

Федеральные клинические
рекомендации.
Дерматовенерология 2015

**БОЛЕЗНИ КОЖИ.
ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ
ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

УДК [616.5 + 616.97](083.13)
ББК 55.8
Ф32

**Ф32 Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология
2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. —**
5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
ISBN 978-5-89644-123-6

**УДК [616.5 + 616.97](083.13)
ББК 55.8**

ISBN 978-5-89644-123-6

© Российское общество
дерматовенерологов и косметологов, 2016
© Оформление АО ФИД «Деловой экспресс», 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Методология.....	5
Болезни кожи.....	7
Акне.....	9
Алопеция гнездная.....	28
Атопический дерматит.....	39
Буллезный пемфигоид.....	77
Васкулиты, ограниченные кожей.....	86
Вирусные бородавки.....	103
Витилиго.....	112
Врожденный буллезный эпидермолиз.....	122
Дерматит герпетиформный.....	142
Ихтиоз.....	150
Келоидные и гипертрофические рубцы.....	160
Кольцевидная гранулема.....	172
Контагиозный моллюск.....	179
Контактный дерматит.....	186
Крапивница.....	193
Красный плоский лишай.....	212
Лимфомы кожи.....	226
Грибовидный микоз.....	228
Синдром Сезари.....	241
CD30+ лимфопрлиферативные заболевания кожи: лимфоматоидный папулез, первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома.....	248
Локализованная склеродермия.....	260
Микозы кистей, стоп и туловища.....	275
Микроспория.....	286
Многоформная эритема.....	299
Опоясывающий герпес.....	305
Парапсориазы.....	315
Мелкобляшечный парапсориаз.....	316
Крупнобляшечный парапсориаз.....	318
Лихеноидный пситириаз.....	320
Острый лихеноидный вариолиформный пситириаз.....	321
Педикулез.....	325
Пеленочный дерматит.....	338
Периоральный дерматит.....	344
Пиодермии.....	352
Питириаз красный волосяной отрубевидный.....	372
Полиморфный фотодерматоз.....	386
Поражения кожи при красной волчанке.....	395

Пруриго	406
Псориаз	415
Псориатический артрит.....	471
Пузырчатка	504
Разноцветный лишай	522
Розацеа	528
Розовый лишай Жибера	542
Саркома Капоши кожи.....	547
Себорейный дерматит	553
Синдром Стивенса — Джонсона/токсический эпидермальный некролиз.....	562
Токсидермии	568
Трихофития.....	577
Фототоксические и фотоаллергические реакции	589
Чесотка.....	598
Экзема	616
Эритразма	629
Инфекции, передаваемые половым путем	633
Аногенитальные (венерические) бородавки	635
Бактериальный вагиноз.....	645
Генитальный герпес.....	655
Гонококковая инфекция	664
Сифилис.....	679
Урогенитальные заболевания, вызванные <i>Mycoplasma genitalium</i>	721
Урогенитальные заболевания, вызванные <i>Ureaplasma spp.</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>	729
Урогенитальный кандидоз	737
Урогенитальный трихомониаз	747
Хламидийная инфекция.....	755

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

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, 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 метаанализов;
- 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 метаанализ, 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 (А—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

БОЛЕЗНИ КОЖИ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Аравийская Елена Роеальдовна — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Акне (*acne vulgaris*) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L70, L73.0

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Акне — это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез.

Выделяют четыре основных звена патогенеза акне:

1. Увеличение продукции кожного сала.
2. Избыточный фолликулярный гиперкератоз.
3. Размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).
4. Воспаление.

Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а *P. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов.

Акне являются одним из самых распространенных дерматозов. По данным J. Leyden, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет.

В подростковом возрасте мальчики и девочки болеют акне практически в равных соотношениях, в то время как при поздних акне заболеваемость у женщин существенно выше, чем у мужчин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- L70.0 Угри обыкновенные [*acne vulgaris*]
- L70.1 Угри шаровидные
- L70.2 Угри осповидные
- Угри некротические милиарные
- L70.3 Угри тропические
- L70.4 Детские угри
- L70.5 *Acne excoりee des jeunes filles*
- L70.8 Другие угри
- L73.0 Угри келоидные

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учетом клинической картины заболевания выделяют:

- комедональные акне;
- папуло-пустулезные акне легко-средней степени тяжести;
- тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести;
- узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне.

Акне локализуются преимущественно на коже лица, верхних конечностей, верхней части груди и спины и проявляются папулами, пустулами и узлами, а также открытыми и закрытыми комедонами.

Комедон — клиническое проявление скопления кожного сала и кератина в волосяном фолликуле. Выделяют закрытые и открытые комедоны. Закрытый комедон отличается от открытого тем, что кератиновые массы не так компактны, а отверстие волосяного фолликула узкое.

Папулезные акне представляют собой воспалительные узелки, имеющие коническую или полушаровидную форму и величину до 2—4 мм в диаметре. Пустулезные акне могут возникать первично или трансформироваться из папулезных угрей.

Узловатые акне характеризуются развитием узлов на коже себорейных областей. У больных конглобатными акне помимо комедонов и папуло-пустулезных угрей возникают многочисленные крупные узлы, локализующиеся преимущественно на коже спины и задней поверхности шеи. Консистенция узлов вначале плотная, но постепенно они размягчаются. Кожа над ними приобретает синюшно-розовый цвет, истончается, и в ней появляются отверстия, из которых выделяется гной. Часть отдельно расположенных узлов сливается в массивные инфильтраты с многочисленными фистулезными ходами, гнойными отверстиями и полостями, заполненными вялыми, студнеобразными грануляциями, процесс может приобретать распространенный характер.

После разрешения акне нередко остаются атрофические, реже — гипертрофические и келоидные рубцы.

Клиническая картина акне у взрослых лиц и подростков имеет свои особенности по соотношению очагов поражения в нижней и верхней части

лица: у взрослых, как правило, поражена U-зона (щеки, вокруг рта и нижняя часть подбородка), а у подростков — T-зона (лоб, нос, верхняя часть подбородка). Также у взрослых лиц могут отсутствовать папулы и пустулы. Комедоны всегда присутствуют при акне у подростков, но могут отсутствовать у взрослых лиц. Воспаление у взрослых лиц обычно более выражено.

У *женщин* выделяют 3 подтипа акне:

1. Стойкие (персистирующие) акне — наблюдаются примерно у 80% женщин и характеризуются началом заболевания в подростковом периоде с постепенным переходом во взрослый возраст.

2. Акне с поздним началом — впервые появляются у женщин после 25 лет. Оба подтипа имеют сходные клинические признаки.

3. Рецидивирующие акне — развиваются у женщин, имевших в анамнезе акне в подростковом возрасте, разрешившиеся в течение нескольких лет.

Акне у *детей* имеют также свои клинические особенности. У детей выделяют:

1. Акне новорожденных. Встречаются у 20% новорожденных. Обычно возникают в первые три недели после рождения. Связаны с гормональным кризом, повышенным уровнем тестостерона у матери или приемом ряда медикаментов матерью в последнем триместре беременности (системные глюкокортикостероиды и др.). Характерны закрытые комедоны на щеках, лбу, подбородке, реже — папулы, пустулы. Высыпания самопроизвольно разрешаются в течение нескольких дней или через 1,5—2 недели. Течение легкое, рубцовые изменения не характерны.

2. Акне раннего детского возраста. Обычно возникают в возрасте 6 недель и сохраняются в течение 6—12 месяцев, реже — более продолжительное время. Болеют чаще мальчики. Высыпания расположены на коже лица и представлены комедонами, папуло-пустулами, реже — узлами. Ассоциированы с более тяжелым течением акне в подростковом возрасте. Гиперандрогенные состояния не характерны.

3. Акне среднего детского возраста. Встречаются редко, появляются в возрасте от 1 до 7 лет. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица и представлены комедонами и воспалительными акне. Ассоциированы с риском сопутствующих гиперандрогенных состояний (врожденная гиперплазия надпочечников, андрогенпродуцирующая опухоль).

4. Преадоlesцентные (предподростковые) акне. Возникают в возрасте от 7 до 12 лет в среднем у 70% детей и являются первым признаком раннего полового созревания. Высыпания, как правило, локализуются на коже лица (T-зона), представлены чаще воспалительными акне и комедонами с преобладанием последних. Первыми проявлениями могут быть открытые комедоны в области ушной раковины. Рубцы могут появляться не только как следствие воспалительных элементов, но и быть результатом комедональных акне.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз акне основывается на данных клинической картины.

При проведении обследования следует учитывать системные признаки гиперандрогенемии (нерегулярный менструальный цикл, гипертрофия клитора и изменение вторичных половых признаков), а также позднее менархе. Резистентные к терапии формы акне могут свидетельствовать о наличии таких эндокринных расстройств, как синдром поликистоза яичников, гиперплазия гипофиза или вирилизирующие опухоли, в связи с чем при обследовании необходимо учитывать такие симптомы, как аменорея, гиперменорея, олигоменорея, бесплодие и метаболический синдром.

При акне среднего детского возраста показано обследование для исключения врожденной гиперплазии надпочечников и андрогенпродуцирующих опухолей.

Лабораторные исследования

- определение уровня свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона;
- проведение теста на толерантность к глюкозе.

По показаниям назначаются *консультации других специалистов*: эндокринологов или гинекологов-эндокринологов.

Дифференциальная диагностика

Критерием постановки диагноза является наличие комедонов. Акне дифференцируют с розацеа, розацеаподобным (периоральным) дерматитом, мелкоузелковым саркоидозом лица, проявлениями вторичного сифилиса — папулезным себорейным и папуло-пустулезным сифилидом и другими папулезными дерматозами, медикаментозными акне, возникающими на фоне приема ряда лекарственных препаратов (гормональные препараты, включая системные глюкокортикостероиды, анаболические стероиды, андрогены, тироксин, противозлепептические средства, барбитураты, противотуберкулезные средства, азатиоприн, циклоспорин А, хлоралгидрат, соли лития, препараты йода, хлора, брома, дисульфирам, цетуксимаб, тиоурацил, некоторые витамины, особенно V_1 , V_2 , V_6 , V_{12} , D_2).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- уменьшение воспаления;
- уменьшение количества *P. acnes*;
- снижение образования кожного сала;
- уменьшение влияния андрогенов на сальные железы.

Общие замечания по терапии

Лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает системную и наружную терапию. При определении степени тяжести дерматоза учитываются следующие критерии: распространенность, глубина процесса, количество элементов, влияние на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени акне, однако в настоящее время консенсуса по методу оценки степени тяжести заболевания нет.

При легкой степени акне назначается только наружная терапия, при средней степени наружная терапия при необходимости сочетается с системной терапией, при тяжелой степени основной является системная терапия.

Действие современных наружных препаратов базируется на их влиянии на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе акне: фолликулярный гиперкератоз, увеличение числа *P. acnes* и воспаление.

С целью уменьшения антибиотикорезистентности *P. acnes* необходимо придерживаться следующих принципов в лечении больных акне:

- длительность применения антибактериальных препаратов не должна превышать 8 недель;
- следует избегать совместного использования системных и топических антибактериальных препаратов без наружного применения препаратов, содержащих бензоила пероксид;
- необходимо ограничить использование антибактериальных препаратов как по частоте назначения, так и по длительности;
- не рекомендуется применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве монотерапии и поддерживающей терапии акне;
- необходимо избегать назначения топических антибактериальных препаратов в комбинации с ретиноидами (включая адапален) без дополнительного назначения бензоила пероксида.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Системная терапия

1. Антибактериальные препараты (С) [1—5]

- тетрациклин 1,0 г в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель
или
- доксициклин 100—200 мг в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель.

Применение эритромицина в настоящее время ограничено в связи с большим количеством резистентных штаммов *P. acnes*.

Побочные эффекты при лечении антибактериальными препаратами наблюдаются редко, однако основной проблемой при их назначении явля-

ется резистентность *P. acnes*. Высокие показатели резистентности связаны в основном с самостоятельным использованием пациентами антибактериальных препаратов.

2. Гормональные препараты

В настоящее время гормональная терапия является эффективным методом лечения и показана женщинам с выраженной себореей, андрогенетической алопецией, САНА-синдромом (*seborrhea/acne/hirsutism/alopecia*), с поздним началом акне и с гиперандрогенизмом овариального или надпочечникового происхождения. Лечение проводится после консультации эндокринолога или гинеколога-эндокринолога.

2.1. Блокаторы андрогенных рецепторов (С) [6—10]

- ципротерона ацетат в комбинации с этинилэстрадиолом в составе орального контрацептива (рекомендован женщинам при лечении акне легкой и средней степени тяжести),
или
- спиронолактон 50—150 мг в сутки в виде монотерапии или дополнительной терапии к наружным средствам в случае резистентности к лечению,
или
- дроспиренон 3 мг в комбинации с этинилэстрадиолом 30 мкг в составе монофазного орального контрацептива (рекомендован для контрацепции женщинам с акне),
или
- дроспиренон 3 мг в комбинации с этинилэстрадиолом 20 мкг в составе низкодозированного монофазного орального контрацептива (рекомендован при лечении акне средней степени тяжести),
или
- флутамид (эффективен при лечении акне, однако токсическое действие на печень ограничивает его применение).

2.2. Ингибиторы продукции овариальных андрогенов

Оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол в комбинации с прогестинами, показаны для лечения акне легкой и средней степени тяжести у женщин. Оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон, эффективны при комедональных и воспалительных акне.

2.3. Ингибиторы андрогенов надпочечникового происхождения (С) [10—12]

Применение системных глюкокортикостероидных препаратов в дозе 2,5—5 мг в сутки короткими курсами показано при лечении тяжелых воспалительных акне у женщин.

3. Системные ретиноиды (А) [13—15]

- изотретиноин 0,5 мг на кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 мг до 150 мг на кг массы тела, длительность лечения зависит от тяжести процесса и переносимости препарата и составляет от 16 до 24 недель.

Основные показания для назначения изотретиноина для перорального приема:

- тяжелые формы акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов);
- акне, не поддающиеся другим видам терапии;
- акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания;
- склонность к заживлению акне с образованием рубцов.

Препарат является потенциальным тератогеном и обладает побочными эффектами (наиболее часто отмечаются хейлит, сухость кожи, шелушение, реже — алопеция, конъюнктивит, головная боль, артралгии и др.).

Данные по безопасности изотретиноина:

- стандартный 20-недельный курс лечения изотретиноином акне средней и тяжелой степени, как правило, хорошо переносится и безопасен;
- побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают часто, являются обратимыми, хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата;
- побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы являются редкими;
- могут наблюдаться клинически незначимые отклонения при лабораторных исследованиях, не требующие отмены препарата. Однако необходимо определять исходные показатели функции печени и липидного обмена, а затем повторить их через 2—4 недели;
- контрацептивный период после лечения составляет 1 месяц [10, 11].

Наружная терапия

1. Топические ретиноиды (А) [16—24]

- адапален, гель, крем 0,1% 1 раз в сутки (на ночь) наружно на чистую сухую кожу пораженной области, избегая попадания в глаза и на губы. Терапевтический эффект развивается после 4—8 недель лечения, стойкое улучшение — после 3-месячного курса лечения. При необходимости курс может быть увеличен.

В некоторых случаях из-за кратковременного раздражения кожи может быть сокращено число аппликаций или приостановлено лечение до исчезновения признаков раздражения.

2. Азелаиновая кислота (В) [25—30]

- азелаиновая кислота, крем 20%, гель 15% 2 раза в сутки (утром и вечером) наружно. Терапевтический эффект развивается через 4 недели лечения, для достижения лучших результатов рекомендуется продолжить применение препарата в течение нескольких месяцев.

3. Бензоила пероксид (А) [31—46]

- бензоила пероксид, гель 2,5—5—10% 2 раза в сутки (утром и вечером) наружно. Терапевтический эффект развивается после 4 недель лечения, стойкое улучшение — после 3 месяцев лечения.

Бензоила пероксид часто применяют в комбинации с антибактериальными препаратами как для наружной, так и для системной терапии. При лечении бензоила пероксидом не развивается бактериальная резистентность, поэтому его часто назначают больным, получавшим терапию антибактериальными препаратами.

4. Антибактериальные препараты (С) [47—50]

- клиндамицина фосфат, гель 1%
или
- клиндамицина гидрохлорид, раствор для наружного применения 1%. Тонкий слой геля или раствора наносят на пораженную область кожи, предварительно очищенную и сухую, 2 раза в день. Курс лечения составляет не более 6—8 недель, препарат обязательно назначается в комбинации с топическими ретиноидами или азелаиновой кислотой.

5. Комбинированные препараты

- адапален (0,1%) + бензоила пероксид (2,5%), гель (А) 1 раз в сутки (на ночь) наружно на чистую сухую кожу пораженной области, избегая попадания в глаза и на губы. Терапевтический эффект развивается через 1—4 недели лечения [51—62]. Продолжительность лечения должна устанавливаться врачом на основании динамики клинической картины заболевания. При необходимости курс лечения может составлять несколько месяцев.

В случае появления признаков раздражающего действия рекомендуется применение некомедоногенных средств с увлажняющим действием, число аппликаций может быть сокращено (например, через день), лечение может быть временно приостановлено до исчезновения признаков раздражения или полностью прекращено. Комбинация адапален + бензоила пероксид эффективна при акне, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P. acnes*.

или

- адапален (0,1%) + клиндамицин (1%), гель (С) 1 раз в сутки (на ночь) наружно на чистую сухую кожу пораженной области, избегая попадания в глаза и на губы. Курс лечения — от 2 до 4 недель. В дальнейшем рекомендуется переходить на наружную терапию топическими ретиноидами [63—66].

Рекомендации по лечению комедональных акне

Высокая степень рекомендаций

Нет.

Средняя степень рекомендаций

- топические ретиноиды (адапален).

Низкая степень рекомендаций

- бензоила пероксид;
- азелаиновая кислота.

Не рекомендуются

- антибактериальные препараты для наружного применения;
- гормональные антиандрогены, системные антибактериальные препараты и/или изотретиноин;
- облучение ультрафиолетовыми лучами.

Открытые рекомендации

Лазеротерапия как монотерапия, фотодинамическая терапия в настоящее время не могут быть рекомендованы.

Рекомендации по лечению папуло-пустулезных акне (легкая и средняя степени тяжести)

Высокая степень рекомендаций

- комбинация адапалена и бензоила пероксида;
- комбинация клиндамицина и бензоила пероксида.

Средняя степень рекомендаций

- азелаиновая кислота;
- бензоила пероксид;
- топические ретиноиды;
- при распространенных поражениях — комбинация системных антибактериальных препаратов и адапалена.

Низкая степень рекомендаций

- монотерапия голубым светом;
- комбинация эритромицина и третиноина;
- комбинация изотретиноина и эритромицина;
- цинк перорально;
- при распространенных поражениях — комбинация системных антибактериальных препаратов с бензоила пероксидом или адапаленом.

Не рекомендуются

- монотерапия антибактериальными препаратами для наружного применения;
- облучение ультрафиолетовыми лучами;
- комбинация эритромицина и цинка;
- системная терапия антиандрогенными препаратами, антибактериальными препаратами и/или изотретиноином.

Открытые рекомендации

Отсутствуют доказательства эффективности красного света, лазеров, фотодинамической терапии.

Рекомендации по лечению папуло-пустулезных акне тяжелой степени тяжести/узловатых акне средней степени тяжести

Высокая степень рекомендаций

- монотерапия изотретиноином.

Средняя степень рекомендаций

- системные антибактериальные препараты с комбинацией адапален + бензоила пероксид или с азелаиновой кислотой.

Низкая степень рекомендаций

- антиандрогенные препараты в комбинации с системными антибактериальными препаратами;
- системные антибактериальные препараты в комбинации с бензоила пероксидом.

Не рекомендуются

- наружная монотерапия;
- монотерапия системными антибактериальными препаратами;
- монотерапия антиандрогенными препаратами;
- видимый свет;
- облучение ультрафиолетовыми лучами.

Открытые рекомендации

- лазеротерапия;
- фотодинамическая терапия эффективна при этой форме акне, однако стандартные режимы терапии не разработаны.

Рекомендации по лечению узловатых/конглобатных акне

Высокий уровень рекомендаций

- монотерапия изотретиноином.

Средний уровень рекомендаций

- системные антибактериальные препараты с азелаиновой кислотой.

Низкий уровень рекомендаций

- антиандрогенные препараты + системные антибактериальные препараты;
- системные антибактериальные препараты + адапален, бензоила пероксид или комбинация адапален + бензоила пероксид.

Не рекомендуются

- наружная монотерапия;
- монотерапия системными антибактериальными препаратами;
- монотерапия антиандрогенными препаратами;
- облучение ультрафиолетовыми лучами;
- монотерапия видимым светом.

Алгоритм лечения акне у взрослых женщин

	Комедоны в нижней 1/3 лица/переносицы	Воспалительный подтип: легкое течение с папулами	Воспалительный подтип: легкое/средне-тяжелое течение с папулами	Воспалительный подтип: тяжелое течение с папуло-пустулами	Воспалительный подтип: тяжелое течение с узлами
Косметические рекомендации	Бережное очищение (без мыла) + увлажнение				
Косметические процедуры	<p>Без макрокомедонов: поверхностные пилинги</p> <p>С макрокомедонами: механические процедуры, комедоэкстракция, кauteризация</p>	Поверхностные пилинги	Поверхностные пилинги, фотодинамическая терапия	Внутриочаговое введение стероидов	
Лечение	<p>Монотерапия: 1-я линия — топические ретиноиды</p> <p>2-я линия — азелаиновая кислота или БПО</p>	<p>Монотерапия: азелаиновая кислота/БПО/топические ретиноиды</p>	Комбинированные препараты; топические ретиноиды + азелаиновая кислота; антиандрогены/КОК	1-я линия — системный изотретиноин	<p>Системная терапия: системный изотретиноин; спиронолактон (50—150 мг/сут) самостоятельно или в комбинации с КОК или системными антибактериальными препаратами; КОК самостоятельно или в комбинации с системными антиандрогенами или изотретиноном; системные антибактериальные препараты</p> <p>Наружная терапия: комбинированные препараты адапален + БПО</p>

Открытые рекомендации

- лазеротерапия;
- фотодинамическая терапия эффективна при этой форме акне, однако стандартные режимы терапии не разработаны.

Для лечения акне у *взрослых женщин* в качестве базисной терапии рекомендованы ретиноиды (комедональные и воспалительные акне легкой и средней степени тяжести).

Азелаиновая кислота (20% крем или 15% мазь) рекомендована как препарат первой линии для монотерапии воспалительных акне легкой степени тяжести и второй линии — при комедональных акне.

Бензоила пероксид показан при акне легкой и средней степени тяжести, комбинированные препараты (адапален + БПО) показаны при среднетяжелом и тяжелом течении воспалительных акне.

При поствоспалительной гиперпигментации к препаратам первой линии относятся азелаиновая кислота (15% или 20%), или ретиноиды, или комбинация ретиноидов и бензоила пероксида. Алгоритмы ведения взрослых женщин с акне представлены в табл. 1. Следует подчеркнуть, что эффективность косметических процедур, указанных в таблице, подкреплена лишь единичными исследованиями (C, D) [12].

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия при акне представляет собой использование соответствующих лекарственных препаратов в интермиттирующем режиме, позволяющем контролировать появление невоспалительных и воспалительных акне [67].

После окончания основного курса лечения и достижения клинического эффекта показана поддерживающая терапия сроком до 12 месяцев. Препаратом выбора для поддерживающей терапии является адапален, альтернативным препаратом — азелаиновая кислота.

С целью минимизации антибиотикорезистентности не рекомендуется в качестве поддерживающей терапии применять топические антибактериальные препараты. Если требуется антимикробная терапия, то оптимально применять комбинацию адапалена и бензоила пероксида.

Особые ситуации

Пациентки, планирующие беременность

1. Наружная монотерапия азелаиновой кислотой (15% или 20%) или бензоила пероксидом (2,5–5%).

2. Комбинация эритромицина с препаратами цинка и бензоила пероксидом (максимум 5%).

3. При тяжелых воспалительных формах акне рекомендована комбинация бензоила пероксида с клиндамицином наружно.

4. При тяжелых формах акне во время беременности могут применяться системный эритромицин или клиндамицин (после тщательной оценки соотношения пользы и риска).

Беременность и лактация

Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако в течение двух десятилетий клинического опыта местного применения азелаиновой кислоты (15% и 20%) побочных действий препарата не отмечалось.

При тяжелых формах акне, а также у пациентов с резистентностью к местной терапии после первого триместра беременности могут применяться системные глюкокортикоидные или антибактериальные препараты (эритромицин или клиндамицин).

Акне в детском возрасте

При акне у новорожденных показан бережный уход за кожей, рекомендовано исключить контакт кожи с маслами. В тяжелых случаях показан 2,5% бензоила пероксид.

Для лечения акне детского возраста и преадоlesцентных акне в качестве препаратов первой линии показаны [68—73]:

- при акне легкой степени тяжести (комедоны и/или незначительное количество папул/пустул) — топические ретиноиды (адапален), бензоила пероксид, адапален + бензоила пероксид, комбинация адапален + бензоила пероксид + топический антибактериальный препарат;
- при акне средней степени тяжести — адапален + бензоила пероксид, комбинация адапален + бензоила пероксид + топический антибактериальный препарат;
- при тяжелых акне — адапален + бензоила пероксид + системный антибактериальный препарат.

При отсутствии адекватного ответа на проводимое лечение показаны следующие препараты:

- при акне легкой степени тяжести (комедоны и/или незначительное количество папул/пустул) — добавление бензоила пероксида или топического ретиноида (адапален) (если не используются в комбинированной терапии), изменение концентрации или формы топического ретиноида, изменение топической комбинированной терапии;
- при акне средней степени тяжести — изменение концентрации или формы топического ретиноида, изменение топической комбинированной терапии, добавление системного антибактериального препарата, изотретиноин, оральные контрацептивы (для девочек);
- при тяжелых акне — замена системного антибактериального препарата, изотретиноин, оральные контрацептивы (для девочек).

Требования к результатам лечения

Оптимальным результатом проведенного лечения может считаться клиническое излечение (регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня) или клиническая ремиссия (регресс клинических проявлений на 75—90%).

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от лечения наружными ретиноидами, бензоила пероксидом или азелаиновой кислотой при легком течении папуло-пустулезных акне показана терапия комбинированными препаратами (адапален + бензоила пероксид) или системная терапия антибактериальными препаратами в сочетании с адапаленом.

При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии в сочетании с адапаленом, комбинацией адапалена с бензоила пероксидом или азелаиновой кислотой при среднетяжелых папуло-пустулезных/умеренных узловатых акне показан системный изотретиноин.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl. 1): S. 1—37.
2. Webster G. F., Graber E. M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27 (3): 183—187.
3. Kircik L. H. Doxycycline and minocycline for the management of acne: a review of efficacy and safety with emphasis on clinical implications. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (11): 1407—1411.
4. Amin K., Riddle C. C., Aires D. J., Schweiger E. S. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (9): 873—880.
5. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis* 1991; 48 (5): 411—417.
6. Самцов А. В. Акне и акнеиформные дерматозы: Монография. М.: ЮТКОМ, 2009. 208 с.: ил.
7. Krunic A., Ciurea A., Scheman A. et al. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Derm* 2008; 58: 60—62.
8. Koltun W., Maloney J. M., Marr J., Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 μg

- plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 171–175.
9. Lucky A. W., Koltun W., Thiboutot D. et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/20-microg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008; 82 (2): 143–150.
 10. Frangos J., Alavian C., Kimball A. Acne and oral contraceptives: Update on women's health screening guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 781–786.
 11. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1–50.
 12. Dreno B., Layton A., Zouboulis C. et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1063–1070.
 13. Cunliffe W.J., van de Kerkhof P. C., Caputo R. et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997; 194 (4): 351–357.
 14. Peck G. L., Olsen T. G., Butkus D. et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 735–745.
 15. Strauss J. S., Rapini R. P., Shalita A. R. et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 490–496.
 16. Cunliffe W.J., Poncet M., Loesche C., Verschoore M. A comparison of efficacy and tolerability of adapalene 0,1% gel versus tretinoin 0,025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trial. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl. 52): 48–56.
 17. Millikan L. E. Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 19–22.
 18. Waugh J., Noble S., Scott L. J. et al. Adapalene: a review of its use in the treatment of acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64 (13): 1465–1478.
 19. Lucky A., Jorizzo J. L., Rodriguez D. et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0,1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001; 68: 34–40.
 20. Cunliffe W.J. Caputo R., Dreno B. et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U. S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36 (6 Pt 2): S 126–134.
 21. Cunliffe W.J., Danby F.W., Dunlap F. et al. Randomised controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0,1% and tretinoin cream 0,05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 350–354.
 22. Thiboutot D. M., Shalita A. R., Yamauchi P. S. et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006; 142 (5): 597–602.

23. Cook-Bolden F. Subject Preferences for acne treatments containing adapalene gel 0,1%: results of the MORE trial. *Cutis* 2006; 78 (1 Suppl): 26—33.
24. Gold L. S. The MORE trial: effectiveness of adapalene gel 0,1% in real-world dermatology practices. *Cutis* 2006; 78 (1 Suppl): 12—18.
25. Gollnick H. P., Graupe K., Zaumseil R. P. [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 841—847.
26. Hjorth N., Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 45—48.
27. Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H. P., Zaumseil R. P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 20—35.
28. Katsambas A., Graupe K., Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 35—39.
29. Cunliffe W.J., Holland K. T. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 31—34.
30. Gollnick H. P., Graupe K., Zaumseil R. P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538—544.
31. Sagransky M., Yentzer B. A., Feldman S. R. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (15): 2555—2562.
32. Hughes B. R., Norris J. F., Cunliffe W.J. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (3): 165—168.
33. Dunlop K. J., Barnetson R. S. A comparative study of isotretinoin versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Australas J Dermatol* 1995; 36 (1): 13—15.
34. Borglund E., Kristensen B., Larsson-Stymne B. et al. Topical meclocycline-sulfosalicylate, benzoyl peroxide, and a combination of the two in the treatment of acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1991; 71 (2): 175—178.
35. Swinyer L. J., Baker M. D., Swinyer T. A., Mills O. H. Jr. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988; 119 (5): 615—622.
36. Tucker S. B., Tausend R., Cochran R., Flannigan S. A. Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1984; 110 (4): 487—492.
37. Burke B., Eady E. A., Cunliffe W.J. Benzoyl peroxide versus topical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108 (2): 199—204.

38. Lassus A. Local treatment of acne. A clinical study and evaluation of the effect of different concentrations of benzoyl peroxide gel. *Curr Med Res Opin* 1981; 7 (6): 370–373.
39. Cunliffe W.J., Holland K. T. The effect of benzoyl peroxide on acne. *Acta Derm Venereol* 1981; 61 (3): 267–269.
40. Prince R. A., Harris J. M., Maroc J. A. Comparative trial of benzoyl peroxide versus benzoyl peroxide with urea in inflammatory acne. *Cutis* 1982; 29 (6): 638–640, 644–645.
41. Schutte H., Cunliffe W. J., Forster R. A. The short-term effects of benzoyl peroxide lotion on the resolution of inflamed acne lesions. *Br J Dermatol* 1982; 106 (1): 91–94.
42. Norris J. F., Hughes B. R., Basey A. J., Cunliffe W. J. A comparison of the effectiveness of topical tetracycline, benzoyl-peroxide gel and oral oxytetracycline in the treatment of acne. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16 (1): 31–33.
43. Cunliffe W. J., Burke B., Dodman B. Chloramphenicol and benzoyl peroxide in acne. A double-blind clinical study. *Practitioner* 1980; 224 (1347): 952–954.
44. Lyons R. E. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1978; 17 (3): 246–251.
45. Hare P. J. Benzoyl peroxide gel compared with retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Clin Pract* 1975; 29 (3): 63–66.
46. Ede M. A double-blind, comparative study of benzoyl peroxide, benzoyl peroxide-chlorhydroxyquinoline, benzoyl peroxide-chlorhydroxyquinoline-hydrocortisone, and placebo lotions in acne. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15 (9): 624–629.
47. Shahlita A. R., Smith E. B., Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984; 120 (3): 351–355.
48. Kuhlman D. S., Callen J. P. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1986; 38 (3): 203–206.
49. Del Rosso J. Q., Schmidt N. F. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2010; 85 (1): 15–24.
50. Katsambas A., Towarky A. A., Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116 (3): 387–391.
51. Keating G. M. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged \geq 12 years. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (6): 407–420.
52. Eichenfield L. E., Jorizzo J. L., Dirschka T. et al. Treatment of 2,453 acne vulgaris patients aged 12–17 years with the fixed-dose adapalene-benzoyl perox-

- ide combination topical gel: efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (11): 1395—1401.
53. Gold L. S., Tan J., Cruz-Santana A. et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009; 84: 110—116.
 54. Tan J., Gollnick H. P., Loesche C. et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatol Treat* 2011; 22 (4): 197—205.
 55. Gollnick H. P., Draelos Z., Glenn M.J. et al. Adapalene—benzoyl peroxide, a unique fixed-dosecombination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009; 161 (5): 1180—1189.
 56. Feldman S. R., Tan J., Poulin Y. et al. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (6): 1085—1091.
 57. Pariser D. M., Westmoreland P., Morris A. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (9): 899—905.
 58. Thiboutot D. M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dosecombination for the treatment of acne vulgaris: Results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 791—799.
 59. Troielli P. A., Asis B., Bermejo A. et al. Community study of fixed-combination adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% in acne. *Skinmed* 2010; 8 (1): 17—22.
 60. Poulin Y. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1376—1382.
 61. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: S 1—50.
 62. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 1): 1—29.
 63. Wolf J. E., Kaplan D., Kraus S.J. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3 Suppl): S 211—217.
 64. Zhang J. Z., Li L. F., Tu Y. T., Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in

- combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004; 15 (6): 372—378.
65. Campbell J.L. Jr. A comparative review of the efficacy and tolerability of retinoid-containing combination regimens for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (6): 625—629.
 66. Weiss J.S., Shavin J.S. Topical retinoid and antibiotic combination therapy for acne management. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (2): 146—154.
 67. Wolf J. E. Jr. Maintenance therapy for acne vulgaris: the fine balance between efficacy, cutaneous tolerability, and adherence. *Skinmed* 2004 Jan-Feb; 3 (1): 23—6.
 68. Katsambas A. D., Katoulis A. C., Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol* 1999; 38 (2): 128—130.
 69. Eichenfield L. F., Krakowski A. C., Piggott C. et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131: 163—186.
 70. Cantatore-Francis J. L., Glick S. A. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006; 19 (4): 202—209.
 71. Eichenfield L. F., Fowler J. F. Jr, Friedlander S. F. et al. Diagnosis and evaluation of acne. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29 (2 Suppl 1): 5—8.
 72. Scheinfeld N. Epiduo (adapalene 0,1% and benzoyl peroxide 2 < 5%) approval in children 9 years and older. *Skinmed* 2013; 11 (5): 295—296.
 73. Lee K. C., Lio P. A. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of paediatric acne. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99: 135—137.

АЛОПЕЦИЯ ГНЕЗДНАЯ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Кондрахина Ирина Никифоровна — заведующий Консультативно-диагностическим центром ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Мареева Анастасия Николаевна — врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гнездная алоpecia (ГА) — хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся поражением волосяных фолликулов и иногда ногтей пластин (у 7—66% больных), стойким или временным нерубцовым выпадением волос.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L63*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В основе развития заболевания предполагается местный аутоиммунный механизм повреждения волосяного фолликула, который ведет к нарушению иммунной толерантности клеток, образующих фолликул, и прекращению специфической рецепции из его волосяного сосочка.

Заболеваемость и распространенность ГА зависят от географических и этнических различий, а также от иммуногенетического фона больных. Заболеванию подвержены лица обоих полов.

Предрасположенность к ГА является генетической. У 10—20% больных имеется семейный анамнез заболевания, а истинная частота заболевания, вероятно, еще выше, так как легкие случаи могут остаться незамеченными. Генетическая предрасположенность имеет полигенную природу. Прослеживается связь ГА с определенными HLA аллелями II класса, особенно с DQB1*03 и DRB1*1104. HLA аллели DQB1*0301 (HLA-DQ7) и DRB1*1104 (HLA-DR11) могут быть ассоциированы с тотальной и универсальной алопечией.

Триггерными факторами заболевания могут являться стрессы, вакцинация, вирусные заболевания, инфекционные заболевания, прием антибактериальных препаратов, наркозы и т. д.

Ассоциированные с ГА состояния

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы наблюдаются у 8—28% больных, при этом наличие тиреоидных антител в крови не имеет клинической корреляции с тяжестью ГА. Витилиго наблюдается у 3—8% больных ГА. Атопия по сравнению с общей популяцией регистрируется у больных ГА в 2 раза чаще.

У родственников больных ГА существует повышенный риск развития диабета 1-го типа; напротив, коэффициент заболеваемости у самих больных по сравнению с общим населением может быть ниже. У больных ГА наблюдается высокий уровень психических заболеваний, особенно тревожных и депрессивных расстройств.

Частота встречаемости ГА составляет 0,7—3,8% от обращающихся за помощью к дерматологу больных. Риск возникновения заболевания в течение жизни составляет 1,7%. ГА в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин. Первый очаг облысения появляется у 20% больных в детском возрасте, у 60% больных — в возрасте до 20 лет, у 20% больных — в возрасте старше 40 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

L63.0 Алопеция тотальная

L63.1 Алопеция универсальная

L63.2 Гнездная плешивость (лентовидная форма)

L63.8 Другая гнездная алопеция

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от объема и типа облысения различают следующие клинические формы ГА:

- локальная (ограниченная);
- субтотальная;
- тотальная;
- универсальная.

Другими формами ГА являются:

- многоочаговое (сетчатое) расположение участков алопеции;
- офиказис;
- инверсный офиказис (*sisapho*);
- диффузная форма.

При *локальной* (ограниченной) *форме* ГА на волосистой части головы определяют один или несколько четко очерченных округлых очагов алопеции.

При *субтотальной форме* ГА на коже волосистой части головы отсутствует более чем 40% волос.

При *офиазисе* очаги алопеции имеют лентовидную форму, охватывают всю краевую зону роста волос в затылочной и височных областях.

При *инверсном офиазисе (sisapho)* очаги алопеции лентовидной формы распространяются на лобно-теменную и височную области.

Диффузная форма ГА характеризуется частичным или полным диффузным поредением волос на волосистой части головы.

При *тотальной форме* ГА наблюдается полная потеря терминальных волос на коже волосистой части головы.

При *универсальной форме* ГА волосы отсутствуют на коже волосистой части головы, в области роста бровей, ресниц, на коже туловища.

Стадии патологического процесса

Активная (проградиентная, прогрессирующая) стадия

Субъективные симптомы, как правило, отсутствуют, некоторые больные могут предъявлять жалобы на зуд, жжение или боль в местах поражения. Типичные очаги поражения представляют собой участки нерубцового облысения округлой или овальной формы с неизменным цветом кожи. Реже наблюдаются очаги умеренно-красного или персикового цвета. Проксимально суженные и дистально широкие волосы в форме восклицательного знака являются характерным признаком, часто заметным на пораженном участке или по его периферии. В активной фазе заболевания на границах поражений тест на натяжение волос может быть положительным — зона «расшатанных волос». Граница зоны не превышает 0,5—1 см.

ГА может распространяться практически на любую зону волосяного покрова, однако примерно у 90% больных поражается волосистая часть головы. На начальном этапе заболевание не затрагивает седые волосы.

Стационарная стадия

Вокруг очага алопеции зона «расшатанных волос» не определяется, кожа в очаге неизменная.

Стадия регресса

В очаге алопеции наблюдается рост vellus — пушковых депигментированных волос, а также частичный рост терминальных пигментированных волос. При возобновлении роста волос, как правило, первоначальные волосы гипопигментированы, но с течением времени цвет обычно возвращается.

У больных ГА могут наблюдаться специфические дистрофические изменения ногтей: точечное изъязвление ногтей, трахионихия, линии Бо, онихохорексис, истончение или уплотнение ногтей, онихомадезис, койлонихия, точечная или поперечная лейконихия, красные пятнистые лулулы.

До 50% больных даже без лечения выздоравливают в течение года (спонтанная ремиссия). При этом у 85% больных отмечается более одного эпизода заболевания. При манифесте ГА до пубертатного возраста вероятность развития тотальной алопеции составляет 50%. При тотальной/универсальной алопеции вероятность полного выздоровления составляет менее 10%.

Прогноз отягощают ранний возраст начала заболевания, его длительность, семейный анамнез, наличие сопутствующей атопии и других аутоиммунных заболеваний.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставится на основании клинической картины заболевания:

- наличия на коже очагов алопеции с четкими границами;
- наличия в очаге пеньков волос в виде восклицательного знака и зоны «расшатанных волос» на границе очага (активная стадия);
- обнаружения при микроскопическом исследовании эпилированных из очага волос дистрофичных проксимальных концов в виде «оборванного каната»;
- наличия в очаге роста светлых пушковых волос (в стадии регресса); иногда по одному краю очага имеются обломки волос в виде восклицательного знака, а на противоположном — рост веллюса;
- обнаружения при осмотре ногтей признаков ониходистрофии: наперстковидных вдавливаний, продольной исчерченности, изменений свободного края в виде волнистых узур;
- выявления при трихоскопии (дерматоскопии волосистой части головы) «желтых точек», кадаванизированных волос, волос в виде восклицательных знаков.

При сомнительном диагнозе, а также перед назначением лечения рекомендуется проведение *лабораторных исследований*:

- микроскопического исследования кожи и волос на наличие патогенных грибов;
- микроскопического исследования волос, эпилированных из краевой зоны очага (выявление дистрофичных концов волос — признака, патогномоничного для ГА);
- гистологического исследования фрагмента кожи волосистой части головы. Гистологически ГА характеризуется состоящим в основном из Т-клеток воспалительным инфильтратом внутри и вокруг лукович анагеновых волосяных фолликулов. Однако гистопатологические признаки ГА зависят от стадии заболевания, в случае хронического течения заболевания классические признаки могут отсутствовать;
- клинического анализа крови;
- серологических исследований для исключения красной волчанки и сифилиса;
- определения в крови уровня кортизола (при планировании лечения глюкокортикоидными средствами системного действия — до лечения и спустя 4 недели после его окончания);
- биохимического анализа крови: АЛТ, АСТ, общий белок, билирубин, холестерин, сахар крови, щелочная фосфатаза (при подозрении на токсическую алопецию, а также перед назначением фотохимиотерапии с применением фотосенсибилизаторов внутрь);

- обзорной рентгенографии черепа (для исключения объемных образований области турецкого седла);
- анализа крови на гормоны щитовидной железы (Т3 свободного, Т4 свободного, ТТГ, АТ к ТПО, АТ к ТГ) для исключения патологии щитовидной железы и пролактин для исключения гиперпролактинемии.

Реовазоэнцефалограмма (РЭГ) рекомендуется при распространенных формах ГА детям в возрасте до 12 лет с целью диагностики возможных нарушений кровообращения в системе церебральных сосудов.

