтическую несостоятельность следует рассматривать только после трех месяцев лечения в дозе 3 г в сутки [16].

▪ **Циклофосфамид.** Этот алкилирующий агент избирательно воздействует на В-лимфоциты и выработку антител. При пузырчатке его применяют перорально (от 1 до 3 мг на кг массы тела в сутки) или внутривенно, иногда сочетанно с дексаметазоном, в виде пульс-терапии [23]. В этом случае дексаметазон вводят в дозе 100 мг в сутки в течение трех дней, а циклофосфамид – 500 мг в первые сутки лечения. Такая пульс-терапия повторяется каждые две–четыре недели; между этими сеансами поддерживается пероральная доза циклофосфамида 50 мг в сутки и преднизолона 1 мг на кг массы тела в сутки. Терапевтическую несостоятельность следует рассматривать только после трех месяцев лечения в дозе 2 мг на 1 кг массы тела в сутки [24].

Основными токсическими эффектами циклофосфамида являются бесплодие, предрасположенность к неоплазиям, лимфопения и сепсис. Из-за своей более высокой токсичности данный препарат следует рассматривать в качестве адъювантного только в случаях рефрактерности к АЗА и ММФ.

▪ **Ритуксимаб.** Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело против CD20, которое истощает как нормальные, так и патогенные В-лимфоциты и используется в тяжелых и рефрактерных случаях пузырчатки с 2006 года.

После введения ритуксимаба наблюдается быстрое и устойчивое истощение циркулирующих и тканевых В-лимфоцитов, которое сохраняется по крайней мере в течение 6–12 месяцев. Многие проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали его эффективность, которая приводит к полной и стойкой ремиссии у большинства пациентов в течение 3–4 месяцев [25].

В настоящее время не существует стандартизированных протоколов применения ритуксимаба при аутоиммунных буллезных заболеваниях. Его можно применять отдельно или в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина, плазмаферезом и иммуноадсорбцией.

Ритуксимаб также может быть назначен пациентам, уже принимающим преднизолон и иммуносупрессивные препараты; снижение дозы и приостановка последних должны быть ускорены из-за повышенного риска присоединения инфекций [15].

Ритуксимаб, как правило, хорошо переносится; редко регистрируются нейтропения, гипогаммаглобулинемия и инфекции, включая сепсис.

▪ **Дапсон.** Этот препарат обладает противовоспалительным и анти-ФНО действием и применяется при пузырчатке в дозе от 50 до 200 мг в сутки перорально. Побочные эффекты дапсона обычно дозозависимы и обратимы.

### 7.3. Эфферентные методы лечения пузырчатки

**Плазмаферез.** Плазмаферез – метод экстракорпорального (внесосудистого) очищения крови, основанный на замене плазмы пациента растворами-кровезаменителями, что позволяет достаточно быстро и эффективно удалить патологические компоненты и токсины, а также продукты нормального метаболизма в случаях чрезмерного их накопления.

Метод рекомендуется применять при отсутствии эффекта от медикаментозного лечения пузырчатки, стероидрезистентных формах и для сокращения периода введения высоких доз преднизолона и иммуносупрессивных препаратов.

Целью периодической замены плазмы является устранение циркулирующих иммунных комплексов из межклеточной жидкости тканей в кровотоке с последующим их удалением вместе с плазмой. Помимо очищения крови от патологических иммуноглобулинов и иммунных комплексов тормозится синтез антител В-лимфоцитами. Учитывая полиэтиологичность, а также многокомпонентность звеньев патогенеза пузырчатки, проведение процедур плазмафереза направлено на снижение толерантности к базисной медикаментозной терапии и лечение основных клинических проявлений [44, 46].

Курс плазмафереза состоит из 3–5 процедур через день с удалением 800-1000 мл плазмы за сеанс. Критериями эффективности служит: снижение титра межклеточных антител в сыворотке крови и регресс высыпаний.

После достижения ремиссии плазмаферез рекомендуется проводить 1 раз в неделю 3–4 сеанса, для поддержания терапевтического эффекта, для профилактики рецидивов.

