

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ БУЛЛЕЗНЫМ ПЕМФИГОИДОМ**

Москва - 2015

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

1. Карамова Арфеня Эдуардовна – заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва
2. Чикин Вадим Викторович – старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва
3. Знаменская Людмила Федоровна – ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва

МЕТОДОЛОГИЯ

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

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
А	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

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

Консультация и экспертная оценка:

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

Рабочая группа:

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

Основные рекомендации:

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

БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L12.0**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Буллезный пемфигоид (*bullous pemphigoid*) – аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 и BP230) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В большинстве случаев развитие буллезного пемфигоида не связано с каким-либо провоцирующим фактором. У части больных буллезным пемфигоидом появление высыпаний обусловлено приемом лекарственных препаратов, воздействием физических факторов, вирусными инфекциями.

Лекарственными препаратами, с которыми может быть связано развитие буллезного пемфигоида, являются пеницилламин, пенициллины и цефалоспорины, каптоприл и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; фуросемид, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин. Известны случаи развития буллезного пемфигоида после введения вакцины против гриппа, антистолбнячного анатоксина. Описано развитие буллезного пемфигоида после воздействия физических факторов – ультрафиолетового облучения, лучевой терапии, термических и электрических ожогов, после хирургических процедур. Предполагается, что развитию буллезного пемфигоида могут способствовать вирусные инфекции (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр) [1–3].

Развитие буллезного пемфигоида вызвано продукцией IgG аутоантител к белкам BP180 (коллаген XVII типа) и BP230, входящих в состав полудесмосом, которые являются структурным компонентом базальной мембраны кожи.

Согласно данным Федерального статистического наблюдения заболеваемость буллезным пемфигоидом в Российской Федерации в 2014 году составила 1,1 случай на 100000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность – 2,6 случаев на 100000 взрослого населения. Болеют в основном лица пожилого возраста. Среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость буллезным пемфигоидом достигает 15–33 случаев на 100000 соответствующего населения в год [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение кожи при буллезном пемфигоиде может быть локализованным или генерализованным. Высыпания чаще локализируются на конечностях, животе, в пахово-бедренных складках, на внутренней поверхности бедер. Высыпания у больных буллезным пемфигоидом могут быть полиморфными. Заболевание обычно начинается с появления эритематозных, папулезных и/или уртикарноподобных высыпаний, сопровождающихся зудом. Эти высыпания могут существовать в течение нескольких месяцев, после чего появляются пузыри. Пузыри имеют напряженную, плотную покрывку, округлую или овальную форму, серозное или серозно-геморрагическое содержимое, располагаются на эритематозном фоне или на видимо неизменной коже. Образовавшиеся на месте пузырей эрозии, при отсутствии вторичного инфицирования, быстро эпителизируются, не склонны к периферическому росту. Симптом Никольского отрицательный. Слизистые оболочки поражаются у 10–25% больных. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением.

Степень тяжести буллезного пемфигоида определяется по числу появляющихся пузырных элементов. Буллезный пемфигоид определяют как тяжелый при появлении более 10 пузырей в сутки на протяжении 3-х дней подряд, как легкий – при появлении 10 или менее пузырей в сутки [5].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика буллезного пемфигоида основана на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении IgG антител к белкам компонентов базальной мембраны кожи [6]:

При *гистологическом исследовании* биоптата кожи со свежим пузырем выявляют субэпидермальную полость с поверхностным инфильтратом в дерме, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов, что не всегда позволяет отличить буллезный пемфигоид от других заболеваний с субэпидермальным расположением пузыря (герпетиформный дерматит Дюринга, приобретенный буллезный эпидермолиз).

Для выявления IgG к белкам компонентам базальной мембраны кожи проводится *иммуногистохимическое исследование* биоптата видимо неповрежденной кожи больного, при котором обнаруживают линейное отложение IgG и/или C3 компонента комплемента в области базальной мембраны. При необходимости дифференциальной диагностики с приобретенным буллезным эпидермолизом проводится дополнительное *иммунофлюоресцентное исследование* биоптата кожи, предварительно расщепленного выдерживанием в 1М растворе хлорида натрия в течение 1 суток. Это исследование позволяет выявить отложение IgG в верхней части (покрывке) полости, образовавшейся в зоне дермо-эпидермального соединения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференцировать заболевание следует с буллезной формой герпетиформного дерматита Дюринга, экссудативной многоформной эритемой, вульгарной пузырчаткой, буллезной токсидермией, приобретенным буллезным эпидермолизом.