По показаниям назначаются консультации других специалистов: невролога, эндокринолога, психотерапевта.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с трихотилломанией, диффузной токсической алопецией, трихофитией волосистой части головы, рубцовыми алопециями.

При *трихотилломании* очаги алопеции имеют неправильную форму, располагаются обычно в области висков, темени, в области бровей, ресниц. В центральной части очага нередко наблюдается рост терминальных волос. В очаге волосы могут быть обломаны на различной длине. При микроскопическом исследовании определяют корни волос в стадии анагена или телогена, дистрофичные волосы отсутствуют.

Диффузная токсическая алопеция обычно ассоциирована с острыми токсическими состояниями: отравлением солями тяжелых металлов, химиотерапией, приемом цитостатиков, длительным подъемом температуры до 39 °С и выше.

При *трихофитии волосистой части головы* во время осмотра обнаруживают воспалительный валик по периферии очага и наличие «пеньков» — волос, обломанных на уровне 2—3 мм от поверхности кожи. Заболевание может сопровождаться воспалением и шелушением, которое, как правило, не наблюдается при ГА. При микроскопическом исследовании на грибы обломков волос выявляют друзды грибов внутри или снаружи волосяного стержня.

При *рубцовой алопеции* кожа в очаге поражения блестящая, фолликулярный аппарат не выражен. Клинические проявления рубцовой алопеции иногда вызывают затруднения в диагностике, в этом случае рекомендуется проведение гистологического исследования.

У детей с врожденным одиночным участком облысения в височной зоне следует проводить дифференциальную диагностику с темпоральной триангулярной алопецией.

В редких случаях ГА при поражении лобной линии роста волос и височной зоны следует исключить фронтальную фиброзную алопецию — выпадение волос рубцового характера, поражающее преимущественно женщин в постклимактерический период. Заболевание может сопровождаться перифолликулярной эритемой и шелушением, которые не наблюдаются при ГА.

ЛЕЧЕНИЕ

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

1. Системная терапия при тяжелых формах ГА

1.1. Глюкокортикостероидные препараты

- преднизолон 200 мг в неделю перорально в течение 3 месяцев (В) [1, 2], или
- преднизолон, начиная с 40 мг в сутки перорально (с постепенным снижением дозы) в течение 6 недель (В) [1, 3, 4], или
- преднизолон 80—100 мг в сутки перорально в течение 3 последовательных дней ежемесячно каждые 3 месяца (С) [1, 5], или
- метилпреднизолон 250 мг 2 раза в сутки внутривенно в течение 3 последовательных дней каждые 3 месяца (В) [1, 6—9].

1.2. Антиметаболиты

- метотрексат (С) 15—30 мг 1 раз в неделю перорально или подкожно в течение 9 месяцев; при получении положительного эффекта — продление терапии до 18 месяцев, при отсутствии положительного эффекта — отмена метотрексата или
- метотрексат (С) 15—30 мг 1 раз в неделю перорально или подкожно в сочетании с преднизолоном 10—20 мг в сутки перорально до возобновления роста волос [1, 10, 11].

1.3. Иммунодепрессанты

- циклоспорин (С) 2,5—6 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 2—12 месяцев. При достижении положительного клинического результата дозу постепенно понижают до полной отмены [44, 48].

2. Системная терапия при локальной (ограниченной) ГА

- цинка сульфат (С) 5 мг на кг массы тела 3 раза в сутки перорально после еды в течение 3 месяцев [15—17].

3. Наружная терапия при тяжелых формах ГА

- миноксидил, раствор 5% (С), 2 раза в сутки наружно под окклюзионную повязку до возобновления роста волос [1, 12, 13] или
- клобетазола пропионат, мазь 0,05% (В) 2 раза в сутки наружно под окклюзионную повязку с продолжительностью терапии до 2 месяцев [1, 14].

4. Наружная терапия при локальной (ограниченной) ГА

4.1. Внутривокаровое введение глюкокортикостероидных препаратов:

- триамцинолона ацетонид (В) каждые 4—6 недель в виде множественных внутрикожных инъекций с интервалом в 0,5—1 см по 0,1 мл вводится иглой

30 калибра длиной 0,5 дюйма. Максимальная доза триамцинолона ацетонида за сеанс должна составлять 20 мг [18—21]. Для уменьшения болевых ощущений от инъекций до начала процедуры применяется местный анестезирующий препарат [22, 23]. При отсутствии положительного эффекта через 6 месяцев после начала лечения внутриочаговое введение препарата должно быть прекращено [24]. Побочные эффекты включают переходную атрофию и телеангиэктазии. Для снижения риска развития нежелательных явлений необходимо уменьшить объем препарата и количество инъекций на участке, а также избегать внутриэпидермальных инъекций
или

- бетаметазона дипропионат (2 мг) + бетаметазона динатрия фосфат (5 мг) (С): внутрикожное введение в очаг поражения из расчета 0,2 мл/см². Очаг равномерно обкалывают, используя туберкулиновый шприц и иглу 25 калибра. Введение препарата проводится каждые 4 недели, общее количество введенного препарата на всех участках не должно превышать 2 мл в течение 2 недель [25].

4.2. *Миноксидил* (С) [1, 12, 26, 27]:

- миноксидил, раствор 2% 2 раза в сутки наружно под окклюзионную повязку до возобновления роста волос
или
- миноксидил, раствор 5% 2 раза в сутки наружно под окклюзионную повязку до возобновления роста волос.

4.3. *Топические глюкокортикостероидные препараты:*

- флуоцинолона ацетонид, крем 0,25% (С) 2 раза в сутки наружно с продолжительностью терапии до 2 месяцев [28, 29],
или
- бетаметазона валерат, пена 0,1%, крем (С) 2 раза в сутки наружно с продолжительностью терапии до 2 месяцев [1, 30],
или
- бетаметазона дипропионат, лосьон 0,05%, крем (С) 2 раза в сутки наружно с продолжительностью терапии до 2 месяцев [1, 30],
или
- клобетазола пропионат, крем 0,05% (В) 2 раза в сутки наружно под окклюзионную повязку с продолжительностью терапии до 2 месяцев [31, 32],
или
- гидрокортизона бутират, крем 0,1%, эмульсия (В) 2 раза в сутки наружно с продолжительностью терапии до 2 месяцев,
или
- мометазона фураат, крем 0,1%, лосьон (С) 2 раза в сутки наружно с продолжительностью терапии до 2 месяцев,
или
- метилпреднизолона ацепонат, крем 0,1%, эмульсия (С) 2 раза в сутки наружно с продолжительностью терапии до 2 месяцев.

4.4. Аналоги простагландина F2a применяются при формировании алопеции в области роста ресниц (С) [46, 47]:

- латанопрост, раствор 0,03% ежедневно вечером наносить на основание ресниц верхнего века не менее 1 месяца до достижения клинического эффекта или
- биматопрост, раствор 0,03% ежедневно вечером наносить на основание ресниц верхнего века не менее 1 месяца до достижения клинического эффекта.

Немедикаментозная терапия

При локальной ГА — узкополосная фототерапия с использованием эксимерного лазера с длиной волны 308 нм (С). Начальная доза лазерного излучения на 50 мДж/см² меньше минимальной эритемной дозы; в последующем доза излучения увеличивается на 50 мДж/см² каждые два сеанса. Пораженный участок обрабатывается 2 раза в неделю, на курс не более 24 сеансов [33—37].

При тяжелых формах ГА — ПУВА-терапия (С). Используется псорален и его производные в дозе 0,5 мг на кг массы тела за 2 часа до процедуры. Доза облучения — с постепенным увеличением от 1 Дж на 1 см² до 15 Дж на 1 см² [38—43].

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Требования к результатам лечения

Возобновление роста волос в очагах алопеции.

Тактика при отсутствии эффектов от лечения

Больным с длительным отсутствием бровей может предлагаться дерматогRAFия или медицинская татуировка. Волосяные протезы, парики, шиньоны и другие накладки рекомендуются больным с АГ на период терапии или при отсутствии эффекта от лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Messenger A. G., McKillop J., Farrant P., McDonagh A. J., Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol 2012; 166: 916—926.
2. Kar B. R., Handa S., Dogra S. et al. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 287—290.

3. Olsen E. A., Carson S. C., Turney E. A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1467—1473.
4. Price V. H. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999; 341 (13): 964—973.
5. Sharma V. K. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996; 35: 133—136.
6. Friedli A., Labarthe M. P., Engelhardt E. et al. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597—602.
7. Perriard-Wolfensberger J., Pasche-Koo F., Mainetti C. et al. Pulse methylprednisolone for alopecia areata. *Dermatology* 1993; 187: 282—285.
8. Assouly P., Reygagne P., Jouanique C., Matard B., Marechal E., Reynert P. et al. Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: An open study of 66 patient. [Article in French]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130(3): 326—330.
9. Kurosawa M., Nakagawa S., Mizuashi M. et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006; 212(4): 361—5.
10. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 632—636.
11. Royer M., Bodemer C., Vabres P. et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol* 2011; 165(2): 407—10.
12. Fiedler-Weiss V. C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 745—748.
13. Fiedler-Weiss V. C., West D. P., Buys C. M. et al. Topical minoxidil dose-response effect in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1986; 122 (2): 180—182.
14. Tosti A., Piraccini B. M., Pazzaglia M. et al. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96—98.
15. Al-Gurairi F., Al-Waiz M., Sharquie K. E. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: Randomized placebo controlled trial. *Br J Dermatol* 2002; 146: 423—431.
16. Sharquie K. E., Najim R. A., Al-Dori W. S., Al-Hayani R. K. Oral zinc sulfate in the treatment of Behcet's disease: a double blind cross-over study. *J Dermatol* 2006; 33: 541—546.
17. Ead R. D. Oral zinc sulphate in alopecia areata—a double blind trial. *Br J Dermatol* 1981; 104: 483—484.
18. Kubeyinjé E. P. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J* 1994; 71: 674—675.
19. Abell E., Munro D. D. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. *Br J Dermatol* 1973; 88: 55—59.

20. Shapiro J., Price V.H. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998; 16: 341—356.
21. Chang K. H., Rojhirunsakool S., Goldberg L. J. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 909—912.
22. Shapiro J., Madani S. Alopecia areata: Diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38 (Suppl 1): 19—24.
23. Porter D., Burton J. L. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971; 85: 272—273.
24. Sohn K.C., Jang S., Choi D.K. et al. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 810—815.
25. Инструкция по применению препарата.
26. Price V. H. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 730—736.
27. Olsen E. A., Carson S. C., Turney E. A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; 128 (11): 1467—1473.
28. Gill K. A. Jr., Baxter D. L. Alopecia totalis. Treatment with fluocinolone acetonide. *Arch Dermatol* 1963; 87: 384—386.
29. Pascher F., Kurtin S., Andrade R. Assay of 0.2 percent fluocinolone acetonide cream for alopecia areata and totalis. Efficacy and side effects including histologic study of the ensuing localized acneform response. *Dermatologica* 1970; 141(3): 193—202.
30. Mancuso G., Balducci A., Casadio C., Farina P., Staffa M. et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: A multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003; 42: 572—575.
31. Tosti A., Piraccini B. M., Pazzaglia M., Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96—98.
32. Tosti A., Iorizzo M., Botta G. L., Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1243—1247.
33. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1483—1487.
34. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 547—50.
35. Zakaria W., Passeron T., Ostovari N., Lacour J. P., Ortonne J. P. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 837—838.
36. Raulin C., Gundogan C., Greve B., Gebert S. Excimer laser therapy of alopecia areata — side-by-side evaluation of a representative area. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 524—526.

37. Gundogan C., Greve B., Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 86—90.
38. Claudy A. L., Gagnaire D. PUVA treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1983; 119: 975—8.
39. Lassus A., Eskelinen A., Johansson E. Treatment of alopecia areata with three different PUVA modalities. *Photodermatology* 1984; 1: 141—144.
40. Van der Schaar W. W., Sillevius Smith J. H. An evaluation of PUVA-therapy for alopecia areata. *Dermatologica* 1984; 168: 250—252.
41. Mitchell A. J., Douglass M. C. Topical photochemotherapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 644—649.
42. Taylor C. R., Hawk J. L. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995; 133: 914—918.
43. Healy E., Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata — does it work? A retrospective review of 102 cases *Br J Dermatol* 1993; 129: 42—44.
44. Gupta A. K., Ellis C. N., Cooper K. D. et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 242—50.
45. Fiedler-Weiss V. C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatments of alopecia areata.
46. Coronel-Perez I. M., Rodriguez-Rey E. M., Camacho-Martinez F. M. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24: 481—5;
47. Faghihi G., Andalib F., Asilian A. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows. *Eur J dermatol* 2009; 19: 586—7.
48. Acikgoz G., Caliskan E., Tunca M. The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata.
49. De Andrade M., Jackow C. M., Dahm N., Hordinsky M., Reveille J. D., Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Inv Dermatol Symp Proc* 1999; 4(3): 220—223.
50. Welsh E. A., Clark H. H., Epstein S. Z., Reveille J. D., Duvic M. Human leukocyte Antigen-DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Inv Dermatol* 1994; 103 (6): 758—763.
51. Morling N., Frenzt G., Fugger L. et al. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. *Disease Markers* 1991; 9 (1): 35—42.
52. King L. E. Jr., McElwee K. J., Sundberg J. P. Alopecia areata. *Current Directions in Autoimmunity* 2008; 10: 280—312.
53. Вольф К., Голдсмит Лоуэлл А., Кац Стивен И. и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Кубановой. *Дерматология Фишпатрика в клинической практике*. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. 1. С. 833—835.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Прошутинская Диана Владиславовна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Монахов Константин Николаевич — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Минеева Алина Аркадьевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L20*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE), гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям.

лям, колонизации патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*), а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления.

Атопический дерматит — одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов и в разных возрастных группах.

Заболеваемость АД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 1—3%. Согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2014 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 230,2 случая на 100 000 населения, а распространенность — 443,3 случая на 100 000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость атопическим дерматитом составила 983,5 случая на 100 000 соответствующего населения, а распространенность — 1709,7 случая на 100 000 всего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100 000 соответствующего населения, распространенность — 1148,3 случая на 100 000 соответствующего населения.

Атопический дерматит развивается у 80% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и более чем у 50% детей — когда болен только один родитель, при этом риск развития заболевания увеличивается в полтора раза, если больна мать.

Раннее формирование атопического дерматита (в возрасте от 2 до 6 месяцев) отмечается у 45% больных, в течение первого года жизни — у 60% больных. К 7 годам у 65% детей, а к 16 годам у 74% детей с атопическим дерматитом наблюдается спонтанная ремиссия заболевания. У 20—43% детей с атопическим дерматитом в последующем развивается бронхиальная астма и вдвое чаще — аллергический ринит.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Возрастные периоды

Возрастные особенности локализации и морфологии кожных элементов отличают атопический дерматит от других экзематозных и лихеноидных заболеваний кожи. Основные различия клинических проявлений по возрастным периодам заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов.

Зуд является постоянным симптомом заболевания во всех возрастных периодах.

Младенческий период АД обычно начинается с 2—3 месяцев жизни ребенка. В этот период преобладает экссудативная форма заболевания, при ко-

торой воспаление носит острый или подострый характер. Клиническая картина представлена эритематозными пятнами, папулами и везикулами на щеках, лбу и/или волосистой части головы, сопровождающимися интенсивным зудом, отечностью, мокнутием. Дермографизм обычно красный. Начальные проявления заболевания локализируются также на разгибательных и сгибательных поверхностях конечностей. К концу этого периода очаги сохраняются преимущественно в складках крупных суставов (коленных и локтевых), а также в области запястий и шеи. Течение заболевания в значительной степени связано с алиментарными факторами. Младенческий период АтД обычно заканчивается ко второму году жизни ребенка выздоровлением (у 50% больных) или переходит в следующий период (детский).

Детский период АтД характеризуется высыпаниями, которые носят менее экссудативный характер, чем в младенческом периоде, и представлены воспалительными милиарными и/или лентикулярными папулами, папуло-везикулами и эритематозно-сквамозными элементами, локализующимися на коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Дермографизм становится смешанным или белым. Появляются пигментация век, дисхромии, нередко ангулярный хейлит. Состояние кожи меньше зависит от алиментарных факторов. Появляется сезонность течения заболевания с обострениями весной и осенью.

Подростковый и взрослый период АтД характеризуется высыпаниями преимущественно на сгибательных поверхностях конечностей (в локтевых и подколенных складках, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов), на задней поверхности шеи, в заушных областях. Высыпания представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными эскориациями и трещинами. В местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. Со временем у большинства пациентов кожа очищается от высыпаний, пораженными остаются лишь подколенные и локтевые сгибы.

У большинства больных к 30 годам наблюдается неполная ремиссия заболевания (сохраняются сухость кожи, ее повышенная чувствительность к раздражителям, возможны умеренные сезонные обострения).

Стадии болезни

Стадия обострения, или выраженных клинических проявлений, характеризуется наличием эритемы, папул, микровезикул, мокнутия, множественных эскориаций, корок, шелушения, зуда разной степени интенсивности.

Стадия ремиссии:

- при неполной ремиссии отмечается значительное уменьшение симптомов заболевания с сохранением инфильтрации, лихенификации, сухости и шелушения кожи, гипер- или гипопигментации в очагах поражения;
- полная ремиссия характеризуется отсутствием всех клинических симптомов заболевания.

Распространенность кожного процесса

При *ограниченно-локализованном процессе* площадь поражения не превышает 10% кожного покрова.

При *распространенном процессе* площадь поражения составляет более 10% кожного покрова.

Степень тяжести процесса

Легкое течение заболевания характеризуется преимущественно ограниченно-локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1—2 раз в год), продолжительностью рецидива до 1 месяца преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8—10 месяцев и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии.

При *среднетяжелом течении* отмечается распространенный характер поражения. Частота обострений — 3—4 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2—3 месяца. Процесс приобретает упорное, торпидное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

При *тяжелом течении* заболевания кожный процесс носит распространенный, или диффузный, характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений — 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1—1,5 месяца). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна.

Клинические формы

Экссудативная форма наблюдается преимущественно у детей грудного возраста, характеризуется симметричными эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы, отмечается экссудация с образованием чешуйко-корок. В дальнейшем высыпания распространяются на кожу наружной поверхности голеней, предплечий, туловища и ягодиц, а также могут появляться в естественных складках кожи. Дермографизм красный или смешанный. Субъективно отмечается зуд кожных покровов различной интенсивности.

Эритематозно-сквамозная форма чаще наблюдается у детей в возрасте от 1,5 до 3 лет, характеризуется наличием зудящих узелков, эрозий и эксфолиаций, а также незначительной эритемой и инфильтрацией в области высыпаний на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже — на коже лица. Дермографизм розовый или смешанный.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией наблюдается у детей в возрасте от 3 лет и взрослых лиц, характеризуется эритематозно-сквамозными и папулезными очагами. Кожа сухая, лихенифицированная, с большим количеством эксфолиаций и мелкопластинчатых чешуек. Высыпания локализуются преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей, передней и боковой поверхностях шеи.

Наблюдаются гиперпигментация кожи периорбитальной области, появление складки под нижним веком (линии Денни — Моргана). Отмечается повышенная сухость кожи. Дермографизм белый стойкий или смешанный. Зуд выраженный, постоянный, реже — приступообразный.

Лихеноидная форма наблюдается чаще всего у подростков и характеризуется сухостью, выраженным рисунком, отечностью и инфильтрацией кожных покровов. Имеются крупные сливающиеся очаги лихенизации кожи. Зуд упорный, стойкий.

Пруригинозная форма наблюдается относительно редко, чаще у взрослых лиц и характеризуется высыпаниями в виде множественных изолированных плотных отечных папул, на вершинах которых могут появляться мелкие пузырьки. Очаги поражения могут иметь распространенный характер с преимущественной локализацией на коже конечностей. Дермографизм выраженный белый стойкий.

Наиболее тяжелым проявлением АтД является *эритродермия*, которая характеризуется универсальным поражением кожных покровов в виде эритемы, инфильтрации, лихенификации, шелушения и сопровождается симптомами интоксикации и нарушением терморегуляции (гипертермия, озноб, лимфаденопатия).

Осложненные формы АтД

Течение АтД часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной). Эта особенность отражает нарушение противоинфекционной защиты, свойственное больным АтД.

Наиболее частое инфекционное осложнение АтД — присоединение вторичной бактериальной инфекции. Оно протекает в виде *стрепто- и/или стафилодермии* с характерными кожными проявлениями на фоне обострения АтД. Пиококковые осложнения проявляются в виде различных форм пиодермии: остиофолликулитов, фолликулитов, вульгарного, реже стрептококкового импетиго, иногда фурункулов.

Разнообразная *микотическая инфекция* (дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые и другие виды грибов) также часто осложняет течение АтД, приводит к более продолжительному течению обострений, отсутствию улучшения или ухудшению состояния. Течение заболевания приобретает персистирующий характер. Наличие микотической инфекции может изменить клиническую картину АтД: появляются очаги с четкими фестончатыми несколько приподнятыми краями, часто рецидивируют заеды, хейлит, отмечаются поражения заушных, паховых складок, ногтевого ложа, гениталий.

Больные АтД, независимо от остроты процесса, склонны к поражению *вирусной инфекцией* (чаще вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека). Герпетическая суперинфекция может привести к редкому, но тяжелому осложнению — герпетической экземе Капоши. Заболевание характеризуется распространенными высыпаниями, сильным зудом, повышением температуры, быстрым присоединением пиококковой инфекции. Возможно поражение центральной нервной системы, глаз, развитие сепсиса.

Доброкачественная лимфаденопатия, как правило, связана с обострениями АтД и проявляется в виде увеличения лимфатических узлов в шейной, подмышечной, паховой и бедренной областях. Величина узлов может варьировать, они подвижны, эластичной консистенции, безболезненны. Доброкачественная лимфаденопатия проходит самостоятельно либо на фоне проводимого лечения. Сохраняющееся, несмотря на уменьшение активности заболевания выраженное увеличение лимфатических узлов требует проведения диагностической биопсии для исключения лимфопролиферативного заболевания.

Осложнения АтД со стороны глаз проявляются в виде рецидивирующих конъюнктивитов, сопровождающихся зудом. В тяжелых случаях хронический конъюнктивит может прогрессировать в эктропион и вызывать постоянное слезотечение.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз АтД устанавливается на основании анамнестических данных и характерной клинической картины.

Диагностические критерии АтД

Главные диагностические критерии:

- кожный зуд;
- поражение кожи: у детей первых лет жизни — высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц — лихенификация и расчесы в области сгибов конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников;
- начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет).

Дополнительные диагностические критерии:

- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, раздражители (раздражающие вещества), пищевые продукты, эмоциональный стресс и т. д.);
- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови;
- эозинофилия периферической крови;
- гиперлинеарность («складчатость») ладоней и подошв;
- фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей);
- зуд при повышенном потоотделении;
- сухость кожи (ксероз);
- белый дермографизм;
- склонность к кожным инфекциям;
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;

- рецидивирующие конъюнктивиты;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- складки на передней поверхности шеи;
- симптом Dennie — Morgan (дополнительная складка нижнего века);
- хейлит.

Для постановки диагноза АтД необходимо сочетание трех главных и не менее трех дополнительных критериев.

Для оценки степени тяжести АтД используют полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила *шкала SCORAD* (Scoring of Atopic Dermatitis). SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует использовать «правило девятки», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони большого, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи. Цифрами указано значение площади для больных в возрасте старше 2 лет, а в скобках — для детей в возрасте до 2 лет. Оценку субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) проводят у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводят с помощью родителей, которым предварительно объясняют принцип оценки.

Расчет индекса SCORAD производится по формуле:

$$SCORAD = A / 5 + 7B / 2 + C,$$

где:

A — распространенность поражения кожи,

B — сумма уровней интенсивности клинических симптомов АтД,

C — сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АтД).

На линейке внизу рисунка указывается точка, соответствующая степени выраженности оцениваемого субъективного признака, усредненной за последние 3 суток.

Обязательные лабораторные исследования:

1. Клинический анализ крови.
2. Клинический анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови.

Дополнительные лабораторные исследования:

1. Определение уровня общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.
2. Аллергологическое исследование сыворотки крови — определение специфических IgE к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения.

SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия

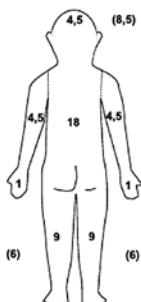
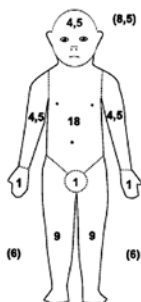
Имя

Лечебное учреждение:

Дата рождения

Дата обследования

ФИО врача:



A: Распространенность

укажите площадь поражения

B: Интенсивность

C: Субъективные симптомы

зуд + нарушение сна

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Эритема		Выраженность признака
Отек/папулезные элементы		0 — отсутствует
Корки/мокнутие		1 — слабая
Экскориации		2 — умеренная
Лихенификация		3 — сильная
Сухость кожи*		* Сухость кожи оценивается вне очагов островостровчатых, комковатых и участков лихенификации.

C: Субъективная оценка симптомов

A/5 + 7B/2

SCORAD

A/5 + 7B/2

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)

Зуд (от 0 до 10)

Нарушение сна (от 0 до 10)

По показаниям назначаются консультации других специалистов, проводится определение антител к антигенам лямблий, аскаридам, описторхам, токсокарам в сыворотке крови.

В сложных случаях при проведении дифференциального диагноза возможно гистологическое исследование биоптатов кожи.

Дифференциальная диагностика

Атопический дерматит дифференцируют со следующими заболеваниями: себорейный дерматит, аллергический контактный дерматит, пеленочный дерматит, псориаз обыкновенный, ихтиоз обыкновенный, микробная экзема, дерматофитии, грибовидный микоз (ранние стадии), ограниченный нейродермит (лишай Видаля), актинический ретикулоид, фенилкетонурия, энтеропатический акродерматит, синдром Вискотта — Олдрича.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- достижение клинической ремиссии заболевания;
- устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление ее защитных свойств;
- профилактика развития тяжелых форм АтД и осложнений;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Принципиально важным при лечении больных АтД является устранение триггерных факторов (психоэмоциональные нагрузки, клещи домашней пыли, плесени, смена климатических зон, экологическое неблагополучие окружающей среды, нарушение диетического режима, нарушение правил и режима ухода за кожей, нерациональное использование синтетических моющих средств, а также шампуней, мыла, лосьонов с высоким значением рН, табачный дым и др.).

При сборе анамнеза, анализе особенностей клинических проявлений заболевания и данных обследования оценивается значимость тех или иных факторов для конкретного пациента и проводятся элиминационные мероприятия. Важными также являются санация очагов хронической инфекции, нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей.

Всем больным атопическим дерматитом вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей.

При ограниченном поражении кожи, при легком и среднетяжелом течении АтД при обострениях болезни назначается преимущественно наружная терапия: глюкокортикостероидные препараты для наружного применения

сильной или умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина, не исключая базовую терапию.

После купирования обострения топические глюкокортикостероидные препараты (тГКС) и блокаторы кальциневрина отменяются и больной продолжает использовать только базовую терапию.

При среднетяжелом течении атопического дерматита в период обострения дополнительно могут назначаться фототерапия и (по показаниям) детоксикационные средства.

Терапия больных с тяжелым течением атопического дерматита включает помимо наружных средств системную медикаментозную терапию или фототерапию. В качестве системного лечения могут назначаться циклоспорин и/или системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом. Базовую наружную терапию продолжают вне зависимости от выбранного метода лечения.

Вне зависимости от стадии и тяжести течения атопического дерматита при необходимости применяются дополнительные методы лечения, которые включают в себя антигистаминные препараты, антибактериальные, противовирусные, антимикотические средства. На всех этапах ведения больных рекомендовано осуществление обучающих программ психореабилитационной направленности.

Больные атопическим дерматитом требуют динамического наблюдения с регулярной оценкой остроты, тяжести и распространенности кожного процесса во время каждого визита к врачу. Терапия может меняться как с усилением (переход на более высокую ступень лечения) при утяжелении клинических проявлений, так и с применением более щадящих методов терапии (пониженные ступени лечения) в случае положительной динамики заболевания.

В лечении детей, больных атопическим дерматитом, следует использовать исключительно те средства и методы терапии, которые разрешены к применению в детской практике в соответствии с возрастом ребенка. Предпочтительными являются лекарственные формы в виде крема и монокомпонентные наружные средства: топические глюкокортикостероидные препараты, ингибиторы кальциневрина. Комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и/или антимикотические компоненты, показаны только при клиническом и/или лабораторном подтверждении бактериальной и/или грибковой инфекции. Необоснованное применение многокомпонентных наружных средств может способствовать развитию дополнительной сенсibilизации у детей.

Показания к госпитализации

- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях;
- тяжелое течение АД, требующее системной терапии;
- присоединение вторичной инфекции, не купируемое в амбулаторных условиях;
- развитие вирусной инфекции (герпетическая экзема Капоши).

Схемы лечения

При лечении больных атопическим дерматитом широкое применение нашел ступенчатый подход для выбора адекватной терапии [1]:

- каждая последующая ступень лечения является дополнением предыдущей;
- в случае присоединения инфекции к лечению необходимо добавить анти-септические/антибактериальные препараты;
- при неэффективности терапии необходимо исключить нарушение комплаентности и уточнить диагноз.

Тяжелая степень: SCORAD > 40/упорное течение АД (непрерывное обострение)	Системная иммуносупрессивная терапия: системные ГКС (коротким циклом), циклоспорин
Среднетяжелая степень: SCORAD 15–40/рецидивирующий АД	Седативные антигистаминные препараты, УФ-терапия (УФВ, УФА1), коррекция психосоматического состояния, климатотерапия
Легкая степень: SCORAD < 15/транзиторный АД	тГКС или топические блокаторы кальциневрина
Базисная терапия	Обучающие программы, эмолиенты, масла для ванн, элиминационная диета у пациентов, склонных к пищевой аллергии, устранение аллергенов (в случае их выявления при аллергологическом исследовании)

1. Наружная терапия

Эффективность наружной терапии зависит от трех основных принципов: достаточная сила препарата, достаточная доза и правильное нанесение. Наружные лекарственные средства необходимо наносить на увлажненную кожу.

Наружные противовоспалительные препараты наносят непосредственно на очаги поражения кожи и прекращают применение в случае разрешения процесса. В последнее время рекомендуют метод проактивного лечения: длительное использование малых доз топических противовоспалительных препаратов на пораженные участки кожи в сочетании с применением эмолиентов на весь кожный покров и регулярное посещение дерматолога для оценки состояния кожного процесса [17].

Количество топического препарата для наружного применения измеряется согласно правилу «длины кончика пальца» (FTU, Finger Tip Unit), при этом одна FTU соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной, рав-

ной дистальной фаланге указательного пальца, что соответствует массе около 0,5 г. Этой дозы топического средства достаточно для нанесения на кожу двух ладоней взрослого человека, что составляет около 2% всей площади поверхности тела (табл. 1).

Таблица 1

Количество топического препарата для наружного применения в зависимости от возраста и области нанесения [18]

	FTUs/возраст				
	3—6 месяцев	1—2 года	3—5 лет	6—10 лет	Взрослые
Лицо, шея	1	1,5	1,5	2	2,5
Верхние конечности	1	1,5	2	2,5	4
Нижние конечности	1,5	2	3	4,5	8
Грудь, живот	1	2	3	3,5	7
Спина, ягодицы	1,5	3	3,5	5	7

В соответствии с клиническими проявлениями заболевания и локализацией очагов поражения могут использоваться следующие лекарственные формы: водные растворы, эмульсии, лосьоны, аэрозоли, пасты, кремы, мази.

Экстемпоральные мази, пасты, примочки, имеющие в своем составе салициловую кислоту, вазелин, вазелиновое масло, метилурацил, ланолин, нафталан, ихтиол, дерматол, цинк, крахмал, висмут, тальк, борную кислоту, йод, масло оливковое, обладают комплексным противовоспалительным, кератолитическим, кератопластическим, дезинфицирующим, высушивающим действием.

1.1. Топические глюкокортикостероидные препараты

Топические глюкокортикостероидные препараты (тГКС) являются препаратами первого выбора для местной противовоспалительной терапии, обладают выраженным эффектом в отношении кожного процесса по сравнению с плацебо-эффектом (А), особенно при использовании их с помощью влажно-высыхающих повязок (А). Проактивная терапия тГКС (использование 2 раза в неделю под контролем в течение длительного времени) помогает снизить вероятность обострения АД (А). тГКС могут быть рекомендованы в начальной стадии обострения АД для уменьшения зуда (А) [19—28].

Применение тГКС показано при выраженных воспалительных явлениях, значительном зуде и отсутствии эффекта от применения других средств наружной терапии. тГКС необходимо наносить только на пораженные участки кожного покрова, не затрагивая здоровую кожу.

тГКС классифицируют по составу действующих веществ (простые и комбинированные), а также по силе противовоспалительной активности (табл. 2).

**Классификация по степени активности топических глюкокортикостероидов,
зарегистрированных на территории Российской Федерации**

Степень активности	Лекарственные препараты
Класс 1 (очень сильные)	Клобетазола пропионат 0,05% мазь, крем Бетаметазона дипропионат 0,05% мазь, крем
Класс 2 (сильные)	Мометазона фураат 0,1% мазь Триамцинолона ацетонид 0,5% мазь
Класс 3 (сильные)	Бетаметазона валерат 0,01% мазь Флутиказона пропионат 0,005% мазь Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь Триамцинолона ацетонид 0,5% крем
Класс 4 (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид 0,025% мазь Мометазона фураат 0,1% крем, лосьон Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь Метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, мазь жирная, эмульсия
Класс 5 (средней силы)	Бетаметазона валерат 0,01% крем Гидрокортизона бутират 0,1% крем, мазь Флуоцинолона ацетонид 0,025% крем, линимент, гель Флутиказона пропионат 0,005% крем
Класс 6 (средней силы)	Аклометазона дипропионат 0,05% мазь, крем
Класс 7 (слабые)	Гидрокортизон 0,5%, 1%, 2,5% мазь Преднизолон 0,5% мазь Флуметазон 0,02% крем, мазь

Общие рекомендации по применению топических глюкокортикостероидных препаратов

- При назначении тГКС необходимо учитывать степень активности препарата и лекарственную форму.
- Не рекомендуется смешивать топические глюкокортикостероидные препараты с другими препаратами наружной терапии.
- Наружные глюкокортикостероидные препараты наносят на пораженные участки кожи от 1 до 3 раз в сутки в зависимости от выбранного препарата и тяжести воспалительного процесса. При легком течении атопического дерматита достаточно небольшого количества тГКС 2—3 раза в неделю в сочетании с использованием эмолиентов.

- Необходимо избегать использования тГКС высокой активности на кожу лица, область гениталий и интертригинозные участки. Для этих областей обычно рекомендуются тГКС с минимальным атрофогенным эффектом (мометазона фуолат, метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона-17-бутират).
- Во избежание резкого обострения заболевания дозу тГКС следует снижать постепенно. Это возможно путем перехода к тГКС меньшей степени активности с сохранением ежедневного использования или путем продолжения использования сильного тГКС, но со снижением частоты аппликаций (интермиттирующий режим).
- Зуд можно рассматривать в качестве ключевого симптома при оценке эффективности проводимой терапии, поэтому не следует снижать дозу тГКС до исчезновения зуда у пациентов с atopическим дерматитом.

Противопоказания/ограничения к применению топических глюкокортикостероидных препаратов:

- бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи;
- розацеа, периоральный дерматит, акне;
- местные реакции на вакцинацию;
- гиперчувствительность;
- значительные трофические изменения кожи.

Побочные эффекты при применении топических глюкокортикостероидных препаратов

Побочные эффекты возникают в случаях неконтролируемого длительного применения глюкокортикостероидных препаратов без учета локализации очагов поражения и проявляются в виде локальных изменений (атрофии кожи, стрий, стероидных акне, гирсутизма, инфекционных осложнений, периорального дерматита, розацеа, телеангиэктазий, нарушений пигментации), а при нанесении на обширные участки кожи наблюдается системное действие в виде подавления функции оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» в результате трансдермальной абсорбции препаратов.

Особые ситуации

Беременность и лактация

Топические глюкокортикостероидные препараты не оказывают тератогенного действия и назначаются короткими курсами в период обострения atopического дерматита у беременных. Следует использовать препараты с наименьшей биодоступностью для максимального снижения опасности системного действия. При этом необходимо учитывать, что использование тГКС высокой активности на большие участки кожи в течение длительного времени в период беременности может приводить к внутриутробной задержке роста и угрозе подавления функции коры надпочечников плода.

**Глюкокортикостероидные препараты,
рекомендуемые для лечения атопического дерматита у детей**

Формы	Действующее вещество
Лосьон, крем, мазь	Гидрокортизон, флутиказона пропионат
Мазь	Мометазона фураат
Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь	Гидрокортизона бутират, флутиказона пропионат

1.2. Ингибиторы кальциневрина для наружного применения

Ингибиторы кальциневрина для наружного применения являются альтернативой топическим глюкокортикостероидным препаратам и препаратами выбора при лечении атопического дерматита на чувствительных участках тела (лицо, шея, кожные складки). Также применение этих препаратов рекомендуется в тех случаях, когда у пациента отсутствует эффект от наружной терапии с использованием глюкокортикостероидных средств.

Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и среднетяжелого атопического дерматита на очаги поражения кратковременно или в течение длительного времени у взрослых лиц, подростков и детей в возрасте старше 3 месяцев.

Такролимус применяется для лечения больных со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита в качестве терапии второй линии при неэффективности прочих методов лечения.

Топические ингибиторы кальциневрина являются нестероидными иммуномодуляторами, обладают выраженным эффектом в сравнении с плацебо как при краткосрочном, так и при длительном использовании (А) и особенно показаны для использования в проблемных зонах (лицо, складки, аногенитальная область) (А). Проактивная терапия с использованием мази такролимус 2 раза в неделю снижает вероятность обострения заболевания (А). Топические ингибиторы кальциневрина могут быть рекомендованы для снижения зуда у больных АД [29—68].

Общие рекомендации по применению топических ингибиторов кальциневрина

- Такролимус применяется в виде мази 0,03% и 0,1% у взрослых лиц и мази 0,03% у детей в возрасте от 2 лет и старше.
- Препараты блокаторов кальциневрина наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в сутки.
- По мере улучшения состояния кожи можно уменьшить частоту нанесения мази 0,1% или использовать мазь 0,03%. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение такролимусом в виде мази 0,1% 2 раза в сутки.

- Такролимус можно использовать для поддерживающей терапии атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) с нанесением на участки кожи, на которых наиболее часто возникают очаги поражения, у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее лечение такролимусом привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса при применении препарата по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 недель. Данных по аналогичному использованию пимекролимуса нет.
- Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить динамику клинических проявлений и решить вопрос о целесообразности продолжения использования такролимуса.
- Лечение местными ингибиторами кальциневрина не вызывает атрофию кожи, поэтому может назначаться на участки, где длительное применение глюкокортикостероидных препаратов нежелательно (лицо, интертригинозные зоны).
- Не следует наносить препараты на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки.
- Не рекомендуется назначать топические ингибиторы кальциневрина при бактериальной и/или вирусной инфекции.
- В период лечения ингибиторами кальциневрина следует избегать искусственного или избыточного естественного ультрафиолетового облучения кожи.
- Топические ингибиторы кальциневрина нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты.
- Несмотря на то что клинический эффект топических ингибиторов кальциневрина развивается медленнее, чем при применении топических глюкокортикостероидов, препараты этих групп сопоставимы по противовоспалительному действию: эффективность такролимуса аналогична эффективности сильных топических глюкокортикостероидных препаратов, а пимекролимуса — эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов слабой и средней силы.
- При сохранении выраженности симптомов заболевания в течение 6 недель применения препаратов необходима повторная консультация врача-дерматовенеролога для уточнения диагноза атопического дерматита.

Противопоказания/ограничения к применению топических ингибиторов кальциневрина:

- гиперчувствительность;
- детский возраст (для пимекролимуса — до 3 месяцев, для такролимуса — до 2 лет);
- острые вирусные, бактериальные и грибковые инфекции кожи;

- учитывая возможный риск повышения системной абсорбции препарата, ингибиторы кальциневрина не рекомендуется применять у больных с синдромом Нетертона или при атопической эритродермии;
- не рекомендуется нанесение на область введения вакцины до тех пор, пока полностью не исчезнут местные проявления поствакцинальной реакции.

Побочные реакции при применении топических ингибиторов кальциневрина

Наиболее частыми побочными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение) в местах нанесения. Эти явления возникают в первые дни лечения через 5 минут после аппликации, длятся до 1 часа и, как правило, к концу первой недели существенно уменьшаются или исчезают.

У пациентов, применяющих топические ингибиторы кальциневрина, иногда (менее 1% случаев) отмечаются ухудшение течения атопического дерматита, развитие вирусной (простой герпес, контагиозный моллюск, папилломы) или бактериальной инфекции (фолликулиты, фурункулы), а также местные реакции (боль, парестезии, шелушение, сухость).

Особые ситуации

Беременность и лактация

Данных по использованию местных ингибиторов кальциневрина при беременности и лактации недостаточно. Пимекролимус с осторожностью применяют в эти периоды (полностью исключая нанесение на область молочных желез при грудном вскармливании). Такролимус на сегодняшний день не рекомендуется при беременности и лактации.

Особенности применения топических ингибиторов кальциневрина у детей

- Согласно зарегистрированной в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению пимекролимус можно назначать детям с 3-месячного возраста (в США и странах Евросоюза действует ограничение 2 года). Такролимус (0,03% мазь) разрешен к применению с 2 лет.
- Лечение такролимусом необходимо начинать с нанесения 0,03% мази 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до одного раза в сутки, лечение продолжается до полного регресса очагов поражения.
- При отсутствии положительной динамики в течение 14 дней необходима повторная консультация врача для уточнения дальнейшей тактики терапии.
- Через 12 месяцев поддерживающей терапии (при использовании такролимуса 2 раза в неделю) следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии.

1.3. Активированный пиритион цинка

Активированный пиритион цинка (аэрозоль 0,2%, крем 0,2% и шампунь 1%) является нестероидным препаратом, обладающим широким спектром фармакологических эффектов. Препарат снижает колонизацию кожи *Malassezia furfur*, другими грибами, а также *S. aureus*, участвующими в патогенезе атопического дерматита. Его применение сопровождается уменьшением выраженности кожного зуда, уменьшением степени тяжести и активности кожного процесса, снижением потребности в использовании топических и антигистаминных препаратов (С) [69—71].

Крем наносят 2 раза в сутки, возможно применение под окклюзионную повязку. Аэрозоль используют в случаях выраженного мокнутия, распыляют с расстояния 15 см 2—3 раза в сутки.

Препарат обладает хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК.

Может применяться у детей от 1 года, допускается использование на всех участках тела без ограничений по площади. В связи с возможностью снижения эффективности не рекомендуется терапия препаратом в течение длительного времени.