### 7.4. Наружная терапия пузырчатки

Местное лечение поражений кожи и слизистых оболочек направлено на уменьшение боли и предотвращение развития вторичной инфекции. Применяются топические глюкокортикостероидные и/или антибактериальные средства. После вскрытия пузырей и для обработки эрозий используют анилиновые красители (водный 1–2 % раствор метиленового синего, фукорцин), аэрозоли с топическими ГКС в комбинации с антибиотиками.

Возможно проведение полосканий полости рта с применением дексаметазона, циклоспорина (4–5 мл раствора препарата в 50–100 мл кипяченой воды; полоскать рот в течении 5–10 минут 3 раза в день на протяжении 1 месяца).

## **7.5. Тактика ведения пациентов с пузырчаткой в условиях суточного дерматовенерологического стационара**

Основу лечения пузырчатки в условиях стационара, также, как и на амбулаторном этапе, составляет назначение системных ГКС (преднизолона, дексаметазона, триамцинолона) и иммунодепрессантов. Наиболее часто применяется преднизолон. При недостаточном клиническом эффекте преднизолона допускается замена на другой системный ГКС в соответствии с преднизолоновым эквивалентом.

На первом этапе проводится терапия максимальными дозами системных ГКС:

- 120–160 мг в сутки, 2–3 мг на кг массы тела, но не менее 1 мг на кг массы тела больного, в течение 2-х недель, реже – 3-х и более недель.

При тяжелом состоянии больного назначают и более высокие дозы ГКС – до 200 мг в сутки и выше.

Суточную дозу препарата принимают строго в первую половину дня (до 13.00), при этом прием высоких доз ГКС можно осуществлять в два–три этапа, но обязательно после приема пищи.

Пероральный прием высоких доз ГКС можно частично заменить его парентеральным.

Критерии оценки положительного эффекта от лечения пузырчатки системными ГКС:

- ✓ отсутствие свежих буллезных высыпаний;
- ✓ начало эпителизации части очагов поражений, с продолжением активной эпителизации сохраняющихся эрозивных дефектов, в частности располагающихся на слизистой оболочке полости рта;
- ✓ отрицательный симптом Никольского;
- ✓ отсутствие акантолитических клеток.

При наличии признаков вторичного инфицирования, с учетом результатов бактериологического посева, осуществляется подбор антибактериальных препаратов. При невозможности проведения бактериологического посева, назначаются антибактериальные препараты широкого спектра действия.

Одновременно с ГКС назначаются иммунодепрессанты (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин), что позволяет сократить период получения высоких доз ГКС и начать снижение их суточной дозы.

- Препаратом выбора является азатиоприн 2,0–3,0 мг на кг массы тела внутрь до полного исчезновения высыпаний, после чего суточную дозу снижают до 1,0 мг на кг массы тела.

- Метотрексат назначается 25–35 мг в неделю внутрь или внутримышечно до получения клинического результата, полному регрессу высыпаний.

- Циклофосфамид 100–200 мг в сутки внутрь с переходом на поддерживающую дозу 50–100 мг в сутки.
- Циклоспорин 5 мг на кг массы тела в день на все время приема ГКС.

В дополнение к кортикостероидам и иммунодепрессантам рекомендованы процедуры лечебного мембранного плазмафереза 3–5 сеансов через день с удалением 800–1000 мл плазмы за сеанс. Он показан в случае неэффективности медикаментозного лечения, стероидорезистентным формам, а также в начале заболевания для снижения титра антител, что позволяет сократить период приема высоких доз кортикостероидов.

Наружное лечение не имеет решающего значения, является дополнительным и направлено на предотвращение вторичной инфекции и стимулирования эпителизации эрозивных участков кожи и слизистой оболочки.

Высыпания на коже обрабатывают растворами анилиновых красителей, топическими ГКС (предпочтительно в виде аэрозолей); эрозии на слизистой оболочке полости рта – дентальными адгезивными пастами, содержащими депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят.

Пациенты с пузырьчаткой консультируются смежными специалистами:

Во время лечения в условиях стационара рекомендуются консультации смежных специалистов:

- ✓ терапевта – для снижения риска возникновения осложнений со стороны сердца и желудочно-кишечного тракта;
- ✓ эндокринолога – для снижения риска возникновения стероидного диабета и проявлений остеопороза;
- ✓ оториноларинголога – для динамического наблюдения при наличии высыпаний на слизистой оболочке гортани и носа;
- ✓ гинеколога – для динамического наблюдения при наличии высыпаний на слизистой оболочке половых губ;
- ✓ невролога;
- ✓ психиатра.