Нозология	Буллезный пемфигоид	Герпетиформный дерматит Дюринга	Многоформная эритема	Вульгарная пузырчатка	Буллезная токсидермия	Приобретенный буллезный эпидермолиз
Признак						
Возраст больных	Пожилой	Любой	Молодой	Любой	Любой	Любой
Течение	Хроническое	Хроническое	Острое	Хроническое	Острое	Хроническое
Преимущественная локализация высыпаний	Нижняя часть живота, паховые складки, конечности	Туловище и конечности	Тыльная поверхность кистей и стоп, разгибательные поверхности предплечий и голеней, красная кайма губ, слизистая оболочка полости рта, реже – поражение глаз и гениталий	Слизистая оболочка полости рта, гениталий, туловище и конечности	Любой участок кожного покрова, возможно поражение слизистых оболочек и конъюнктивы	Любой участок кожного покрова и слизистых оболочек
Появление высыпаний после механического воздействия	–	–	–	–	–	+
Герпетиформное расположение сыпи	±	+	–	–	–	–

Мишеневидные элементы	–	–	+	–	–	–
Симптом Никольского	–	–	–	+	±	–
Эозинофилия в содержимом пузырей	±	+	–	–	–	–
Акантолитические клетки в мазке отпечатке со дна эрозий	–	–	–	+	–	–
Расположение пузыря в коже	Субэпидермальное	Субэпидермальное	Субэпидермальное	Внутриэпидермальное	Субэпидермальное	Субэпидермальное
Результаты РИФ	Отложение IgG в зоне дермо-эпидермального соединения	Отложение IgA в области верхушек дермальных сосочков	Отрицательные или неспецифические	Отложение IgG в области межклеточных промежутков эпидермиса	Отрицательные или неспецифические	Отложение IgG или IgA в зоне дермо-эпидермального соединения
Результаты РИФ участка видимо здоровой кожи, расщепленной 1 М раствором NaCl	Отложение IgG в области покрышки искусственного пузыря (со стороны эпидермиса)	Не применяется	Не применяется	Не применяется	Не применяется	Отложение IgG в области дна искусственного пузыря (со стороны дермы)
Зуд	Характерен	Характерен	Редко	Редко	Возможен	Возможен

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

- достижение ремиссии.

Общие замечания по терапии

При назначении и проведении терапии больных буллезным пемфигоидом следует учитывать:

- 1) Ограничения к применению ряда препаратов у больных пожилого возраста.
- 2) Возможные сопутствующие заболевания пациента (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, неврологические заболевания).
- 3) Нежелательные явления, ассоциированные с системной терапией и топической терапией.

Во время лечения системными глюкокортикостероидами необходимо проводить измерения артериального давления для контроля состояния сердечно-сосудистой системы и контроль уровня глюкозы в крови.

Во время терапии цитостатиками следует контролировать содержание гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, показателей функций печени и почек, показатели общего анализа мочи. При проведении терапии системными глюкокортикостероидными препаратами и иммуносупрессантами также необходимо своевременно выявлять признаки инфекционных заболеваний и осложнений.

Схемы лечения

При буллезном пемфигоиде легкой степени тяжести:

- клобетазола дипропионат 0,05% 1 раз в день наружно на очаги поражения (B) [5].

Через 15 дней после достижения клинического эффекта (прекращение появления новых высыпаний и зуда, начало эпителизации эрозий) постепенно уменьшают количество наносимого топического глюкокортикостероидного препарата (D) [7].

При отсутствии клинического эффекта от терапии топическим глюкокортикостероидным препаратом в течение 1–3 недель:

- преднизолон перорально в дозе 0,5 мг на кг массы тела в сутки (C). По достижении клинического эффекта дозу преднизолона постепенно снижают до 0,1 мг на кг массы тела в сутки. Длительность терапии составляет 4–12 месяцев [6].

При буллезном пемфигоиде тяжелой степени тяжести:

- клобетазола дипропионат 0,05% (B) наружно 1 раз в день на очаги поражения [8]. Через 15 дней после достижения клинического эффекта (прекращение появления новых высыпаний и зуда, начало эпителизации эрозий) постепенно уменьшают количество наносимого топического глюкокортистероидного препарата (D) [6].

- +
- преднизолон перорально 0,5–0,75 мг на кг массы тела в зависимости от тяжести состояния. При назначении в суточной дозе менее 0,5 мг на кг массы тела эффективность преднизолона недостаточна [9]. Увеличение дозы преднизолона выше 0,75 мг/кг веса не приводит к повышению эффективности терапии [10]. Постепенное снижение дозы системного кортикостероида начинают через 15 дней после достижения клинического эффекта терапии – прекращение появления новых высыпания и зуда, начала эпителизации эрозий и продолжают в течение 4–6 месяцев до поддерживающей дозы 0,1 мг/кг/сутки. Если пациент находится в состоянии клинической ремиссии в течение 3–6 месяцев, лечение можно прекратить (D) [6].