1.4. Другие наружные средства

В настоящее время в лечении больных атопическим дерматитом применяются препараты нафталана (D), дегтя, ихтиола в различных лекарственных формах: пасты, кремы, мази, которые в условиях стационара могут использоваться в качестве симптоматического лечения. Концентрация действующего вещества зависит от остроты и степени выраженности клинических проявлений заболевания. Доказательность эффективности данной группы препаратов отсутствует, не существует сведений о результативности лечения.

2. Фототерапия

Для лечения атопического дерматита применяют несколько методов ультрафиолетовой терапии (А) [72—79]:

- узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия 311 нм (УФВ-диапазон, длина волны 310—315 нм с максимумом эмиссии 311 нм);
- ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-диапазон, длина волны 340—400 нм);
- селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (диапазон УФВ с длиной волны 280—320 нм).

Средние дозы УФА-1-терапии по эффективности не уступают узкополосной УФВ (А). Высокие дозы УФА-1 предпочтительно использовать в период обострения АтД (А) [72—79].

Фототерапия проводится как в стационарных, так и в амбулаторных условиях в виде монотерапии или в комплексе с медикаментозным лечением.

Все указанные методы ультрафиолетовой терапии могут назначаться взрослым; детям в возрасте старше 7 лет возможно назначение узкополосной фототерапии.

Общие рекомендации по применению фототерапии

- Перед назначением лечения для выявления противопоказаний проводят клиническое обследование больного и комплекс лабораторных исследований: тщательный сбор анамнеза, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (с включением в исследование показателей функции печени и почек), по показаниям — консультацию терапевта, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога и других специалистов.
- Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Фитцпатрика).
- В прогрессирующую стадию заболевания фототерапию следует назначать после разрешения островоспалительных явлений, с осторожностью повышая последующие разовые дозы.
- При проведении фототерапии наружные средства следует применять не позднее чем за 2 часа до и не ранее чем через 2—3 часа после процедуры фототерапии.
- В течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом.
- Во время сеанса фототерапии необходимо использовать фотозащитные очки с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты.
- Губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей) в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами.
- Следует исключить или ограничить использование фотосенсибилизирующих препаратов: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, феноксиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, антибактериальных и дезодорирующих средств, ароматических масел и др.

Противопоказания/ограничения к применению фототерапии:

- непереносимость ультрафиолетового излучения;
- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм, дерматомиозит, пигментная ксеродерма, системная красная волчанка, синдром Горлина, синдром Блюма, синдром Кокейна, трихотиодистрофия, порфирии, пурпурчатка, буллезный пемфигоид;
- наличие в анамнезе или на момент лечения меланомы или других предраковых и раковых заболеваний кожи, диспластических меланоцитарных невусов;

- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе циклоспорином);
- применение фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе пищевых продуктов и косметических средств);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;
- сопутствующие заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.

Побочные реакции при применении фототерапии

Основными ранними побочными реакциями фототерапии являются: эритема различной степени выраженности, зуд, сухость и гиперпигментация кожи. Описаны некоторые другие осложнения фототерапии (пузырные высыпания, фолликулит, кератит, конъюнктивит и др.), однако в практике они встречаются сравнительно редко.

Отдаленные побочные реакции фототерапии окончательно не установлены: длительная фототерапия может вызывать преждевременное старение кожи, сведения о возможности ее канцерогенного действия противоречивы.

3. Системная терапия

3.1. Циклоспорин

Циклоспорин назначается при тяжелом течении АтД у взрослых (А) [16, 80—83].

Длительная поддерживающая терапия циклоспорином позволяет пациентам поддерживать состояние ремиссии. После прекращения приема препарата возможно обострение заболевания в течение следующих 8 недель, но выраженность клинических симптомов заболевания обычно не достигает той степени, которая отмечалась до начала терапии.

Общие рекомендации по применению циклоспорина

- Циклоспорин рекомендуется назначать только при тяжелом течении атопического дерматита.
- Лечение рекомендуется начинать с наиболее низкой эффективной дозы на короткий период времени в связи с тем, что частота развития нежелательных явлений находится в прямой зависимости от дозы и длительности приема препарата.
- Начальная доза циклоспорина составляет 3 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема с 12-часовым интервалом. В тяжелых случаях при необходимости доза препарата может быть увеличена до максимальной — 5 мг на кг массы тела в сутки — в зависимости от индивидуального состояния пациента. При достижении положительного результата дозу необходимо постепенно снижать до полной отмены.
- В процессе лечения циклоспорином показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, контроль артериального давления, калия и магния в плазме (особенно у пациентов с нарушением фун-

- кции почек), концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, печеночных ферментов, амилазы и липидов в сыворотке крови.
- При назначении циклоспорина необходимо установить концентрацию креатинина сыворотки крови как минимум в двух измерениях до начала лечения. Концентрацию креатинина следует контролировать с двухнедельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина остается стабильной, измерение следует проводить ежемесячно.
 - Если уровень сывороточного креатинина увеличивается на 30—50% (даже в пределах нормы), то дозу циклоспорина снижают на 25% и повторно определяют уровень креатинина в течение 30 дней. Если он остается повышенным на 30% и более, циклоспорин отменяют.
 - Если уровень креатинина увеличивается более чем на 50%, то дозу снижают по крайней мере в два раза. Концентрацию креатинина определяют в течение 30 дней. Если она остается повышенной по крайней мере на 30% по сравнению с исходной, лечение циклоспорином прекращают.
 - В случае развития артериальной гипертензии необходимо начать гипотензивное лечение. Необходимо снижение дозы циклоспорина на 25—50% пациентам, у которых на фоне лечения отмечается повышение артериального давления. При невозможности проведения контроля побочных эффектов или в случае тяжелого нарушения состояния препарат отменяют.

Противопоказания/ограничения к применению циклоспорина

Гиперчувствительность (в т. ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу), злокачественные новообразования, предраковые заболевания кожи, беременность, период лактации.

Побочные реакции при применении циклоспорина

При лечении циклоспорином могут наблюдаться: гиперплазия десен, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гепатотоксичность (повышение активности трансаминаз, билирубина), гиперлипидемия, повышение артериального давления (часто бессимптомное), нефропатия (часто бессимптомная; интерстициальный фиброз с клубочковой атрофией, гематурия), гипомagnesемия, гиперкалиемия, отеки, гипертрихоз, тремор, головная боль, парестезии, миопатия, повышенное чувство усталости, жжение в кистях рук и ступнях ног, нарушение менструального цикла у женщин, анафилактические реакции.

Из-за развития возможных побочных эффектов, в частности нефротоксичности, использование циклоспорина должно быть ограничено у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

При лечении циклоспорином повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных опухолей, особенно кожи. Частота их развития в первую очередь зависит от степени и длительности сопутствующей и предыдущей иммуносупрессии (например, фототерапии).

Контроль лабораторных показателей во время лечения циклоспорином

Лабораторные методы/показатели	Интервал в неделях					
	До	2	4	8	12	16
Общий анализ крови ¹	X	X	X	X	X	X
Показатели функции печени ²	X	X	X	X	X	X
Электролиты ³	X	X	X	X	X	X
Сывороточный креатинин	X	X	X	X	X	X
Мочевина	X	X	X	X	X	X
Анализ мочи	X		X	X	X	X
Мочевая кислота	X		X	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X		X		X	
Холестерин, триглицериды ⁴	X		X		X	
Магний ⁵	X					

¹ Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

² Аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин.

³ Натрий, калий.

⁴ Рекомендуется определять за 2 недели до лечения и в день назначения терапии (натощак).

⁵ Только при наличии показаний (судороги в мышцах).

Особые ситуации***Особенности применения у детей***

Циклоспорин назначают детям редко, в случае тяжелого течения атопического дерматита и неэффективности других методов лечения в дозе 2,5—5 мг на кг массы тела в сутки в два приема. Продолжительность курса лечения — от 8 недель до 3—12 месяцев.

Проводимая в период иммуносупрессивной терапии вакцинация детей может быть неэффективна, поэтому рекомендуется прекратить прием препарата за 2 недели до вакцинации и возобновить через 4—6 недель после вакцинации.

3.2. Системные глюкокортикостероидные препараты

Системные глюкокортикостероидные препараты используют в терапии больных атопическим дерматитом только для купирования обострений при тяжелом течении заболевания у взрослых лиц и крайне редко — у детей. Такая тактика назначения связана в первую очередь с возможностью развития

обострения заболевания после отмены препарата. Также при длительном приеме системных глюкокортикостероидных препаратов повышается вероятность развития побочных эффектов.

Общие рекомендации по применению системных глюкокортикостероидных препаратов

- При купировании обострений атопического дерматита способ введения и режим дозирования системных глюкокортикостероидных препаратов определяются индивидуально и зависят от степени тяжести заболевания.
- При назначении пероральных форм системных глюкокортикостероидных препаратов необходимо учитывать циркадный ритм продукции кортизола.
- Для купирования обострения назначают внутривенное введение преднизолона по следующей схеме: 1 день/первые два дня — 90 мг в первой половине дня, последующие два дня — 60 мг в первой половине дня, затем при необходимости возможно введение преднизолона в дозе 30 мг еще в течение 2—3 дней с последующей отменой.
- Возможно назначение системных глюкокортикостероидных препаратов перорально по следующей схеме:
 - бетаметазон 2—2,5 мг в течение первых 2—3 дней, или метилпреднизолон 16—20 мг 1 раз в сутки после завтрака, или преднизолон 20—25 мг после завтрака и 5 мг после обеда;
 - далее бетаметазон 1,5 мг, или метилпреднизолон 12 мг, или преднизолон 15 мг 1 раз в сутки после завтрака в течение последующих 2—3 дней;
 - далее бетаметазон 1 мг, или метилпреднизолон 8 мг, или преднизолон 10 мг 1 раз в сутки после завтрака в течение последующих 2—3 дней;
 - далее бетаметазон 0,5 мг, или метилпреднизолон 4 мг, или преднизолон 5 мг 1 раз в сутки после завтрака с последующей отменой препарата;
 - при необходимости прием системных глюкокортикостероидов можно продолжить еще в течение 2—3 дней: бетаметазон 0,25 мг, или метилпреднизолон 2 мг, или преднизолон 2,5 мг 1 раз в день после завтрака.
- В исключительных случаях могут быть использованы препараты пролонгированного действия в инъекционных формах (бетаметазон и триамцинолон).

Побочные реакции при применении системных глюкокортикостероидных препаратов:

- со стороны эндокринной системы: синдром Иценко — Кушинга, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, задержка полового развития у детей;
- со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, «стероидные» язва и перфорация желудка и 12-перстной кишки, эрозивный эзофагит;
- со стороны нервной системы: эйфория, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, бессонница;

- со стороны обмена веществ: гипокальциемия, гипернатриемия;
- со стороны опорно-двигательного аппарата: замедление роста и процессов окостенения у детей, остеопороз, «стероидная» миопатия;
- со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: истончение кожи, «стероидные» угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидоза.

Особые ситуации

Особенности применения системных глюкокортикостероидных препаратов у детей

Системные глюкокортикостероидные препараты показаны только при тяжелых формах атопического дерматита и/или универсальном поражении кожи. Препараты применяют из расчета по преднизолону 0,5–1 мг на кг массы тела в сутки совместно с препаратами калия (D).

3.3. Антигистаминные препараты

Эффективность этой группы препаратов при АД не является высокой. Терапевтическая ценность антигистаминных препаратов первого поколения заключается главным образом в их седативных свойствах за счет нормализации ночного сна и уменьшения интенсивности зуда (табл. 5, 6).

Таблица 5

Дозы и схемы применения препаратов — блокаторов H1-гистаминовых рецепторов у взрослых

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 1-го поколения			
Клемастин	1 мг 2 раза в сутки	Внутримышечно 2 мг 2 раза в сутки	7–10 дней
Хлоропирамин	25 мг 1–2 раза в сутки	Внутримышечно 20–40 мг 1–3 раза в сутки	7–10 дней
Хифенадин	25 мг 1–2 раза в сутки	—	7–20 дней
Сехифенадин	50–100 мг 1–2 раза в сутки	—	5–15 дней
Ципрогептадин	4 мг 3 раза в сутки	—	7–10 дней

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения			
Акривастин	8 мг 3 раза в сутки	—	1—18 недель
Терфенадин	60 мг 2 раза или 120 мг 1 раз в сутки	—	1—18 недель
Лоратадин	10 мг 1 раз в сутки	—	1—18 недель
Цетиризин	10 мг 1 раз в сутки	—	1—18 недель
Левосетиризин	5 мг 1 раз в сутки	—	1—18 недель

Таблица 6

**Дозы и схемы применения препаратов — блокаторов
H1-гистаминовых рецепторов у детей**

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 1-го поколения			
Мебгидролин	В возрасте до 2 лет — 50—100 мг в сутки, от 2 до 5 лет — 50—150 мг в сутки, от 5 до 10 лет — 100—200 мг в сутки, старше 10 лет — 100—300 мг в сутки	—	7—10 дней
Клемастин	В возрасте от 1 года до 3 лет — 2—2,5 мл (200—250 мкг) 2 раза в сутки, от 3 до 6 лет — 5 мл (500 мкг) 2 раза в сутки, от 6 до 12 лет 5—10 мл (500 мкг—1 мг) 2 раза в сутки, детям старше 12 лет — 1 мг 2—3 раза в сутки	25 мг на кг массы тела в сутки	7—10 дней

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Хлоропирамин	В возрасте от 1 месяца до 1 года — 6,25 мг (1/4 таблетки) 2—3 раза в сутки, от 1 года до 6 лет — 8,3 мг (1/3 таблетки) 2—3 раза в сутки, от 6 до 14 лет — 12,5 мг (1/2 таблетки) 2—3 раза в сутки, старше 14 лет — 25 мг 1—2 раза в сутки	В возрасте от 1 месяца до 1 года — 5 мг (0,25 мл раствора), от 1 года до 6 лет — 10 мг (0,5 мл раствора), от 6 до 14 лет 10—20 мг (0,5—1 мл раствора), старше 14 лет 20—40 мг 1 раз в сутки	7—10 дней
Хифенадин	В возрасте до 3 лет — 5 мг в сутки, с 3 до 7 лет — 10—15 мг 2—3 раза в сутки, старше 7 лет — 25—50 мг 2—3 раза в сутки	—	7—10 дней
Ципрогептадин	В возрасте от 6 месяцев до 2 лет (с осторожностью, только в особых случаях) — до 0,4 мг на кг массы тела в сутки, от 2 до 6 лет — 6 мг в сутки, от 6 до 14 лет — 12 мг в сутки	—	7—10 дней
Диметинден	В возрасте от 1 месяца до 1 года — 5—10 капель 2—3 раза в сутки, от 1 до 3 лет — 10—15 капель 2—3 раза в сутки, от 3 до 10 лет — 15—20 капель 2—3 раза в сутки, старше 10 лет — 20 капель 3 раза в сутки	—	7—10 дней

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения			
Акривастин	В возрасте старше 12 лет — 8 мг 3 раза в сутки	—	1—18 недель
Терфенадин	В возрасте от 3 до 5 лет — 15 мг 2 раза в сутки, от 6 до 12 лет — 30 мг 2 раза в сутки, старше 12 лет — 60 мг 2 раза или 120 мг 1 раз в сутки	—	1—18 недель
Лоратадин	В возрасте от 2 до 12 лет — 5 мг (1/2 таблетки или 1 чайная ложка сиропа) 1 раз в сутки, старше 12 лет или при массе тела более 30 кг — 10 мг 1 раз в сутки	—	1—18 недель
Цетиризин	В возрасте 6—12 месяцев — 2,5 мг 1 раз в сутки, от 1 года до 2 лет — 2,5 мг 2 раза в сутки, от 2 до 6 лет — 5 мг 1 раз в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки (в зависимости от тяжести состояния или ответной реакции), старше 6 лет — 10 мг 1 раз в сутки или 5 мг 2 раза в сутки	—	1—18 недель

4. Базисная терапия

Базисная терапия включает в себя регулярное использование смягчающих и увлажняющих средств, устранение (по возможности) действия провоцирующих факторов.

4.1. Обучающие программы

Являются высокоэффективными и проводятся во многих странах в рамках «Школ для пациентов с атопическим дерматитом» (А).

4.2. Смягчающие/увлажняющие средства (С)

Эмолиенты существуют в форме лосьонов, кремов, мазей, моющих средств, средств для ванн. Конкретный препарат и его лекарственная форма подбираются индивидуально на основании предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, сезона, климатических условий, а также времени суток.

Общие рекомендации по применению увлажняющих и смягчающих средств:

- больным атопическим дерматитом необходимо постоянно, часто и в больших количествах использовать увлажняющие и смягчающие средства (не менее 3—4 раз в день) как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить-намазать» (Soak and Seal): ежедневные ванны с теплой водой (27—30 °С) в течение 5 минут с добавлением масла для ванн (за 2 минуты до окончания водных процедур) с последующим нанесением на влажную кожу смягчающего препарата (после водных процедур кожу необходимо вытирать промокательными движениями, избегая трения) [2, 3]. Однако есть указания, что нанесение эмульгентов без принятия ванны имеет более продолжительное действие [4];
- наиболее выраженный эффект увлажняющих и смягчающих препаратов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла. В зимнее время предпочтительно использовать более жирные ингредиенты. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 граммов в неделю, у ребенка — до 250 граммов в неделю) (табл. 7) [5];

Таблица 7

Рекомендуемое количество эмульгентов для использования 2 раза в день в течение недели у взрослых [6]

	Крем/мазь (g)	Лосьон (ml)
Лицо	15—30	100
Кисти	25—30	200
Волосистая часть головы	50—100	200
Верхние/нижние конечности	100—200	200
Туловище	400	500
Паховая область и гениталии	15—25	100

- эмульгент в форме крема следует наносить за 15 минут или через 15 минут после использования противовоспалительного препарата — в случае более жирной основы эмульгента;
- постоянное использование увлажняющих/смягчающих средств позволяет устранить сухость, зуд, воспаление кожи, тем самым ограничить применение топических глюкокортикостероидных препаратов и достичь короткого и длительного стероид-спарринг-эффекта (снизить дозу ТГКС

и уменьшить вероятность развития побочных эффектов) при легком и умеренном течении АтД (В) [7—11]. После нанесения глюкокортико-стероидных препаратов на очаги поражения средства базовой терапии (увлажняющие, смягчающие средства) могут использоваться не ранее чем через 30 минут. Объем применяемых увлажняющих и смягчающих средств должен превышать объем используемых топических глюкокортикостероидов примерно в 10 раз;

- смягчающие средства можно применять сразу после нанесения топического ингибитора кальциневрина пимекролимуса. После нанесения топического препарата такролимуса нельзя использовать смягчающие и увлажняющие средства в течение 2 часов. После водных процедур эмолиенты следует применять перед нанесением блокаторов кальциневрина.

Побочные эффекты при использовании эмолиентов встречаются редко, но описаны случаи контактного дерматита, окклюзионного фолликулита. Некоторые лосьоны и кремы могут обладать раздражающим действием из-за наличия в их составе консервантов, растворителей и ароматизаторов. Лосьоны, содержащие воду, могут вызывать сухость вследствие эффекта испарения.

4.3. Устранение провоцирующих факторов

- Устранение домашнего пылевого клеща и горный климат улучшают состояние больных АтД (С) [12—15].
- Больные АтД должны соблюдать диету с исключением тех продуктов питания, которые вызывают раннюю или позднюю клиническую реакцию при проведении контролируемых провокационных исследований (В) [16].

Лечение атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией

Системная антибактериальная терапия назначается при распространенном вторичном инфицировании очагов поражения при АтД (В) [84—86].

Признаками бактериальной инфекции являются:

- появление серозно-гнойных корок, пустулизация;
- увеличенные болезненные лимфатические узлы;
- внезапное ухудшение общего состояния больного.

Антибактериальные препараты для наружного применения

Антибактериальные препараты для наружного применения используются для лечения локализованных форм вторичной инфекции.

Топические комбинированные препараты, содержащие глюкокортико-стероидные средства в сочетании с антибактериальными, антисептическими, противогрибковыми препаратами, могут использоваться короткими курсами (обычно в течение 1 недели) при наличии признаков вторичного инфицирования кожи.

Антимикробные препараты для наружного применения наносятся на пораженные участки кожи 1—4 раза в сутки продолжительностью до 2 недель с учетом клинических проявлений.

С целью предупреждения и устранения вторичного инфицирования на местах эксфолиаций и трещин, особенно у детей, применяют анилиновые красители: фукурцин, 1—2% водный раствор метиленового синего (метилтиониния хлорид). Кратность применения 1—2 раза в сутки в течение 5—10 дней.

Системные антибактериальные препараты

Показания для назначения системной антибактериальной терапии:

- повышение температуры тела;
- регионарный лимфаденит;
- наличие иммунодефицитного состояния;
- распространенные формы вторичного инфицирования.

Общие принципы назначения системной антибактериальной терапии

- Системные антибактериальные препараты используются в лечении рецидивирующей или распространенной бактериальной инфекции.
- До назначения системных антибактериальных препаратов рекомендовано проведение микробиологического исследования с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибактериальным препаратам.
- До получения результатов микробиологического исследования в большинстве случаев начинают лечение антибактериальными препаратами широкого спектра действия, активными в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей, в первую очередь *S. aureus*.
- С высокой эффективностью применяются ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины первого или второго поколения, макролиды, у взрослых лиц — фторхинолоны.
- Продолжительность системной антибактериальной терапии составляет 7—10 дней.
- Недопустимо проводить поддерживающую терапию системными антибактериальными препаратами в связи с возможностью развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Системные противовирусные препараты

Одним из тяжелых и жизнеугрожающих осложнений атопического дерматита является развитие герпетической экземы Капоши при инфицировании кожи вирусом простого герпеса I типа, которое требует назначения системной противовирусной терапии с использованием ацикловира или других противовирусных препаратов.

Особенности терапии системными противовирусными препаратами у детей

- Для лечения герпетической экземы Капоши у детей рекомендуется назначение системного противовирусного препарата — ацикловира (табл. 8).
- В случае диссеминированного процесса, сопровождающегося общими

явлениями (повышение температуры тела, явления тяжелой интоксикации), необходима госпитализация ребенка в стационар с наличием боксированного отделения. В условиях стационара рекомендовано внутривенное введение ацикловира. Наружная терапия заключается в использовании антисептических средств (фукорцин, 1% водный раствор метиленового синего и др.).

- В случае поражения глаз рекомендовано применять глазную мазь ацикловира, которая закладывается в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в день. Лечение продолжают на протяжении не менее 3 дней после купирования симптомов.

Таблица 8

Дозы и схемы применения ацикловира у детей

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Внутривенное введение	Длительность применения
Ацикловир	200 мг 5 раз в сутки детям старше 2 лет, по 100 мг 5 раз в сутки детям младше 2 лет	5—10 мг на кг массы тела в сутки каждые 8 часов	В течение 10 дней

Меры профилактики вторичного инфицирования:

- избегать длительного применения антибактериальных препаратов для наружного применения с целью исключения развития бактериальной резистентности;
- избегать загрязнения препаратов для наружного применения:
 - тубы с мазями не должны храниться открытыми;
 - при нанесении кремов необходимо соблюдать гигиенические процедуры — использование чистых спонжей, удаление остатков крема с поверхности банки.

Требования к результатам лечения

- клиническая ремиссия заболевания;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни пациентов с АтД.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Дополнительное обследование для подтверждения правильности диагноза и выявления наиболее значимых для пациента триггерных факторов.

ПРОФИЛАКТИКА

- постоянный базовый уход за кожей;
- элиминация провоцирующих факторов;
- назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом (в последние недели беременности) и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни (А) [87—89].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А. А., Прошутинская Д. В., Текучева Л. В., Авдиенко И. Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита. Вестн дерматол венерол 2010; 1: 20—26.
2. Leung T. N., Chow C. M., Chow M. P. et al. Clinical guidelines on management of atopic dermatitis in children. Hong Kong J Paediatr (new series) 2013; 18: 96—104.
3. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. ETFAD / EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 317—328.
4. Chiang C., Eichenfield L. F. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2009; 26: 273—278.
5. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. Skin Pharmacol Physiol 2008; 21: 39—45.
6. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No. 60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2010.
7. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Dermatology 2007; 214: 61—67.
8. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J. C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 614—618.
9. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H. W., Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (АТОРА study). J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 73—82.
10. Berth-Jones J., Damstra R. J., Golsch S. et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. BMJ 2003; 326: 1367.

11. Glazenburg E. J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A. L. et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59–66.
12. Tan B., Weald D., Strickland I., Friedman P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15–18.
13. Vocks E., Borelli S., Rakoski J. Climatotherapy in atopic dermatitis. *Allergologie* 1994; 17: 208–213.
14. Engst R., Vocks E. Hochgebirgsklimatherapie bei Dermatosen und Allergien Wirkmechanismen, Ergebnisse und Einflüsse auf immunologische Parameter. *Rehabilitation* 2000; 39: 215–222.
15. Eberlein B., Gulyas A. F., Schultz K. et al. Domestic allergens and endotoxin in three hospitals offering in-patient rehabilitation for allergic diseases in the alpine mountain climate of Bavaria — the AURA study. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212: 21–26.
16. Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1–191.
17. Wollenberg A., Frank R., Kroth J. et al. Proactive therapy of atopic eczema — an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 117–121.
18. 27 Patient UK — Fingertip Units for Topical Steroids. [Online]. (URL www.patient.co.uk/showdoc/27000762) (Accessed 12 February 2007).
19. Devillers A. C., Oranje A. P. Efficacy and safety of ‘wet-wrap’ dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 154: 579–585.
20. Schnopp C., Holtmann C., Stock S. et al. Topical steroids under wetwrap dressings in atopic dermatitis—a vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002; 204: 56–59.
21. Van der Meer J. B., Glazenburg E. J., Mulder. PG. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114–1121.
22. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276–278.
23. Hanifin J., Gupta A. K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–537.
24. Walsh P., Aeling J., Huff L., Weston W. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501–503.

25. Queille C., Pommarede R., Saurat J.-H. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 246—253.
26. Charman C., Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193—200.
27. Peserico A., Städtler G., Sebastian M. et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801—807.
28. Kawashima M., Tango T., Noguchi T. et al. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212—1221.
29. Alomar A., Berth-Jones J., Bos J. D. et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 151 (Suppl. 70): 3—27.
30. Ruzicka T., Bieber T., Schöpf E. et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816—821.
31. Van Leent E. J., Graber M., Thurston M. et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805—809.
32. Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999—1006.
33. Meurer M., Fölster-Holst R., Wozel G. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271—277.
34. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742—750.
35. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M. A. et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348—1356.
36. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547—555.
37. Chen S. L., Yan J., Wang F. S. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 144—156.
38. Bornhövd E. C., Burgdorf W. H., Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 708—712.

39. Lübke J., Pournaras C. C., Saurat J. H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249–251.
40. Wetzel S., Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 73–74.
41. Wahn U., Bos J., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1–8.
42. Lubbe J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt* 2003; 54: 432–439.
43. Bornhovd E., Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003; 12: 456–462.
44. Reitamo S., Ortonne J. P., Sand C. et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1282–1289.
45. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396–398.
46. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507–513.
47. Arellano F. M., Wentworth C. E., Arana A. et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808–816.
48. Margolis D. J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289–295.
49. Ring J., Barker J., Behrendt H. et al. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 663–671.
50. Thaci D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 52–56.
51. Patel R. R., Vander Straten M. R., Korman N. J. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1184–1186.
52. Reitamo S., Mandelin J., Rubins A. et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 348–355.

53. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155—162.
54. Eichenfield L. F., Lucky A. W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495—504.
55. Reitamo S., Rustin M., Harper J. et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008; 159: 942—951.
56. Langley R. G., Eichenfield L. F., Lucky A. W. et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 301—307.
57. Wollenberg A., Sidhu M. K., Odeyemi I. et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1322—1330.
58. Thaci D., Chambers C., Sidhu M. et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1040—1046.
59. Healy E., Bentley A., Fidler C., Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol* 2011; 164: 387—395.
60. Mandelin J. M., Remitz A., Virtanen H. M. et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 167—170.
61. Mandelin J., Remitz A., Virtanen H. M. et al. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 170—174.
62. Boguniewicz M., Fiedler V. C., Raimer S. et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637—644.
63. Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y. et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344: 883.
64. Luger T., van Leent E. J., Graeber M. et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788—794.

65. Eichenfield L. F., Thaci D., de Prost Y. et al. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007; 11: 3—17.
66. Прошутинская Д. В., Бутарева М. М., Иноятова Л. А. Новые возможности терапии atopического дерматита у детей и взрослых. *Вестн дерматол венерол* 2013; 3: 78—82.
67. Самцов А. В., Сухарев А. В., Патрушев А. В., Бондарь О. И. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении atopического дерматита средней и тяжелой степени тяжести. *Вестн дерматол венерол* 2012; 2: 71—77.
68. Самцов А. В., Сухарев А. В., Патрушев А. В. Лечение atopического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 19: 4—10.
69. Кубанов А. А., Петровский Ф. И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестн дерматол венерол* 2009; 5: 35—42.
70. Фассахов Р. С., Пампура А. Н., Коростовцев Д. С. и др. Скин-кап в терапии atopического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Рос Аллергол журн* 2007; 2: 75—81.
71. Фассахов Р. С., Пампура А. Н., Коростовцев Д. С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (скин-кап) в лечении atopического дерматита у детей (результаты российского многоцентрового исследования). *Вестн педиатр фармакол нутрициол* 2006; 3 (6): 28—31.
72. Williams H. C., Grindlay D. J. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 685—688.
73. Gambichler T., Othlinghaus N., Tomi N. S. et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009; 160: 652—658.
74. Majoie I. M., Oldhoff J. M., van Weelden H. et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopical dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 77—84.
75. Pugashetti R., Lim H. W., Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fading limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 326—330.
76. Tzaneva S., Kittler H., Holzer G. et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopical dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 655—660.
77. Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopical dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 40—46.

78. Горячева Т.А., Самсонов В.А., Надгериева О.В., Волнухин В.А. Клинические результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом. *Рос журн кож вен бол* 2009; 3: 22—25.
79. Авдиенко И.Н., Кубанов А.А. Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных атопическим дерматитом. *Вестн дерматол венерол* 2009; 3: 61—63.
80. Czech W., Brautigam M., Weidinger G., Schöpf E. Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653—659.
81. Harper J.I., Ahmed I., Barclay G. et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52—58.
82. Granlund H., Erkkö P., Remitz A. et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 22—27.
83. Zurbriggen B., Wuthrich B., Cachelin A. B. et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999; 198: 56—60.
84. Darabi K., Hostetler S. G., Bechtel M. A., Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125—136.
85. Lintu P., Savolainen J., Kortekangas-Savolainen O., Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56: 512—517.
86. Mayser P., Kupfer J., Nemetz D. et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream — results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 153—159.
87. Panduru M., Panduru N. M., Sălăvăstru C. M., Tiplica G. S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* Volume 29, Issue 2, pages 232—242, February 2015.
88. Dotterud C. K., Storro O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163: 616—623.
89. Kim J. Y., Kwon, J. H., Ahn, S. H. et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a doubleblind, randomized, placebocontrolled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 386—393.

БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Карамова Арфеня Эдуардовна — заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Буллезный пемфигоид (*bullous pemphigoid*) — аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам ВР180 и ВР230) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.

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

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 заболеваемости буллезным пемфигоидом в Российской Федерации в 2014 году составила 1,1 случая на 100 000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность — 2,6 случая на 100 000 взрослого населения. Болеют в основном лица пожилого возраста. Среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость буллезным пемфигоидом достигает 15—33 случая на 100 000 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 крышку, 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 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-антител к белкам компонентов 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 *иммуофлюоресцентное исследование* биоптата кожи, предварительно расщепленного выдерживанием в 1M растворе хлорида натрия в течение 1 суток. Это исследование позволяет выявить отложение IgG в верхней части (покрышке) 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.

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, показатели 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.

Дифференциальная диагностика буллезного пемфигоида

Нозология	Буллезный пемфигоид	Герпетиформный дерматит Дюринга	Многоформная эритема	Вулгарная пузырчатка	Буллезная токсидермия	Приобретенный буллезный эпидермолиз
Признак						
Возраст больных	Пожилый	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	—	—	—	+	±	—

Нозология Признак	Буллезный пемфигоид	Герпетиформный дерматит Дюринга	Многоформная эритема	Вульгарная пузырчатка	Буллезная токсидермия	Приобретенный буллезный эпидермолиз
Эозинофилия в содержимом пузырьей	±	+	—	—	—	—
Акантолитические клетки в мазке-отпечатке со дна эрозий	—	—	—	+	—	—
Расположение пузырей 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 1М раствором NaCl	Отложение IgG в области покрышки артифициального пузыря (со стороны эпидермиса)	Не применяется	Не применяется	Не применяется	Не применяется	Отложение IgG в области дна артифициального пузыря (со стороны дермы)
Зуд	Характерен	Характерен	Редко	Редко	Возможен	Возможен

Буллезный пемфигоид

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 (прекращения появления новых высыпаний и зуда, начала 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 массы 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, начало 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 эффек-

тивности 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 (С) [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 (С) [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, бриллиантового зеленого 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.

ЛИТЕРАТУРА

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.

ВАСКУЛИТЫ, ОГРАНИЧЕННЫЕ КОЖЕЙ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Васкулиты, ограниченные кожей»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Олисова Ольга Юрьевна — заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Карамова Арфеня Эдуардовна — заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Горланов Игорь Александрович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Чупров Игорь Николаевич — профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, доцент, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Васкулиты (ангииты) кожи — дерматозы, в клинической и патоморфологической картине которых первоначальным и ведущим звеном выступает неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L95; L95.0; L95.1; L95.8; L95.9*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно статистическим данным, заболеваемость васкулитами кожи составляет в среднем 38 случаев на миллион, при этом преимущественно болеют женщины [1].

Васкулиты в настоящее время рассматривают как полиэтиологическое заболевание. Ведущей является теория иммунокомплексного генеза васкулитов. Наиболее частой причиной развития васкулитов, ограниченных кожей, являются различные острые или хронические инфекции: бактериальные (стафилококки, стрептококки, энтерококки, иерсинии, микобактерии), вирусные (вирус Эпштейна — Барр, вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, парвовирус, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус гриппа) и грибковые [2—4]. Микробные агенты играют роль антигенов, которые, взаимодействуя с антителами, образуют иммунные комплексы, оседающие на стенках сосудов [2, 3, 5—8].

Среди экзогенных сенсibiliзирующих факторов особое место отводят лекарственным средствам, с приемом которых связано развитие 10% случаев васкулитов кожи. Наиболее часто к поражению сосудов приводят антибактериальные препараты (пенициллины, тетрациклины, сульфаниламиды, цефалоспорины), диуретики (фуросемид, гипотиазид), антиконвульсанты (фенитоин), аллопуринол. Лекарственные вещества, находясь в составе иммунных комплексов, повреждают стенки сосудов, а также стимулируют продукцию антител к цитоплазме нейтрофилов [9, 10].

В роли провоцирующего фактора также могут выступать новообразования. В результате продукции дефектных белков клетками опухоли происходит образование иммунных комплексов. Согласно другой теории сходство антигенного состава опухоли и клеток эндотелия может приводить к продукции аутоантител [10].

Существенную роль в развитии васкулитов, ограниченных кожей, могут играть хронические интоксикации, эндокринопатии, различные виды обменных нарушений, а также повторные охлаждения, психическое и физическое перенапряжение, фотосенсибилизация, венозные застои [11].

Васкулиты кожи часто выступают в качестве кожного синдрома при диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, ревматоидном артрите и др.), криоглобулинемии, болезнях крови [11].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время единая общепринятая классификация васкулитов кожи отсутствует. Для практических целей используется рабочая классификация васкулитов кожи, разработанная О.Л. Ивановым (1997 г.) (табл. 1) [2].

Классификация васкулитов кожи

Клиническая форма	Синонимы	Основные проявления
I. Дермальные васкулиты		
Полиморфный дермальный васкулит	Синдром Гужеро — Дюперра, ангиолит Рюитера, болезнь Гужеро — Рюитера, некротизирующий васкулит, лейкоцитокластический васкулит	
Уртикарный тип	Уртикарный васкулит	Воспалительные пятна, волдыри
Геморрагический тип	Геморрагический васкулит, геморрагический лейкоцитокластический микробид Мишера — Шторка, анафилактикоидная пурпура Шенлейна — Геноха, геморрагический капилляротоксикоз	Петехии, отечная пурпура («пальпируемая пурпура»), экхимозы, геморрагические пузыри
Папуло-нодулярный тип	Нодулярный дермальный аллергид Гужеро	Воспалительные узелки и бляшки, мелкие отечные узлы
Папуло-некротический тип	Некротический нодулярный дерматит Вертера — Дюмлинга	Воспалительные узелки с некрозом в центре, «штампованные» рубчики
Пустулезно-язвенный тип	Язвенный дерматит, гангренозная пиодермия	Везикуло-пустулы, эрозии, язвы, рубцы
Некротически-язвенный тип	Молниеносная пурпура	Геморрагические пузыри, геморрагический некроз, язвы, рубцы
Полиморфный тип	Трехсимптомный синдром Гужеро — Дюперра, полиморфно-нодулярный тип ангиолита Рюитера	Чаще сочетание волдырей, пурпуры и поверхностных мелких узлов; возможно сочетание любых элементов
Хроническая пигментная пурпура	Геморрагически-пигментные дерматозы, болезнь Шамберга — Майокки	

Клиническая форма	Синонимы	Основные проявления
Петехиальный тип	Стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга, болезнь Шамберга	Петехии, пятна гемосидероза
Телеангиэктатический тип	Телеангиэктатическая пурпура Майокки	Петехии, телеангиэктазии, пятна гемосидероза
Лихеноидный тип	Пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро — Блюма	Петехии, лихеноидные папулы, телеангиэктазии, пятна гемосидероза
Экзематоидный тип	Экзематоидная пурпура Дукаса — Капетанакиса	Петехии, эритема, лихенификация, чешуе-корочки, пятна гемосидероза
II. Дермо-гиподермальные васкулиты		
Ливедо-ангиит	Кожная форма узелкового периартериита, некротизирующий васкулит, ливедо с узлами, ливедо с изъязвлениями	Ветвистое или сетчатое ливедо, узловатые уплотнения, геморрагические пятна, некрозы, язвы, рубцы
III. Гиподермальные васкулиты		
Узловатый васкулит		
Острая узловатая эритема		Отечные ярко-красные узлы, артралгии, лихорадка
Хроническая узловатая эритема	Узловатый васкулит	Рецидивирующие узлы без выраженных общих явлений
Подострая (мигрирующая) узловатая эритема	Вариабельный гиподермит Вилановы — Пиньоля, мигрирующая узловатая эритема Беферштедта, болезнь Вилановы	Асимметричный плоский узел, растущий по периферии и разрешающийся в центре
Узловато-язвенный васкулит	Нодулярный васкулит, нетуберкулезная индуративная эритема	Плотные узлы с изъязвлением, рубцы

Узловатая эритема (L52), ранее рассматривавшаяся как вариант васкулита, ограниченного кожей, в настоящее время относится к группе панникулитов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления васкулитов кожи чрезвычайно многообразны. Однако существует ряд общих признаков, клинически объединяющих эту полиморфную группу дерматозов [2, 11, 12]:

- воспалительный характер изменений кожи;
- склонность высыпаний к отеку, кровоизлиянию, некрозу;
- симметричность поражения;
- полиморфизм высыпных элементов (обычно эволюционный);
- первичная или преимущественная локализация на нижних конечностях (в первую очередь на голенях);
- наличие сопутствующих сосудистых, аллергических, ревматических, аутоиммунных и других системных заболеваний;
- нередкая связь с предшествующей инфекцией или лекарственной непереносимостью;
- острое или периодически обостряющееся течение.

Полиморфный дермальный васкулит

Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение и отличается разнообразными морфологическими проявлениями. Высыпания первоначально появляются на голенях, но могут возникать и на других участках кожного покрова, реже — на слизистых оболочках. Характерны волдыри, геморрагические пятна различной величины, воспалительные узелки и бляшки, поверхностные узлы, папуло-некротические высыпания, пузырьки, пузыри, пустулы, эрозии, поверхностные некрозы, язвы, рубцы. Высыпаниям иногда сопутствуют лихорадка, общая слабость, артралгии, головная боль. Появившаяся сыпь обычно существует длительный период (от нескольких недель до нескольких месяцев), имеет тенденцию к рецидивам.

В зависимости от клинической картины заболевания выделяют различные типы полиморфного дермального васкулита.

Уртикарный тип. Как правило, симулирует картину хронической рецидивирующей крапивницы, проявляясь волдырями различной величины, возникающими на разных участках кожного покрова. Однако, в отличие от крапивницы, волдыри при уртикарном васкулите отличаются стойкостью, сохраняясь на протяжении 1—3 суток (иногда и более длительно). Вместо выраженного зуда больные обычно испытывают жжение или чувство раздражения в коже. Высыпаниям нередко сопутствуют артралгии, иногда боли в животе, т. е. признаки системного поражения. При обследовании может быть выявлен гломерулонефрит. У больных отмечают повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гипокомplementемию, увеличение активности лактатдегидрогеназы, изменения в соотношении иммуноглобулинов. Лечение антигистаминными препаратами обычно не дает эффекта. Окончательный диагноз выставляют после патогистологического исследования кожи, при котором выявляют картину лейкоцитокластического васкулита.

Геморрагический тип дермального васкулита встречается наиболее часто. Типичное проявление этого варианта — так называемая пальпируемая пурпура — отечные геморрагические пятна различной величины, локализующиеся обычно на голенях и тыле стоп, легко определяемые не только визуально, но и при пальпации, чем они отличаются от других пурпур. Однако первыми высыпаниями при геморрагическом типе обычно бывают мелкие отечные воспалительные пятна, напоминающие волдыри и вскоре трансформирующиеся в геморрагическую сыпь. При дальнейшем нарастании воспалительных явлений на фоне сливной пурпуры и экхимозов могут формироваться геморрагические пузыри, оставляющие после вскрытия глубокие эрозии или язвы. Высыпаниям, как правило, сопутствуют умеренные отеки нижних конечностей. Геморрагические пятна могут появляться на слизистой оболочке полости рта и зева.

Описанные геморрагические высыпания, возникающие остро после перенесенного простудного заболевания (обычно после ангины) и сопровождающиеся лихорадкой, выраженными артралгиями, болями в животе и кровавистым стулом, составляют клиническую картину анафилактикоидной пурпуры Шенлейна — Геноха, которую чаще наблюдают у детей.

Папуло-нодулярный тип встречается довольно редко. Он характеризуется появлением гладких уплощенных воспалительных узелков округлой формы величиной с чечевицу или мелкую монету, а также небольших поверхностных нерезко очерченных отечных бледно-розовых узлов величиной с лесной орех, болезненных при пальпации. Высыпания локализуются на конечностях, обычно на нижних, редко на туловище и не сопровождаются выраженными субъективными ощущениями.

Папуло-некротический тип проявляется небольшими плоскими или полусферическими воспалительными шелушащимися узелками, в центральной части которых вскоре формируется сухой некротический струп обычно в виде черной корочки. При снятии струпа обнажаются небольшие округлые поверхностные язвочки, а после рассасывания папул остаются мелкие «штампованные» рубчики. Высыпания располагаются, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей и клинически полностью имитируют папуло-некротический туберкулез, с которым следует проводить самую тщательную дифференциальную диагностику.