*Комментарии: На фоне терапии системными ГКС, в условиях суточного стационара, контроль лабораторных показателей (клинического анализа крови, клинического анализа мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы, электролитного состава крови, гликемического профиля) осуществляется не реже чем 1 раз в 7-10 дней, ЭКГ- не реже чем 1 раз в 14 дней, рентгенограмма легких при поступлении, УЗИ внутренних органов – 1 раз в 14 дней*

## **7.6. Тактика ведения пациентов с пузырчаткой в амбулаторных условиях**

После стабилизации патологического кожного процесса рекомендуется медленное снижение дозы системных ГКС (Приложение 1).

Первоначально производят снижение инициальной дозы на 5 мг (1 таблетка) каждые 4–5 дней, оценивая при этом динамику клинических проявлений, в дальнейшем эти сроки можно удлинить с учетом процесса эпителизации очагов поражения. Пограничными дозами на которых имеет смысл замедлить темп снижения являются 45 мг и 30 мг. Суточную дозу уменьшают до тех пор, пока не будет определена минимальная индивидуальная доза (от 25 мг в сутки до 10 мг в сутки).

В первые 2 года максимальная поддерживающая доза составляет от 10 мг в сутки (2 таблетки) до 25 мг в сутки (5 таблеток), учитывая индивидуальные особенности течения заболевания.

В дальнейшем снижение дозы препарата происходит эмпирическим путем, учитывая клинические проявления, тяжесть течения и индивидуальные особенности пациента.

Снижение суточной дозы иммунодепрессантов:

- азатиоприн 2,0–3,0 мг на кг массы тела внутрь; после исчезновения всех высыпаний суточную дозу снижают до 1,0 мг на кг массы тела; лечение азатиоприном можно прекратить через 3 месяца после исчезновения пемфигус-антител и клинических проявлений;
- метотрексат 25–35 мг в неделю внутримышечно или внутрь, отмена препарата при полном исчезновении клинических проявлений;
- в случае непереносимости азатиоприна и метотрексата можно применять циклоспорин в дозе 5 мг на кг массы тела в сутки в комбинации с ГКС.

Если в течение 2-х лет достигнута непрерывная ремиссия, т.е. нет появления свежих элементов и титры межклеточных антител в сыворотке крови понизились или отсутствуют, можно рассмотреть замену преднизолона на метилпреднизолон в эквивалентной дозе.

*Комментарий: Не рекомендуется снижать дозу ГКС при наличии активной инсоляции и/или в летнее время года, острых инфекционных заболеваний, обострений хронических заболеваний, проведении плановых оперативных вмешательств. Чем ниже доза ГКС, тем медленнее идет снижение: по ½ таблетки 1 раз в 2-3 месяца.*

## **7.7. Терапевтическая тактика при диспансерном наблюдении**

При диспансерном наблюдении тактика ведения пациента состоит в приеме последним минимальной поддерживающей дозы ГКС, препятствующей обострению заболевания. Минимальная поддерживающая

доза ГКС является индивидуальной, определяется лечащим врачом при динамическом наблюдении пациента и составляет от 1 до 3-х таблеток системного ГКС в неделю пожизненно.

Для предупреждения развития нежелательных явлений терапии ГКС очень важно вести наблюдение данных пациентов совместно со смежными специалистами (эндокринологом, терапевтом, психиатром, неврологом и др.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для предотвращения тяжелых последствий пузырчатки необходимы ранняя диагностика и соответствующее лечение. Поэтому крайне важно сотрудничество междисциплинарной медицинской команды, включающей дерматовенеролога, терапевта, офтальмолога, стоматолога, оториноларинголога, эндокринолога и других (по показаниям).

Основой лечения остаются системные ГКС, нередко назначаемые в сочетании с иммуносупрессивными средствами, такими как азатиоприн, микофенолат мофетил, метотрексат и другие. Кроме этого могут применяться дополнительные методы лечения, позволяющие сократить период приема ГКС и/или оказывать стимулирующее действие при недостаточном клиническом эффекте лечения.

