

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++ |
| D | Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+ |

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

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

Консультация и экспертная оценка:

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

Рабочая группа:

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

Основные рекомендации:

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

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 локализуются 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.