Пустулезно-язвенный тип обычно начинается с небольших везикулопустул, напоминающих акне или фолликулит, быстро трансформирующихся в язвенные очаги с тенденцией к неуклонному эксцентрическому росту вследствие распада отечного синюшно-красного периферического валика. Поражение может локализоваться на любом участке кожи, чаще на голенях, в нижней половине живота. После заживления язв остаются плоские или гипертрофические длительно сохраняющие воспалительную окраску рубцы.

Некротически-язвенный тип — наиболее тяжелый вариант дермального васкулита. Он имеет острое (иногда молниеносное) начало и последующее затяжное течение (если процесс не заканчивается быстрым летальным исхо-

дом). Вследствие острого тромбоза воспаленных кровеносных сосудов возникает омертвление (инфаркт) того или иного участка кожи, проявляющееся некрозом в виде обширного черного струпа, образованию которого может предшествовать обширное геморрагическое пятно или пузырь. Процесс обычно развивается в течение нескольких часов, сопровождается сильными болями и лихорадкой. Поражение чаще располагается на нижних конечностях и ягодицах. Гнойно-некротический струп сохраняется длительное время. Образовавшиеся после его отторжения язвы имеют различную величину и очертания, покрыты гнойным отделяемым, крайне медленно рубцуются.

Полиморфный тип характеризуется сочетанием различных высыпных элементов, свойственных другим типам дермального васкулита. Чаще отмечают сочетание отечных воспалительных пятен, геморрагических высыпаний пурпурозного характера и поверхностных отечных мелких узлов, что составляет классическую картину так называемого трехсимптомного синдрома Гужеро — Дюперра и идентичного ему полиморфно-нодулярного типа артериолита Рюитера.

Хроническая пигментная пурпура

Хронический дермальный капиллярит, поражающий сосочковые капилляры. В зависимости от клинических особенностей выделяют следующие ее разновидности (типы).

Петехиальный тип (стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга) — основное заболевание данной группы, родоначальное для других его форм, характеризуется множественными мелкими (точечными) геморрагическими пятнами без отека (петехиями) с исходом в стойкие буровато-желтые различной величины и очертаний пятна гемосидероза; высыпания располагаются чаще на нижних конечностях, не сопровождаются субъективными ощущениями, возникают почти исключительно у мужчин.

Телеангиэктатический тип (телеангиэктатическая пурпура Майокки) проявляется чаще своеобразными пятнами-медальонами, центральная зона которых состоит из мелких телеангиэктазий (на слегка атрофичной коже), а периферическая — из мелких петехий на фоне гемосидероза.

Лихеноидный тип (пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро — Блюма) характеризуется диссеминированными мелкими лихеноидными блестящими, почти телесного цвета узелками, сочетающимися с петехиальными высыпаниями, пятнами гемосидероза и иногда мелкими телеангиэктазиями.

Экзематоидный тип (экзематоидная пурпура Дукаса — Капетанакиса) отличается возникновением в очагах, помимо петехий и гемосидероза, явлений экзематизации (отечности, разлитого покраснения, папуло-везикул, корочек), сопровождающихся зудом.

Ливедо-ангиит

Этот тип дермо-гиподермального васкулита возникает почти исключительно у женщин обычно в период полового созревания. Первым его симптомом служит стойкое ливедо — синюшные пятна различной величины и очертаний, образующие причудливую петлистую сеть на нижних конечностях, реже на предплечьях, кистях, лице и туловище. Окраска пятен резко усиливается при охлаждении. С течением времени интенсивность ливедо становится более выраженной, на его фоне (преимущественно в области лодыжек и тыла стоп) возникают мелкие кровоизлияния и некрозы, образуются изъязвления. В тяжелых случаях на фоне крупных синюшно-багровых пятен ливедо формируются болезненные узловатые уплотнения, подвергающиеся обширному некрозу с последующим образованием глубоких медленно заживающих язв. Больные ощущают зябкость, тянущие боли в конечностях, сильные пульсирующие боли в узлах и язвах. После заживления язв остаются белесоватые рубцы с зоной гиперпигментации.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика васкулитов кожи в типичных случаях не представляет существенных затруднений, она базируется на клинико-анамнестических данных (наличие предшествующей общей или очаговой инфекции, прием аллергенных медикаментов, воздействие механических, физических и химических агентов, длительное пребывание на ногах, переохлаждение и др.).

В клинической картине важно определить степень активности патологического процесса (табл. 2). Выделяют две степени активности кожного процесса при васкулитах:

I степень. Поражение кожи носит ограниченный характер, отсутствует общая симптоматика (лихорадка, головная боль, общая слабость и др.), отсутствуют признаки вовлечения в патологический процесс других органов, лабораторные показатели — без существенных отклонений от нормальных величин.

II степень. Процесс носит диссеминированный характер, отмечается общая симптоматика, выявляются признаки системного процесса (артралгии, миалгии, нейропатии и др.).

Для подтверждения диагноза при упорном течении заболевания или атипичной его разновидности необходимо проведение патогистологического исследования пораженного участка кожи.

Наиболее характерные патогистологические признаки кожных васкулитов: набухание и пролиферация эндотелия кровеносных сосудов, инфильтрация сосудистых стенок и их окружности лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и другими клеточными элементами, явления лейкоцитоклазии (разрушение ядер лейкоцитов вплоть до образования «ядерной пыли»), фибриноидные изменения сосудистых стенок и окружа-

ющей их ткани вплоть до сплошного или сегментарного некроза, наличие эритроцитарных экстрavasатов. Основным патогистологическим критерием васкулита всегда остается наличие признаков изолированного воспаления сосудистой стенки [2, 11—14].

Таблица 2

Клиническая и лабораторная характеристика степени активности патологического процесса при васкулитах кожи

Показатель	Степень активности	
	I	II
Поражение кожи (по площади)	Ограниченное	Распространенное
Число высыпаний	Небольшое	Множественное
Температура тела	Нормальная или не выше 37,5 °С	Выше 37,5 °С
Общие явления (недомогание, общая слабость, головная боль, артралгии, миалгии и т. п.)	Отсутствуют или незначительны	Резко выражены
Общий анализ крови		
СОЭ	До 25 мм/ч	Выше 25 мм/ч
Эритроциты	Норма	Менее $3,8 \cdot 10^{12}/л$
Гемоглобин	Норма	Менее 12 г/л
Тромбоциты	Норма	Менее $180 \cdot 10^9/л$
Лейкоциты	Норма	Более $10 \cdot 10^9/л$
Биохимический анализ крови		
Общий белок	Норма	Более 85 г/л
α_2 -глобулин	Норма	Более 12%
γ -глобулин	Норма	Более 22%
С-реактивный белок	Отсутствует или до 2+	Более 2+
Комплемент	Выше 30 ед.	Ниже 30 ед.
Иммуноглобулины	Норма	Повышены
Реакция Ваалера — Роуза*	Отрицательная	Положительная
Латекс-тест*	Отрицательный	Положительный
Общий анализ мочи		
Протеинурия	Нет	Есть

* Используется для определения ревматоидного фактора в сыворотке крови.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз васкулитов кожи проводят с туберкулезом кожи, экземой и пиодермиями.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Достижение ремиссии.

Общие замечания по терапии

При лечении той или иной формы кожного васкулита учитываются: клинический диагноз, стадия процесса и степень его активности, а также сопутствующая патология.

При обострении васкулита особенно при локализации очагов на нижних конечностях, больным показан постельный режим, который следует соблюдать до перехода в регрессирующую стадию.

Необходимо проведение коррекции или радикального устранения выявленных сопутствующих заболеваний, которые могут поддерживать и ухудшать течение кожного васкулита (очаги хронической инфекции, например хронический тонзиллит, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая венозная недостаточность, фибромиома матки и т. п.). В тех случаях, когда васкулиты выступают в качестве синдрома какого-либо общего заболевания (системного васкулита, диффузного заболевания соединительной ткани, лейкоза, злокачественного новообразования и т. п.), в первую очередь должно быть обеспечено полноценное лечение основного процесса [2].

Используемая медикаментозная терапия должна быть направлена на подавление воспалительной реакции, нормализацию микроциркуляции в коже и терапию имеющихся осложнений.

Схемы лечения

Полиморфный дермальный васкулит

Степень активности I

Нестероидные противовоспалительные средства (В) [2, 13]

- нимесулид 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 недель с дальнейшим снижением суточной дозы, или
- мелоксикам 7,5 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 недель с дальнейшим снижением суточной дозы, или
- индометацин 25 мг перорально 3—4 раза в сутки в течение 2—3 недель с дальнейшим снижением суточной дозы.

Антибактериальные препараты (В) [13]

- ципрофлоксацин 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—14 дней, или

- доксициклин 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—14 дней, или
- азитромицин 500 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10—14 дней.

Хинолины (А) [15, 16]

- гидроксихлорохин 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 месяцев под контролем показателей клеточного состава крови 1 раз в месяц или
- хлорохин 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 1 месяца, затем по 250 мг 1 раз в день в течение 1—2 месяцев под контролем показателей клеточного состава крови 1 раз в месяц.

Антигистаминные препараты (В)

- левоцетиризин 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней, или
- дезлоратадин 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней, или
- фексофенадин 180 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Наружно

Глюкокортикостероиды [17]

- мометазона фураат 0,1% крем или мазь, наносить 1 раз в сутки на очаги поражения до наступления клинического улучшения, или
- бетаметазона 0,1% крем или мазь, наносить 2 раза в сутки на очаги поражения до наступления клинического улучшения, или
- метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем или мазь, наносить 1 раз в сутки на очаги поражения, длительность применения не должна превышать 12 недель.

Степень активности II

Системные глюкокортикостероиды (А)

- преднизолон 30—50 мг/сутки перорально преимущественно в утренние часы в течение 2—3 недель с дальнейшим постепенным снижением дозы до 1 таблетки в неделю или
 - бетаметазон 2 мг внутримышечно 1 раз в неделю № 3—5 с постепенным снижением дозы и увеличением интервала введения.
- Для уменьшения нежелательных явлений при проведении системной терапии глюкокортикостероидами назначают:

Ингибиторы протонного насоса

- омепразол 20 мг перорально 2 раза в сутки в течение 4—8 недель.

Макро- и микроэлементы в комбинациях

- калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в сутки перорально.

Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани в комбинациях

- кальция карбонат + колекальцеферол по 1 таблетке 3 раза в сутки перорально.

Нестероидные противовоспалительные средства (В)

- диклофенак 50 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2—3 недель с наименьшим снижением суточной дозы,
или
- нимесулид 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 недель с наименьшим снижением суточной дозы,
или
- мелоксикам 7,5 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 недель с наименьшим снижением суточной дозы.

Цитостатики (А) [16]

- азатиоприн 50 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 месяцев под контролем показателей крови (полный анализ крови, включая определение уровня тромбоцитов, а также определение активности сывороточных печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина) 1 раз в месяц.

Антибактериальные препараты (В) [13]

- офлоксацин 400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—14 дней
или
- амоксицилин + клавулановая кислота 875 + 125 мг перорально по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10—14 дней.

Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции (А) [2, 18, 19]

- пентоксифиллин 100 мг 3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев;
- анавенол по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Венотонизирующие и венопротекторные средства (А) [2, 18, 19]

- гесперидин + диосмин 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Антигистаминные препараты (В) [13]

- эбастин 10 мг в сутки перорально в течение 14 дней,
или
- цетиризин 10 мг в сутки перорально в течение 14 дней,
или
- левоцетиризин 5 мг в сутки перорально в течение 14 дней.

Антикоагулянты (D) [2]

- надропарин кальция подкожно 0,3 мл 2 раза в сутки в течение 2—4 недель.

Дезинтоксикационная терапия (D) [2]

Заменители плазмы и других компонентов крови

- декстран 200—400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки № 7—10.

Наружно

На язвенные дефекты с обильным гнойным отделяемым и некротическими массами на поверхности:

- Трипсин + Химотрипсин — лиофилизат для приготовления раствора для местного и наружного применения — аппликации с протеолитическими ферментами;
- мазевая повязка (стерильная).

Антибактериальные средства в комбинациях:

- диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол — мазь для наружного применения.

Антисептики и дезинфицирующие средства:

- сульфатиазол серебра 2% крем 2—3 раза в сутки наносить на раневую поверхность, длительность применения не должна превышать 60 дней.

Хроническая пигментная пурпура

Хинолины (A) [14, 20]

- гидроксихлорохин 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 месяцев, под контролем показателей клеточного состава крови 1 раз в месяц или
- хлорохин 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 1 месяца, затем по 250 мг 1 раз в сутки в течение 1—2 месяцев под контролем показателей клеточного состава крови 1 раз в месяц.

Витамины (D)

- аскорбиновая кислота + рутозид по 1 таблетке 3 раза в сутки перорально;
- витамин E + ретинол по 2 капсулы 2 раза в сутки перорально.

Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции (A) [2, 18, 19]

- пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев или
- дипиридамол 25 мг перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Венотонизирующие и венопротекторные средства (A) [2, 18, 19]

- гесперидин + диосмин 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Наружно

Глюкокортикостероиды [17]

- мометазона фураат 0,1% крем или мазь наносить 1 раз в сутки на очаги поражения до наступления клинического улучшения, или

- бетаметазона 0,1% крем или мазь наносить 2 раза в сутки на очаги поражения до наступления клинического улучшения, или
- метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем или мазь наносить 1 раз в сутки на очаги поражения, длительность применения не должна превышать 12 недель.

Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции

- троксерутин 2% гель 2 раза в сутки.

Антикоагулянты

- гепарин натрия мазь 2—3 раза в сутки до наступления клинического улучшения, в среднем от 3 до 14 дней.

Ливедо-ангиит

Степень активности I

Нестероидные противовоспалительные средства (В) [2]

- диклофенак 50 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2—3 недель с дальнейшим снижением суточной дозы или
- нимесулид 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 недель с дальнейшим снижением суточной дозы.

Хинолины (А) [15, 16]

- гидроксихлорохин 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2—3 месяцев под контролем показателей клеточного состава крови 1 раз в месяц или
- хлорохин 250 мг перорально 2 раза в день в течение 1 месяца, затем по 250 мг 1 раз в день в течение 1—2 месяцев под контролем показателей клеточного состава крови 1 раз в месяц.

Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции (А) [2, 19, 20]

- пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев;
- анавенол по 2 таблетки 2 раза в сутки перорально в течение 1—2 месяцев.

Венотонизирующие и венопротекторные средства (А) [2, 19, 20]

- Гесперидин + Диосмин 500 мг 2 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Витамины (D)

- аскорбиновая кислота + рутозид перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки;
- витамин Е + ретинол по 2 капсулы 2 раза в сутки перорально [2].

Степень активности II

Системные глюкокортикостероиды (А)

- преднизолон 30—50 мг/сутки перорально преимущественно в утренние часы в течение 2—3 недель с дальнейшим постепенным снижением дозы по 1 таблетке в неделю или

- бетаметазон 2 мл 1 раз в неделю внутримышечно № 3—5 с постепенным снижением дозы и увеличением интервала введения.

Целесообразно назначение системных ГКС с корригирующей терапией (см. выше) [2, 15, 16]:

Цитостатики (А) [2, 18, 17]

- азатиоприн 50 мг 2 раза в сутки в течение 2—3 месяцев под контролем показателей крови (полный анализ крови, включая определение уровня тромбоцитов, а также определение активности сывороточных печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина) 1 раз в месяц.

Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции (А) [2, 19, 20]

- пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Антикоагулянты (D) [2]

- надропарин кальция подкожно по 0,3 мл 2 раза в сутки № 10—14 (2).

Дезинтоксикационная терапия (D) [2]

Заменители плазмы и других компонентов крови

- декстран 200—400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки № 7—10.

Наружно

Глюкокортикостероиды

- бетаметазон + гентамицин крем или мазь 1—2 раза в сутки до наступления клинического улучшения или
- клиохинол + флуметазон мазь наносить на очаги поражения 2 раза в сутки до наступления клинического улучшения, длительность применения не должна превышать 2 недели.

Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции

- троксерутин 2% гель 2 раза в сутки.

Особые ситуации

Терапия больных васкулитами во время беременности назначается с учетом ограничений, прописанных в инструкции к лекарственным препаратам.

Показания к госпитализации

- васкулиты, ограниченные кожей, II степени активности;
- васкулиты, ограниченные кожей, I степени активности в прогрессирующую стадию при отсутствии эффекта от проводимого в амбулаторных условиях лечения;
- наличие вторичной инфекции в очагах поражения, не купируемой в амбулаторных условиях.

Требования к результатам лечения

Регресс высыпаний.

ПРОФИЛАКТИКА

В качестве профилактических мер следует исключить факторы риска (переохлаждение, физическое и нервное перенапряжение, длительная ходьба, ушибы). Больным рекомендуют придерживаться здорового образа жизни.

После проведенного лечения показано санаторно-курортное лечение с использованием серных, углекислых и радоновых ванн для закрепления полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watts et al. Epidemiology of cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 1998; 25 (5): 920—947.
2. Иванов О.Л. Справочник кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 2007.
3. Millikan L. E., Flynn T. C. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17: 509—514.
4. Глухов А. И., Гордеев С. А., Силюянова С. Н. и др. Исследование вирусной этиологии ангиитов кожи. *Вопр биол мед фармацевт химии* 1999; 1: 27—30.
5. Tervaert J. W., Popa E. R., Bos N. A. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1999; 11: 24—33.
6. Witort-Serraglini E, Del Rosso M, Lotti T. M. et al. Endothelial injuries in vasculitides. *Clin Derm* 1999; 17: 587—590.
7. Кулага В. В., Белостоцкая Е. С. Иммунологические нарушения при васкулитах кожи и методы их коррекции // Восьмой Всесоюзн. съезд дерматовенерологов. М., 1985. С. 122—123.
8. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. С. 479—515.
9. Col Rajesh Verma, Lt Col Biju Vasudevan, Lt Col Vijendran Pragasam. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Medical Journal Armed Forces* 2013; 69: 375—383.
10. Ryan T. J., Wilkinson D. S. Cutaneous Vasculitis: angitis. // *Textbook of Dermatology*, 4th ed. 1988. Vol. 2. P. 1121—1185.
11. Фицпатрик Т. и др. Дерматология. Атлас-справочник. М., 1999. С. 376—399.
12. Кулага В. В., Романенко И. М. Васкулиты кожи. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Здоровье, 1984. 184 с.
13. Carlson J. A., Cavaliere L. F., Grant-Kels J. M. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006; 24 (5): 414—429.

14. Fiorentino D.F. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (3): 311—340.
15. Lopez L. R., Davis K. C., Kohler P. F. The hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 600—603.
16. Lopez L. R., Davis K. C., Kohler P. F., Schocket A. L. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73 (5 Pt 1): 600—603.
17. Callen J. P., Spencer L. V., Burruss J. B., Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1991; 127 (4): 515—522.
18. Heurkens A. H., Westedt M. L., Breedveld F. C. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991; 151 (11): 2249—2254.
19. Nürnberg W., Grabbe J., Czarnetzki M. Synergistic effects of pentoxifylline and dapsonе in leukocytoclastic vasculitis. *Lancet* 1994; 343: 491.
20. Wahba-Yahav A. V. Chronic leukocytoclastic vasculitis associated with polycythemia vera: effective control with pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (6): 1006—1007.

ВИРУСНЫЕ БОРОДАВКИ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Нечаева Ирина Анатольевна — врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вирусные бородавки (*verrucae*) — доброкачественное пролиферативное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызываемое вирусами папилломы человека (ВПЧ) и характеризующееся появлением эпидермальных новообразований.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
B07*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания — вирус папилломы человека (ВПЧ), относится к ДНК-содержащим вирусам семейства папававирусов (*Papavaviridae*).

В настоящее время идентифицировано и охарактеризовано около 200 генотипов ВПЧ, инфицирующих человека, млекопитающих и птиц; из них к родам, представители которых инфицируют человека, относятся *alpha-*, *beta-*, *gamma-*, *mu-* и *nupapillomavirus*. Наиболее частыми причинами возникновения вирусных бородавок являются ВПЧ 2, 27 и 57 типов (*alphapapillomavirus*), 4 типа (*gammapapillomavirus*) и 1 типа (*mu-papillomavirus*). Реже выявляются ВПЧ 3, 7, 10 и 28 типов (*alphapapillomavirus*), ВПЧ 65, 88 и 95 типов (*gammapapillomavirus*) и ВПЧ 41 типа (*nupapillomavirus*).

Вирусы папилломы человека обладают тканевой специфичностью — способностью определенных типов ВПЧ поражать свойственную для их лока-

лизации ткань. Как правило, ВПЧ 1, 2 и 4 типов выявляются при подошвенных бородавках; ВПЧ 2, 4, 26, 27, 29, 57 типов — при вульгарных бородавках; ВПЧ 3, 10, 28, 49 типов — при плоских бородавках; ВПЧ 7 типа — при «бородавках мясников»; ВПЧ 13 и 32 типов — при фокальной эпителиальной гиперплазии; ВПЧ 5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36 типов — при верруциформной эпидермодисплазии; ВПЧ 60 типа — при кистозных бородавках.

Вирусные бородавки являются достаточно распространенной патологией кожи и слизистых оболочек как у детей, так и у взрослых лиц. По наблюдениям ряда авторов, клинические проявления папилломавирусной инфекции кожи наблюдаются у 3—9% детей и подростков и у 28—30% взрослых лиц. Достоверной корреляционной зависимости между частотой встречаемости данной патологии и расовой или гендерной принадлежностью не наблюдается. Около 38—42% людей являются носителями ВПЧ на видимо здоровой коже.

Передача вируса может происходить контактно-бытовым путем, при ауто- или гетероинокуляции в местах повреждения эпителиальной ткани. Риск инфицирования ВПЧ зависит от ряда факторов, таких как локализация очагов поражения, количественные показатели ВПЧ (вирусная нагрузка), степень и характер контакта, состояние общего и локального иммунного статуса. Инфицированию способствует наличие микротравм и воспалительных процессов кожных покровов.

В клетках базального слоя вирус может находиться длительное время в латентном состоянии. При наличии благоприятных факторов начинается процесс репликации вирусов папилломы человека в эпителии, что приводит к нарушению дифференцировки клеток и формированию морфологически измененных тканей.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от особенностей клинической картины заболевания выделяют следующие виды кожных поражений:

- вульгарные бородавки;
- ладонно-подошвенные бородавки;
- мозаичные бородавки;
- кистозные бородавки;
- плоские бородавки;
- нитевидные бородавки;
- «бородавки мясников»;
- фокальную эпителиальную гиперплазию;
- верруциформную эпидермодисплазию.

Субъективные симптомы:

- наличие одиночных или множественных образований в виде папул на коже и/или слизистых оболочках;
- болезненность при компрессии в местах локализации бородавок;
- деформация ногтевых пластинок при формировании разрастаний в зоне околоногтевых валиков;
- деформация стопы при массивном поражении кожи подошвы и выраженном болевом синдроме.

Объективные симптомы:

- *вульгарные бородавки:* множественные безболезненные папулы диаметром 0,2—0,5 см, покрытые папилломатозными разрастаниями и локализующиеся преимущественно на тыле кистей и стоп;
- *ладонно-подошвенные бородавки:* плотные болезненные округлые папулы и бляшки, локализующиеся на коже подошв стоп и/или ладонной поверхности кистей на одном уровне с неизменной кожей, имеющие зернистую поверхность, покрытую гиперкератотическими наслоениями; в центре образований нередко наблюдаются черно-коричневые точки затромбированных капилляров, повреждение которых приводит к кровотечению;
- *мозаичные бородавки:* диффузные очаги гиперкератоза, локализующиеся на коже ладоней и подошв, чаще в области переднего отдела стопы, нередко покрытые глубокими трещинами;
- *кистозные бородавки:* образования в виде мягкого узла с гиперкератозом и трещинами на поверхности, при вскрытии которого выделяется беложелтое творожистое содержимое; локализуются на давящей поверхности подошвы;
- *плоские бородавки:* мелкие множественные папулы цвета нормальной кожи, локализующиеся преимущественно на тыле кистей, предплечий, лице и слизистых оболочках;
- *нитевидные бородавки:* тонкие роговые выросты, локализующиеся, как правило, вокруг рта, носа и глаз;
- *«бородавки мясников»:* гипертрофические бородавчатые разрастания цвета нормальной кожи, напоминающие цветную капусту и локализующиеся на тыле кистей и пальцах у людей, имеющих профессиональный контакт с мясом;
- *фокальная эпидермальная гиперплазия:* множественные светлые или бледно-розовые куполообразные папулы размером 0,1—0,5 см, сливающиеся в бляшки и локализующиеся на красной кайме губ с переходом на слизистую оболочку полости рта, десен и языка; встречаются исключительно у лиц индейского происхождения;
- *верруциформная эпидермодисплазия* — аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся множественными пигментными пятнами и бородавками главным образом плоского типа, которые имеют тенденцию к слиянию и распространяются по всей поверхности тыла кистей, предплечий, голеней, лица.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз вирусных бородавок базируется на основании клинической картины и анамнестических данных, указывающих на развитие приобретенных медленно увеличивающихся в размерах и/или количестве папул.

Для подтверждения диагноза может использоваться гистологическое исследование.

В связи с применением в терапии деструктивных методов дополнительно рекомендуется проведение серологического исследования на сифилис, гепатиты, ВИЧ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика вульгарных бородавок проводится с контагиозным моллюском, эпидермальным бородавчатым невусом, а в случае единичного образования на тыле конечностей — с базальноклеточным раком кожи.

Контагиозный моллюск чаще располагается на туловище и половых органах и редко — на тыле кистей и стоп. Элементы имеют полушаровидную форму с вдавлением на поверхности, при надавливании на них с боков выделяется белесоватая кашицеобразная масса.

Эпидермальный бородавчатый невус, в отличие от простых бородавок чаще бывает одиночным и существует, как правило, с рождения или первых лет жизни; невус значительно возвышается над уровнем кожи, имеет коричневый цвет и зачастую покрыт волосами.

Базалиома, как правило, развивается у лиц пожилого возраста, имеет инфильтрированное основание, по периферии элемента — типичный периферический валик из узелковых элементов (жемчужины), а в центральной части — зону западения, покрытую корочкой, после удаления которой образуется поверхностное слегка кровоточащее изъязвление.

Ладонно-подошвенные бородавки следует отличать от кератодермии ладоней и подошв при болезни Рейтера, ладонно-подошвенных сифилидов, а также оmozолелостей.

Кератодермия ладоней и подошв отличается большим размером, конической формой, наличием воспаления вокруг наслонившихся роговых масс, отсутствием в центре очага черно-коричневых точек затромбированных капилляров.

Ладонно-подошвенные сифилиды обычно множественные, безболезненные, имеют по периферии зону отслаивающегося эпидермиса (воротничок Биетта), подтверждаются положительными серологическими реакциями на сифилис.

Мозоль имеет папиллярный рисунок. Давление на бородавку в направлении формирования кожной складки часто вызывает болезненность, в то время как мозоли бывают болезненными только при вертикальном давлении.

Дифференциальную диагностику плоских бородавок проводят с сирингомой, ангиокератомой Мибелли, красным плоским лишаем, гиперплазией сальных желез.

Сирингома проявляется множественными высыпаниями и узелками полушаровидной формы, локализующимися на нижнем веке, у внутреннего угла глаза, на шее, передней поверхности грудной клетки; наблюдается преимущественно у женщин.

При *ангиокератоме Мибелли* цвет элементов темно-красный, гистологически обнаруживается резкое расширение капилляров.

Папулы *красного плоского лишая* можно дифференцировать по цвету, полигональной форме, сетке Уикхема и возможной локализации на слизистой оболочке щек.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- деструкция вирусных бородавок;
- улучшение качества жизни пациентов.

Общие замечания по терапии

Показанием к проведению лечения является наличие клинических проявлений вирусных бородавок.

Ведущим направлением в лечении вирусных бородавок является деструктивная терапия. Данная методика является приоритетной, несмотря на то что ее эффективность составляет 50—80%, а вероятность развития рецидива после регенерации тканей остается весьма высокой. Высокий риск рецидивирования отмечается при распространенных бородавках (площадью более 2 см²), при подошвенных бородавках, при бородавках с околоногтевой локализацией.

При выборе метода терапии необходимо учитывать локализацию и площадь очагов поражения.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Методы деструкции вирусных бородавок

Физические методы

1. Электрокоагуляция (В) [1—2]

Вирусные бородавки методом электрокоагуляции удаляют послойно. Воздействие электротоком проводят путем легкого контакта игольчатого наконечника электрода с поверхностью образования. Деструкцию проводят под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина.

2. Криодеструкция (В) [3—6]

Замораживание патологического образования производится с помощью жидкого азота, закиси азота, двуокиси углерода. С целью деструкции используют насадки круглой формы с гладкой контактной поверхностью. Охлажденный кризонд помещают перпендикулярно поверхности кожи и плотно прижимают к ней. Экспозиция составляет 1—5 мин. При деструкции плоских и вульгарных бородавок применяется одноциклового метод, подошвенных бородавок — метод «олимпийских колец» и двухциклового метод. Повторное криводействие проводят при необходимости через 7—10 дней.

3. Лазерная деструкция (В) [7—14]

Бородавки удаляют послойно. Воздействие осуществляют контактным способом сканирующими движениями световода в непрерывном режиме работы аппарата с экспозицией от 2—5 секунд до 2—3 минут в зависимости от размера бородавки. Образовавшийся в процессе лазерной абляции струп иссекают ножницами, затем дно раны вторично облучают лазером. После облучения разрушенные ткани удаляют марлевым тампоном, смоченным спиртовым раствором или раствором перекиси водорода. Пациенту рекомендуется обрабатывать раневую поверхность растворами анилиновых красителей (бриллиантового зеленого, фукоцина) 2—4 раза в сутки, избегать травмирования раны и контакта с водой, а также самостоятельно удалять струп до окончания процесса заживления. Деструкцию проводят под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина.

4. Радиохирургическая деструкция (С) [15, 16]

Метод основан на генерации электромагнитной волны различных частот в диапазоне от 100 кГц до 105 МГц. Радиоволна большой мощности проходит от рабочего электрода через ткань, вызывая незначительный разогрев в месте касания рабочего электрода, при этом происходит разрыв или рассечение ткани без механического усилия или коагуляции. Деструкцию проводят под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина.

Химические методы

1. 1,5% раствор цинка хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте (С) [17—19]

Раствор для наружного применения наносится на бородавки с помощью деревянного шпателя с заостренным наконечником (для новообразований с диаметром от 0,1 до 0,5 см) или с помощью стеклянного капилляра (для новообразований с диаметром свыше 0,5 см). Перед нанесением препарата обрабатываемую поверхность предварительно обезжиривают 70% спиртовым раствором для лучшего проникновения раствора. Нанесение раствора проводят до изменения окраски тканей: плоские бородавки изменяют цвет

на серовато-белый спустя 1—3 мин после однократного нанесения, вульгарные бородавки — на серовато-желтый в течение 2—5 мин после 2—3-кратного нанесения препарата. При подошвенных бородавках цвет образований практически не меняется, однако в течение 5—7 мин после 3—5 последовательных аппликаций наблюдается их выраженная инфильтрация. Для получения клинического эффекта при плоских и вульгарных бородавках достаточно 1—2 последовательных обработок кратностью 1 раз в 7—14 дней, при подошвенных бородавках — 1—3 обработок кратностью 1 раз в 14—21 день. Перед каждой обработкой рекомендуется механически удалять мумифицированные ткани. Обработку комбинированным препаратом на основе 2-хлорпропионовой кислоты и хлорпропионата цинка рекомендуется проводить в условиях процедурного кабинета медицинским персоналом.

После деструкции бородавок рекомендуются ограничение водных процедур и обработка мумифицирующихся образований неспиртовыми растворами антисептиков (хлоргексидин, мирамистин, перекись водорода).

2. Комбинация азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди (В) [20, 21]

Раствор для наружного применения наносится специальным пластиковым шпателем или с помощью стеклянного капилляра на предварительно обезжиренную спиртовым раствором поверхность очага. Обработку бородавок проводят до появления желтого окрашивания очагов, расположенных на коже, или белого окрашивания очагов, расположенных на слизистых оболочках, не затрагивая здоровых тканей. Появление равномерной желтой или белой окраски свидетельствует о достаточном уровне обработки и является гарантией последующей мумификации образования. Контрольный осмотр больных проводится через 3—5 дней после первичной обработки, в случае необходимости проводят повторную обработку очагов (перерыв между процедурами составляет 1—4 недели). Не рекомендуется обрабатывать поверхность, превышающую 4—5 см².

Особые ситуации

Лечение детей

Методами выбора лечения бородавок у детей являются физические методы деструкции, не вызывающие токсических побочных реакций.

Требования к результатам лечения

Клиническое выздоровление.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Штиршнайдер Ю. Ю., Волнухин В. А. Сравнительная оценка эффективности лечения больных обыкновенными бородавками деструктивными методами. Вестн дерматол венерол 2012; 5: 65—70.
2. Halasz C. L. Treatment of common warts using the infrared coagulator. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 Apr; 20 (4): 252—6.
3. Zimmerman E. E., Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician*. 2012 Dec 15; 86 (12): 1118—24.
4. Bruggink S. C., Assendelft W. J. Cryotherapy for plantar warts more costly but no more effective than salicylic acid self-treatment. *Evid Based Med* 2012 Oct; 17 (5): 156—7.
5. Afsar F. S., Erkan C. D., Karaca S. Clinical practice trends in cryosurgery: a retrospective study of cutaneous lesions. *Postepy Dermatol Alergol* 2015 Apr; 32 (2): 88—93.
6. Hocutt J. E. Jr. Skin cryosurgery for the family physician. *Am Fam Physician* 1993 Sep 1; 48 (3): 445—52, 455—6.
7. Fairhurst M. V., Roenigk R. K., Brodland D. G. Carbon dioxide laser surgery for skin disease. *Mayo Clin Proc* 1992 Jan; 67 (1): 49—58.
8. Bingol U. A., Cömert A., Cinar C. The Overlapped Triple Circle Pulse Technique with Nd:YAG Laser for Refractory Hand Warts. *Photomed Laser Surg* 2015 Jun; 33 (6): 338—42.
9. Kimura U., Takeuchi K., Kinoshita A., Takamori K., Suga Y. Long-pulsed 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment for refractory warts on hands and feet. *J Dermatol* 2014 Mar; 41 (3): 252—7.
10. Grillo E., Boixeda P., Ballester A., Miguel-Morrondo A., Truchuelo T., Jaén P. Pulsed dye laser treatment for facial flat warts. *Dermatol Ther* 2014 Jan-Feb; 27 (1): 31—5.
11. Erdoğan S., Dorittke P., Kardoff B. Pulsed dye laser (FPDL) treatment of a plantar verruca vulgaris and in vivo monitoring of therapy with confocal laser scan microscopy (CLSM). *J Dtsch Dermatol Ges* 2013 Aug; 11 (8): 760—2.
12. Oni G., Mahaffey P. J. Treatment of recalcitrant warts with the carbon dioxide laser using an excision technique. *J Cosmet Laser Ther* 2011 Oct; 13 (5): 231—6.
13. Fernández-Guarino M., Harto A., Jaén P. Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. *J Dermatolog Treat* 2011 Aug; 22 (4): 226—8.

14. Sethuraman G., Richards K.A., Hiremagalore R. N., Wagner A. Effectiveness of pulsed dye laser in the treatment of recalcitrant warts in children. *Dermatol Surg* 2010; 36 (1): 58—65.
15. Юцковская Я.А., Кусая Н.В. Метод радиохирургии в комплексном лечении вирусных бородавок. *Соврем наукоемк технол* 2004; 5: 77—78.
16. Khandelwal K., Bumb R.A., Mehta R. D., Ghiya B. C., Satoskar A. R. Long-term efficacy of radiofrequency ablation in treatment of common and palmo-plantar warts. *Australas J Dermatol* 2013 Nov; 54 (4): 307—9.
17. Хлебникова А. Н., Селезнева Е. В., Дорохина О. В. Лечение вульгарных и подошвенных бородавок. *Вестн дерматол венерол* 2015; 1: 122—128.
18. Ламоткин И. А., Ушаков И. И., Марди Ш. И., Селезнева Е. В., Хлебникова А. Н. Опыт применения препарата Мардил Цинк® Макс в лечении доброкачественных новообразований кожи. *Воен мед журн* 2015; 11: 58—60.
19. Shalva Mardi, Tzib A. F., Calderon M., Kiselevsky M. V., Smirnova Z. S., Gagua R., Mardi R. S., Davidovitch P. , Shanava K., Selezneva E. Novel pharmaceutical product MC—Mardil for the intraoperative devitalisation of primary internal neoplasmas to prevent postsurgery recurrences and metastases *Intern J Immunorehabilit* 2011; 13: 142—144.
20. Burri P. Treatment of naevi and warts by topical chemotherapy with Solcoderm. *Dermatol* 1984; 168 Suppl 1: 52—7.
21. Labhardt W. C. An overview of clinical experience with solcoderm. *Dermatol* 1984; 168 [Suppl]: 31.

ВИТИЛИГО

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Волнухин Владимир Анатольевич — ведущий научный сотрудник отделения разработки физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Витилиго — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся появлением на различных участках тела депигментированных пятен и обесцвеченных волос вследствие разрушения и уменьшения количества меланоцитов в коже.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L80*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология витилиго не выяснена. Существует несколько гипотез патогенеза заболевания — генетическая, аутоиммунная, нейрогуморальная, окислительного стресса, меланоцитотоксическая, аутоцитотоксическая, конвергентная.

По мнению большинства экспертов, ведущее значение в повреждении меланоцитов и нарушении процессов меланогенеза в коже больных витилиго придается аутоиммунным механизмам.

Распространенность витилиго в общей популяции составляет от 0,5 до 2%; распространенность заболевания среди детей и подростков не отличается от распространенности среди взрослого населения (В) [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учетом клинической картины заболевания выделяют [2]:

Несегментарное витилиго

- генерализованное витилиго;
- акрофациальное витилиго;

- универсальное витилиго;
- смешанное витилиго (сочетание несегментарного и сегментарного витилиго);
- витилиго слизистых оболочек (наличие более одного очага поражения);
- редкие варианты.

Сегментарное витилиго

- уни-, би- или плюрисегментарное витилиго.

Недетерминированное/неклассифицированное витилиго

- фокальное витилиго;
- витилиго слизистых оболочек (наличие одного очага поражения).

В типичных случаях на коже, реже — на слизистых оболочках появляются одиночные или множественные депигментированные пятна молочно-белого цвета, разной формы и величины, имеющие четкие границы. Пятна нередко возникают на месте травматизации кожи (феномен Кебнера), склонны к периферическому росту и слиянию. В очагах депигментации могут наблюдаться участки остаточной пигментации, реже — гиперпигментации кожи, особенно выраженной по периферии очагов.

Очаги витилиго обычно возникают на коже век, периорбитальных областей, шеи, подмышечных впадин, туловища, локтевых суставов, предплечий, тыльной поверхности кистей, половых органов, промежности, коленных и голеностопных суставов, голеней, тыльной поверхности стоп. Иногда они сочетаются с одним или несколькими галоневусами (пигментными невусами с депигментированным ореолом).

У части больных в очагах депигментации наблюдаются обесцвеченные волосы (в области роста ресниц и бровей, реже — на голове, в подмышечных впадинах, на лобке и других участках тела).

В отдельных случаях появление белых пятен может сопровождаться зудом, эритемой и шелушением кожи.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз витилиго основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания — наличии на коже пятен молочно-белого цвета с четкими контурами и типичной локализацией. При первичном осмотре целесообразно фиксировать вид и расположение белых пятен путем фотографирования. Для более четкой визуализации очагов витилиго и проведения дифференциальной диагностики рекомендуется их осмотр с использованием лампы Вуда.

Лабораторные исследования

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови (определение уровня глюкозы, показатели функции печени и почек);

- исследование в сыворотке крови уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе;
- для выявления сопутствующей аутоиммунной патологии целесообразно исследование содержания в крови других антител: антинуклеарных антител, антител к париетальным клеткам желудка и др.

Гистологическое исследование биоптатов кожи показано в случаях, когда диагноз не ясен и клинически невозможно определить вариант дисхромии кожи.

Для исключения сопутствующих заболеваний, в том числе другой аутоиммунной патологии, рекомендуется консультация терапевта (педиатра), эндокринолога, оториноларинголога, гинеколога, офтальмолога. По показаниям назначаются консультации других специалистов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика витилиго чаще всего проводится с разноцветным лишаем, депигментированным невусом, анемическим невусом, склероатрофическим лихеном, простым лишаем, белым лишаем, каплевидным идиопатическим гипомеланозом, вторичной лейкодермой, развивающейся при atopическом дерматите, сифилисе, красной волчанке, лепре, пинте.

Реже витилиго дифференцируют от пьебалдизма, альбинизма, синдрома Фогта — Коянаги — Харады, синдрома Блоха — Сульцбергера, синдрома Варденбурга — Клейна, синдрома Вулфа, гипомеланоза Ито, туберозного склероза, депигментации, индуцированной травмой или химическими веществами.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- остановить прогрессирование заболевания;
- уменьшить активность патологического процесса;
- восстановить пигментацию в очагах витилиго и уменьшить распространенность поражения кожи;
- улучшить качество жизни больных.

Общие замечания по терапии

При ограниченных формах несегментарного витилиго, а также при сегментарном витилиго методом выбора является лечение топическими медикаментозными средствами. В случаях отсутствия эффекта от их применения назначают средневолновую ультрафиолетовую терапию или облучение ультрафиолетовым эксимерным светом с длиной волны 308 нм.

У больных распространенными формами витилиго методами выбора являются узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм или широкополосная ультрафиолетовая средневолновая терапия с длиной волны 280—320 нм.

Больным в возрасте 18 лет и старше в случаях отсутствия эффекта от лечения другими терапевтическими средствами показано проведение ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

Максимально допустимое число процедур фото- и ПУВА-терапии при лечении больных витилиго не установлено. Учитывая данные об увеличении частоты развития рака кожи при проведении многокурсовой ПУВА-терапии больным псориазом, а также теоретически возможном риске канцерогенного действия больших кумулятивных доз средневолнового ультрафиолетового излучения, больным витилиго с I—III фототипами кожи рекомендуется проводить в течение жизни не более 150 процедур ПУВА-терапии и 200 процедур узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм [3].

Лечение больных универсальной формой витилиго топическими кортикостероидными средствами, топическими ингибиторами кальциневрина и методами фототерапии в большинстве случаев неэффективно.

Пациента следует информировать о большой продолжительности терапии заболевания, составляющей от 6 месяцев до 1 года и более.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

1. Топические глюкокортикостероидные средства (А) [4, 5]

Применение топических глюкокортикостероидных препаратов является методом первой линии терапии больных ограниченными формами несегментарного витилиго и больных сегментарным витилиго. Данные литературы свидетельствуют об умеренной эффективности лечения витилиго топическими глюкокортикостероидами (А) [4—6].

- Метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций,
или
- алклометезона дипропионат, крем, мазь 1 раз в сутки наружно в виде аппликаций,
или
- бетаметазона дипропионат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций,
или
- клобетазола пропионат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций.

Лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами проводят по непрерывной или интермиттирующей методике.

При лечении по непрерывной методике детям назначают глюкокортикостероидные препараты умеренной или высокой степени активности, взрослым — препараты высокой или очень высокой степени активности 1 раз в сутки не более 2—3 месяцев. При локализации очагов витилиго на лице применение глюкокортикостероидов по непрерывной методике не рекомендуется.

Более предпочтительной является интермиттирующая методика, при которой назначают препараты высокой или очень высокой степени активности: аппликации осуществляют 1 раз в сутки в течение 2 недель с после-

дующим двухнедельным перерывом. При отсутствии побочных эффектов проводят 4—6 повторных курсов.

В случаях длительного применения топических глюкокортикостероидных препаратов следует учитывать возможность развития местных побочных эффектов (стероидных акне, атрофии кожи, стрий, гипертрофии, инфекционных осложнений). При нанесении на большую поверхность тела существует риск системного действия глюкокортикостероидных препаратов в результате их абсорбции кожей.

2. Топические ингибиторы кальциневрина (А)

При лечении больных ограниченными формами витилиго в случаях отсутствия эффекта от применения топических глюкокортикостероидных препаратов альтернативным средством являются топические ингибиторы кальциневрина.

В нескольких рандомизированных, в том числе плацебо-контролируемых, исследованиях установлена эффективность лечения витилиго как у взрослых, так и у детей 0,1% мазью такролимуса (А) [6—9]. При сравнении результатов терапии витилиго у детей 0,1% мазью такролимуса и препаратами клобетазола пропионата статистически значимых различий не выявлено (А) [6, 9].

Получен положительный эффект при лечении детей 0,03% мазью такролимуса (С) [10-12].

Показана эффективность лечения витилиго 1% кремом пимекролимуса (А) [13, 14]. Удовлетворительный эффект наблюдается в основном в очагах поражения, локализованных на лице:

- такролимус, 0,1% мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- такролимус, 0,03% мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- пимекролимус, 1% крем наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций.

Курс лечения топическими ингибиторами кальциневрина составляет 3 месяца и более.

Применение топических ингибиторов кальциневрина более безопасно по сравнению с лечением топическими глюкокортикостероидными препаратами, поскольку не вызывает атрофии кожи.

Лечение топическими ингибиторами кальциневрина не рекомендуется сочетать с фототерапией или солнечным облучением кожи. Считается, что при такой комбинации может повышаться риск развития опухолей кожи.

Примечание. В инструкциях по медицинскому применению мази такролимуса и крема пимекролимуса витилиго не включено в показания к применению.

Немедикаментозная терапия

1. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм (А)

Узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм является одним из наиболее эффективных методов лечения витилиго.

В рандомизированном исследовании показана эффективность монотерапии больных витилиго узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм: при проведении 6-месячного курса лечения процент репигментации в очагах витилиго составил 42,9%, на контрольных участках — 3,3% (А) [15]. У больных несегментарным витилиго установлена более высокая эффективность применения узкополосной фототерапии по сравнению с ПУВА-терапией (А) [16].

Облучения начинают с дозы 0,1—0,25 Дж/см², процедуры проводят с режимом 2—3 раза в неделю (но не 2 дня подряд). Каждую последующую процедуру разовую дозу увеличивают на 5—20% до появления слабой или умеренно выраженной эритемы, не сопровождающейся зудом или болезненными ощущениями. В дальнейшем при наличии эритемы разовую дозу оставляют постоянной, при отсутствии эритемы дозу увеличивают на 5—20%. На курс назначают от 20 до 100 процедур и более.

2. Широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (син. селективная фототерапия, длина волны 280—320 нм) (С)

Проведение 12-месячного курса терапии широкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением больным распространенным витилиго позволило достичь хороших результатов (репигментации более 75% площади поражения) в 57,1% случаев (С) [17]. Показано, что широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия способствует уменьшению активности течения заболевания (С) [18].

Облучения начинают с дозы, равной 0,01—0,025 Дж/см² или составляющей 25—30% от минимальной эритемной дозы. Последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2—4 процедуры на 1/4—1/3 до появления слабой или умеренно выраженной эритемы, не сопровождающейся зудом или болезненными ощущениями, после чего дозу оставляют постоянной. Максимальная разовая доза варьирует от 0,1 до 0,59 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 2—3 раза в неделю. На курс назначают от 20 до 100 процедур и более.

3. Лечение ультрафиолетовым эксимерным лазерным излучением с длиной волны 308 нм (А)

При монотерапии больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазерным излучением с длиной волны 308 нм репигментация кожи различной степени выраженности наблюдалась в 85% очагов поражения (А) [19].

Наибольший эффект достигается в очагах витилиго, расположенных в чувствительных к ультрафиолетовому свету зонах [20].

Минимальная эритемная доза в очагах витилиго эквивалентна минимальной эритемной дозе (100 мДж/см^2), регистрируемой у больных с I фототипом кожи, в связи с чем облучения начинают с дозы, равной $50\text{--}100 \text{ мДж/см}^2$. При локализации очагов витилиго на коже лица, шеи и подмышечных впадин начальная доза облучения составляет 50 мДж/см^2 (0,5 минимальной эритемной дозы). При расположении очагов поражения на туловище или конечностях лечение начинают с разовой дозы 100 мДж/см^2 (1 минимальная эритемная доза). Процедуры проводят с режимом 2 раза в неделю. Дозу облучения увеличивают каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру на $25\text{--}100 \text{ мДж/см}^2$ (0,25—1 минимальная эритемная доза) до появления слабой или умеренно выраженной эритемы, не сопровождающейся зудом или болезненными ощущениями. При последующих процедурах дозу оставляют постоянной или увеличивают на $25\text{--}50 \text{ мДж/см}^2$ (0,25—0,5 минимальной эритемной дозы) в зависимости от наличия и интенсивности эритемы, а также индивидуальной переносимости пациентом лечения. На курс назначают от 20 до 60 процедур и более.

4. Лечение ультрафиолетовым эксимерным монохроматическим светом с длиной волны 308 нм (А)

В рандомизированных контролируемых исследованиях установлена более высокая эффективность лечения витилиго эксимерным монохроматическим ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм по сравнению с узкополосной фототерапией с длиной волны 311 нм: репигментация более 75% площади поражения была достигнута соответственно в 37,5 и 6% очагов витилиго (А) [21].

При сравнении эффективности лечения ограниченного витилиго ультрафиолетовым эксимерным монохроматическим светом и ультрафиолетовым эксимерным лазером статистически значимых различий не выявлено (А) [22].

В зависимости от локализации очагов депигментации начальная доза облучения составляет $0,05\text{--}0,2 \text{ Дж/см}^2$ (50—70% минимальной эритемной дозы). Процедуры проводят с режимом 2 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивают каждую процедуру или через 1—2 процедуры на $0,05\text{--}0,1 \text{ Дж/см}^2$ (на 10—40% минимальной эритемной дозы) до появления слабой или умеренно выраженной эритемы, не сопровождающейся зудом или болезненными ощущениями, после чего оставляют постоянной. На курс назначают от 20 до 60 процедур и более.

5. ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора (А)

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют об эффективности ПУВА-терапии больных витилиго (А) [16, 23]. Однако лечение этим методом сопровождается наибольшим количеством побочных эффектов.

- Амми большой плодов фурукумарины $0,8 \text{ мг/кг}$ массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны $320\text{--}400 \text{ нм}$)

или

- метоксален 20 мг (2 капсулы) перорально однократно за 2—4 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320—400 нм).

Облучения начинают с дозы УФА, составляющей 25—50% от минимальной фототоксической дозы, или с 0,1—0,5 Дж/см². Процедуры проводят 2—3 раза в неделю (но не 2 дня подряд). При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую вторую-третью процедуру на 10—20% или на 0,2—0,5 Дж/см². При появлении слабо выраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальное значение разовой дозы облучения — 5 Дж/см².

ПУВА-терапию проводят в виде повторных курсов, состоящих из 15—25 процедур с интервалом 1—3 месяца, или одного продолжительного курса, включающего 100 процедур и более.

Следует учитывать, что данный метод лечения имеет ряд побочных эффектов, ограничивающих его применение: фотосенсибилизация глаз и кожи, риск развития катаракты и рака кожи. Нередко ПУВА-терапия приводит к выраженной гиперпигментации и формированию резкого контраста между пораженной, репигментированной и видимо здоровой кожей.

Особые ситуации

Лечение беременных

Лечение витилиго у беременных не рекомендуется.

Лечение детей

У детей, больных витилиго, первой линией терапии являются топические глюкокортикостероидные препараты.

В связи с отсутствием данных о безопасности и отдаленных последствиях ультрафиолетовой терапии у детей средневолновую ультрафиолетовую терапию и лечение эксимерным светом с длиной волны 308 нм детям младше 12 лет рекомендуется проводить только по строго обоснованным показаниям с учетом соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска.

Применение ПУВА-терапии в детском возрасте противопоказано.

Требования к результатам лечения

- прекращение появления новых и увеличения существующих очагов поражения;
- отсутствие воспалительных явлений на коже;
- восстановление пигментации в очагах витилиго;
- повышение качества жизни больных.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от применения топических глюкокортикостероидных средств рекомендуется назначение топических ингибиторов кальциневрина.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения рекомендуется назначение одного из методов фототерапии или ПУВА-терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Больным рекомендуется избегать стрессовых ситуаций, интенсивного солнечного облучения, травматизации кожи. При солнечной погоде необходимо защищать пораженную кожу от солнечных лучей фотозащитными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krüger C., Schallreuter K. U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012; 51 (10): 1206—1212.
2. Ezzedine K., Lim H. W., Suzuki T. et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25 (3): E1—13.
3. Gawkrödger D.J., Ormerod A. D., Shaw L. et al. Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159 (5): 1051—1076.
4. Njoo M. D., Spuls P. I., Bos J. D. et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134 (12): 1532—1540.
5. Whitton M. E., Pinart M., Batchelor J. et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1): CD003263.
6. Ho N., Pope E., Weinstein M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol* 2011; 165 (3): 626—632.
7. Radakovic S., Breier-Maly J., Konschitzky R. Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (8): 951—953.
8. Lubaki L. J., Ghanem G., Vereecken P. et al. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res* 2010; 302 (2): 131—137.
9. Lepe V., Moncada B., Castanedo-Cazares J. P. et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139 (5): 581—585.

10. Grimes P. E., Soriano T., Dytoc M. T. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (5): 789—791.
11. Kanwar A. J., Dogra S., Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29 (6): 589—592.
12. Silverberg N. B., Lin P., Travis L. et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (5): 760—766.
13. Eryilmaz A., Seçkin D., Baba M. Pimecrolimus: a new choice in the treatment of vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (11): 1347—1348.
14. Farajzadeh S., Daraei Z., Esfandiarpour I., Hosseini S. H. The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of nonsegmental childhood vitiligo: a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Dermatol* 2009; 26 (3): 286—291.
15. Hamzavi I., Jain H., McLean D. et al. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* 2004; 140 (6): 677—683.
16. Yones S. S., Palmer R. A., Garibaldinos T. M., Hawk J. L. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143 (5): 578—584.
17. Köster W., Wiskemann A. Phototherapie mit UV-B bei Vitiligo. *Z Hautkr* 1990; 65 (11): 1022—1029.
18. Прошутинская Д. В., Харитоновна Н. И., Волнухин В. А. Применение селективной фототерапии в лечении детей, больных витилиго. *Вестн дерматол венерол* 2004; 3: 47—49.
19. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W. et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; 140 (9): 1065—1069.
20. Ostovari N., Passeron T., Zakaria W. et al. Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg Med* 2004; 35 (2): 152—156.
21. Casacci M., Thomas P., Pacifico A. et al. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311—313 nm) in the treatment of vitiligo — a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21 (7): 956—963.
22. Shi Q., Li K., Fu J. et al. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo — a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29 (1): 27—33.
23. Sapam R., Agrawal S., Dhali T. K. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study. *Int J Dermatol* 2012; 51 (9): 1107—1115.

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Врожденный буллезный эпидермолиз»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Альбанова Вера Игоревна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Карамова Арфеня Эдуардовна — заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз — фенотипически и генетически гетерогенная группа генодерматозов, основным клиническим проявлением которых являются пузыри, возникающие после незначительного механического воздействия на коже и слизистых оболочках вследствие генетически обусловленных дефектов структурных белков кожи, обеспечивающих интраэпидермальные или дермоэпидермальные связи.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
Q81*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Развитие врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) обусловлено мутациями генов, кодирующих структурные белки кожи, которые обеспечивают связь между эпидермисом и дермой. К настоящему времени в 15 генах структурных белков кожи выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических типов врожденного буллезного эпидермолиза [1, 2] (табл. 1).

Гены, подвергающиеся мутациям, при разных формах ВБЭ

Группа БЭ	Дефектный белок (белок-мишень)	Ген, кодирующий белок
Простой БЭ		
1. Супрабазальный		
а) летальный акантолитический	Десмоплакин	DSP
б) отсутствие плакофилина 1	Плакофилин-1	PKP-1
с) поверхностный	Данные отсутствуют	—
2. Базальный		
а) локализованный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
б) герпетиформный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
с) другие генерализованные	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
д) с пятнистой пигментацией	Кератин 5	KRT5
е) с мышечной дистрофией	Плектин	PLEC
ф) с атрезией привратника	Плектин, интегрин $\alpha\beta 4$	PLEC, ITGA6, ITGB4
г) аутосомно-рецессивный	Кератин 14	KRT14
h) Огна (Ogna)	Плектин	PLEC
и) кольцевидный мигрирующий	Кератин 5	KRT5
Пограничный БЭ		
1. Острый летальный	Ламинин-332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
2. Генерализованный (не остропротекающий)	Ламинин-332, коллаген XVII типа	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1
3. Локализованный не-Герлитца	Коллаген XVII типа	COL17A1
4. С атрезией привратника	Интегрин $\alpha\beta 4$	ITGA6, ITGB4
5. Инверсный	Ламинин-332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
6. С поздней манифестацией	Данные отсутствуют	—
Дистрофический БЭ		
Все формы	Коллаген VII типа	COL7A1
Синдром Киндлер	Киндлин-1	KIND1

С мутациями связаны нарушения синтеза белков: отсутствие белка, синтез функционально неполноценного белка, синтез белка с нарушениями структуры, облегчающими доступ к белку протеаз, что приводит к его бы- строму разрушению.

Белками, с которыми связано развитие заболевания, являются кератины 5 и 14, десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин-332, коллагены VII и XVII типов, киндлин. Эти белки имеют различную лока- лизацию в коже: в кератиноцитах локализуются кератины 5 и 14, внутри светлой пластинки (*lamina lucida*) базальной мембраны — интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген XVII типа, под темной пластинкой (*lamina densa*) ба- зальной мембраны — коллаген VII типа, на разных уровнях эпидермиса — киндлин.

Известны данные о распространенности врожденного буллезного эпи- дермолиза на территории 70 из 85 субъектов Российской Федерации: от 0 до 19,73 случая на миллион населения, в среднем — 3,64 случая на миллион населения [3]. Оценивается, что популяционная частота врожденного бул- лезного эпидермолиза в России составляет 1:50 000—1:300 000, а прогнози- руемое ежегодное количество больных ВБЭ — 14—34 случая на 1,7 млн но- ворожденных [4].

В большинстве стран мира отмечается преобладание в структуре забо- левания простого врожденного буллезного эпидермолиза, в ряде стран — дистрофического буллезного эпидермолиза; реже диагностируется по- граничный тип заболевания [3]. Гендерные различия для врожденного буллезного эпидермолиза нехарактерны. Среди зарегистрированных боль- ных преобладают несовершеннолетние, что обусловлено смертностью боль- ных ВБЭ с тяжелым течением до достижения совершеннолетия и отсутст- вием обращаемости за медицинской помощью совершеннолетних больных с легким течением заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по диагностике и классификации буллезного эпидермолиза (2008 г.) и их пересмотру в 2014 году различают 4 основных типа и 6 субтипов врожденного буллезного эпидермолиза, объединенных одним общим при- знаком — механической слабостью или хрупкостью эпителиальных структур кожи [5, 6] (табл. 2). Внутри основных субтипов выделено около 30 клиниче- ских форм заболевания. В классификации врожденного буллезного эпи- дермолиза также учитываются уровни кожного покрова, в которых образуются пузыри.

К основным типам ВБЭ относят простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ), дистрофический буллез- ный эпидермолиз (ДБЭ) и синдром Киндлер.

Классификация врожденного буллезного эпидермолиза [5—7]

Тип врожденного буллезного эпидермолиза	Основные группы	Уровень образования пузыря	Клинические формы (подтипы) врожденного буллезного эпидермолиза
Простой буллезный эпидермолиз	Супрабазальный ПБЭ	Интраэпидермальный	Синдром отслаивания кожи на конечностях Поверхностный ПБЭ Акантолитический ПБЭ Синдромы хрупкости кожи: Десмоплакина дефицит Плакоглобина дефицит Плакофилина дефицит
	Базальный ПБЭ		Локализованный ПБЭ Тяжелый генерализованный ПБЭ Среднетяжелый генерализованный ПБЭ ПБЭ с пятнистой пигментацией ПБЭ кольцевидный мигрирующий ПБЭ аутосомно-рецессивный с вовлечением кератина 14 ПБЭ с мышечной дистрофией ПБЭ с атрезией пилоруса ПБЭ Огна ПБЭ аутосомно-рецессивный с дефицитом антигена 1 буллезного пемфигоида ПБЭ аутосомно-рецессивный с дефицитом экзофиллина 5

Тип врожденного буллезного эпидермолиза	Основные группы	Уровень образования пузыря	Клинические формы (подтипы) врожденного буллезного эпидермолиза
Пограничный буллезный эпидермолиз	Генерализованный ПогрБЭ	В светлой пластинке базальной мембраны эпидермиса (intralamina lucida)	ПогрБЭ генерализованный тяжелый ПогрБЭ генерализованный среднетяжелый ПогрБЭ с атрезией пилоруса ПогрБЭ с поздней манифестацией ПогрБЭ с вовлечением дыхательной и почечной систем
	Локализованный ПогрБЭ		ПогрБЭ локализованный ПогрБЭ инверсный ЛОК-синдром (ларинго-онихо-кожный)
Дистрофический буллезный эпидермолиз	Доминантный ДБЭ	Под плотной пластинкой базальной мембраны эпидермиса (sublamina densa)	ДДБЭ генерализованный ДДБЭ акральные ДДБЭ претибиальный ДДБЭ пруригинозный ДДБЭ с поражением только ногтей ДДБЭ, буллезный дермолиз новорожденных
	Рецессивный ДБЭ		РДБЭ тяжелый генерализованный РДБЭ генерализованный среднетяжелый РДБЭ инверсный РДБЭ локализованный РДБЭ претибиальный РДБЭ пруригинозный РДБЭ центростремительный РДБЭ, буллезный дермолиз новорожденных
Синдром Киндлер	—	На разных уровнях эпидермиса	—

Сокращения: ВБЭ — врожденный буллезный эпидермолиз, ПБЭ — простой буллезный эпидермолиз, ПогрБЭ — пограничный буллезный эпидермолиз, ДБЭ — дистрофический буллезный эпидермолиз, ДДБЭ — доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз, РДБЭ — рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным клиническим признаком любой формы (подтипа) ВБЭ является появление пузырей при незначительной механической травме. Для всех подтипов простого БЭ характерны полушаровидные, напряженные, целиком заполненные жидкостью пузыри, возникающие чаще в местах трения и травмирования. При пограничных и дистрофических подтипах пузыри вялые, со складчатой, свисающей под весом жидкости покрывкой, легко вскрывающиеся, образующиеся не только в местах травмирования, но и в местах растяжения кожи (подмышечные и паховые складки, шея). Множественные, с большой площадью поражения пузыри и эрозии могут наблюдаться при любых подтипах заболевания, единичные — преимущественно при простых подтипах. Образование милиумов на коже присуще любому подтипу ВБЭ, пигментные невусы характерны для рецессивных дистрофических подтипов. При всех пограничных и дистрофических подтипах наблюдается длительное заживление эрозий.

Простой буллезный эпидермолиз тяжелый генерализованный (Кебнера)

Заболевание начинается с рождения или первых месяцев жизни с появления множественных генерализованных пузырей. Первые пузыри возникают, как правило, на стопах, реже — на других отделах конечностей, шее, спине, ягодицах. Наиболее выраженные клинические проявления заболевания регистрируются в возрастном периоде до 1 года, в дальнейшем кожный процесс стабилизируется, его ухудшение наблюдается летом, значительное улучшение — в зимнее время года. В раннем детском возрасте у больных появляются гиперкератотические участки на подошвах и гипергидроз ладоней и подошв, сохраняющиеся и во взрослом возрасте. В период полового созревания и климакса наблюдается улучшение кожного процесса.

Простой буллезный эпидермолиз локализованный (Вебера — Коккейна)

Первое появление пузырей наблюдается, как правило, на стопах и ассоциировано с началом ходьбы, но может возникать и раньше. В дальнейшем пузыри появляются на кистях, их образование всегда ассоциировано с травмированием. Эпителизация пузырей происходит с образованием милиумов. Прогрессирование заболевания наблюдается до 4—5-летнего возраста, в дальнейшем регистрируется постепенное улучшение кожного процесса. Гиперкератоз подошв развивается до 10-летнего возраста, во время полового созревания появляются или усиливаются гипергидроз и утолщение ногтей на стопах.

Простой герпетиформный буллезный эпидермолиз (Доулинг — Меара)

Множественные генерализованные пузыри на коже и слизистой оболочке полости рта появляются с рождения или в течение первой недели жизни и не имеют отчетливой связи с травмированием. Склонность к группировке (герпетиформность) и вторичная пигментация наблюдаются с 3—6-месячного возраста больного. Прогрессирование заболевания наблюдается в возрастной период до 1 года, затем характерны стабилизация процесса и постепенное улучшение вплоть до полного прекращения появления пузырей или редкого их появления в связи с механической травмой. Часто происходит заполнение пузырей гнойным содержимым и образование слоистых желто-коричневых корочек. После разрешения высыпаний на коже выявляется стойкая пигментация. С 2-летнего возраста у больного становится отчетливой сезонность обострений — ухудшение летом и улучшение зимой, у некоторых больных регистрируется разрешение высыпаний во время лихорадки. Гиперкератоз на подошвах и изменения ногтей развиваются с первых лет жизни. Также у больных наблюдаются некожные проявления заболевания: запоры, анальные трещины, затруднение дыхания, бледность, слабость, головокружение, пищеводный рефлюкс, анемия. У взрослых лиц может возникнуть базальноклеточный рак кожи.

Пограничный генерализованный тяжелый врожденный буллезный эпидермолиз (летальный Герлитца)

Заболевание характеризуется появлением и распространением вялых множественных быстро вскрывающихся пузырей на коже и слизистых оболочках, образованием грануляций вокруг ногтей и рта, появляющихся при рождении (у большей части больных) или в первые дни жизни. Нередко при рождении наблюдаются аплазия кожи, охриплость голоса, деформации ногтей или анонихия. После прорезывания зубов заметна гипоплазия эмали.

Заживление эрозий происходит с рубцовой атрофией, которая при локализации на слизистой оболочке полости рта приводит к микростомии и анкилоглоссии. Также нередко наблюдаются эрозии и помутнение роговицы, сращение век. Со временем развивается диффузная алопеция, у взрослых лиц — плоскоклеточный рак кожи.

К некожным проявлениям заболевания относятся: отставание в росте и развитии, нарушение дыхания, анемия, реже — гастроэнтерит, пневмония, сепсис. Летальный исход в первые месяцы и годы жизни связан с дыхательной недостаточностью, пневмонией, сепсисом, дистрофией. Больные, пережившие первые годы жизни, в дальнейшем страдают от дисфагии, сужения пищевода, аномалий мочеполовой системы, стриктур уретры, стеноза гортани, затруднения дыхания, анемии.

Пограничный буллезный эпидермолиз генерализованный среднетяжелый (не-Герлитца)

Начальные симптомы заболевания аналогичны таковым при тяжелом генерализованном ПогрБЭ. Пузырные высыпания располагаются преимущественно на кистях и стопах. В дальнейшем состояние кожи и слизистых оболочек улучшается, кожные эрозии эпителизируются с образованием поверхностной атрофии. Так же как и при тяжелой форме заболевания, нередко выявляются рубцовые сращения век, постепенная утрата ногтей, запоры, стриктуры уретры и влагища, сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала, позднее половое развитие, боли в сердце, кардиомиопатия, аритмии, низкие рост и вес, высокий голос, пищеводный рефлюкс, почечная недостаточность, миалгии, артралгии, остеопороз. Отличительным признаком заболевания от нетяжелых рецессивных подтипов ДБЭ является гипоплазия зубной эмали и улубления в ней.

Пограничный буллезный эпидермолиз с поздней манифестацией

Пузыри и эрозии появляются на кистях и стопах, реже — на локтях, коленях и слизистой полости рта, не с рождения, а в детском или молодом возрасте. Ногти дистрофичны или отсутствуют, наблюдается гипергидроз, несовершенный амелогенез (неправильное или несовершенное развитие зубной эмали), потеря дерматоглифики и медленно прогрессирующая атрофия кожи.

Доминантный дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз

Лишь у небольшого числа пациентов пузыри на коже и слизистой оболочке полости рта появляются с рождения, у большинства — с первого месяца жизни. Пузыри, как правило, располагаются в местах давления и трения, но могут появляться и спонтанно на любых участках кожи, чаще — в акральных зонах. Со второго года спонтанного возникновения пузырей не происходит, а к 4—5-летнему возрасту жизни больного пузыри появляются только после заметной травмы (падение, ушибы, трение, расчесы) и повторно располагаются на рубцах в местах заживления предшествующих эрозий, как правило, на локтях, лодыжках, коленях, шее. Появление высыпаний на слизистой оболочке полости рта становится редким или полностью прекращается к 9—10-му году жизни. Состояние кожи стабилизируется в периоде полового созревания и остается неизменным в последующие годы. В единичных случаях появление пузырей прекращается к 12—13 годам.

На заживших участках кожи образуются милиумы и пигментные невусы. Ногтевые пластинки, утраченные в течение первых лет жизни из-за возникновения под ними пузырей, не восстанавливаются, хотя контуры ногтевого ложа не сглаживаются, остальные ногтевые пластинки становятся меньшими по размеру (микронихия), серовато-желтого цвета, утолщенными.

С возрастом поражение ногтей прогрессирует. Беловатые участки шагреновой кожи в виде папул и бляшек на спине вдоль позвоночника, на шее, груди и пояснице у некоторых пациентов заметны после 10—16 лет.

К некожным проявлениям заболевания относятся: дисфагия, стриктуры пищевода, запоры, анальные трещины.

Рецессивный дистрофический тяжелый генерализованный буллезный эпидермолиз (Аллопо — Сименса)

Заболевание начинается с рождения (многие пациенты рождаются с отсутствием эпидермиса на руках и/или ногах), реже — с первых дней жизни. На коже появляются множественные вялые пузыри и эрозии, быстро увеличивающиеся в размерах. Симптом Никольского — резко положительный. Наиболее тяжело заболевание протекает в первые годы жизни. Характерно медленное заживление эрозий — от 30 дней (при мелких эрозиях) до нескольких месяцев, процесс эпителизации ухудшается с возрастом. После заживления отмечается рубцовая атрофия кожи, при этом образование рубцов в складках ограничивает движения. Псевдосиндактилии и контрактуры пальцев развиваются с первых месяцев и лет жизни, их прогрессирование препятствует росту и развитию кистей и стоп, затрудняет самообслуживание, передвижение. В период полового созревания отмечается стабилизация кожных проявлений.

С первых дней жизни наблюдается поражение слизистых оболочек: заживление эрозий во рту завершается рубцеванием с развитием микростомии, зарращением вестибулярных складок, анкилоглоссии, сглаживанием сосочков языка, своеобразным дефектом речи; заживление эрозий в глотке и пищеводе — развитием дисфагии, стриктур и стеноза пищевода, пищеводного рефлюкса; заживление эрозий в прямой кишке — сужением анального отверстия с затруднением дефекации. Эрозии на слизистой оболочке глаз уменьшаются не у всех больных, с возрастом частота эпизодов эрозирования уменьшается, заживление эрозий происходит с облачковидным помутнением роговицы и сращением век.

У больных наблюдаются кариес и аномалии расположения зубов, частичная или полная их потеря. Часто поражается мочеполовая система с образованием стриктур уретры и влагалища, наблюдается почечная недостаточность. Страдает костно-мышечная система, наблюдаются миалгии, артралгии, остеопороз; сгибательные контрактуры пальцев приводят к деформациям кистей и стоп.

Прогрессирующая гипохромная анемия и увеличение СОЭ наблюдаются у всех больных. Дети отстают в психомоторном, физическом и половом развитии. В подростковом возрасте умственное развитие выравнивается, но сохраняются крайняя истощенность, низкие рост и вес больных, сниженная подвижность, после пубертатного возраста рост волос на теле отсутствует.

В третьем-четвертом десятилетиях жизни наблюдается развитие быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/или на рубцах.

Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз инверсный

Пузыри на коже и слизистой оболочке появляются с первой недели жизни, с 2—6-летнего возраста высыпания локализуются преимущественно в складках, на проксимальных отделах конечностей, шее и туловище. У взрослых лиц поражение кожи менее обширно, наблюдается преимущественно в складках и завершается рубцеванием, ограничивающим движения. С возрастом развивается диффузная алопеция вплоть до полного облысения. Эрозии в полости рта заживают с рубцеванием, обуславливая микростомию и анкилоглоссию. Поражение слизистых оболочек с возрастом прогрессирует: наблюдаются постоянная дисфагия, стриктуры пищевода, диарея или запоры, нарушения мочеиспускания, эрозии и помутнение роговицы, сращение век. Снижается слух, что связано с сужением слухового прохода. Отмечаются позднее половое развитие, отсутствие роста волос на теле после пубертатного возраста, развитие стриктур влагалища. Поражение кистей и стоп минимально, хотя часть ногтей утрачивается в детском возрасте.

В третьем-четвертом десятилетиях жизни наблюдается развитие быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/или на рубцах.

Дистрофический буллезный эпидермолиз прurigинозный

Заболевание выявляется с рождения или с раннего детского возраста, характеризуется умеренно выраженным образованием пузырей, преимущественно в акральных зонах, после заживления эрозий остается рубцовая атрофия кожи. У взрослых лиц на голених образуются лихеноидные папулы и бляшки, наблюдается ониходистрофия. Исключительно сильный зуд провоцирует появление пузырей, эксфолиаций, милиумов.

Синдром Киндлер

Типичные клинические проявления синдрома Киндлер развиваются с рождения и включают в себя образование пузырей на коже и слизистых оболочках, последующее рубцевание с формированием контрактур, псевдосиндактилий, микростомии и анкилоглоссии, прогрессирующую пойкилодермию, фоточувствительность, стенозирующие процессы желудочно-кишечного и урогенитального тракта в виде сужения пищевода, патологию зубо-челюстной системы (нарушение прорезывания зубов, кариес, периодонтит, структурную слабость десен и/или их опухание, постепенную потерю зубов вплоть до полной адентии). Нередко наблюдаются дистрофия ногтевых пластинок (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум), эктропион нижних век, ладонно-подошвенная кератодермия, псевдоангум (циркулярные фиброзные перетяжки пальцев вплоть до спонтанной ампутации), лейкокератоз губ, плоскоклеточный рак кожи, нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз), скелетные аномалии.

Другие подтипы ВБЭ встречаются крайне редко.

Осложнения врожденного буллезного эпидермолиза

Наиболее опасным осложнением РДБЭ и ПогрБЭ Герлитца является плоскоклеточный рак кожи. В большинстве случаев новообразования кожи появляются на облучаемых солнцем (голова, шея, тыл кистей) и наиболее часто травмируемых частях тела (нижние конечности, особенно зона коленной). Новообразования агрессивны и быстро метастазируют.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика врожденного буллезного эпидермолиза основана на анализе данных анамнеза, клинической картины заболевания и результатов лабораторных исследований.

Гистологическое исследование биоптата кожи, полученного из очага поражения со свежим пузырем, выявляет субэпидермальную полость, но не позволяет диагностировать тип заболевания. Для установления типа врожденного буллезного эпидермолиза необходимо проведение исследований методом непрямой иммунофлюоресценции или трансмиссионной электронной микроскопии. В пренатальной диагностике ВБЭ ключевую роль играет генетический анализ.

Исследование биоптатов кожи больных ВБЭ с помощью *непрямой реакции иммунофлюоресценции* (нРИФ) используется для определения в зоне дермо-эпидермального соединения экспрессии структурных белков кожи. Устанавливают их присутствие, снижение или отсутствие их экспрессии. Методом нРИФ определяют также уровень образования пузыря (внутри-эпидермально, внутри светлой пластинки базальной мембраны, под плотной пластинкой базальной мембраны). Диагностическое значение имеют выявление дефицитного белка и определение уровня формирования пузыря.

Для проведения исследований методом нРИФ требуется получение биоптата кожи со свежим, существующим не более 24 часов пузырем. Биопсию проводят на границе видимо здоровой кожи и свежего пузыря или в зоне трения (через 30 минут после его прекращения).

При необходимости для установления субтипа ВБЭ может быть проведено исследование методом *трансмиссионной электронной микроскопии*, которое позволяет определить уровень образования пузыря и обнаружить ультраструктурные изменения в коже больных ВБЭ. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии возможно оценить состояние таких клеточных и внутриклеточных структур, как десмосомы, полудесмосомы, кератиновые филаменты, крепящие (якорные) филаменты, крепящие (якорные) фибриллы, которые при различных клинических формах НБЭ могут отсутствовать, содержаться в коже в недостаточном количестве, иметь дефектную структуру.

Для диагностики ассоциированных с ВБЭ заболеваний и внекожных поражений, а также осложнений ВБЭ могут потребоваться консультации терапевта, гастроэнтеролога, гематолога, кардиолога, хирурга, уролога, гинеколога, стоматолога, офтальмолога, оториноларинголога, онколога.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БЭ наиболее трудна в младенческом возрасте и проводится с другими пузырьными заболеваниями новорожденных — пузырчаткой новорожденных, эксфолиативным дерматитом Риттера, герпесом новорожденных, недержанием пигмента (синдром Блоха — Сульцбергера), буллезной врожденной ихтиозиформной эритродермией. Начавшиеся поздно подтипы ВБЭ дифференцируют с пузырьными заболеваниями — герпетиформным дерматитом Дюринга, буллезным пемфигоидом Левера, многоформной экссудативной эритемой, токсическим эпидермальным некролизом, синдромом Стивенса — Джонсона, IgA-линейным дерматозом, приобретенным буллезным эпидермолизом. Простой герпетиформный БЭ напоминает герпетиформный дерматит Дюринга, простой локализованный — дисгидротическую экзему.

Синдром Киндлер имеет выраженное сходство с наследственной пойкилодермией Ротмунда — Томсона (Rothmund — Thomson), наследственной акрокератотической пойкилодермией Вери (Weary).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс пузырных и эрозивно-язвенных высыпаний;
- профилактика возникновения новых высыпаний;
- устранение или уменьшение выраженности симптомов некожных проявлений заболевания;
- повышение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Этиопатогенетической терапии БЭ не существует. Терапия больных ВБЭ включает [8—10]:

- уход за пораженной и непораженной кожей;
- лекарственную терапию поражений кожи и слизистых оболочек;
- лечение осложнений заболевания (анемии, псевдосиндактилии, кариееса и адентии, стриктур пищевода, остеопороза и др.) специалистами соответствующего профиля (терапевтом, гематологом, гастроэнтерологом, хирургом, стоматологом).

Уход за пораженной кожей заключается в обработке пузырей, эрозий и язв. Пузыри перед вскрытием, эрозии и язвы перед перевязкой обрабатывают раствором антисептика, предпочтительно водным.

Пузыри вскрывают иглой для подкожных инъекций, хирургической иглой, ножницами или скальпелем, обработанными антисептиками. Рекомендуется прокалывать пузырь параллельно его покрывке, не задевая дно, создав 2 отверстия, входное и выходное. Содержимое с помощью марлевой салфетки аккуратно удаляется легкими промакивающими движениями

во избежание увеличения площади пузыря. При выраженной болезненности в области пузыря его содержимое можно аспирировать шприцом.

Покрышку пузыря удалять нежелательно в связи с дополнительными болевыми ощущениями, однако покрышка может быть удалена во избежание повторного наполнения пузыря экссудатом.

Проколотые пузыри затем повторно обрабатывают раствором антисептика (D) [8].

После обработки эрозий и язв раствором антисептика проводится перевязка. Для перевязки используются:

- первичные (контактные) повязки (неадгезивные повязки, коллагеновые пористые покрытия);
- вторичные (фиксирующие) повязки.

На поверхность эрозивно-язвенных дефектов кожи наносится первичный (контактный) перевязочный материал. Предпочтение отдается неадгезивным повязкам, которые не имеют клеевой основы, что не приводит к прилипанию повязки к коже больных. Повязку предварительно обрезают в соответствии с очертаниями раневого дефекта до размера, превышающего размер дефекта кожи на 1—2 см. Гидрогелевые повязки меняют ежедневно либо по мере высыхания, остальные виды неадгезивных повязок — каждые 3—4 дня, при наличии избыточного отделяемого с поверхности эрозий и язв — ежедневно (D) [9]. В случаях обильной экссудации на поверхности эрозий и язв используются повязки, абсорбирующие экссудат, которые накладываются, захватывая по крайней мере 2 см окружающей кожи (D) [8]. В случае выявления в области эрозий и язв признаков вторичного инфицирования (гнойное отделяемое, гнойные корочки) применяются неадгезивные повязки и раневые покрытия, содержащие антимикробные средства или антисептики. Повязки, содержащие ионы серебра и/или антибактериальные препараты, следует использовать не более чем на 3 дня.

Для облегчения снятия повязок при проведении перевязок возможно использование очистителя для кожи в форме спрея.

При зуде назначают антигистаминные и топические глюкокортикостероидные препараты, при болезненности в области высыпаний — препараты из группы ненаркотических анальгетиков, в том числе нестероидные противовоспалительные средства.

При затруднении глотания лекарственные препараты предпочтительно назначать перорально в жидком виде или в виде суспензии или парентерально.

При осложнении эрозивно-язвенных поражений кожи вторичным инфицированием в зависимости от его выраженности проводится системная и/или топическая антибактериальная терапия.

Для улучшения барьерных свойств кожи рекомендуется использование мазей, содержащих витамин А, а также косметических увлажняющих кремов, которые наносят на сухие участки кожи 2 раза в день.

Терапия заболеваний внутренних органов, некожных поражений, ассоциированных с ВБЭ, и осложнений ВБЭ назначается и проводится специалистами соответствующего профиля. При выявлении пониженного уровня обще-

го гемоглобина в крови показана консультация терапевта или гематолога для подтверждения диагноза железодефицитной анемии и назначения терапии препаратами железа. При поражении желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, в том числе при развитии стриктур, показаны консультации гастроэнтеролога, уролога, гинеколога. При поражении зубов большим необходима консультация стоматолога, при поражении сердца — кардиолога, при выявлении признаков остеопороза — терапевта. При развитии псевдосиндактилий, затруднении глотания и мочеиспускания в результате стриктур и сужения пищевода, уретры, мочеточника следует рекомендовать консультацию хирурга для определения показаний и противопоказаний к хирургическому лечению.

Показания к госпитализации

Показанием к госпитализации в стационар дерматовенерологического профиля является распространенное поражение кожи и слизистых оболочек.

Показания к госпитализации в стационар хирургического профиля (осложнения, связанные с отсутствием поступления в организм пищи на протяжении более 3 дней, наличие контрактур и псевдосиндактилий, сужение пищевода и др.) определяются врачом-хирургом.

Показания к госпитализации в стационар терапевтического профиля (анемия, некупируемая боль, назначение препаратов, требующих постоянного клинико-лабораторного наблюдения и др.) определяются врачом-терапевтом.

Схемы терапии

1. Для обработки вскрытых пузырей, эрозий и язв используются *антисептические средства (D)* [9—12]:

- хлоргексидина биглюконат 0,05%, 0,1%, 0,5% водный раствор, или
- метилтиониния хлорид 1% раствор для местного и наружного применения (водный), или
- нитрофурал 0,02% раствор для местного и наружного применения (водный), или
- гидроксиметилхиноксалиндиоксид 1% раствор для внутрисполостного введения и наружного применения, или
- бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 1% раствор, или
- октенидина дигидрохлорид раствор для местного и наружного применения.

2. Для первичной перевязки используются (D) [9—12, 15]:

- *неадгезивные повязки*: контактная накладка на рану, повязка липидо-коллоидная стерильная, тонкая губчатая повязка для лечения острых и хронических ран, мазевые повязки, стерильная повязка с восковым покрытием.

3. В случаях обильной экссудации используются:

- *первичные повязки*: моделируемые повязки с мягким силиконовым покрытием.

4. В случаях длительного существования эрозий и язв (не менее 1 месяца) используются:

- *первичные повязки*: гидрогелевая повязка без самоклеящейся основы, гидроактивная мазевая повязка, повязка из волокон кальция альгината, самофиксирующаяся гидроколлоидная повязка, гидроколлоидная повязка;
- *коллагеновые пористые покрытия* (коллагеновые губки): раневое коллагеновое покрытие, нетканое раневое покрытие, коллагеновая губка с диоксометилтетрагидропиримидином.

5. При выявлении в области эрозий и язв признаков вторичной инфекции (гнойное отделяемое, гнойные корочки) используются первичные повязки:

- *серебросодержащие*: антимикробная гидроальгинатная повязка, липидоколлоидное контактное покрытие с сульфадиазином серебра, липидоколлоидная повязка на полимерной сетчатой основе с ионами серебра, серебросодержащая повязка с антибактериальными свойствами, стерильное формоустойчивое гидрогелевое антибактериальное покрытие, повязка антимикробная мягкая силиконовая, средства перевязочные защитно-покровные на основе технологии с серебром;
- *содержащие хлоргексидин*: повязка атравматическая антимикробная стерильная с хлоргексидином, парафинизированная марлевая повязка с 0,5% раствором хлоргексидина ацетата;
- *содержащие антибактериальное средство*: мазевая атравматическая с восковым покрытием, стерильная с мазью на основе гидроксиметилхиноксалиндиоксида 5%, мазевая атравматическая с восковым покрытием, стерильная с мазью на основе диоксометилтетрагидропиримидина и хлорамфеникола, покрытие раневое на основе коллаген-хитозанового комплекса с включением антибактериального средства фурагина калия и анестетика анилокаина, покрытие раневое на основе коллаген-хитозанового комплекса с включением антисептика растительного происхождения шиконины, покрытие на раны и ожоги.

6. Для фиксации первичных повязок используются *вторичные повязки*, к которым относятся самофиксирующиеся, фиксирующие, трубчатые фиксирующие, эластичные трубчатые бинты или нательное белье (D) [9–12, 15].