Для предупреждения обострений заболевания доза системных ГКС снижается очень медленно до поддерживающей индивидуальной минимальной дозы строго под контролем врача-дерматовенеролога. В летнее время и в периоды эпидемий вирусных инфекций снижать дозу системного ГКС препарата нецелесообразно.

Пациенты должны постоянно находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога и смежных специалистов (терапевта, эндокринолога, невролога, психиатра и др.). Диспансерному контролю подлежат все больные, страдающие пузырчаткой, пожизненно.

## Список литературы

1. *Абрамова, Т. В.* Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование) // Дисс. докт. мед наук. – Москва. 2019. – 270 с.
2. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике Т. 1:* пер. с англ. / ред. Н. Н. Потекаева и А. Н. Львова. Москва: Издательство Панфилова, 2015. – 1168 с.
3. *Клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* – 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
4. *Колос, Ю. В.* Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа / Ю. В. Колос, А. М. Лукьянов. // *Здравоохранение (Минск).* – 2014. – № 3. – С. 55–61.
5. *Махнева, Н. В.* О проблемах диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки / Н. В. Махнева, Е. Б. Давиденко, Л. В. Белецкая // *Альманах клинической медицины.* – 2014 – № 34. – С. 9–14.
6. *Махнева, Н. В.* Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2008. – № 5. – С. 26–29.
7. *Пузырчатка* / Н. Д. Шеклаков. – Москва: Медгиз, 1961 – 163 с.
8. *Ткаченко, С. Б.* Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида. / С. Б. Ткаченко, Н. П. Теплюк, М. Т. Миннибаев, А. С. Алленова, А. Г. Куприянова, А. А. Лепехова, П. М. Пятилова // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2015. – № 3. – С. 17–22.
9. *Ahmed, A. R.* Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology / A. R. Ahmed, M. Carrozzo, F. Caux et al. // *Experimental Dermatology.* – 2016. – Vol. 25, N. 11. – P. 839–846.
10. *Amagai, M.* Pemphigus. In: *Dermatology.* 3rd ed. / J. L. Bologna, J. L. Jorizzo, J. V. Schaffer. – Philadelphia: Elsevier. – 2012. – Vol. 1. – P. 469–471.
11. *Aoki, V.* Direct and indirect immunofluorescence / V. Aoki, JX. Jr. Sousa, L. M. Fukumori et al. // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* – 2010. – Vol. 85, N. 4. – P. 490–500.
12. *Arpita, R.* Oral Pemphigus Vulgaris: Case Report / R. Arpita, A. Monica, N. Venkatesh et al. // *Ethiopian Journal of Health Sciences.* – 2015. – Vol. 25, N. 4. – P. 367–372.
13. *Atzmony, L.* The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis / L. Atzmony, E. Hodak, Y. A. Leshem et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2015. – Vol. 73, N. 2. – P. 264–271.

14. Autoimmune diseases of the skin Pathogenesis, Diagnosis, Management 3rd ed. / M. Hertl. – USA: Springer-Verlag Wien, 2011. – 594 p.
15. *Behzad, M.* Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris / M. Behzad, C. Möbs, A. Kneisel et al. // *British Journal of Dermatology*. – 2012. – Vol. 166, N. 4. – P. 844–852.
16. *Cholera, M.* Management of Pemphigus Vulgaris / M. Cholera, N. Chainani-Wu // *Advances in Therapy*. – 2016. – Vol. 33, N. 6. – P. 910–958.
17. *Dabbs, D.* Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. In: *Diagnostic Immunohistochemistry*. 4th ed. / D. Dabbs – Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. – 2014. – P. 18–21.
18. *Di Zenzo, G.* Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface / G. Di Zenzo, G. Di Lullo, D. Corti et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, N. 10. – P. 3781–3790.
19. *Frew, J. W.* Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / J. W. Frew, L. K. Martin, D. F. Murrell // *Clinics in Dermatology*. – 2011. – Vol. 29, N. 4. – P. 599–606.
20. *Gach, J. E.* Beneficial effects of topical tacrolimus on recalcitrant erosions of pemphigus vulgaris / J. E. Gach, A. Ilchyshyn // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2004. – Vol. 29, N. 3. – P. 271–272.
21. *Ganapati, S.* Eponymous Dermatological Signs in Bullous Dermatoses / S. Ganapati // *Indian Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 59, N. 1. – P. 21–23.
22. *Gushi, M.* Neonatal pemphigus vulgaris / M. Gushi, Y. Yamamoto, Y. Mine et al. // *Journal of Dermatology*. – 2008. – Vol. 35, N. 8. – P. 529–535.
23. *Hertl, M.* Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment-guided by the European dermatology forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) / M. Hertl, H. Jedlickova, S. Karpati et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29, N. 3. – P. 405–414.
24. *Huang, A.* Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond / A. Huang, R. K. Madan, J. Levitt // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – Vol. 74, N. 4. – P. 746–753.
25. *Joly, P.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel group, open-label randomised trial / P. Joly, M. Maho-Vaillant, C. Prost-Squarcioni et al. // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389, N. 10083. – P. 2031–2040.
26. *Joly, P.* Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus / P. Joly, C. Richard, D. Gilbert et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2000. – Vol. 43, N. 4. – P. 619–626.