В случае рецидива доза кортикостероидного препарата повышается до первоначального уровня [8].

При необходимости уменьшения дозы системных кортикостероидов назначаются:

- плазмаферез 8 процедур в течение 4 недель в сочетании с преднизолоном перорально в суточной дозе 0,5 мг на кг массы тела (C) [9]
- или
- азатиоприн 2 мг на кг массы тела в сутки в течение 3–4 недель в сочетании с преднизолоном 0,5 мг на кг массы тела в сутки (C) [11]. Назначение азатиоприна в дозе 100–150 мг перорально в сутки в сочетании с преднизолоном 1 мг на кг массы тела в сутки не приводит к повышению эффективности терапии буллезного пемфигоида по сравнению с монотерапией преднизолоном 1 мг на кг массы тела в сутки, но вызывает увеличение числа нежелательных явлений, связанных с терапией (C) [12].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению азатиоприна буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

или

- микофенолата мофетил 1000 мг 2 раза в день (2000 мг в сутки) перорально в течение 6 недель в сочетании с преднизолоном 0,5 мг на кг массы тела в сутки (C) [11];

Примечание. В инструкции по медицинскому применению микофенолата мофетила буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

или

- метотрексат 5–15 мг в неделю перорально или внутримышечно, корректируя дозу в сторону повышения или понижения в зависимости от

эффективности и переносимости в сочетании с клобетазола дипропионатом 2 раза в день наружно на всю поверхность тела за исключением лица в течение 3 недель с последующим постепенным снижением суточной дозы клобетазола дипропионата в течение 12 недель, затем – метотрексат 10 мг в неделю в виде монотерапии в течение 4–12 месяцев (С) [13–15].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению метотрексата буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

или

- циклофосфамид перорально 50 мг в сутки, при недостаточной эффективности – 100 мг в сутки (D) [16].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению циклофосфамида буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

Помимо назначения топических кортикостероидных препаратов проводится обработка крупных пузырей и эрозий:

- пузыри вскрывают проколом и дренируют, оставив покрывку (D) [17, 18];
- эрозивные очаги поражения обрабатывают раствором антисептиков: хлоргексидин 0,05–0,2% раствор, мирамистин, 0,01% раствор, бриллиантовый зеленый 1% спиртовой раствор (D) [19, 20].

Показания к госпитализации

- тяжелое течение буллезного пемфигоида, требующее системной терапии;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения топическими кортикостероидами в амбулаторных условиях;
- наличие вторичного инфицирования в очагах поражения.

Требования к результатам лечения

- прекращение прогрессирования заболевания;
- уменьшение зуда;
- эпителизация эрозий.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

В случае отсутствия эффекта от терапии системными и топическим глюкокортикостероидными препаратами в течение нескольких недель дополнительно назначаются иммуносупрессивные препараты или плазмаферез.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kirtschig G., Middleton P., Bennett C. et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD002292.
2. Parker S.R., Dyson S., Brisman S. et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (4): 582–588.
3. Schmidt E., Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–332.
4. Lo Schiavo A., Ruocco E., Brancaccio G. et al. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 391–399.
5. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J. et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (7): 1681–1687.
6. Feliciani C., Joly P., Jonkman M.F. et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172: 867–877.
7. Murrell D.F., Daniel B.S., Joly P. et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 479–485.
8. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J. et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346 (5): 321–327.
9. Roujeau J.C., Guillaume J.C., Morel P. et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984; 2 (8401): 486–488.
10. Morel P., Guillaume J.C. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111 (10): 925–928.
11. Beissert S., Werfel T., Frieling U. et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007; 143 (12): 1536–1542.
12. Guillaume J.C., Vaillant L., Bernard P. et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129 (1): 49–53.
13. Du-Thanh A., Merlet S., Maillard H. et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 2011; 165 (6): 1337–1343.
14. Heilborn J.D., Stähle-Bäckdahl M., Albertioni F. et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 741–749.
15. Dereure O., Bessis D., Guillot B., Guilhou J.J. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1255–1256.
16. Gual A., Iranzo P., Mascaro J.M. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 814–818.
17. Le Roux-Villet C., Prost-Squarcioni C., Oro S. et al. Role of the nurse in care of bullous pemphigoid. *Rev Infirm* 2010; 160: 38–40.
18. Venning V.A., Taghipour K., Mohd Mustapa M.F. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; 167:1200–1214.
19. Милявский А.И., Кривошеин Ю.С., Логадырь Т.А., Винцерская Г.А. Эффективность мирамистина в дерматовенерологии. *Вестн. Дерматол. Венерол.* 1996; (2). 67–69.
20. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011, 13, (3): 214–222.