7. В случае прилипания повязок при необходимости их снятия используется (D) [8] *очиститель для кожи в форме спрея* (распыляют вокруг места фиксации повязки и другого перевязочного материала, через несколько секунд осторожно удаляют повязку с кожи).

8. Для стимуляции эпителизации эрозий и язв используются *стимуляторы регенерации тканей* (D) [9–12]:

- декспантенол + хлоргексидин, крем — 1 раз в сутки наружно в течение 3 недель (D) [16],
или
- декспантенол, крем — 1 раз в сутки наружно в течение 28 дней (D) [17],

- или
 - диоксометилтетрагидропиримидин + ретинол, мазь — 1 раз в сутки наружно в течение 30 дней (D) [18],
 - или
 - гемодериват телячьей крови, гель 2% — 1 раз в сутки наружно в течение 3 недель (D) [19],
 - или
 - ретинола ацетат в капсулах или в масляном растворе в суточной дозе 5000 МЕ на кг массы тела (равными частями утром и вечером после еды) перорально в течение 1,5—2 месяцев (D) [20].
9. При ограниченных инфицированных поражениях кожи назначаются *топические антибактериальные и комбинированные средства* (D) [9—12]:
- фузидат натрия + метилурацил, мазь — на инфицированные очаги поражения 2 раза в сутки в течение 10—14 дней,
 - или
 - бацитрацин + неомицин, мазь — на инфицированные очаги поражения 2 раза в сутки в течение 10—14 дней,
 - или
 - мупирицин, мазь 2% — на инфицированные очаги поражения кожи 3 раза в сутки в течение 7 дней.
10. При распространенных инфицированных поражениях кожи назначается *системная антибактериальная терапия* (D) [9—12]:
- амоксициллин + клавулановая кислота 125 + 31,25 мг/5 мл в сутки или 250 + 62,5 мг/5 мл в сутки (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь) перорально в течение 2 недель,
 - или
 - клиндамицин 150 мг перорально 3—4 раза в сутки в течение 2 недель или 300 мг внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10—14 дней,
 - или
 - ципрофлоксацин 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2 недель или 200 мг внутривенно капельно в течение 30 минут 2 раза в сутки, на курс 10—14 инъекций,
 - или
 - моксифлоксацин 400 мг перорально 1 раз в сутки в течение 2 недель или 400 мг внутривенно в течение 60 минут, на курс 10—14 инфузий.
11. При поражениях кожи, сопровождающихся зудом, назначаются (D) [9—12]:
- наружно:
 - клобетазола пропионат, 0,05% мазь 1—2 раза в сутки на зудящие очаги поражения до наступления улучшения, но не более 4 недель;
 - системно:
 - блокаторы H1-гистаминовых рецепторов*
 - фексофенадин 120 мг в сутки перорально в течение 10 дней,
 - или
 - эбастин 10—20 мг в сутки перорально в течение 7—14 дней,

или

— лоратадин 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—14 дней,

или

— дезлоратадин 5 мг или 10 мл перорально 1 раз в сутки в течение 7—14 дней,

или

— цетиризин 5 мг или 10 мл перорально 1 раз в сутки в течение 7—14 дней,

или

— левоцетиризин 5 мг или 20 капель перорально 1 раз в сутки в течение 7—14 дней.

Анксиолитики

Гидроксизин перорально или внутримышечно взрослым 75—100 мг в сутки, детям 1—2,5 мг на кг массы тела в сутки — в течение 7—14 дней.

Антидепрессанты

Пароксетин 20 мг в сутки перорально.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению пароксетина врожденный буллезный эпидермолиз и зуд не включены в показания к применению препарата.

Примечание. Для определения показаний и противопоказаний к назначению лекарственных препаратов из групп антидепрессантов и анксиолитиков необходима консультация психиатра (психотерапевта).

12. При поражении слизистой оболочки полости рта назначается (D) [9—13]:

- хлоргексидина биглюконат 0,05%, 0,1%, 0,5% водный раствор — полоскать полость рта после каждого приема пищи,
или
- холина салицилат + цеталкония хлорид гель 2—3 раза в сутки до еды и перед сном (полоску геля длиной 1 см для взрослых наносят на пораженный участок слизистой оболочки),
или
- метронидазола бензоат + хлоргексидина биглюконат, гель стоматологический на область десен 2 раза в сутки в течение 7—10 дней,
или
- алюминия гидроксид + магния гидроксид гель и суспензия, алюминия фосфат гель 20% (несколько капель подержать во рту около 2 минут),
или
- ретинола пальмитат мазь — аппликации на слизистую оболочку полости рта 2—3 раза в сутки на марлевой салфетке в течение 10 минут, затем полчаса воздержаться от употребления пищи.

13. При ощущении болезненности в очагах поражения назначаются *нестероидные противовоспалительные средства* (D) [9—12, 14]:

- парацетамол 500 мг или 15 мл перорально до 4 раз в сутки,
или

- ибупрофен 200 мг перорально 3 раза в сутки (утреннюю дозу принимают до еды, остальные — на протяжении дня после еды), или
- ибупрофен + парацетамол: 1 таблетка перорально 2—3 раза в сутки с интервалом не менее 4 часов.

Особые ситуации

Новорожденные

В периоде новорожденности наблюдение и симптоматическая терапия за больными ВБЭ проводится в условиях отделения интенсивной терапии педиатрического стационара. Основные принципы терапии не отличаются от таковых у взрослых лиц. Лекарственная терапия проводится с учетом возрастных ограничений к назначению лекарственных препаратов. Профилактические прививки противопоказаны только в период нарушения общего состояния ребенка.

Беременные

Беременность у больных ВБЭ обычно протекает без осложнений. При планировании беременности необходимо провести лечение сопутствующих заболеваний, в том числе очагов хронической инфекции, хирургическое устранение контрактур и псевдосиндактилии.

Во избежание травмирования принимают меры предосторожности при взятии крови, вагинальном исследовании, пальпации, УЗИ.

Основным в период беременности является наружное лечение.

Немедикаментозная терапия

Режим

Необходимо избегать физических нагрузок, связанных с повышением потоотделения, травмоопасных ситуаций, резких движений. Перевязочные материалы, одежда, закрытая обувь позволяют свести к минимуму травмирование кожи.

Диета

Тяжелые подтипы ВБЭ, а также нетяжелые, но протекающие с поражением полости рта требуют особого внимания к питанию.

Диета должна быть механически, термически и химически щадящей (протертой и полужидкой, не горячей).

Питание особенно важно для больных с большой площадью поражения кожи, так как они теряют питательные вещества и влагу с тканевой жидкостью, необходимой для заживления ран и борьбы с инфицированием.

Питание больных должно быть богато белками, углеводами, жирами, а также содержать витамины, минералы, пищевые волокна и большое количество жидкости. При однообразной диете и недостаточном питании потребление витаминов и минералов с пищей ограничено, поэтому рекомендуется дополнительно принимать поливитамино-минеральные комплексы. При

наличии эрозий во рту, дисфагии и сужении пищевода назначают жидкие комплексы. В их составе особенно важны витамины А, группа В, С, D и Е, из минералов — железо, цинк, селен и кальций:

- витамин А (ретинола пальмитат), масляный раствор 100 000 МЕ/мл перорально на ночь по 10—30 капель (в зависимости от возраста и веса пациента) в течение 2 месяцев. Курсы терапии можно повторять с интервалом в 3 месяца;
- витамин С (аскорбиновая кислота) 100 мг перорально после еды 3—4 раза в сутки в течение 2 недель.

При большом количестве пузырей и эрозий пациент нуждается в восполнении теряемой жидкости.

Требования к результатам лечения

Уменьшение площади поражения кожи и слизистых оболочек.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

В настоящее время не существует эффективного лечения буллезного эпидермолиза. Появление новых пузырей и эрозий неизбежно и не рассматривается как отсутствие эффекта от лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Пренатальная диагностика — лучший способ профилактики тяжелых наследственных заболеваний. Она возможна только при планировании беременности задолго до ее наступления. Медико-генетическое консультирование семьи проводится с целью оценки риска появления больного ребенка в семье, информирования семьи о риске развития наследственного заболевания, о возможных диагностических и терапевтических методах. Показания для консультирования — предыдущее рождение ребенка с ВБЭ, наличие заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание в семье. Генетический анализ крови и кожи больного позволяет уточнить тип и подтип ВБЭ, а также обнаружить мутацию соответствующего гена. При наступлении беременности в сроки 10—12 недель проводят биопсию ворсин хориона, в которых ведется поиск уже известной мутации. Быстрое получение результатов (в течение 3—4 дней после взятия материала) позволяет принять решение о прерывании беременности своевременно.

У пациента с ВБЭ профилактические меры в отношении появления пузырей на коже и слизистых оболочках включают ограничение возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, неадгезивные повязки, наружные средства, уход за полостью рта).

Профилактика развития осложнений — диспансеризация, периодический контроль лабораторных показателей для выявления и контроля анемии, полный осмотр пациентов с целью раннего выявления злокачественных опухолей кожи, своевременное лечение зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitsuhashi Y., Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 (Suppl 1.): 29—33.
2. Uitto J., Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 131C (1): 61—74.
3. Кубанов А. А., Альбанова В. И., Карамова А. Э., Чикин В. В., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестн дерматол венерол* 2015; 3: 21—30.
4. Новиков П. В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире. *Медицина* 2013; 4: 50—70.
5. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (6): 931—950.
6. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (6): 1103—1126.
7. Буллезный эпидермолиз / Под ред. Дж.-Д. Файна и Х. Хинтнера. М.: Практика, 2014. 357 с.
8. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 76.
9. Кубанов А. А., Альбанова В. И., Чикин В. В., Епишев Р. В. Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза. *Вестн дерматол венерол* 2014; 6: 47—56.
10. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (5): 904—917.
11. Fine J.-D., Hintner H. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*. Springer-Verlag/Wein; 2009: 210—226.
12. Альбанова В. И., Гольченко В. А. Лечение буллезного эпидермолиза. *Рос журн кож вен бол* 2013; 4: 21—24.
13. Krämer S. M., Serrano M. C., Zillmann G. et al. Oral health care for patients with epidermolysis bullosa—best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent* 2012; 22 (Suppl. 1): 1—35.
14. Goldschneider K. R., Good J., Harrop E. et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Medicine* 2014, 12: 178.

ДЕРМАТИТ ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Карамова Арфеня Эдуардовна — заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Герпетиформный дерматит (*dermatitis herpetiformis Duhring*; болезнь Дюринга) — воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L13.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Герпетиформный дерматит (ГД) — редкий дерматоз, чаще встречающийся у жителей Северной Европы.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Европе, в различных странах заболеваемость ГД колеблется от 0,4 до 3,5 случая на 100 000 населения в год, распространенность — от 1,2 до 75,3 случая на 100 000 населения [1—8].

Обычно заболевание начинается в возрасте 30—40 лет, однако может развиваться в детском и пожилом возрасте [9]. Мужчины болеют чаще женщин; соотношение заболеваемости мужчин и женщин варьирует от 1,1:1 до 1,9:1 [10].

По данным официальных государственных статистических наблюдений, в 2014 году распространенность ГД в Российской Федерации составила

2,0 случая на 100 000 населения в возрасте 18 лет и старше, заболеваемость — 0,8 случая на 100 000 населения в возрасте 18 лет и старше [11].

Герпетиформный дерматит, как и глютенчувствительная энтеропатия (целиакия), ассоциирован с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [12]. Примерно у 5% пациентов с глютенной энтеропатией развивается ГД [13].

К потенциальным механизмам развития ГД при глютенной энтеропатии относятся следующие:

- после употребления и переваривания пищи, содержащей глютен, образуется глиадин, который всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки;
- глиадин дезаминируется тканевой трансглутаминазой в слизистой оболочке тонкой кишки, формируются ковалентные перекрестные связи между глиадином и трансглутаминазой;
- дезаминированные пептиды глиадина связываются с молекулами HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на антигенпрезентирующих клетках, где они распознаются Th-лимфоцитами;
- активированные Th-лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы, которые стимулируют повреждение слизистой оболочки кишки и продукцию В-клетками антител против тканевой трансглутаминазы;
- развивается формирование иммунного ответа против эндогенного антигена или множественных эндогенных антигенов вследствие его/их экспозиции во время повреждения тканей и начинается продукция IgA-антител, способных связываться с эпидермальной трансглутаминазой;
- IgA-антитела к эпидермальной трансглутаминазе распространяются с кровотоком, достигают кожи и связываются с эпидермальной трансглутаминазой в сосочках дермы;
- отложение иммунных комплексов в сосочках дермы стимулирует хемотаксис нейтрофилов, которые вызывают протеолитическое расщепление базальной мембраны на уровне светлой пластинки, приводящее к формированию субэпидермальных пузырей [14].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наблюдаемая иногда мономорфность высыпаний позволила выделить ряд клинических форм ГД [9]:

- буллезная;
- герпесоподобная;
- трихофитоидная;
- строфулезная.

Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением со сменой рецидивов периодами медикаментозных или спонтанных полных ремиссий продолжительностью от нескольких недель до нескольких лет. Спонтанные ремиссии возможны у 10—25% больных.

Для ГД характерны полиморфизм, группировка и симметричность высыпаний. Высыпания локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, волосистой части головы, плечах, коленях, локтях, крестце, ягодицах, сопровождаются зудом. Сыпь представлена пятнами, волдырями, папулами и пузырями различной величины. Пузыри напряженные, с плотной покрывкой, наполненные прозрачным или мутным, иногда геморрагическим содержимым, образуются на гиперемированном отечном основании. Пузыри вскрываются, образуя эрозии, которые быстро эпителизируются, оставляя гиперпигментацию. Иногда поражение кожи носит локализованный характер. Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается редко. Общее состояние больных удовлетворительное.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на анализе анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих *лабораторных исследований* [9, 14]:

- исследование содержимого пузырей на эозинофилию;
- гистологическое исследование биоптата кожи, полученного из свежего очага поражения, содержащего полость (пузырь), позволяет выявить субэпидермальное расположение полости, содержащей фибрин, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты;
- исследование биоптата кожи методом прямой иммунофлуоресценции позволяет выявить зернистые отложения иммуноглобулина класса А в сосочковом слое дермы;
- исследование сыворотки крови методом ИФА:
 - определение содержания IgA-антител к тканевой трансглутаминазе в крови;
 - определение содержания IgA-антител к эндомицину в крови.

Для оценки общего состояния больного и выявления ассоциированных с ГД заболеваний возможно проведение *дополнительных исследований*:

- биопсии тонкой кишки (в редких случаях по рекомендации гастроэнтеролога);
- определения маркеров мальабсорбции (уровня железа, витамина В12, фолиевой кислоты в сыворотке крови);
- скрининга на другие аутоиммунные заболевания:
 - определение содержания неспецифических антител в крови: антител к тиреопероксидазе (обнаруживаются приблизительно у 20% больных ГД) и к париетальным клеткам желудка (у 10—25% больных ГД), анти-нуклеарных антител;

- тестирование для выявления заболеваний щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3) в крови, общего тироксина (Т4) в сыворотке крови);
- типирование на антигены гистосовместимости второго типа (HLA II): DQ2, DQ8.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с буллезным пемфигоидом, вульгарной пузырчаткой, линейным IgA-дерматозом, многоформной эритемой, а также с атопическим дерматитом, чесоткой, папулезной крапивницей у детей.

Буллезный пемфигоид Левера отличается от герпетиформного дерматита отсутствием интенсивного зуда, группировки пузырей, локализацией высыпаний в складках тела. При исследовании биоптатов кожи больных буллезным пемфигоидом методом прямой иммунофлюоресценции вдоль базальной мембраны выявляются иммуноглобулины класса G.

Вульгарная пузырчатка. Первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ. Больных беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерные признаки — гиперсаливация и специфический запах изо рта. Через 3—12 месяцев процесс приобретает более распространенный характер с поражением кожного покрова. Пузыри сохраняются непродолжительное время (от нескольких часов до суток). На слизистых оболочках их появление иногда остается незамеченным, поскольку покрывки пузырей — тонкие, быстро вскрываются, образуя длительно незаживающие болезненные эрозии. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью, имеют тенденцию к периферическому росту, возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции, развитием интоксикации и смертельным исходом. Одним из наиболее характерных признаков акантолитической пузырчатки является симптом Никольского — клиническое проявление акантолиза, который при вульгарной пузырчатке может быть положительным как в очаге поражения, так и вблизи от него, а также на видимо здоровой коже вдали от очага поражения.

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 склон-

ны к слиянию, образуя гирлянды, дуги. Высыпания появляются в течение 10—15 дней и могут сопровождаться ухудшением общего состояния: недомоганием, головной болью, повышением температуры. Затем в течение 2—3 недель они постепенно регрессируют, не оставляя рубцов; на их месте может наблюдаться пигментация.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- прекращение появления новых высыпаний;
- эпителизация эрозий;
- достижение и поддержание ремиссии;
- повышение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Основу терапии составляет безглютеновая диета, приводящая к разрешению кожного процесса, устранению энтеропатии, исчезновению IgA-антител к глиадину, эндомизию и тканевой транскляминазе (С).

Препаратом выбора для лечения больных ГД является дапсон. Терапия дапсоном требует тщательного лабораторного контроля, особенно функции печени и почек. Возможно развитие серьезных побочных эффектов, особенно гемолиза. Может также развиваться тяжелый синдром гиперчувствительности [15].

В случае возникновения нежелательных явлений во время терапии дапсоном или его неэффективности может назначаться сульфасалазин. На фоне терапии сульфасалазином могут отмечаться реакции гиперчувствительности, гемолитическая анемия, протеинурия и кристаллурия. Для контроля нежелательных явлений терапии препаратом назначаются клинический анализ крови и общий анализ мочи, которые проводят перед началом терапии и ежемесячно первые 3 месяца, далее — 1 раз в 6 месяцев. Наиболее частые нежелательные явления терапии сульфасалазином — тошнота, рвота и отсутствие аппетита — предотвращаются назначением кишечнорастворимых форм препарата.

Системные глюкокортикостероидные препараты малоэффективны.

Диета (В)

Из рациона должны быть полностью устранены пшеница, ячмень, рожь, овес и другие злаки. Также необходимо исключить продукты, содержащие йод (морепродукты, фейхоа, хурму и др.).

Безглютеновая диета приводит к регрессу высыпаний через 1—2 года, однако герпетиформный дерматит неизменно рецидивирует в течение 12 недель после повторного поступления глютена с пищей, в связи с чем пациенты должны пожизненно придерживаться диеты. Только у 10—20% больных развивается иммунная толерантность и появляется возможность придерживаться обычной диеты после нескольких лет строгой безглютеновой диеты;

это наиболее часто наблюдается в случаях начала заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон.

Строгое соблюдение безглютеновой диеты в течение длительного времени приводит к уменьшению потребности в лекарствах, снижению риска развития лимфом кишечника, разрешению кожных высыпаний и симптомов энтеропатии/мальабсорбции [15].

Схемы терапии

Системная терапия

- дапсон (С) 1 мг на кг массы тела перорально в сутки в течение 1—2 лет (до наступления стойкого эффекта безглютеновой диеты) [15] или
- сульфасалазин (С) перорально в дозе 1—2 г в сутки [15].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению сульфасалазина дерматит герпетиформный не включен в показания к применению препарата.

Антигистаминные препараты (D)

Антигистаминные препараты могут применяться для контроля зуда, чередуясь при необходимости каждые 10 дней [16, 17]:

- клемастин 1 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7—10 дней, или
 - хлоропирамин 25 мг перорально 1—2 раза в сутки в течение 7—10 дней, или
 - лоратадин 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7—10 дней, или
 - мебгидролин 50—200 мг перорально 1—2 раза в сутки в течение 7—10 дней.
- При выраженном зуде показано парентеральное введение антигистаминных препаратов:
- клемастин 2 мг внутримышечно на ночь в течение 7 дней, или
 - хлоропирамин 20—40 мг внутримышечно на ночь в течение 7 дней.

Наружная терапия

Глюкокортикостероидные препараты (D)

Топические глюкокортикостероидные препараты могут применяться при выраженном зуде для его уменьшения [15]:

- клобетазола пропионат 0,05% мазь, крем на очаги поражения 1 раз в сутки, или
- триамцинолон 0,1% мазь на очаги поражения 2 раза в сутки, или
- бетаметазон 0,01% мазь на очаги поражения 2 раза в сутки.

Обработка пузырей и эрозий (D) [9]

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

Особые ситуации

Лечение детей

Рекомендуемая дозировка дапсона у детей — 2 мг на кг массы тела в сутки [16].

Показания к госпитализации

- отсутствие эффекта от лечения, проводимого в амбулаторных условиях;
- появление новых высыпаний;
- наличие вторичного инфицирования в очагах поражения.

Требования к результатам лечения

- регресс высыпаний;
- эпителизация эрозий;
- исчезновение зуда.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

В случае отсутствия эффекта от терапии дапсоном в дозировке 1 мг на кг массы тела в сутки дозировка препарата может быть повышена до 150—200 мг в сутки кратким курсом или может быть назначена терапия сульфасалазином перорально.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика дерматита герпетического не разработана. Мерой вторичной профилактики является соблюдение безглютеновой диеты больными дерматитом герпетическим и глютеновой энтеропатией (целиакией).

ЛИТЕРАТУРА

1. Reunala T., Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. Acta Derm Venereol 1978; 58: 505—510.
2. Mobacken H., Kastrup W., Nilsson L. A. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. Acta Derm Venereol 1984; 64: 400—404.
3. Salmi T. T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. Br J Dermatol 2011; 165: 354—359.

4. Christensen O. B., Hindsén M., Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica* 1986; 173: 271—277.
5. Burrows D. The prevalence of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1972; 86: 437.
6. Buckley D. B., English J., Molloy W. et al. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 477—487.
7. Gawkrödger D. J., Blackwell J. N., Gilmour H. M. et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984; 25: 151—157.
8. Moi H. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a country in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 144—150.
9. Самцов А. А., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. Монография. СПб: КОСТА 2012. 144 с.
10. Salmi T. T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165: 354.
11. Форма Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации за 2014 г.».
12. Bonciani D., Verdelli A., Bonciolini V. et al. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 239691.
13. Herrero-González J. E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (10): 820—826.
14. Hull C. Dermatitis herpetiformis. UpToDate. Available at URL: <http://www.uptodate.com/contents/dermatitis-herpetiformis>.
15. Caproni M., Antiga E., Melani L., Fabbri P. Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (6): 633—638.
16. Ingen-Housz-Oro S., Joly P., Bernard P. et al. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. Dermatitis herpetiformis. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie (in French). *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138 (3): 271—273.
17. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II: diagnosis, management and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1027—1034.

ИХТИОЗ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Галлямова Юлия Альбертовна — профессор кафедры дерматовенерологии, косметологии и микологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Прошутинская Диана Владиславовна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ихтиоз (от греч. *ichthys* — рыба) — наследственное заболевание кожи, характеризующееся диффузным нарушением кератинизации по типу гиперкератоза.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
Q80

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вульгарный ихтиоз характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью и варибельной экспрессивностью. Основной генетически обусловленный дефект — нарушение экспрессии белка кератогиалиновых гранул профилагрина. Обнаружен полиморфизм генов на хромосоме 1q22. Идентифицированы мутации в гене профилагрина (R501X и 2282del4). Не исключается возможность вовлечения нескольких генов, один из которых влияет на экспрессию профилагрина. Дефицит филагрина приводит к снижению содержания свободных аминокислот в роговом слое эпидермиса, способных удерживать воду, что обуславливает повышенную сухость кожи больных вульгарным ихтиозом.

Распространенность заболевания в популяции составляет 1:250 (среди подростков) и 1:5300 (среди взрослого населения).

X-сцепленный ихтиоз характеризуется рецессивным, сцепленным с X-хромосомой типом наследования. Генетический дефект — мутации в гене стероидной сульфатазы с локусом на Xp22.32. Дефицит данного фермента приводит к отложению в эпидермисе избыточного количества холестерина сульфата, повышенному сцеплению роговых чешуек и ретенционному гиперкератозу.

Распространенность заболевания в популяции составляет 1:2000—1:9500. Болеют только лица мужского пола.

Пластинчатый ихтиоз может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно. В ряде случаев обнаруживают мутации гена, кодирующего фермент трансглутаминазу кератиноцитов (хромосома 14q11), что приводит к дефекту клеток структуры рогового слоя.

Распространенность заболевания в популяции составляет 1:200 000—1:300 000.

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия — аутосомно-доминантный тип наследования прослеживается примерно в половине случаев. В остальных случаях в родословных имеются только по одному пробанду. Обнаружено сцепление с 12q11-13 и 17q12-q21 (мутации генов кератинов K1 и K10).

Распространенность заболевания в популяции составляет 1:300 000.

Ихтиоз плода характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с полной пенетрантностью гена, экспрессивность — от средней тяжести до тяжелых клинических проявлений.

Частота распространения в популяции 1:300 000.

Другой врожденный ихтиоз — в данную группу включен ряд синдромов, включающих ихтиоз как один из симптомов: синдром Нетертона, синдром Руда, синдром Шегрена — Ларссона, синдром Юнга — Фогеля, линейный огибающий ихтиоз Комеля.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Q80.0 Ихтиоз простой (син.: вульгарный аутосомно-доминантный ихтиоз, обычный ихтиоз)

Q80.1 Ихтиоз, связанный с X-хромосомой (син.: X-сцепленный ихтиоз, чернеющий ихтиоз)

Q80.2 Пластинчатый ихтиоз (син.: ламеллярный ихтиоз, «коллодиевый ребенок», сухая ихтиозиформная эритродермия)

Q80.3 Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия (син.: эритродермия Брока, ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз)

Q80.4 Ихтиоз плода (син.: «плод Арлекин», кератоз врожденный, ихтиоз внутриутробный, гиперкератоз универсальный врожденный)

Q80.8 Другой врожденный ихтиоз (врожденная небуллезная ихтиозиформная эритродермия)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вульгарный ихтиоз

Основными клиническими признаками заболевания являются шелушение, повышенная складчатость ладоней и подошв, фолликулярный гиперкератоз.

Шелушение наиболее выражено на разгибательных поверхностях конечностей, меньше поражены кожа спины и живота, волосистой части головы.

Чешуйки в основном мелкие, тонкие, с волнистыми краями, их цвет варьирует от белого и темно-серого до коричневого. На коже голеней чешуйки самые темные и толстые, полигональной формы, плотно прикрепленные. Фолликулярный гиперкератоз в виде мелких суховатых узелков в устьях волосяных фолликулов наблюдается на коже бедер, плеч, предплечий и ягодиц, также может локализоваться на коже туловища, лица. При пальпации пораженных очагов определяется синдром «терки».

Ладони и подошвы имеют подчеркнутый рисунок, повышенную складчатость, что придает им старческий вид. Летом на подошвах часто появляются болезненные трещины. Ногтевые пластинки ломкие, крошатся со свободного края, иногда развивается онихолизис. Волосы истончаются, становятся редкими. Экспрессивность вульгарного ихтиоза переменна. Встречаются abortивные формы заболевания, для которых характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв.

Заболевание характеризуется следующими признаками:

1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1-й и 2-й степеней родства.

2. Появление клинических симптомов на первом году жизни (3—7 месяцев) или позднее (до 5 лет).

3. Четкая сезонность с улучшением в летнее время и усилением клинических проявлений в зимний период.

4. Ассоциация с аллергическими заболеваниями: больные вульгарным ихтиозом склонны к аллергическим заболеваниям и атопии. Частота сочетания с атопическим дерматитом достигает 40—50%. Могут одновременно наблюдаться проявления бронхиальной астмы, вазомоторного ринита, крапивницы. Характерна непереносимость ряда пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

5. Ассоциация с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтероколит, дискинезии желчевыводящих путей), реже наблюдается крипторхизм или гипогенитализм (у 3% больных). Больные склонны к пиококковым, вирусным и грибковым инфекциям.

Ихтиоз, связанный с X-хромосомой

Сразу после рождения или в первые недели жизни отмечается сухость кожного покрова. Позже появляются светло- и темно-коричневые чешуйки на разгибательных поверхностях конечностей. Задняя поверхность шеи из-за скопления чешуек приобретает «грязный» вид. Подмышечные впадины, локтевые ямки и область гениталий свободны от поражений. Отличительной особенностью от других форм ихтиоза является отсутствие поражения кожи лица и кистей по типу «перчаток».

Заболевание характеризуется следующими признаками:

1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1-й и 2-й степеней родства. Болеют только лица мужского пола. Женщины являются гетерозиготными носительницами дефектного гена, не имеющими клинических проявлений заболевания.

2. Появление клинических симптомов с рождения или с первых недель жизни.

3. Слабовыраженная сезонность, однако большинство больных отмечают улучшение состояния кожи в летний период.

4. Отсутствие ассоциаций с атопическим дерматитом и респираторной атопией у большинства больных.

5. Помутнение роговицы без нарушения зрения (у 50% больных), крипторхизм (у 20% больных).

Пластинчатый ихтиоз

Отмечается генерализованное пластинчатое шелушение, одновременно с которым обязательно наблюдается ладонно-подошвенный гиперкератоз, являющийся постоянным клиническим признаком заболевания. Чешуйки на гладкой коже обычно мелкие и светлые, на голенях крупные, образуют пластинчатое шелушение. У некоторых больных наблюдается деформация ушных раковин.

Заболевание характеризуется следующими признаками:

1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1-й и 2-й степеней родства.

2. Появление клинических симптомов с рождения: плод рождается в коллоидной пленке или состоянии генерализованной эритродермии, затем, к 6—7 месяцам после рождения, развивается генерализованное пластинчатое шелушение.

3. Отсутствие нарушений физического и психического развития у больных.

4. Отсутствие сезонности.

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия

В области крупных естественных складок (коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов, на шейных складках, в области подмышечных впадин) наблюдается гиперкератоз с крупнопластинчатыми роговыми крошкоподобными образованиями. Очаги гиперкератоза бурого, буро-черного или грязно-серого цвета. На фоне гиперкератоза первоначально появляются пузыри с серозным содержимым, в последующем присоединяется вторичная инфекция. Одновременно отмечаются повышение температуры тела и увеличение регионарных лимфатических узлов. При отторжении роговых наслоений остаются эрозированные очаги с заметными сосочковыми разрастаниями. Характерен неприятный запах из-за частого присоединения вторичной инфекции.

Заболевание характеризуется следующими признаками:

1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1-й и 2-й степеней родства.

2. Появление клинических симптомов с рождения: при рождении кожа ребенка выглядит мацерированной, вскоре после рождения кожа становится сухой, а в крупных естественных складках — огрубевшей и крупноскладчатой.

3. Сезонность обострений заболевания: появление пузырей и последующее присоединение инфекции обычно наблюдается осенью и весной.

Ихтиоз плода

Поражение захватывает весь кожный покров в виде сплошного, различной толщины рогового панциря беловато-желтого или серовато-коричневого цвета, который растрескивается, и на суставных поверхностях образуются глубокие бороздки. На голове больного наблюдается толстый слой роговых наслоений, имеющиеся волосы короткие, редкие или вовсе отсутствуют. Лицо деформировано и покрыто крупными роговыми пластинами. Рот широко раскрыт из-за сильной инфильтрации мягких тканей, в углах рта выявляются глубокие трещины. Губы утолщены, их слизистая оболочка вывернута, наблюдается резко выраженный эктропион и разреженность ресниц. Ушные раковины деформированы и плотно прижаты к черепу или завернуты вперед. В ноздрах и слуховых проходах выявляются роговые наслоения в виде пробок.

Заболевание характеризуется появлением клинических симптомов с рождения: при рождении кожа ребенка напоминает грубый сухой роговой панцирь серовато-беловатого или сиреневатого цвета, который в первые часы после рождения начинает темнеть. Новорожденные в 80% случаев рождаются недоношенными.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений заболевания. Для верификации диагноза применяются следующие *лабораторные исследования*:

1. Гистологическое исследование биоптатов кожи:

Простой ихтиоз характеризуется умеренным гиперкератозом с образованием кератотических пробок в устьях волосяных фолликулов, истончением или отсутствием зернистого слоя. В дерме обнаруживаются скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, атрофичные сальные железы; количество волосяных фолликулов и потовых желез не изменено.

X-сцепленный ихтиоз характеризуется выраженным гиперкератозом, умеренным акантозом, периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами в дерме; зернистый слой не изменен или слегка утолщен (до 3—4 рядов клеток).

Пластинчатый ихтиоз характеризуется гиперкератозом, очаговым паракератозом, акантозом, утолщением зернистого слоя местами до 5 рядов. В шиповатом слое наблюдается очаговый спонгиоз. Воспалительные изменения в дерме умеренно выражены. Сально-волосяные фолликулы атрофичные, их количество уменьшено, потовые железы не изменены.

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия характеризуется эпидермолитическим гиперкератозом, который включает в себя выраженный гиперкератоз, а также вакуольную и зернистую дистрофию клеток зернистого слоя и клеток верхних рядов шиповатого слоя. Резко базофильные гранулы кератогиалина выглядят слипшимися, с грубыми очертаниями.

Явные пузыри могут не определяться, однако обычно имеются шелевидные дефекты вследствие нарушения связей между сильно вакуолизированными клетками в верхних слоях эпидермиса.

Ихтиоз плода характеризуется пролиферационным гиперкератозом (иногда с паракератозом), гранулезом, умеренным акантозом, гипертрофией сосочков дермы, увеличением сальных и потовых желез, периваскулярными инфильтратами.

2. Пренатальная диагностика X-сцепленного ихтиоза — обнаружение дефицита стероидной сульфатазы в культуре клеток амниотической жидкости или в ткани хориона с помощью блотгибридизации ДНК периферических лимфоцитов по Саузерну.

3. Определение уровня сульфата холестерина в плазме крови пациента методом количественной спектрометрии выявляет повышение его уровня при X-сцепленном ихтиозе.

4. Электронно-микроскопическое исследование кожи (назначается при необходимости дифференциальной диагностики) позволяет выявить следующие признаки заболеваний:

Вульгарный ихтиоз характеризуется резким снижением количества гранул кератогиалина, их мелкими размерами, локализацией у края пучков тонофиламентов; снижением количества пластинчатых гранул; единичными зернистыми эпителиоцитами.

X-сцепленный ихтиоз характеризуется снижением содержания пластинчатых гранул. В зернистом слое количество кератогиалиновых гранул не изменено, они обычной величины.

Пластинчатый ихтиоз характеризуется метаболической активностью эпителиоцитов, о чем свидетельствует увеличение числа митохондрий и рибосом в их цитоплазме. В клетках рогового слоя выявляют многочисленные липидные включения, в межклеточных промежутках — многочисленные пластинчатые гранулы.

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия характеризуется агрегацией тонофиламентов по периферии клеток, нарушением связи тонофиламентов с десмосомами; в клетках зернистого слоя кроме скрученных тонофиламентов в большом количестве определяются гранулы кератогиалина.

Ихтиоз плода характеризуется многочисленными липидными включениями в клетках рогового слоя.

Больным ихтиозом показано медико-генетическое консультирование.

При наличии сопутствующей патологии рекомендованы консультации окулиста, гастроэнтеролога.

Клинический осмотр больных проводится 1 раз в месяц. Необходимо регулярное проведение биохимического анализа крови (включая липидный профиль), а при длительном лечении ретиноидами — рентгенография длинных трубчатых костей (для исключения диффузного гиперостоза).

Дифференциальная диагностика

Приобретенный ихтиоз, в отличие от наследственного ихтиоза, появляется в зрелом возрасте, чаще внезапно, встречается в 20—50% случаев при злокачественных новообразованиях (наиболее часто при лимфогранулематозе, лимфоме, миеломе, карциномах легких, яичников и шейки матки). Кожные проявления могут быть первой манифестацией опухолевого процесса или развиваться по мере прогрессирования заболевания. Похожее на вульгарный ихтиоз шелушение кожи развивается также при нарушениях пищеварительного тракта (синдроме мальабсорбции), при аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке, дерматомиозите), эндокринных расстройствах (сахарный диабет), заболеваниях крови, болезнях почек, редко при приеме некоторых лекарственных препаратов — циметидина, никотиновой кислоты, антипсихотических препаратов.

Гистологическая картина при приобретенном ихтиозе не отличается от таковой при наследственных формах ихтиоза. Постановке диагноза помогают тщательный сбор анамнеза, осмотр родственников пациента, выявление у больного сопутствующей патологии.

Лишай волосистой (keratosis pilaris). Процесс в основном локализован на разгибательных поверхностях конечностей, представлен симметричными фолликулярными роговыми папулами красно-коричневого, серовато-белого цвета на фоне неизменной кожи. Кожа ладоней и подошв не поражена. С возрастом наблюдается улучшение состояния кожи. Гистологически — выраженный фолликулярный гиперкератоз, зернистый слой сохранен.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- улучшение состояния кожи;
- повышение качества жизни пациента.

Общие замечания по терапии

Учитывая вариабельность клинических проявлений вульгарного ихтиоза, лечение назначается в соответствии со степенью выраженности клинических симптомов.

При легких формах заболевания возможно применение только наружной терапии и бальнеологических процедур.

При сочетании вульгарного ихтиоза и атопического дерматита не рекомендуется применение гликолевой кислоты, а также ванн с морской солью.

Показания к госпитализации

- ихтиоз плода;
- неэффективность амбулаторного лечения;
- вторичное инфицирование очагов поражения кожи.

Схемы терапии

Простой ихтиоз

Системная терапия

При выраженном шелушении и сухости кожи назначается *ретинол* (D) 3500—6000 МЕ на кг массы тела в сутки перорально в течение 7—8 недель, в дальнейшем дозу уменьшают в 2 раза. Можно проводить повторные курсы терапии через 1—4 месяца [1—5].

Наружная терапия

1. *Кератолитические средства*: средства с содержанием 2—5—10% мочевины (D), салициловой 2—5% (D), молочной 8% (D) и гликолевой кислот (D) 2 раза в сутки как во время терапии, так и в перерывах между курсами лечения [1, 4, 5].

2. *Смягчающие и увлажняющие средства*: крем с эргокальциферолом (D), мазь с ретинолом 0,5% (D), кремы по типу «масло в воде» (D) 2—3 раза в сутки в перерывах между курсами лечения [5, 6]. Для мытья не следует пользоваться щелочным мылом.

Бальнеологическое лечение

1. Солевые ванны 35—38 °С в концентрации 10 г/л хлорида натрия, длительность процедуры 10—15 минут, с последующим втиранием в кожу 10% солевого крема на ланолине и рыбьем жире (D) [5].

2. Ванны с морской солью, крахмалом (1—2 стакана крахмала на ванну), отрубями, содой, отваром ромашки, 38 °С, продолжительность 15—20 минут (D) [5].

3. При санаторно-курортном лечении рекомендуются: сульфидные ванны — по умеренно интенсивному режиму (0,1—0,4 г/л), 36—37 °С, длительность процедуры 8—12 мин (на курс 12—14 ванн); кислородные ванны под давлением 2,6кПа, 36 °С, продолжительность 10—15—20 минут (D) [5].

4. Общее ультрафиолетовое облучение (D) [1, 4, 5].

Ихтиоз, связанный с X-хромосомой

Системная терапия

■ *ретинол* (D) 6000—8000 МЕ на кг массы тела в сутки перорально в течение 8 недель, поддерживающая доза должна являться по возможности низкой [1, 4—6]. Можно проводить повторные курсы терапии ретинола пальмитатом через 3—4 месяца;

■ *ацитретин* (D) 0,3—0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально с общей продолжительностью терапии не менее 6—8 недель с постепенным снижением дозы вплоть до минимальной эффективной [1—7].

Наружная терапия и бальнеологическое лечение аналогичны таковым при простом ихтиозе.

Пластинчатый ихтиоз

Ацитретин (D) 0,3—0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально с последующим поддерживающим лечением с уменьшением дозы препарата в 2—3 раза. Длительность курса лечения — от 2—3 месяцев до года [1—8]. При отмене лечения рецидив возникает в среднем через 6 недель. Сочетание синтетических ретиноидов с фототерапией повышает эффективность лечения [2, 5].

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия

Ацитретин (D) 0,3—0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально [1, 6]. Ароматические ретиноиды могут увеличивать хрупкость кожи, вследствие чего возможно увеличение буллезного компонента. Для ускорения заживления эрозий рекомендуется использовать местнодействующие средства, стимулирующие регенерацию.

Ихтиоз новорожденных

Новорожденные нуждаются в интенсивной терапии в условиях инкубатора.

Необходима парентеральная коррекция водно-электролитного баланса, применение антибактериальных препаратов системного действия.

Тяжелые формы врожденного ихтиоза требуют назначения системной терапии (В, С). Для достижения эффекта необходимо начинать лечение в первые дни жизни ребенка. В комплекс терапевтических мероприятий входит назначение системных глюкокортикостероидных препаратов из расчета по преднизолону 2—5 мг на кг веса в сутки в течение 1—1,5 месяца с постепенным снижением дозы до полной отмены [1, 9].

Уход за кожей заключается в увлажнении, заживлении трещин и профилактике инфицирования. Применение кератолитиков и механическое удаление роговых наслоений не рекомендуют.

Требования к результатам лечения

- уменьшение выраженности шелушения и гиперкератоза;
- заживление эрозий и трещин;
- устранение вторичного инфицирования очагов поражения кожи.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Индивидуальный подбор смягчающих и увлажняющих кожу средств.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

Следует ограничить контакт с аллергизирующими веществами бытовой химии — чистящими, моющими и косметическими средствами, контакт с шерстью животных и синтетическими материалами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая дерматовенерология: В 2 т. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. II. 928 с.
2. Мордовцев В. Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. М.: Наука, 2004. 174 с.
3. Кубанова А. А., Акимов В. Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 304 с.
4. Суворова К. Н., Куклин В. Т., Руковишникова В. М. Детская дерматовенерология. Казань, 1996. 441 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей под редакцией А. А. Кубановой, В. И. Кисиной. М.: Литера, 2005. 882 с.
6. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.
7. Khandpur S., Bhat R., Ramam M. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome treated with acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19 (6): 759—762.
8. Digiovanna J.J., Mauro T., Milstone L.M. et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther* 2013; 26 (1): 26—38.
9. Singh S., Bhura M., Maheshwari A. et al. Pandey SS. Successful treatment of harlequin ichthyosis with acitretin. *Int J Dermatol* 2001; 40 (7): 472—473.

КЕЛОИДНЫЕ И ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЕ РУБЦЫ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Келоидные и гипертрофические рубцы»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Карамова Арфеня Эдуардовна — заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Сайтбурханов Рифат Рафаилевич — врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Формирование рубцовой ткани представляет собой физиологический ответ на повреждение кожных покровов и слизистых оболочек. Однако изменение метаболизма внеклеточного матрикса (дисбаланс между его разрушением и синтезом) может привести к чрезмерному рубцеванию и образованию келоидных и гипертрофических рубцов [1].