27. *Kasperkiewicz, M.* Pemphigus / M. Kasperkiewicz, C. T. Ellebrecht, H. Takahashi et al. // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – N. 3. – P. 17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26
28. *Lai, O.* Influence of cigarette smoking on pemphigus – a systematic review and pooled analysis of the literature / O. Lai, A. Recke, D. Zillikens, M. Kasperkiewicz // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – N. 32. – P. 1256–1262.
29. *Lakshmi, M. J. D.* Correlation of antimuscarinic acetylcholine receptor antibody titers and antidesmoglein antibody titers with the severity of disease in patients with pemphigus / M. J. D. Lakshmi, T. J. Jaisankar, M. Rajappa et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76, N. 5. – P. 895–902.
30. *Langenhan, J.* Specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus requires the entire ectodomains of desmogleins / J. Langenhan, J. Dworschak, S. Saschenbrecker et al. // *Experimental Dermatology*. – 2014. – Vol. 23, N. 4. – P. 253–259.
31. *Maltzman, J. S.* Azathioprine: old drug, new actions / J. S. Maltzman, G. A. Koretzky // *Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 111, N. 8. – P. 1122–1124.
32. *Martin, L. K.* A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / L. K. Martin, V. P. Werth, E. V. Villaneuva, D. F. Murrell // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – Vol. 64, N. 5. – P. 903–908.
33. *Mindorf, S.* Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus / S. Mindorf, I. M. Dettmann, S. Kruger et al. // *Experimental Dermatology*. – 2017. – Vol. 26, N. 12. – P. 1267–1270.
34. *Mustafa, M. B.* Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases / M. B. Mustafa, S. R. Porter, B. R. Smoller, C. Sitaru // *Autoimmunity Review*. – 2015. – Vol. 14, N. 10. – P. 930–951.
35. *Ohzono, A.* Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus / A. Ohzono, R. Sogame, X. Li et al. // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173, N. 6. – P. 1447–1452.
36. *Oliveira L.A.* Desmoglein 1 and 3 Autoantibody Levels in Endemic Pemphigus Foliaceus and Pemphigus Vulgaris from Brazil / L.A. Oliveira, A. Marquart-Filho, G. Trevilato et al. // *Clin Lab*. – 2016. – Vol. 62, N 7. – P. 1209–1216.
37. *Olszewska, M.* Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris / M. Olszewska, Z. Kolacinska-Strasz, J. Sulej et al. // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2007. – Vol. 8, N. 2. – P. 85–92.
38. *Payne, A. S.* Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display /

A. S. Payne, K. Ishii, S. Kacir et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115, N. 4. – P. 888–899.

39. *Rao, P. N.* Pulse therapy and its modifications in pemphigus: a six-year study / P. N. Rao, T. S. Lakshmi // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2003. – Vol. 69, N. 5. – P. 329–333.

40. *Ruocco, E.* Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies / E. Ruocco, R. Wolf, V. Ruocco et al. // *Clinics in Dermatology*. – 2013. – Vol. 31, N. 4. – P. 382–390.