Заживление ран и, следовательно, образование рубцовой ткани включает в себя три отдельных этапа: воспаление (в первые 48–72 ч после повреждения ткани), пролиферация (до 6 недель) и ремоделирование или созревание (в течение 1 года и более) [1]. Длительная или чрезмерно выраженная воспалительная фаза может способствовать усиленному рубцеванию. Согласно результатам современных исследований у людей с генетической предрасположенностью, первой группой крови IV–V–VI фототипом кожи образование рубцов может развиваться под действием различных факторов: гипериммуноглобулинемии IgE, изменения гормонального статуса (в период полового созревания, беременности и т. д.) [1, 2].

Ключевую роль в формировании келоидного рубца играют аномальные фибробласты и трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ [3, 4]. Кроме того, в тканях келоидных рубцов определяется увеличение числа тучных клеток, ассоциированных с повышенным уровнем таких промоторов фиброза, как индуцируемый гипоксией фактор-1 α , сосудистый эндотелиальный фактор роста и ингибитор активатора плазминогена-1 [5, 6, 7, 8].

В развитии гипертрофических рубцов основную роль играет нарушение метаболизма внеклеточного матрикса вновь синтезированной соединительной ткани: гиперпродукция и нарушение процессов ремоделирования межклеточного матрикса с повышенной экспрессией коллагена I и III типов. Кроме того, нарушение системы гемостаза способствует избыточной неоваскуляризации и увеличивает время реэпителизации [9, 10].

Официальные показатели заболеваемости и распространенности келоидных и гипертрофических рубцов отсутствуют. По данным современных исследований, образование рубцов наблюдается у 1,5—4,5% лиц в общей популяции. Келоидные рубцы выявляются в равной степени у мужчин и женщин, чаще — у лиц молодого возраста. Существует наследственная предрасположенность к развитию келоидных рубцов: генетические исследования указывают на аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью [2].

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L91.0*

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают следующие клинические формы рубцов [11, 12, 13, 14]:

- нормотрофические рубцы;
- атрофические рубцы;
- гипертрофические рубцы:
 - линейные гипертрофические рубцы;
 - широко распространяющиеся гипертрофические рубцы;
- келоидные рубцы:
 - малые келоидные рубцы;
 - крупные келоидные рубцы.

Также выделяют стабильные (зрелые) и нестабильные (незрелые) рубцы.

Келоидные рубцы представляют собой четко очерченные плотные узлы или бляшки от розового до лилового цвета с гладкой поверхностью и неравномерными нечеткими границами. В отличие от гипертрофических рубцов, они часто сопровождаются болезненностью и гиперестезиями. Покрывающий рубцы тонкий эпидермис нередко изъязвляется, часто наблюдается гиперпигментация.

Келоидные рубцы образуются не ранее чем через 3 месяца после повреждения ткани, а затем могут увеличиваться в размерах в течение неопределенно длительного времени. По мере роста по типу псевдоопухоли с деформацией очага они выходят за границы первоначальной раны, спонтанно не регрессируют и имеют тенденцию к рецидивам после экцизии.

Образование келоидных рубцов, в том числе спонтанное, наблюдается в определенных анатомических областях (мочки ушей, грудь, плечи, верхняя часть спины, задняя поверхность шеи, щеки, колени).

Гипертрофические рубцы представляют собой узлы куполообразной формы различных размеров (от мелких до очень крупных) с гладкой или бугристой поверхностью. Свежие рубцы имеют красноватую окраску, в дальнейшем она становится розоватой, белесоватой. По краям рубца возможна гиперпигментация. Образование рубцов происходит в течение первого месяца после повреждения ткани, увеличение в размерах — в течение последующих 6 месяцев; часто в течение 1 года рубцы регрессируют. Гипертрофические рубцы ограничены границами первоначальной раны и, как правило, сохраняют свою форму. Очаги поражения обычно локализуются на разгибательных поверхностях суставов или в областях, подверженных механическим нагрузкам.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз заболевания устанавливается на основании клинической картины, результатах дерматоскопического и гистологического исследований (при необходимости).

При проведении комбинированной терапии рекомендуются консультации терапевта, пластического хирурга, травматолога, радиолога.

Дифференциальная диагностика [15, 16]

Келоидный рубец	Гипертрофический рубец
Инфильтрирующий рост за пределы исходного повреждения	Рост в пределах исходного повреждения
Спонтанные или посттравматические	Только посттравматические
Преобладающие анатомические области (мочки ушей, грудь, плечи, верхняя часть спины, задняя поверхность шеи, щеки, колени)	Нет преобладающих анатомических областей (но обычно локализуются на разгибательных поверхностях суставов или в областях, подверженных механическим нагрузкам)
Появляются через 3 месяца или позже после повреждения ткани, могут увеличиваться в размерах в течение неопределенно длительного времени	Появляются в течение первого месяца после повреждения ткани, могут увеличиваться в размерах в течение 6 месяцев, часто регрессируют в течение 1 года
Не связаны с контрактурами	Ассоциированы с контрактурами
Зуд и выраженная болезненность	Субъективные ощущения наблюдаются редко
IV фототип кожи и выше	Нет связи с фототипом кожи
Генетическая предрасположенность (аутосомно-доминантное наследование, локализация в хромосомах 2q23 и 7p11)	Нет генетической предрасположенности
Толстые коллагеновые волокна	Тонкие коллагеновые волокна

Келоидный рубец	Гипертрофический рубец
Отсутствие миофибробластов и α -SMA	Наличие миофибробластов и α -SMA
Коллаген I типа > коллаген III типа	Коллаген I типа < коллаген III типа
Гиперэкспрессия ЦОГ-2	Гиперэкспрессия ЦОГ-1

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- стабилизация патологического процесса;
- достижение и поддержание ремиссии;
- повышение качества жизни больных:
 - купирование субъективной симптоматики;
 - коррекция функциональной недостаточности;
 - достижение желаемого косметического результата.

Общие замечания по терапии

Гипертрофические и келоидные рубцы являются доброкачественными поражениями кожи. Необходимость проведения терапии определяется выраженностью субъективных симптомов (например, зуда/боли), функциональной недостаточностью (например, контрактуры/механического раздражения из-за высоты образований), а также эстетическими показателями, которые могут значительно влиять на качество жизни и приводить к стигматизации [17, 18].

Ни один из доступных в настоящее время методов терапии рубцов в виде монотерапии не позволяет во всех случаях добиться редукции рубцов или улучшения функционального состояния и/или косметической ситуации. Практически во всех клинических ситуациях требуется сочетание различных методов лечения.

Медикаментозная терапия

Внутриочаговое введение глюкокортикостероидных препаратов [22—24]

- триамцинолона ацетонид (В) 1 мг на 1 см² (не более 30 мг в сутки у взрослых лиц и 10 мг — у детей) внутриочагово (иглой 30-го калибра длиной 0,5 дюйма). Инъекции проводятся 1 раз в 3—4 недели. Общее количество инъекций индивидуально и зависит от выраженности терапевтического ответа и возможных побочных эффектов (В).
Внутриочаговое введение триамцинолона ацетонида после хирургического иссечения рубца предотвращает рецидив (В)
или
- бетаметазона дипропионат (2 мг) + бетаметазона динатрия фосфат (5 мг) (D): 0,2 мл на 1 см² внутриочагово. Очаг равномерно обкалывают, используя туберкулиновый шприц и иглу 25-го калибра. Общее количество введенного в течение 1 недели препарата не должно превышать 1 мл.

Немедикаментозная терапия

Крихирургия [25—30]

Крихирургия жидким азотом приводит к полной или частичной редукции 60—75% келоидных рубцов после по меньшей мере трех сессий (В). Основными побочными эффектами крихирургии являются гипопигментация, образование пузырей и замедленное заживление (А).

Сочетание крихирургии жидким азотом и инъекций глюкокортикостероидных препаратов имеет синергетический эффект за счет более равномерного распределения препарата в результате межклеточного отека ткани рубца после низкотемпературного воздействия (В).

Обработка рубца может проводиться методом открытого криораспыления либо контактным методом с использованием криозонда. Длительность экспозиции не менее 30 секунд; частота применения — 1 раз в 3—4 недели, количество процедур — индивидуально, но не менее 3.

Лазерное воздействие [31—36]

1. Лазер на основе диоксида углерода

Обработка рубца CO₂-лазером может проводиться в тотальном или фракционном режиме. После тотальной абляции келоидного рубца CO₂-лазером в качестве монотерапии рецидив наблюдается в 90% случаев (В), поэтому данный вид лечения не может быть рекомендован в виде монотерапии. Использование фракционных режимов лазерного воздействия позволяет снизить количество рецидивов.

2. Пульсирующий лазер на красителях

Пульсирующий лазер на красителях (PDL) генерирует излучение с длиной волны 585 нм, что соответствует пику поглощения гемоглобина эритроцитов в кровеносных сосудах. Кроме прямого сосудистого воздействия PDL уменьшает индукцию трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) и гиперэкспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР) в тканях келоида (С).

В большинстве случаев использование PDL оказывает положительное воздействие на ткань рубца в виде размягчения, уменьшения интенсивности эритемы и высоты стояния.

Хирургическое иссечение [36—39]

Хирургическая коррекция рубцовых изменений сопровождается рецидивом в 50—100% случаев, за исключением келоидов мочек ушных раковин, которые рецидивируют значительно реже (В). Такая ситуация связана с особенностями операционной техники, выбором метода закрытия операционного дефекта, различными вариантами пластики местными тканями.

Лучевая терапия [40—49]

Лучевая терапия применяется в качестве монотерапии или дополнения к хирургическому иссечению. Хирургическая коррекция в течение 24 часов после лучевой терапии считается наиболее эффективным подходом для ле-

чения келоидных рубцов, позволяющим значительно снизить число рецидивов (В). Рекомендуется применение относительно высоких доз лучевой терапии в течение короткого времени экспозиции (В) [5].

К побочным реакциям ионизирующего излучения относят стойкую эритему, шелушение кожи, телеангиэктазии, гипопигментацию (В) и риск канцерогенеза (существует несколько научных сообщений о злокачественной трансформации, последовавшей после лучевой терапии рубцов).

Требования к результатам лечения

В зависимости от метода терапии положительная клиническая динамика (уменьшение объема рубца на 30—50%, снижение выраженности субъективных симптомов) может быть достигнута после 3—6 процедур или после 3—6 месяцев лечения.

При отсутствии удовлетворительных результатов лечения после 3—6 процедур/3—6 месяцев необходима модификация терапии (комбинация с другими методами/смена метода/увеличение дозы).

ПРОФИЛАКТИКА [11, 19, 20, 21]

Лицам, имеющим в анамнезе случаи образования гипертрофических или келоидных рубцов, или тем, кому предстоит операция в зоне повышенного риска их развития, рекомендуется:

1. Для ран с высоким риском развития рубцов предпочтительно использовать продукты на основе силикона. Силиконовый гель или пластины следует наносить после того, как разрез или рана эпителизируется, и продолжать в течение по крайней мере 1 месяца. Для силиконового геля рекомендовано как минимум 12-часовое ежедневное использование или, если возможно, непрерывное 24-часовое использование с гигиенической обработкой дважды в день. Использование силиконового геля может быть предпочтительным при обширной площади поражения, а также при расположении рубцов в области лица для лиц, проживающих в жарком и влажном климате.

2. Для пациентов со средней степенью риска развития рубцов возможно использование силиконового геля или пластин (предпочтительно) гипоаллергенной микропористой ленты.

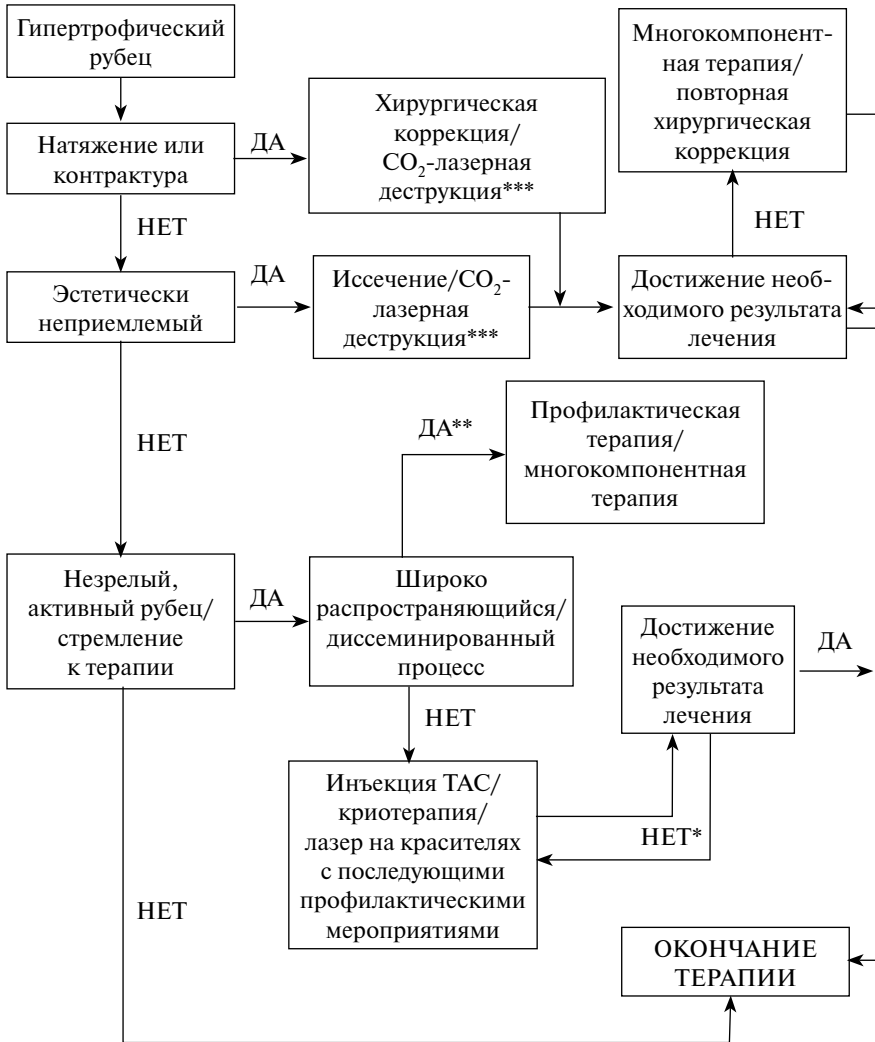
3. Пациентам с низким риском развития рубцов следует рекомендовать соблюдать стандартные гигиенические процедуры. Если пациент выражает озабоченность в связи с возможностью формирования рубца, он может применять силиконовый гель.

Дополнительными общими профилактическими мерами являются исключение воздействия солнечных лучей и использование солнцезащитных кремов с максимальным коэффициентом защиты от солнца (SPF > 50) до созревания рубца.

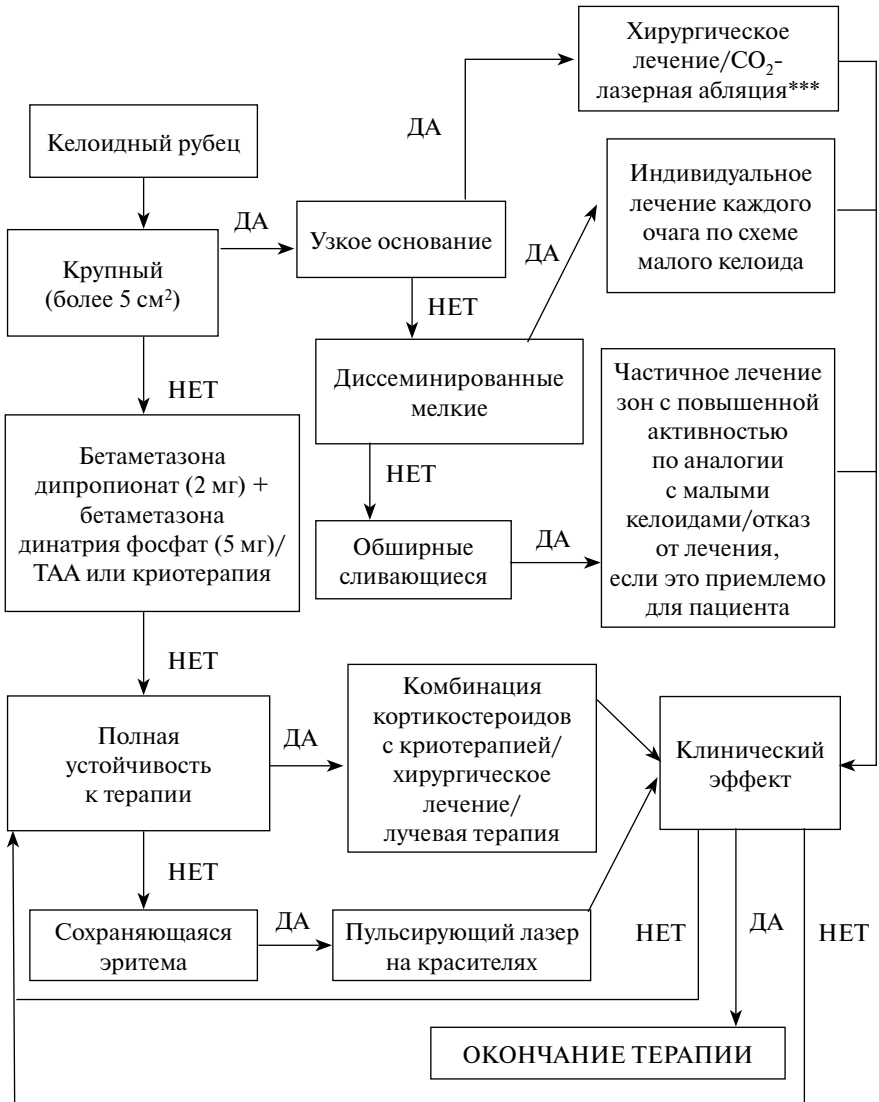
Как правило, тактика ведения пациентов с рубцами может быть пересмотрена через 4—8 недель после эпителизации с целью определения необходимости дополнительных вмешательств по коррекции рубцов.

АЛГОРИТМЫ ТЕРАПИИ

Гипертрофические рубцы



Келоидные рубцы



* Коррекция терапии.

** Часто сочетанное поражение (келоидные и гипертрофические рубцы).

*** Необходима последующая профилактическая терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gauglitz G. G., Korting H. C., Pavicic T., Rucicka T., Jeschke M. G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17 (1–2): 113–25.
2. Love P. B., Kundu R. V. Keloids: an update on medical and surgical treatments. *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (4): 403–9.
3. Marneros A. G., Krieg T. Keloids: clinical diagnosis, pathogenesis and treatment options. *J Detsch Dermatol Ges* 2004; 2 (11): 905–13.
4. Hahn J. M., Glaser K., McFraland K. L., Aronow B. J., Boyce S. T., Supp D. M. Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology. *Wound Repair Regen* 2013; 21 (4): 530–44.
5. Faler B. J., Macsata R. A., Plummer D., Mishra L., Sidawy A. N. Transforming growth factor-beta and wound healing. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006; 18: 55–62.
6. Bettinger D. A., Yager D. R., Diegelmann R. F., Cohen I. K. The effect of TGF-beta on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 827–33.
7. Fujiwara M., Muragaki Y., Ooshima A. Upregulation of transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 161–9.
8. Desmouliere A., Geinoz A., Gabbiani F., Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122: 103–11.
9. van der Veen W. M., Bloemen M. C., Ulrich M. M., Molema G., van Zuijlen P. P., Middelkoop E. et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009; 35 (1): 15–29.
10. Armour A., Scott P. G., Tredget E. E. Cellular and molecular pathology of HTS: basis for treatment. *Wound Repair Regen* 2007; 15 (Suppl. 1): S6–17.
11. Mustoe T. A., Cooter R. D., Gold M. H., Hobbs F. D. et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 560–71.
12. Fearmonti R., Bond J., Erdmann D., Levinson H. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty* 2010; 10: e43.
13. Perry D. M., McGrouther D. A., Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 912–23.
14. Sebastian G., Hackert I., Stein A., Aschoff R. Möglichkeiten zur Objektivierung der Effizienz der Kryotherapie bei Keloiden. In: Koller J., Hutner H.

- Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie. Berlin, Wien: Blackwell, 2000: 192—7.
15. Arno A.I. et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: A useful guide. *Burns*, 2014.
 16. Gauglitz G.G. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 103—14.
 17. Balci D.D., Inandi T., Dogramaci C.A., Celik E. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 688—92.
 18. Bock O., Schmid-Ott G., Malewski P., Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res* 2006; 297: 433—8.
 19. Published by. In: Middelkoop E., Monstrey S., Teot L., Vranckx J.J., editors. *Scar Management Practical Guidelines*. Maca-Cloetens; 2011. P. 1—109.
 20. Haedersdal M., Bech-Thomsen N., Poulsen T., Wulf H.C. Ultraviolet exposure influences laser-induced wounds, scars, and hyperpigmentation: a murine study. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1315—22.
 21. Due E., Rossen K., Sorensen L. T., Kliem A., Karlsmark T., Haedersdal M. Effect of UV irradiation on cutaneous cicatrices: a randomized, controlled trial with clinical, skin reflectance, histological, immunohistochemical and biochemical evaluations. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 27—32.
 22. Muneuchi G., Suzuki S., Onodera M., Ito O., Hata Y., Igawa H.H. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid scars in Asian patients. *Scand J. Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006; 40: 111—6 (LEVEL B).
 23. Ardehali B., Nouraei S.A., van Dam H., Dex E., Wood S., Nduka C. Objective assessment of keloid scars with three-dimensional imaging: Quantifying response to intralesional steroid therapy. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 556—61 (LEVEL A).
 24. Chowdri N.A., Masarat M., Mattoo A., Darzi M.A. Keloids and hypertrophic scars: Results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. *Aust N. Z. J. Surg* 1999; 69: 655—9 (LEVEL B).
 25. Zouboulis C. C., Blume U., Büttner P., Orfanos C. E. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars. A prospective consecutive trial of case series. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1146—51 (LEVEL B).
 26. Ernst K., Hundeiker M. Results of cryosurgery in 394 patients with hypertrophic scars and keloids. *Hautarzt* 1995; 46: 462—6 (LEVEL B).
 27. Rusciani L., Rossi G., Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 529—34 (LEVEL B).
 28. Zouboulis C. C., Orfanos C. E. Cryosurgical treatment of hypertrophic scars and keloids. *Hautarzt* 1990; 41: 683—8 (LEVEL B).

29. Sharma S., Bhanot A., Kaur A., Dewan S. P. Role of liquid nitrogen alone compared with combination of liquid nitrogen and intralesional triamcinolone acetonide in treatment of small keloids. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 258—61 (LEVEL B).
30. Har-Shai Y., Dujovny E., Rohde E., Zouboulis C. C. Effect of skin surface temperature on skin pigmentation during contact and intralesional cryosurgery of keloids. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 191—8 (LEVEL B).
31. Norris J. E. The effect of carbon dioxide laser surgery on the recurrence of keloids. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 44—9 (LEVEL B).
32. Apfelberg D. B., Maser M. R., White D. N., Lash H. Failure of carbon dioxide laser excision of keloids. *Lasers Surg Med* 1989; 9: 382—8 (LEVEL B).
33. Kuo Y. R., Wu W. S., Jeng S. F., Wang F. S., Huang H. C., Lin C. Z. et al. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with upregulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 38—42 (LEVEL C).
34. Kuo Y. R., Wu W. S., Jeng S. F., Nicolini J., Zubillaga M. Activation of ERK and p38 kinase mediated keloid fibroblast apoptosis after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 31—7 (LEVEL C).
35. Kuo Y. R., Jeng S. F., Wang F. S., Chen T. H., Huang H. C., Chang P. R. et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 104—8 (LEVEL C).
36. Gold, Michael H. et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2—algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatologic Surgery* 40.8 2014: 825—831.
37. Kim D. Y., Kim E. S., Eo S. R., Kim K. S., Lee S. Y., Cho B. H. A surgical approach for earlobe keloid: Keloid fillet flap. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7: 172—5 (LEVEL B).
38. Lee Y., Minn K. W., Baek R. M., Hong J. J. A new surgical treatment of keloid: Keloid core excision. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 135—40 (LEVEL C).
39. Field L. M. Subtotal keloid excision—a preferable preventative regarding recurrence. *Dermatol Surg* 2001; 27: 323—4 (LEVEL C).
40. Ragoowansi R., Cornes P. G., Moss A. L., Glee J. P. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1853—9 (LEVEL B).
41. Subedi N., Roberts F. Radiotherapy treatment of keloid scars and other benign conditions: Is there a need for a database of patients treated? *Br J Dermatol* 2009; 161: 194—5 (LEVEL B).
42. Ogawa R., Miyashita T., Hyakusoku H., Akaishi S., Kuribayashi S., Tateno A. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: Statisti-

- cal analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 688—91 (LEVEL B).
43. Veen R. E., Kal H. B. Postoperative high-dose-rate brachytherapy in the prevention of keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1205—8 (LEVEL B).
 44. Kal H. B., Veen R. E. Biologically effective doses of postoperative radiotherapy in the prevention of keloids. Dose-effect relationship. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 717—23 (LEVEL B).
 45. Viani G. A., Stefano E. J., Afonso S. L., De Fendi L. I. Postoperative strontium-90 brachytherapy in the prevention of keloids: Results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1510—6 (LEVEL C).
 46. Botwood N., Lewinski C., Lowdell C. The risks of treating keloids with radiotherapy. *Br J Radiol* 1999; 72: 1222—4 (LEVEL B).
 47. Bilbey J. H., Muller N. L., Miller R. R., Nelems B. Localised fibrous mesothelioma of pleura following external ionizing radiation therapy. *Chest* 1988; 94: 1291—2 (LEVEL B).
 48. Speranza G., Sultanem K., Muanza T. Descriptive study of patients receiving excision and radiotherapy for keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1465—9 (LEVEL B).
 49. Bischof M., Krempien R., Debus J., Treiber M. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: Objective findings and patient satisfaction in self-assessment. *Int J Dermatol* 2007; 46: 971—5 (LEVEL B).

КОЛЬЦЕВИДНАЯ ГРАНУЛЕМА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Зиганшин Олег Раисович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», профессор, доктор медицинских наук, г. Челябинск.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им С. М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Ковалев Юрий Николаевич — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Челябинск.

Лысенко Ольга Васильевна — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Челябинск.

Кудревич Юлия Валерьевна — доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Челябинск.

Летяева Ольга Ивановна — ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Челябинск.

Вандышева Мария Александровна — ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кольцевидная гранулема — доброкачественное заболевание кожи, клинически проявляющееся кольцевидно расположенными папулами, а патоморфологически — гранулематозным воспалением.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L92.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Причина заболевания неизвестна. Предполагается полиэтиологичность дерматоза, при этом определенная роль отводится хронической инфекции (туберкулез, ревматизм, хронические инфекции респираторной системы), саркоидозу, эндокринным нарушениям, сахарному диабету (чаще при генерализованной форме заболевания), длительному приему лекарственных средств (витамин D). Иногда обнаруживают связь с аутоиммунным тиреоидитом. Провоцирующую роль в возникновении кольцевидной гранулемы может играть травма. Описана ассоциация кольцевидной гранулемы с проведением туберкулиновой кожной пробы и вакцинацией БЦЖ. Вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, вирус Эпштейна — Барр, вирус простого герпеса и вирус ветряной оспы) также могут способствовать развитию заболевания. Кольцевидная гранулема, ассоциированная с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации печени), чаще бывает генерализованной. В настоящее время рассматриваются следующие механизмы развития дерматоза:

- микроангиопатии, приводящие к дегенерации соединительной ткани;
- первичный дегенеративный процесс в соединительной ткани с ответной гранулематозной реакцией;
- лимфоцитарно-опосредованная иммунная реакция, активизирующая макрофаги.

Заболеваемость кольцевидной гранулемой оценивается в 0,1—0,4% от общего количества пациентов с дерматологической патологией.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учетом клинической картины заболевания выделяют следующие формы заболевания:

- локализованная кольцевидная гранулема;
- глубокая (подкожная) кольцевидная гранулема;
- диссеминированная кольцевидная гранулема;
- перфорирующая кольцевидная гранулема.

Локализованная кольцевидная гранулема является самой распространенной формой заболевания и наблюдается преимущественно у детей (90% случаев заболевания) и лиц молодого возраста. Локализованная кольцевидная гранулема характеризуется появлением мелких (0,1—0,5 см в диаметре) плотных гладких полушаровидных слегка уплощенных блестящих дермальных узелков розоватого цвета или цвета нормальной кожи, расположенных в типичных случаях кольцевидно или группами в виде полукольца на тыльной

поверхности кистей, стоп, голеней, предплечий (60% — на кистях и руках, 20% — на стопах и голени). Реже встречается поражение периорбитальной области и волосистой части головы. Диаметр очагов постепенно увеличивается, составляя 1—5 см и более. В центральной части очага кожа нормальная или слегка синюшная. Периферический край очага составляют соприкасающиеся узелки. Субъективные ощущения отсутствуют. Очаги могут частично разрешаться или рецидивировать на том же месте. Эпидермис не поражается. При папулезной форме узелки располагаются изолированно друг от друга.

Глубокая кольцевидная гранулема характеризуется подкожным расположением узелков. Наблюдается практически исключительно у детей в возрасте до шести лет и проявляется в виде единичных или множественных глубоких дермальных или подкожных узелков на голени, предплечьях, локтях, тыльной стороне кистей, на пальцах и волосистой части головы. Может поражаться также периорбитальная область, обычно верхнее веко. Узелки на конечностях обычно подвижные, хотя могут быть связаны с фасциями, на волосистой части головы — всегда плотно соединены с надкостницей. После проведенного хирургического лечения могут наблюдаться рецидивы.

Диссеминированная кольцевидная гранулема характеризуется множественными очагами высыпаний на различных участках тела. Эта форма встречается примерно у 15% больных кольцевидной гранулемой, редко у детей. Большинство больных находятся в возрасте старше 50 лет. По всему телу наблюдаются группы папул, узелков и пятен цвета кожи или фиолетового оттенка, но чаще всего поражаются дистальные участки конечностей и туловище. В этих случаях высыпания множественные, рассеянные или сливающиеся, что может придавать очагам сетчатый характер, но без значительной склонности к кольцевидному расположению. Отмечается полиморфизм высыпаний. Типичным признаком является симметричность. Эта форма заболевания имеет хроническое рецидивирующее течение, редко разрешается спонтанно и более резистентна к терапии, чем локализованная форма.

Перфорирующая кольцевидная гранулема составляет около 5% от всех случаев заболевания. Обычно наблюдается на тыльной стороне кистей или пальцев, но может быть просто травматическим вариантом локализованной кольцевидной гранулемы. Как минимум 50% таких больных — дети или лица молодого возраста. Высыпания представлены папулами, сливающимися в крупные бляшки и имеющими пробку в центре, при надавливании на которую выделяется желатиноподобное содержимое; затем образуются корки и очаги с пупковидным вдавлением в центре. Позднее могут развиваться атрофические рубцы.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз кольцевидной гранулемы основывается на данных клинической картины, однако в ряде случаев (подозрение на диссеминированную и глубокую формы заболевания) необходимо патоморфологическое исследование биоптатов кожи.

При патоморфологическом исследовании в верхнем и среднем слоях дермы наблюдаются хронические инфильтраты и гранулематозное воспаление, очаги некробиоза соединительной ткани, окруженные частоколом гистиоцитов; гигантские многоядерные клетки. При перфорирующей форме наблюдаются очаги дегенерации коллагена под эпидермисом с проникновением некробиотических масс через эпидермис. В очагах, существующих продолжительное время, могут появляться многочисленные Т-лимфоциты и фибробласты. Воспалительный инфильтрат представлен в основном активированными Th1-лимфоцитами. Туберкулоидная реакция гигантских клеток нетипична. Иногда на открытых воздействию солнца очагах кольцевидной гранулемы наблюдается дегенерация эластических волокон. Отложения IgG и C3 вокруг кровеносных сосудов в дерме указывают на возможность развития иммунокомплексного васкулита.

По показаниям назначаются консультации других специалистов: терапевта (при назначении физиотерапевтического лечения обязательна), эндокринолога, инфекциониста, оториноларинголога, фтизиатра.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика кольцевидной гранулемы проводится с *липидным некробиозом*, который развивается преимущественно у лиц среднего возраста, нередко имеющих нарушения углеводного обмена. При липоидном некробиозе высыпания локализуются преимущественно на голенях.

Мелкоузелковый саркоидоз характеризуется высыпаниями синюшно-буроватого цвета с локализацией на лице. Заболевание чаще возникает у взрослых. Характерен феномен запыленности при диаскопии. Типичные очаги кольцевидной гранулемы отсутствуют.

Для высыпаний при *красном плоском лишае* характерны полигональность, блеск и фиолетовый оттенок. Субъективно больных беспокоит выраженный зуд.

Также заболевание дифференцируют со *стойкой возвышающейся эритемой*, высыпания при которой чаще локализуются вокруг крупных суставов. Узелки более многочисленны, большего размера, имеют островоспалительный характер, более плотную консистенцию, без выраженной тенденции к кольцевидной группировке. Сыпь отличается большей стойкостью.

Ревматоидные узелки чаще локализуются в области крупных суставов, большей величины, залегают более глубоко, болезненны при надавливании. Характерны наличие артрита, изменения острофазных показателей крови, наличие общей симптоматики (слабость, недомогание, лихорадка).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- отсутствие рецидивов.

Общие замечания по терапии

При планировании терапии следует учесть тенденцию кольцевидной гранулемы к спонтанному разрешению. Примерно в 75% случаев очаги спонтанно регрессируют в течение 2 лет. Хотя частота рецидивов достигает 40%, новые очаги также могут исчезать самопроизвольно.

При необходимости проводят коррекцию углеводного обмена, лечение сопутствующей патологии (очагов хронической инфекции, туберкулеза, сахарного диабета).

Препаратами выбора при локализованной кольцевидной гранулеме являются топические глюкокортикостероиды. В случае диссеминированного поражения кожи вместе с топической терапией назначаются системные препараты или фототерапия.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Наружная терапия

Глюкокортикостероидные препараты (D) [1]:

- гидрокортизона 17-бутират, крем, мазь 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель,
или
- алклометазона дипропионат, крем, мазь 0,05% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель,
или
- бетаметазона дипропионат, крем, мазь 0,025%, 0,05% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель,
или
- бетаметазона валерат, крем, мазь 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель,
или
- метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь, эмульсия 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель,
или

- мометазона фуруат, крем, мазь, лосьон 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель, или
- клобетазола пропионат, крем, мазь 0,05% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель.

Системная терапия

- токоферола ацетат (С): детям в возрасте от 3 до 10 лет — 50—100 мг в сутки перорально, детям в возрасте старше 10 лет — 100—200 мг в сутки перорально, взрослым — 200—400 мг в сутки перорально в течение 20—40 дней [3]
или
- витамин Е + ретинол (С) 1 драже 1—3 раза в день перорально в течение 1 месяца [4];
- аскорбиновая кислота + рутин (С): детям в возрасте до 5 лет — ½ таблетки 1—2 раза в сутки перорально, детям в возрасте от 5 до 10 лет — 1 таблетка 2 раза в сутки перорально, детям в возрасте старше 10 лет и взрослым — 1 таблетка 3 раза в день перорально в течение 20—40 дней [5].

Немедикаментозная терапия

Криотерапия (D) 1 раз в 7—10 дней, на каждый очаг по 3—5 процедур. При этом обрабатывают всю поверхность небольших очагов и активные края более крупных очагов (диаметром более 4 см). Возможны временные побочные эффекты (боль, образование пузыря и местный отек) и продолжительные осложнения (очаговая гипопигментация и периферическая гиперпигментация) [5].

Особые ситуации

Лечение беременных

Отсутствуют данные о лечении кольцевидной гранулемы у беременных. При возникновении подобных клинических ситуаций разрешены к использованию методы местной терапии:

- местное применение токоферола ацетата (витамин Е) (С) 2 раза в сутки, из них 1 раз под окклюзией, в течение 2 недель [7];
- криотерапия (D) 1 раз в 7—10 дней, на каждый очаг по 3—5 процедур [5].

Требования к результатам лечения

Разрешение высыпаний.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thornsberry L. A., English J. C. 3rd Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14 (4): 279—290.
2. Левончук Е. А. Кольцевидная гранулема у детей: клиника, диагностика, терапия. *Медицинские новости* 2008; 16: 62—63.
3. Poppe H., Poppe L. M., Goebeler M., Trautmann A. Treatment of disseminated granuloma annulare with oral vitamin E: 'primum nil nocere'. *Dermatology* 2013; 227 (1): 83—88.
4. Manish B., Shyam S. P., Manchanda K. Generalized papular granuloma annulare. *Indian Dermatol Online J* 2012; 3 (1): 74—76.
5. Козловская В. В., Абдель М. В. Кольцевидная гранулема: этиология, клиническая картина, патогенез, принципы терапии. *Медицинские новости* 2011; 4: 25—28.
6. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей: В 2 т. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. Т. 2. С. 166—168.
7. Кацамбаса А. Д., Лотти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 736.

КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Зиганшин Олег Раисович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», профессор, доктор медицинских наук, г. Челябинск.

Ковалев Юрий Николаевич — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Челябинск.

Лысенко Ольга Васильевна — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Челябинск.

Кудревич Юлия Валерьевна — доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Челябинск.

Летяева Ольга Ивановна — ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Челябинск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Контагиозный моллюск — доброкачественное вирусное заболевание кожи, которое характеризуется появлением на коже, реже — на слизистых оболочках, полушаровидных узелков величиной от булавочной головки до горошины с центральным пупковидным углублением.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
B08.1*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание вызывается ортопоксвирусом, который относится к семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxviridae*, роду *Molluscipoxvirus*. Существует 4 типа вируса контагиозного моллюска: MCV-1, MCV-2, MCV-3, MCV-4. Наиболее распространенным является тип MCV-1; тип MCV-2, как правило, выявляется у взрослых лиц и передается половым путем. Ортопоксвирус относится к ДНК-содержащим вирусам, не культивируется в тканях куриного эмбриона и не патогенен для лабораторных животных. Заболевание встречается повсеместно и поражает человека в любом возрасте.

Инфицирование происходит при непосредственном контакте с больным или вирусоносителем либо опосредованно — через предметы личного и домашнего обихода. Инкубационный период заболевания варьируется от 1 недели до нескольких месяцев, в среднем составляя от 2 до 7 недель.

Заболевание чаще выявляется у детей в возрасте от 1 года до 4 лет. У детей более старшего возраста инфицирование, как правило, происходит при посещении плавательного бассейна или занятиях контактными видами спорта. Чаще болеют дети, страдающие экземой или атопическим дерматитом, получающие лечение глюкокортикостероидными средствами.

У лиц молодого возраста инфицирование контагиозным моллюском часто происходит половым путем.

У лиц среднего и пожилого возраста провоцирующим фактором развития заболевания может быть длительный прием глюкокортикостероидных препаратов и цитостатиков.

У ВИЧ-инфицированных пациентов вследствие иммунодефицитного состояния организма наблюдается повышенная склонность к появлению контагиозного моллюска, характеризующегося рецидивирующим течением.

Распространенность заболевания в различных странах составляет от 1,2% до 22% населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Элементы контагиозного моллюска могут располагаться на любом участке кожного покрова.

У детей образования чаще локализуются на коже лица (чаще на веках и в области лба), шеи, верхней половины груди (особенно в области подмышечных впадин), верхних конечностей (тыл кистей); у взрослых — на коже нижней части живота, лобка, внутренней поверхности бедер, коже наружных половых органов, вокруг ануса. Поражение век может сопровождаться конъюнктивитом. У ВИЧ-инфицированных лиц очаги чаще всего локализуются на коже лица, шеи и туловища.

Элементы контагиозного моллюска представляют собой узелки размером 0,1—0,2 см полушаровидной или слегка уплощенной формы, плотные, безболезненные, цвета нормальной кожи или бледно-розового цвета, нередко с восковидным блеском, с пупковидным углублением в центре. Узелки быстро увеличиваются в размерах до 0,5—0,7 см, располагаются изолированно на неизменной коже, реже окружены слабо выраженным воспалительным ободком. При сдавлении узелков с боков из центрального отверстия выделяется белая крошковатая (кашицеобразная) масса, состоящая из дегенеративных эпителиальных клеток с крупными протоплазматическими включениями. Количество элементов сыпи бывает разным: от 5—10 до нескольких десятков и более.

В подавляющем большинстве случаев высыпания не сопровождаются субъективными ощущениями и представляют для пациента лишь косметическую проблему. Обычно заболевание является самоограничивающимся, и морфологические элементы даже без лечения могут исчезать самопроизвольно спустя несколько месяцев. Однако у детей наблюдается длительное течение контагиозного моллюска (от 6 месяцев до 5 лет) как результат аутоинокуляции возбудителя заболевания.

К атипичным формам контагиозного моллюска относятся:

- гигантские моллюски (диаметром 3 см и более);
- ороговевающие моллюски;
- кистозные моллюски;
- изъязвленные моллюски;
- моллюски, напоминающие милиум, угри, бородавки;
- педикулярные моллюски (расположенные на тонкой ножке).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз контагиозного моллюска основывается на данных клинической картины, однако в ряде случаев (атипичная клиническая картина) необходимо микроскопическое и/или патоморфологическое исследование биоптатов кожи.

Микроскопическое исследование содержимого узелков с окраской по Романовскому — Гимзе, Граму, Райту или Папаниколау позволяет выявить крупные кирпичной формы внутриклеточные включения вирусных тел [1].

При патоморфологическом исследовании наблюдаются пролиферативные и дегенеративные изменения клеток шиповатого слоя. Узелок, образованный за счет разрастания эпидермиса, разделен радиальными соединительнотканными перегородками на ряд грушеобразных долек. В верхних отделах долек клетки эпидермиса содержат крупные эозинофильные включения — моллюсковые тельца. Цитоплазма клеток шиповатого слоя вакуолизируется и гомогенизируется. Клетки базального слоя не поражаются. Воспалительные изменения в дерме незначительные или отсутствуют. При длительно существующих элементах в дерме может быть хронический гранулематозный инфильтрат.

Дифференциальная диагностика

Заболевание дифференцируют с *плоскими бородавками*, которые наблюдаются у подростков и молодых людей. Плоские бородавки обычно множественные, располагаются на лице и тыле кистей. Имеют вид мелких округлых папул с гладкой поверхностью, цвета нормальной кожи.

Вулгарные бородавки чаще располагаются на тыле кистей, представляют собой плотную папулу с неровной, шероховатой или сосочковидной поверхностью, покрытой гиперкератотическими массами. Центральное западение и перламутровая окраска отсутствуют.

Кератоакантомы чаще наблюдаются у лиц в возрасте старше 50 лет на открытых участках кожи в виде одиночного образования полусферической формы нормальной или бледно-красноватого цвета. В центре образований наблюдаются небольшие кратерообразные углубления, заполненные роговыми массами, которые легко удаляются и не сопровождаются кровотечением.

Милюм выявляется у новорожденных, детей грудного и раннего возраста; может исчезать спонтанно. Высыпания чаще локализируются в области щек, под глазами. Отмечаются единичные или множественные милиарные узелки плотной консистенции, беловатого или беловато-желтого цвета.

Угревая сыпь возникает на фоне себореи, располагается на лице, спине и груди. Высыпания представлены воспалительными папулами конической или полусферовидной формы, мягкой консистенции, розового или синюшно-красного цвета.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- отсутствие рецидивов.