41. *Ruocco, V.* Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas) / V. Ruocco, E. Ruocco, S. Caccavale, A. Gambardella, A. Lo Schiavo // *Clinics in Dermatology*. – 2015. – Vol. 33, N. 4. – P. 471–476.

42. *Schmidt E.* Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases / E. Schmidt, D. Zillikens // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 10. – P. 84–89.

43. *Shah, A. A.* Development of a disease registry for autoimmune bullous diseases: initial analysis of the pemphigus vulgaris subset / A. A. Shah, K. Seiffert-Sinha, D. Sirois et al. // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2015. – Vol. 95, N. 1. – P. 86–90.

44. *Sinha, A. A.* Pemphigus vulgaris: approach to treatment / A. A. Sinha, M. B. Hoffman, E. C. Janicke // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 25, N. 2. – P. 103–113.

45. *Sokol, E.* Large-scale electron microscopy maps of patient skin and mucosa provide insight into pathogenesis of blistering diseases / E. Sokol, D. Kramer, G. F. H. Diercks et al. // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2015. – Vol. 135, N. 7. – P. 1763–1770.

46. *Tavakolpour, S.* Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? / S. Tavakolpour // *International Immunopharmacology*. – 2017. – Vol. 53. – P. 133–142.

47. *Tsunoda, K.* Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3 / K. Tsunoda, T. Ota, M. Aoki et al. // *Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 170, N. 4. – P. 2170–2178.

48. *Van Beek N.* Diagnosis of autoimmune bullous diseases / N. Van Beek, D. Zillikens, E. Schmidt // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2018. – Vol. 16, N 9. – P. 1077–1091.

49. *Venugopal, S. S.* Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris / S. S. Venugopal, D. F. Murrell // *Clinics in Dermatology*. – 2011. – Vol. 29, N. 3. – P. 373–380.

## Тактика амбулаторного ведения пациентов с пузырчаткой (клинические примеры)

1. Пациент Б. выписан из суточного стационара в стабильном состоянии без свежих высыпаний на суточной дозе преднизолона 80 мг и 200 мг азатиоприна.

Рекомендовано: продолжить *постепенное снижение суточной дозы преднизолона (таблица 1,2,3)* по 5 мг (1 таблетка) 1 раз в 4–5 дней до дозы 45 мг (9 таблеток). На дозе 45 мг рекомендуется задержаться на 14 дней и начать *снижение азатиоприна* по 50 мг 1 раз в 7 дней до полной отмены. Через 14 дней снижение преднизолона продолжаем по 2,5 мг (½ таблетки) 1 раз в 4–5 дней до суточной дозы 30 мг. На 30 мг задерживаемся на 14 дней и продолжаем снижение по 1,25 мг (¼ таблетки) 1 раз в 4–5 дней до поддерживающей дозы, поддерживающей дозой может считаться суточная доза от 20 мг до 5 мг, решение принимается индивидуально. Данный ритм снижения преднизолона возможен при благоприятном течении вульгарной пузырчатки (при условии стойкой ремиссии, отсутствии осложнений, простудных заболеваний, оперативных вмешательств и других заболеваний внутренних органов).

На все время приема ГКС назначается терапия сопровождения: антисекреторный препарат, используемый в лечении язвенной болезни и эрозивно-воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ (омепразол), препараты калия и магния (панангин/аспаркам), витамин Д и препараты кальция. Динамическое наблюдение смежных специалистов эндокринолог (ведущее осложнение остеопороз и стероидный диабет), психоневролог (стероидные психозы, депрессивные состояния), терапевт (состояние желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы), гинеколог, окулист.

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

Табл. 1. Пример постепенного снижения суточной дозы преднизолона

Дни недел и	Препарат	Недели									
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я	10-я
Пн.	Преднизолон, табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10т/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг
Вт.	Преднизолон, табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10т/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг

Ср.	Преднизолон табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10т/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг
Чт.	Преднизолон табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10т/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг
Пт.	Преднизолон табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10т/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг
Сб.	Преднизолон табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг
Вс.	Преднизолон табл./мг	16т/ 80мг	15т/ 75мг	14т/ 70мг	13т/ 65мг	12т/ 60мг	11т/ 55мг	10т/ 50мг	9т/ 45мг	9т/ 45мг	8,5т/ 42,5 мг

Табл. 2. Пример постепенного снижения суточной дозы преднизолона  
(продолжение)

Дни недели	Препарат	Недели									
		11-я	12-я	13-я	14-я	15-я	16-я	17-я	18-я	19-я	20-я
Пн.	Преднизолон, табл./ мг	8т/ 40мг	7,5 т/ 37, 5мг	7т/ 35мг	6,5т/ 32,5 мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг
Вт.	Преднизолон, табл./мг	8т/ 40мг	7,5т/ 37, 5мг	7т/ 35мг	6,5 т/ 32,5 мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг
Ср.	Преднизолон, табл./мг	8т/ 40мг	7,5т/ 37,5 мг	7т/ 35мг	6,5т/ 32,5 мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг
Чт.	Преднизолон, табл./мг	8т/ 40мг	7,5т/ 37,5 мг	7т/ 35мг	6,5т/ 32,5 мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг
Пт.	Преднизолон, табл./мг	8т/ 40мг	7,5т/ 37,5 мг	7т/ 35мг	6,5т/ 32,5 мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5м г	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг
Сб.	Преднизолон, табл./мг	8т/ 40мг	7,5т/ 37,5 мг	7т/ 35мг	6,5 т/ 32,5 мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг
Вс.	Преднизолон, табл./мг	8т/ 40мг	7,5т/ 37,5 мг	7т/ 35мг	6,5 т/ 32, 5мг	6т/ 30мг	6т/ 30мг	5т+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т 28,75 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т 27,5 мг	5+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> т 26, 25 мг	5т/ 25мг

Табл. 3. Пример постепенного снижения суточной дозы преднизолона (продолжение)

Дни недели	Препарат	Недели			
		21-я	22-я	23-я	24-я
Пн.	Преднизолон, табл./ мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг
Вт.	Преднизолон, табл./мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг
Ср.	Преднизолон, табл./мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг
Чт.	Преднизолон, табл./мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг
Пт.	Преднизолон, табл./мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг
Сб.	Преднизолон, табл./мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг
Вс.	Преднизолон, табл./мг	4+ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> т /23,75мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> т/22,5мг	4+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> /21,25мг	4т/20мг

2. Пациент В. выписан из суточного стационара в стабильном состоянии без свежих высыпаний на суточной дозе преднизолона 90 мг и еженедельным введением метотрексата 15 мг п/к.

Рекомендовано: продолжить *постепенное снижение суточной дозы преднизолона* по 5 мг (1 таблетка) 1 раз в 4–5 дней до дозы 45 мг (9 таблеток). Данный ритм снижения проводят на фоне введения метотрексата 1 раз в неделю по 15 мг не менее 3-х недель, далее 10 мг от 3 до 6 недель под контролем клинического анализа крови (акцент на показатели тромбоцитов и лейкоцитов) и мочи. Через 24 часа после приема метотрексата следует назначить фолиевую кислоту в дозе 5–10 мг на один прием, но не более 25 мг в неделю.

На дозе 45 мг ГКС рекомендуется задержаться на 14 дней. Через 14 дней снижение преднизолона продолжаем по 2,5 мг (<sup>1</sup>/<sub>2</sub> таблетки) 1 раз в 4–5 дней до суточной дозы 30 мг. На 30 мг задерживаемся на 14 дней и продолжаем снижение по 1,25 мг (<sup>1</sup>/<sub>4</sub> таблетки) 1 раз в 4–5 дней до поддерживающей дозы, поддерживающей дозой может считаться суточная доза от 20 мг до 5 мг, решение принимается индивидуально. Данный ритм снижения преднизолона возможен при благоприятном течении вульгарной пузырчатки (при условии стойкой ремиссии, отсутствии осложнений, простудных заболеваний, оперативных вмешательств и других заболеваний внутренних органов).

На все время приема ГКС назначается терапия сопровождения: антисекреторный препарат, используемый в лечении язвенной болезни и эрозивно-воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ (омепразол), препараты калия и магния (панангин/аспаркам), витамин Д и препараты кальция. Динамическое наблюдение смежных специалистов эндокринолог (ведущее осложнение остеопороз и стероидный диабет), психоневролог (стероидные психозы, депрессивные состояния), терапевт (состояние желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы), гинеколог, окулист.

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