Общие замечания по терапии

Основным направлением терапии является деструкция элементов контагиозного моллюска [2]. Учитывая возможность аутоинокуляции, необходимо удаление всех элементов контагиозного моллюска, для чего перед проведением терапии следует провести осмотр всей поверхности кожного покрова больного, обращая внимание на складки кожи. Пациентам следует рекомендовать не брить участки кожи с высыпаниями, поскольку это может привести к аутоинокуляции.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Методы деструкции

1. *Кюретаж* — механическое удаление очагов поражения кюреткой (D) [3]. Процедура болезненна. После кюретажа возможно возникновение мелких слегка западающих рубцов. Неудачи терапии методом кюретажа могут быть обусловлены большим количеством высыпаний и сопутствующей дерматологической патологией (атопическим дерматитом).

2. *Криотерапия* (C): на каждый элемент контагиозного моллюска воздействуют жидким азотом в течение 6—20 сек [4]. Если высыпания сохраняются, процедуру повторяют через неделю. Процедура криотерапии сопровождается болезненностью и образованием пузырей, после нее возможны нарушение пигментации кожи, формирование слабо выраженных рубцов.

3. *Эвисцерация* (вылушивание) проводится тонким пинцетом и рекомендуется для удаления свежих высыпаний. Данный метод позволяет получить материал для последующей патогистологической верификации диагноза [5, 6].

4. *Лазеротерапия* элементов контагиозного моллюска CO₂-лазером или импульсным лазером на красителях с характеристиками: длина волны 585 нм, частота 0,5—1 Гц, размер пятна 3—7 мм, плотность энергии 2—8 Дж/см², длительность импульса 250—450 мс (D) [7—12]. Если после процедуры лазеротерапии высыпания сохраняются, повторную деструкцию проводят через 2—3 недели.

5. *Электрокоагуляция* элементов контагиозного моллюска (D) [12].

Для уменьшения боли и дискомфорта во время деструкции элементов контагиозного моллюска используется местная анестезия (D) [9].

После деструкции элементов контагиозного моллюска проводят обработку участков кожи, на которых они располагались, антисептиками: йод + [калия йодид + этанол], 5% спиртовой раствор (D) [13].

Особые ситуации

У больных *атопическим дерматитом* высок риск формирования рубцов при большом количестве высыпаний, в связи с чем проведение кюретажа нежелательно [2]. Перед началом терапии контагиозного моллюска рекомендуется проведение лечения обострения atopического дерматита.

В случаях когда высыпания контагиозного моллюска выявлены у *больных с нарушениями иммунитета*, необходимо избегать методов лечения, связанных с нарушением целостности кожных покровов, так как у этих пациентов высок риск развития инфекционных осложнений. Известны случаи регресса высыпаний контагиозного моллюска после начала антиретровирусной терапии [14].

При *беременности* разрешено использование всех методов деструкции (D) [12].

Требования к результатам лечения

- разрешение высыпаний;
- полная клиническая ремиссия.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия включают изоляцию больных детей из коллектива до полного выздоровления и соблюдение правил личной и общественной гигиены. На период лечения запрещается посещение плавательных бассейнов, спортивных залов, общественных бань.

К мерам профилактики контагиозного моллюска относятся также проведение профилактических осмотров детей в дошкольных детских учреждениях и школах, раннее выявление случаев заболевания контагиозным моллюском, своевременное лечение больных и их половых партнеров.

Больной контагиозным моллюском до окончания лечения должен пользоваться только своими личными вещами и посудой, избегать половых и тесных физических контактов, не посещать бассейн или сауну.

У лиц молодого возраста контагиозный моллюск передается в первую очередь половым путем, в связи с чем рекомендуется обследование половых партнеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanson D., Diven D. G. Molluscum contagiosum. *Dermatol Online J* 2003; 9: 2.
2. Nguyen H. P., Tyring S. K. An update on the clinical management of cutaneous molluscum contagiosum. *Skin Therapy Lett* 2014; 17 (2): 5—8.
3. Hanna D., Hatami A., Powell J. et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse effects of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2006; 23 (6): 574—579.
4. Al-Mutairi N., Al-Doukhi A., Al-Farag S. et al. Comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of imiquimod 5% cream versus cryotherapy for molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2010; 27 (4): 388—394.
5. Valentine C. L., Diven D. G. Treatment modalities for molluscum contagiosum. *Dermatol Ther* 2000; 13: 285—289.
6. Epstein W. L. Molluscum contagiosum. *Semin Dermatol* 1992; 11: 184—189.
7. Chatproedprai S., Suwannakarn K., Wanankul S. et al. Efficacy of pulsed dye laser (585 nm) in the treatment of molluscum contagiosum subtype 1. *Southeast Asian J. Trop Med Public Health* 2007; 38 (5): 849—854.
8. Nehal K. S., Sarnoff D. S., Gotkin R. H. et al. Pulsed dye laser treatment of molluscum contagiosum in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatol Surg* 1998; 24 (5): 533—535.

9. Binder B., Weger W., Komericki P., Kopera D. Treatment of molluscum contagiosum with a pulsed dye laser: Pilot study with 19 children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (2): 121—125.
10. Hughes PS. Treatment of molluscum contagiosum with the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1998; 24 (2): 229—230.
11. Michel J. L. Treatment of molluscum contagiosum with 585 nm collagen remodeling pulsed dye laser. *Eur J Dermatol* 2004; 14 (2): 103—106.
12. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Логги. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 736.
13. Вирусные дерматозы // Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В 2 т. / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. Т. 1. С. 443—465.
14. Calista D., Boschini A., Landi G. Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in patients with AIDS. *Eur J Dermatol* 1999; 9 (3): 211—213.

КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Утц Сергей Рудольфович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Саратов.

Слесаренко Наталия Александровна — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Саратов.

Моррисон Анна Витальевна — доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Саратов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Контактный дерматит — воспалительная реакция кожи, возникающая в ответ на прямое воздействие внешних раздражающих факторов.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L23, L24, L25*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Простой (ирритантный) контактный дерматит (ПКД) возникает в месте воздействия раздражающего агента на кожу или слизистые оболочки, при этом площадь поражения соответствует площади воздействия раздражителя. Острый ПКД может развиться у любого человека даже после однократного воздействия раздражающего фактора, если оно достаточно по интенсивности и времени, особенно при наличии индивидуальной предрасположенности. Ранее ПКД не связывали с иммунным ответом, в настоящее время установлено, что иммунная система играет ключевую роль в разрешении ирритантных реакций.

Не менее 10% всех визитов к дерматологу связано с наличием у пациента признаков контактного дерматита. Почти 7% профессиональных заболеваний — поражения кожи от воздействия раздражающих агентов. Контактный дерматит несколько чаще регистрируется у женщин вследствие их более ча-

стого контакта с широким кругом раздражающих факторов (косметические и моющие средства, ювелирные украшения и др.).

Аллергический контактный дерматит (АКД) возникает в сенсibilизированном организме. Поражение кожи или слизистых оболочек выходит за пределы места воздействия внешнего раздражителя (аллергена). Возможен диссеминированный и даже генерализованный характер высыпаний. Воспалительная реакция при АКД носит характер гиперчувствительности замедленного типа и возникает через 10—15 дней после первого контакта с аллергеном. Концентрация раздражителя (аллергена), площадь воздействия и путь проникновения в организм определяющего значения не имеют.

КЛАССИФИКАЦИЯ

L23 Аллергический контактный дерматит

L23.0 Аллергический контактный дерматит, вызванный металлами

L23.1 Аллергический контактный дерматит, вызванный клейкими веществами

L23.2 Аллергический контактный дерматит, вызванный косметическими средствами

L23.3 Аллергический контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами при их контакте с кожей

L23.4 Аллергический контактный дерматит, вызванный красителями

L23.5 Аллергический контактный дерматит, вызванный другими химическими веществами:

цементом, инсектицидами, пластиком, резиной

L23.6 Аллергический контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей

L23.7 Аллергический контактный дерматит, вызванный растениями, кроме пищевых

L23.8 Аллергический контактный дерматит, вызванный другими веществами

L23.9 Аллергический контактный дерматит, причина не уточнена

Аллергическая контактная экзема БДУ

L24 Простой раздражительный [irritant] контактный дерматит

L24.0 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный моющими средствами

L24.1 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный маслами и смазочными материалами

L24.2 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный растворителями:

хлорсодержащей, циклогексановой, эфирной, гликолевой, углеводородной, кетоновой групп

L24.3 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный косметическими средствами

L24.4 Раздражительный контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами при их контакте с кожей

L24.5 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный другими химическими веществами:

цементом, инсектицидами

L24.6 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей

L24.7 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный растениями, кроме пищевых

L24.8 Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный другими веществами:

красителями

L24.9 Простой раздражительный контактный дерматит, причина не уточнена

Ирритационная контактная экзема БДУ

L25 Контактный дерматит неуточненный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Можно выделить следующие основные клинические разновидности (типы) контактного дерматита:

- острый контактный (ирритантный) дерматит: развивается, как правило, после однократного контакта с веществами, обладающими выраженными раздражающими свойствами;
- хронический (кумулятивный) контактный дерматит: развивается после повторных контактов (в течение несколько месяцев и даже лет) с веществами, обладающими более слабыми раздражающими свойствами, в том числе растворами (моющие средства, органические растворители, мыльные растворы, слабые кислоты и щелочи) или «сухими» раздражителями (низкая влажность воздуха, порошки и пыль);
- аллергический контактный дерматит: является результатом сенсibilизации иммунной системы к специфическому аллергену или нескольким аллергенам, приводящей к возникновению (или обострению — рецидиву) воспалительной реакции кожи.

Наиболее часто воздействию раздражающих веществ и аллергенов подвержена кожа лица, рук, шеи, подмышечных впадин, волосистой части головы, несколько реже — нижних конечностей, аногенитальной области и ушных раковин.

Клинические проявления острого простого и аллергического контактного дерматита обладают определенным сходством и представлены эритемой, отеком, буллезными (ПКД) и везикулезными (АКД) высыпаниями, трещинами. Субъективными проявлениями заболевания являются зуд, жжение и болезненность кожи в области поражения. При АКД высыпания располагаются не только в месте воздействия раздражителя, но и за его пределами.

При хроническом простом контактном дерматите, возникающем вследствие длительного воздействия раздражителя (даже в низких концентра-

циях), кожный процесс представлен очагами неяркой эритемы, инфильтрации, трещинами, эскориациями и гиперпигментацией. После устранения действия раздражителя патологический процесс может продолжаться длительное время (месяцы, годы).

ДИАГНОСТИКА

Основой диагностики являются тщательное изучение анамнеза заболевания, оценка распространенности и характера морфологических элементов и результаты аппликационных кожных тестов.

По показаниям назначается консультация аллерголога.

Дифференциальная диагностика

Ряд заболеваний кожи могут иметь сходную с контактным дерматитом клиническую картину и требуют проведения дифференциальной диагностики. Среди них состояния, при которых кожный патологический процесс является основным проявлением заболевания (атопический дерматит, дерматофитии, псориаз, себорейный дерматит, чесотка, красный плоский лишай и др.), и ряд системных заболеваний (энтеропатический акродерматит, поздняя кожная порфирия, фенилкетонурия и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Регресс высыпаний.

Общие замечания по терапии

При контактном дерматите приоритетное значение имеют выявление и устранение воздействия раздражителя.

В случае необходимости, особенно при профессиональном контакте с раздражителями и аллергенами, должна быть подобрана адекватная защита кожного покрова от попадания химических веществ на кожу — спецодежда, правильно подобранные (с учетом специфики раздражающего фактора) перчатки (А) [1, 2], защитные кремы и мази (D) [3], корнеопротекторы и эмоленты (А) [4].

При ПКД часто достаточно применения наружных противовоспалительных средств и, в зависимости от клинической картины заболевания, влажно-высыхающих компрессов (С) [5].

Количество исследований, посвященных эффективности применения топических глюкокортикостероидных препаратов при ПКД, невелико, результаты их противоречивы. При АКД, как правило, терапию начинают с использования глюкокортикостероидных препаратов средней и высокой степени активности. Вместе с тем, если проявления АКД локализуются на лице, веках, в складках и на сгибательных поверхностях конечностей,

то целесообразно использовать глюкокортикостероидные препараты с низкой степенью активности (D) [6, 7].

Эффективность топического применения селективных ингибиторов кальциневрина такролимуса и пимекролимуса, блокирующих выработку Т-клетками воспалительных цитокинов, при ПКД и АКД пока не нашла свое подтверждение в ходе контролируемых исследований [16—18].

При выраженном зуде возможно применение антигистаминных препаратов (D) [21].

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы терапии

Наружная терапия

- флутиказон пропионат, крем, мазь 0,05% (C) 1—2 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2 недель [8],
или
- триамцинолона ацетонид, мазь 0,025%, 0,1% (C) 1—2 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2 недель; терапию начинают с препарата концентрацией 0,1%, затем переходят на препарат концентрацией 0,025% [9],
или
- клобетазола пропионат, мазь 0,05% (C), 1—2 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 3—4 недель [10, 11],
или
- бетаметазона валерат, крем, мазь (C), 1—3 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2 недель [12],
или
- мометазона фураат, крем, мазь 0,1% (C), 1 раз в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2 недель [13].

Течение контактного дерматита, хотя и нечасто, может осложняться присоединением вторичной бактериальной инфекции. В этом случае показано местное применение *антибактериальных препаратов*:

- фузидовая кислота, крем, гель 2% (C) 1—2 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 1—2 недель [19, 20]
или
- мупироцин, мазь 2% (C) 2—3 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2 недель [19, 20].

Системная терапия

Если распространенность АКД больше 20% кожного покрова, то показана системная терапия *глюкокортикостероидными препаратами*:

- преднизолон (C) 0,5—1,0 мг на кг массы тела перорально в течение 5—7 дней с последующим снижением дозы препарата [14, 15] до полной отмены.

Требования к результатам лечения

Регресс высыпаний.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При рефрактерном течении АКД возможно использование иммуносупрессивных препаратов: азатиоприна (В) [22] и циклоспорина (С) [23].

В случае хронического, торпидного течения АКД возможно применение фототерапии: UVB- или PUVA-терапии (С) [24].

ПРОФИЛАКТИКА

При подтверждении контактного дерматита следует исключить возможность контакта с аллергенами, в том числе и профессиональными. Пациентам необходимо знать, что возникшая аллергия является пожизненной и даже кратковременное воздействие аллергена может привести к рецидиву дерматита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouke J., Coulson I., English J. Guidelines for care of contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 877—885.
2. Ramsing D. W., Agnew T. Effect of gloves occlusion on human skin (II). Long-term experimental exposure. *Contact Dermatitis* 1996; 91: 1140—1145.
3. Berndt U., Wigger-Alberti W., Gabard B., Elsner P. Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 77—80.
4. Halkier-Sorensen L., Thestrup-Pedersen K. The efficacy of a moisturizer (Locobase) among cleaners and kitchen assistants during everyday exposure to water and detergents *Contact Dermatitis* 1993; 29: 266—271.
5. Ananthapadmanabhan K. P., Moore D. J., Subramanyan K. et al. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004; 17: 16—25.
6. Cohen D. E., Heidary N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 334—340.
7. Beltrani V. S., Bernstein I. L., Cohen D. E., Fonacier L. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: S1—S33.
8. Hachem J. P., De Paepe K., Vanpée E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 47—50.
9. Le T. K., De Mon P., Schalkwijk J., van der Valk P. G. Effect of a topical corticosteroid, a retinoid and a vitamin D3 derivative on sodium dodecyl sulphate-induced skin irritation. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 19—26
10. Hachem J. P., De Paepe K., Vanpée E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 47—50.

11. Hachem J. P., De Paepe K., Vanpee E. et al. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: an experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements. *Dermatology* 2001; 202: 314—319.
12. Kucharekova M., Hornix M., Ashikaga T. et al. The effect of the PDE-4 inhibitor (cipamfylline) in two human models of irritant contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 29—32.
13. Veien N. K., Olholm Larsen P., Thestrup-Pedersen K., Schou G. Long term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 882—886.
14. Li L. Y., Cruz P. D. Jr. Allergic contact dermatitis: pathophysiology applied to future therapy. *Dermatol Ther* 2004; 17: 219—223.
15. Jovanovic M., Mimica-Dukie N., Poljacki M., Boza P. Erythema multiforme due to contact with weeds: a recurrence after patch testing. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 17—25.
16. Nasr I. S. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 250—254.
17. Gupta A. K., Chow M. Pinecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 493—503.
18. Amrol D., Keitel D., Hagaman D., Murray J. Topical pimecrolimus in the treatment of human allergic contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 563—566.
19. Morley P. A., Munot L. D. A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis. *Curr Med Res Opin* 1988; 11: 142—148.
20. Sutton J. B. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in facial impetigo. *Curr Ther Res* 1992; 51: 673—678.
21. Jacob S. E., Castanedo-Tardan M. P. Pharmacotherapy for allergic contact dermatitis. *Expert Opin. Pharmacother* 2007; 8 (16): 2757—2774.
22. Murphy G. M., Maurice P. D., Norris P. G. et al. Azathioprine treatment in chronic actinic dermatitis: a double-blind controlled trial with monitoring of exposure to ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1989; 121: 639—646.
23. Granlund H., Erkkö P., Eriksson E., Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 54—58.
24. Rosen K., Mobacken H., Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 48—54.

КРАПИВНИЦА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Аравийская Елена Роальдовна — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Галлямова Юлия Альбертовна — профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии Российской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Крапивница (лат. *urtica* — крапива) — группа заболеваний, характеризующаяся развитием волдырей и/или ангиоотек.

Ряд заболеваний и состояний, проявляющихся волдырями, в настоящее время не относят к крапивнице (уртикарии при кожных тестах, наследственный ангиоотек и др.).

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L50*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Крапивница является распространенным заболеванием: различные ее клинические варианты диагностируются у 15—25% людей в популяции, при этом четверть случаев приходится на хроническую крапивницу (ХК). Продолжительность заболевания у взрослых лиц составляет в среднем от 3 до 5 лет, при этом каждый пятый пациент с ХК отмечает появление волдырей на протяжении более длительного периода (до 20 лет). Кроме того, у каждого второго пациента с крапивницей регистрируется такое опасное для жизни состояние, как ангиоотек.

Появление уртикарий может провоцироваться приемом различных лекарственных веществ (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антибактериальные препараты и др.), некоторых пищевых продуктов (ци-

трусовых, шоколада, орехов, яиц и др.), пищевых добавок (глутаматов, красителей, стабилизаторов, консервантов). Причиной развития хронической крапивницы могут быть и различные инфекционные заболевания (гельминтозы, очаги фокальной инфекции, вирусный гепатит). Ряд сопутствующих заболеваний и состояний также может приводить к появлению уртикарных высыпаний. К ним относятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные с *Helicobacter pilori* и др.), эндокринная патология (сахарный диабет, аутоиммунный тиреозит и др.), онкологические заболевания (в том числе лейкозы, ходжкинские и неходжкинские лимфомы), диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит), криоглобулинемия, патологически протекающая беременность, климакс. В ряде случаев появление волдырей провоцируют физические воздействия на кожу (высокие и низкие температуры, трение, изменение давления и др.) и различные вещества, поступающие ингалятором (бытовая пыль, шерсть животных, пыльца растений и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ

L50 Крапивница

L50.0 — аллергическая

L50.1 — идиопатическая

L50.2 — вызванная воздействием низкой или высокой температуры

L50.3 — дермографическая

L50.4 — вибрационная

L50.5 — холинергическая

L50.6 — контактная

L50.8 — другая

L50.9 — неуточненная

В настоящее время этиологическая классификация крапивницы не используется, так как у одного и того же больного встречаются несколько типов или подтипов крапивницы. Вместе с тем выявление причины заболевания необходимо, т. к. ее устранение в ряде случаев может привести к излечению заболевания. Крапивницу подразделяют по продолжительности существования и с учетом этиологического фактора на типы и подтипы:

1. Спонтанная¹:

- острая (до 6 недель);
- хроническая (свыше 6 недель).

2. Физическая:

- крапивница, индуцируемая холодом (холодовая);
- крапивница от давления (замедленная крапивница вследствие давления);
- крапивница, индуцируемая теплом (тепловая);
- солнечная;
- симпатоматический дермографизм (уртикарный дермографизм, дермографическая крапивница);

¹ В России используется термин «идиопатическая крапивница».

- вибрационный ангиоотек (вибрационная крапивница/ангиоотек).
3. Другие типы крапивницы:

- аквагенная;
- холинергическая;
- контактная.

Отдельно рассматриваются и заболевания, ранее относившиеся к крапивнице, а также синдромы, включающие крапивницу/ангиоотек в качестве одного из симптомов:

- пигментная крапивница (мастоцитоз);
- уртикарный васкулит;
- семейная холодовая крапивница (васкулит);
- негистаминергический ангиоотек;
- анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой;
- криопирин-ассоциированные синдромы (CAP):
 - семейный холодовой аутовоспалительный синдром;
 - синдром Muckle — Wells (крапивница-глухота-амилоидоз);
 - неонатальные мультисистемные воспалительные заболевания (NOMID);
- синдром Schnitzler's — моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, артриты, боли в мышцах и костях, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, рецидивирующая крапивница, рефе — ангиоотек;
- синдром Gleich's (эпизодический ангиоотек с эозинофилией) — IgM-гаммапатия, эозинофилия, миалгия, ангиоотек.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Спонтанная (идиопатическая) крапивница является наиболее часто встречающейся клинической разновидностью крапивницы. Клинически проявляется волдырями, которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом, реже — жжением. Волдыри могут иметь тенденцию к слиянию в местах наибольшего трения одеждой или частей тела друг о друга (ягодицы, поясничная область, плечи, бедра). На лице элементы могут практически не выступать над уровнем кожи. В ряде случаев высыпания захватывают практически весь кожный покров и могут сопровождаться повышением температуры тела. Волдыри имеют сначала бледно-розовый цвет за счет локального расширения поверхностной сети кровеносных сосудов дермы (urticaria rubra), а затем, по мере нарастания отека в соединительной ткани и сдавления сети мелких сосудов, они могут приобретать фарфорово-белый цвет (urticaria alba, seu porcellanea). При уменьшении выраженности отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Таким образом, для волдыря при крапивнице характерны следующие признаки:

- центральный отек разных размеров, почти всегда окруженный эритемой;
- зуд, иногда ощущение жжения;
- обратимость (волдырь исчезает бесследно в течение 1—24 часов).

По характеру течения обычная крапивница подразделяется на острую и хроническую.

Под *острой крапивницей* понимают внезапное однократное появление волдырей (каждый из которых существует не более 24 часов) продолжительностью менее 6 недель, вызванное воздействием одного из провоцирующих факторов.

Хронической крапивницей называют состояние, возникающее вследствие известных и неизвестных причин, при котором ежедневно или почти ежедневно, сроком более 6 недель, появляются волдыри, каждый из которых существует не более 24 часов. По характеру течения хроническую крапивницу подразделяют на *рецидивирующую* и *персистирующую*, характеризующуюся постоянным появлением уртикарий.

Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента. У 50% больных с хронической рецидивирующей крапивницей наступает спонтанная ремиссия. Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

Частным случаем обычной крапивницы является *ангиоотек (ангиоотек, отек Квинке, ограниченный ангионевротический отек, гигантская крапивница)*. Заболевание характеризуется быстро формирующимся, обычно ограниченным, глубоким отеком кожи или слизистых оболочек. Отек может быть диффузным, окраска кожи в очаге поражения более бледная, кожа плотная на ощупь, в зоне отека напряжена, при нажатии пальцем в области отека вдавление не образуется. Отек Квинке чаще развивается на одном участке кожного покрова, а в противном случае большей частью ассиметрично. Важным клиническим симптомом, отличающим отек Квинке от обычной крапивницы, является отсутствие зуда. Пациентов обычно беспокоит чувство распирания, стягивания, реже — болезненности в очаге поражения. В процесс вовлекаются главным образом хорошо растяжимые ткани, имеющие рыхлую подкожную жировую клетчатку, — область век, губ, щек, мошонка, крайняя плоть, реже — конечности, живот, а также слизистые оболочки полости рта, языка, гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта. Может наблюдаться поражение сухожильных влагалищ, суставов (перемежающийся отек суставов), надкостницы, мозговых оболочек, лабиринта. При этом клиническая симптоматика бывает обусловлена локализацией отека. Так, при развитии гигантской крапивницы на слизистой оболочке полости рта возникает нарастающее чувство распирания, парестезии. При отеке слизистой оболочки носа могут быть чихание и затруднение носового дыхания. При поражении губ и языка отмечается резкое ассиметричное увеличение их в размерах, нарушается речь. При формировании отека в области гортани возникают осиплость голоса вплоть до афонии, обусловленная отеком голосовых связок, а затем и затруднение дыхания. При развитии гигантской крапивницы в области трахеи и бронхов появляются кашель с большим количеством прозрачной мокроты, внезапное затруднение дыхания. Нарастание отека гортани, трахеи и бронхов может привести к летальному исходу от асфиксии. Поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта

обычно сопровождается болями в животе, симптомами кишечной непроходимости; если в процесс вовлечена слизистая оболочка мочевого пузыря, могут отмечаться дизурические явления. В некоторых случаях констатируют очаговую неврологическую симптоматику (потеря сознания, судорожные припадки и др.), обнаруживают отек диска зрительного нерва, а при поражении лабиринта — симптомы болезни Меньера. Описаны случаи, когда при отеке ретробульбарной клетчатки развивался односторонний экзофтальм, снижалась острота зрения. На фоне отека Квинке возможны подъем температуры тела, появление головной боли, нарушение общего состояния, резкое падение артериального давления, шок. Ангионевротический отек нередко сопровождается проявлениями обычной крапивницы.

Развившись внезапно, отек Квинке обычно держится несколько часов, реже — до 72 часов. Проявления гигантской крапивницы разрешаются полностью, однако данное заболевание может рецидивировать. При рецидивах нередко поражаются те же анатомические локализации.

Таким образом, ангиоотек характеризуется следующими признаками:

- быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя;
- чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд;
- возможное отсутствие эритемы;
- разрешение в срок до 72 часов.

Физическая крапивница сопровождается появлением на коже волдырей в результате воздействия на нее различных физических факторов. В зависимости от вида раздражения поверхности кожи выделяют подтипы, указанные выше.

Холинергическая крапивница является довольно редкой разновидностью заболевания (5% от всех случаев крапивницы). Провоцирующими факторами для ее развития являются воздействие высоких температур (высокая температура окружающего воздуха, прием горячей ванны, горячего душа), физическая нагрузка, эмоциональное возбуждение, прием острой и горячей пищи. Заболевание может рецидивировать, большинство пациентов отмечают ухудшение в зимний период времени. Клинически холинергическая крапивница проявляется приступообразно: у больного внезапно возникает зуд, появляются мелкие (размером 1—3 мм в диаметре) уртикарии и усиленное потоотделение. В тяжелых случаях может возникать астматический приступ. Приступ заболевания длится от нескольких минут до нескольких часов. Следующий приступ при рецидивирующем течении крапивницы может наступить не ранее чем через 24 часа. Многие пациенты, зная такую периодичность течения болезни, умышленно вызывают приступ крапивницы перед различными значимыми для них событиями во избежание приступа в ответственной ситуации. Описаны случаи сочетания холинергической и хронической рецидивирующей крапивницы.

Контактная крапивница развивается через 30—60 минут после контакта кожи с определенными веществами. Прямое воздействие этих агентов на кожу

может вызвать появление волдырей на ограниченном участке, генерализованную крапивницу или крапивницу в сочетании с анафилактической реакцией. Выделяют неиммунные и иммунные формы контактной крапивницы.

Неиммунная контактная крапивница. Неиммунный тип контактной крапивницы является самым распространенным и в большинстве случаев характеризуется легким течением. Гистаминвысвобождающие вещества выделяются некоторыми растениями (крапивой), живыми организмами (гусеницами, медузами). Гистаминвысвобождающим действием обладают некоторые химические соединения: диметилсульфоксид, хлорид кобальта, бензойная кислота, альдегид коричный и другие.

Иммунная контактная крапивница. Представляет собой реакцию гиперчувствительности немедленного типа, опосредованную IgE. У некоторых больных кроме крапивницы развиваются аллергический ринит, отек гортани и желудочно-кишечные расстройства. В качестве триггерных факторов могут выступать латекс, бацитрацин, картофель, яблоки и другие факторы.

Аквагенная крапивница вызывается контактом кожи с водой любой температуры. Высыпания при аквагенной крапивнице сходны с таковыми, наблюдающимися при холинергической крапивнице.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика различных разновидностей крапивницы основывается на характерной клинической картине и данных анамнеза.

Если при сборе анамнеза и при проведении физикального обследования причина возникновения крапивницы не установлена, то необходимо провести *лабораторные исследования*.

Острая крапивница — лабораторные исследования

При острой крапивнице нет необходимости проведения лабораторных анализов, за исключением случаев указания в анамнезе на наличие провоцирующего фактора. В подавляющем большинстве случаев острая крапивница разрешается в течение 2 недель и эффективно купируется H₁-гистаминоблокаторами, а при тяжелом течении — глюкокортикостероидными препаратами.

Хроническая крапивница — лабораторные исследования

Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания:

1. Обязательное диагностическое обследование: клинический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.

2. Расширенное диагностическое обследование: тесты для исключения инфекционных заболеваний (*Helicobacter pilori*, гепатиты и др.), глистной инвазии, исследование показателей функции щитовидной железы (Т4, ТТГ, антитиреоидные антитела).

Возможные тесты для диагностики индуцируемой крапивницы

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Физическая крапивница	Холодовая	Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности* (кубик льда, холод, холодный ветер)	Клинический анализ крови и СОЭ/С-реактивный белок, криопротеины для исключения других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением и определение порога чувствительности	Нет
	Тепловая	Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности* (теплая вода)	Нет
	Солнечная крапивница	УФ и видимый свет разной длины волны и определение порога чувствительности	Исключить другие фотодерматозы
	Симптоматический дермографизм	Вызывание дермографизма и определение порога чувствительности	Клинический анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок
	Вибрационная крапивница	Провокационный тест, например с лабораторным вибратором	Нет
Другие типы	Аквагенная крапивница	Влажная одежда или водный компресс (температура 35 °С) на 20 мин	Нет
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка и горячая ванна	Нет
	Контактная крапивница	Скарификационные и аппликационные тесты	Нет

Примечание. Необходимо отменить антигистаминные препараты за 48 часов до проведения тестов.

При подозрении на индуцируемую крапивницу проводится ряд диагностических тестов, а в ряде случаев — расширенное диагностическое обследование (табл. 1).

Показана консультация аллерголога с последующим проведением специальных аллергологических исследований.

При подозрении на мастоцитоз проводят исследование для определения триптазы. Для исключения диффузных болезней соединительной ткани исследуют антинуклеарные антитела и другие показатели. Биопсия кожи проводится с целью дифференциальной диагностики с уртикарным васкулитом, мастоцитозом и другими заболеваниями.

Оценка активности крапивницы

Шкала тяжести активности крапивницы UAS7 (Urticarial Activity Score) позволяет пациенту произвести суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда). Оценка активности заболевания проводится каждые 24 часа в течение 7 последовательных дней (табл. 2). Указанная шкала позволяет объективизировать оценку тяжести заболевания и динамики его течения, а также проводить мониторинг лечения. Показатели UAS7 могут быть значимым критерием для обоснования смены терапии.

Таблица 2

Оценка активности крапивницы

Шкала	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (< 20 волдырей/24 ч)	Легкий (есть, но не раздражает и не беспокоит)
2	Умеренная (20—50 волдырей/24 ч)	Умеренный (беспокоит, но не мешает обычной повседневной деятельности или сну)
3	Сильная (> 50 волдырей/24 ч и большая область распространения)	Сильный (тяжелый зуд, со значительным беспокойством и влиянием на нормальную ежедневную активность или сон)

Оценка показателей:

0 — отсутствие зуда и высыпаний

0—6 баллов — хорошо контролируемая крапивница

7—15 баллов — легкая степень тяжести крапивницы

16—27 баллов — средняя степень тяжести крапивницы

28—42 балла — тяжелое течение крапивницы

Для оценки качества жизни пациентов с крапивницей используется также тест для оценки качества жизни DLQI (Dermatological Life Quality Index) — валидизированный опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем пациентов, имеющих дерматологические заболевания.

Дифференциальная диагностика

Волдыри, наряду с другими высыпаниями, могут возникать при разных дерматозах (токсикодермии, васкулите, герпетиформном дерматите, строфулюсе, различных паразитарных дерматозах, мастоцитозе и др.) как одно из проявлений истинного полиморфизма. Наличие полостных элементов, наряду с уртикарными, может быть характерным клиническим признаком для герпетиформного дерматита. Красновато-коричневые пятна и папулы, превращающиеся в волдыри после механического раздражения, указывают на пигментную крапивницу. Пальпируемая пурпура на нижних конечностях и вторичная гиперпигментация часто сопровождают васкулит. Отечные папулы при синдроме Wells могут напоминать уртикарные элементы.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- отсутствие рецидивов.

Общие замечания по терапии

Диета. В случае доказанной пищевой аллергии рекомендуется избегать употребления в пищу продуктов, провоцирующих развитие заболевания (А). Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению состояния кожи через 24—48 часов.

У пациентов с ежедневной или почти ежедневной крапивницей рекомендуется включение гипоаллергенной диеты в план расширенного обследования (А). В случае псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты наступает через 3 недели.

Фармакологические препараты. Неседативные H_1 -гистаминоблокаторы 2-го поколения рекомендованы в качестве базовой терапии первой линии при острой и при хронической крапивнице.

Назначение H_1 -гистаминоблокаторов 1-го поколения в настоящее время ограничено из-за их низкой эффективности и риска побочных эффектов (седация, антихолинэргические эффекты, расстройства сна и др.) и показано только в ряде исключительных случаев.

Не рекомендуется лечение острой крапивницы глюкокортикостероидными препаратами. Показаниями к применению глюкокортикостероидных средств системного действия являются: отсутствие эффекта при терапии блокаторами H_1 -рецепторов, замедленная крапивница вследствие давления, ангионевротический отек.

Не рекомендуется использовать ввиду очень низкой доказанности эффективности: блокаторы H_2 -рецепторов (как в монотерапии, так и в комбинации с H_1 -гистаминоблокаторами), монтелукаст, зафирлукаст, трабексамовую кислоту, кромогликат натрия, топические ГКС, колхицин, индометацин, нифедипин.

Лечение отдельных форм крапивницы

Острая крапивница

1. Исключить воздействие триггерных факторов.
2. Провести медикаментозную терапию, направленную на купирование симптомов заболевания:
 - лечение блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов;
 - при отсутствии эффекта — лечение системными глюкокортикостероидными препаратами;
 - неотложные мероприятия для купирования ангионевротического отека.

Хроническая крапивница

1. Исключение воздействия факторов, вызывающих обострение заболевания (по возможности).
2. Гипоаллергенная диета с исключением предполагаемых аллергенов и/или облигатных аллергенов. При исключении из рациона пищевого аллергена состояние улучшается через 1—2 дня. При исчезновении высыпаний начинают поэтапное введение исключенных или новых продуктов по одному через день, пока не появятся новые высыпания. Неэффективность элиминационной диеты в течение 1 месяца свидетельствует об отсутствии связи крапивницы с пищевыми продуктами и служит показанием к отмене элиминационной диеты.
3. Медикаментозная терапия, направленная на уменьшение симптомов заболевания (табл. 3).

H_1 -гистаминоблокаторы 2-го поколения эффективны у 40—60% пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей. При отсутствии эффекта от лечения ими в течение 2 недель возможно 4-кратное увеличение дозы препаратов. Увеличение дозы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов позволяет ограничить назначение глюкокортикостероидных препаратов и таким образом избежать побочных эффектов терапии и стероидорезистентности [1, 3].

Холодовая крапивница. Больные должны избегать внезапного воздействия низких температур. Могут применяться антигистаминные препараты 2-го поколения (рупатадин) [16]. Системные глюкокортикостероидные препараты неэффективны.

Замедленная крапивница от давления. Следует избегать давления на кожу. При тяжелой замедленной крапивнице от давления наиболее эффективны системные глюкокортикостероидные препараты, которые назначают на короткий срок с постепенным снижением дозы. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов обычно неэффективны.

Алгоритм медикаментозного лечения пациентов с хронической крапивницей

Первая линия терапии: H ₁ -гистаминоблокаторы 2-го поколения	Симптомы сохраняются в течение 2 недель
Вторая линия терапии: Повышение дозы H ₁ -гистаминоблокаторов 2-го поколения в 4 раза*	Симптомы сохраняются в течение 1—4 недель
Третья линия терапии: Омализумаб	
Короткий (максимум 10—14 дней) курс глюкокортикостероидных препаратов может быть проведен в любое время. Показание — тяжесть обострения	

* Требуется обосновать назначение в дозах, превышающих указанные в инструкциях к применению лекарственных препаратов, предложить пациенту или его законному представителю подписать информированное согласие, объяснив пользу и риски такого назначения, утвердить назначение врачебной комиссией.

Солнечная крапивница. Эффективны антигистаминные средства и облучение ультрафиолетовым светом в постепенно нарастающих дозах (индукция толерантности). Важна адекватная фотопротекция (UVA + UVB).

Уртикарный дермографизм. Лечение не требуется, за исключением тех случаев, когда пациент постоянно реагирует на минимальную травму. Эффективны блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов 1-го поколения. В некоторых случаях отмечается тяжелое течение заболевания и требуется назначение постоянной терапии антигистаминными препаратами 2-го поколения.

Холинергическая крапивница. Больным следует избегать интенсивной физической нагрузки. Применяются блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов 1-го и 2-го поколения. В лечении холинергической крапивницы показаны к использованию белладонны алкалоиды + фенobarбитал + эрготамин и радобелин + фенobarбитал + эрготамин.

Контактная крапивница. Избегать контакта с провоцирующими факторами. Эффективными методами терапии являются антигистаминные средства. Допустимо превентивное назначение H₁-гистаминоблокаторов 2-го поколения в случаях возможного контакта с триггерными факторами (например, укусы насекомых). Могут назначаться топические глюкокортикостероидные препараты. При тяжелых проявлениях заболевания используются системные глюкокортикостероидные препараты.

Тепловая, аквагенная, вибрационная крапивница. Антигистаминные средства не всегда эффективны.

При развитии *ангионевротического отека* парентерально вводят эпинефрин (внутривенно, внутримышечно или подкожно в зависимости от тяжести и локализации поражения) и блокаторы H₁-гистаминовых рецеп-

торов (внутривенно или внутримышечно). При неэффективности данной терапии и в случаях развития тяжелого ангионевротического отека с нарушением общего состояния используют системные глюкокортикостероидные препараты. В случаях затруднения дыхания применяют аминофиллин.

Показания к госпитализации

В дерматологический стационар: распространенная крапивница, сопровождающаяся интенсивным зудом и нарушением общего состояния, а также отсутствие эффекта на амбулаторном этапе терапии.

В отделение интенсивной терапии: сопутствующий ангионевротический отек в области гортани, анафилактические реакции.

Схемы лечения

1. *Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов 2-го поколения (А) [1—14]:*

- лоратадин 10 мг перорально 1 раз в сутки до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний, или
- дезлоратадин 5 мг перорально 1 раз в сутки до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний, или
- фексофенадин 180 мг перорально 1 раз в сутки до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний, или
- цетиризин 10 мг перорально 1 раз в сутки или 5 мг перорально 2 раза в сутки до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний, или
- левоцетиризин 5 мг перорально 1 раз в сутки до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний, или
- эбастин 10—20 мг перорально 1 раз в сутки (в зависимости от выраженности симптоматики) до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний, или
- рупатадин 10 мг перорально 1 раз в сутки до исчезновения высыпаний и 4 недели после исчезновения высыпаний.

2. *Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов 1-го поколения (С) [5, 7, 18, 45]:*

- дифенгидрамин 25—50 мг перорально 4—6 раз в сутки или 20—50 мг внутримышечно 1—2 раза в сутки в течение 7—10 дней, или
- клемастин 1 мг перорально 2 раза в сутки или 2 мг внутримышечно 2 раза в сутки в течение 7—10 дней,

- или
 - хлоропирамин 25 мг перорально 1—2 раза в сутки или 20—40 мг внутримышечно 1—3 раза в сутки в течение 7—10 дней,
 - или
 - ципрогептадин 2—4 мг перорально 3—4 раза в сутки в течение 7—10 дней.
3. *Глюкокортикостероидные препараты* (С) [1—6]:
- бетаметазон 1—2 мл внутримышечно с интервалом 7—10 суток, 1—2 введения,
 - или
 - дексаметазон 4—16 мг в сутки внутривенно или внутримышечно до наступления выраженного клинического улучшения с дальнейшим переходом на пероральное применение (кроме лечения ангионевротического отека),
 - или
 - дексаметазон 1,5—4,5 мг в сутки перорально до наступления выраженного клинического улучшения с дальнейшим постепенным снижением дозы по 0,125—0,25 мг 1 раз в неделю до полной отмены,
 - или
 - преднизолон 30—100 мг в сутки внутривенно или внутримышечно до наступления выраженного клинического улучшения с дальнейшим переходом на пероральное применение (кроме лечения ангионевротического отека),
 - или
 - преднизолон 10—30 мг в сутки перорально до наступления выраженного клинического улучшения с дальнейшим постепенным снижением дозы по 2,5—5 мг 1 раз в неделю до полной отмены.

4. *Адреномиметики*

При тяжелой крапивнице и/или ангионевротическом отеке (отек гортани, анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, тяжелая холодовая аллергия) вводят эпинефрин, раствор 0,1% (от 0,1 до 0,3 мл) подкожно или внутримышечно, при необходимости введение повторяют через 10—20 минут до 3 раз (D) [1—6].

5. *Омализумаб* (А) [1—4, 30—33]:

Препарат показан для лечения хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

Рекомендуемая доза препарата при хронической идиопатической крапивнице составляет 300 мг подкожно каждые 4 недели. Рекомендуется периодическая оценка лечащим врачом необходимости продолжения лечения. Эффект омализумаба, как правило, может отмечаться уже в первые сутки с последующим нарастанием в течение ряда недель. По данным клинических исследований и реальной клинической практики, эффективность омализумаба достигает 90%.

6. Лечение ангиоотека (отека Квинке):

- эпинефрин, раствор 0,1%: 0,1—0,5 мл внутривенно, или внутримышечно, или подкожно однократно;
- хлоропирамин, или клемастин, или дифенгидрамин 1—2 мл внутривенно или внутримышечно однократно;
- преднизолон 60—100 мг внутривенно или внутримышечно или дексаметазон 8—16 мг внутривенно или внутримышечно до выраженного клинического улучшения;
- аминофиллин 10 мл 2,4% раствора внутривенно медленно однократно (D) [1—4].

Сопутствующие методы лечения

В лечении крапивницы в качестве сопутствующей терапии используют средства, влияющие на центральную нервную систему: анксиолитики (транквилизаторы) и антидепрессанты.

1. *Анксиолитики (транквилизаторы)* при холинергической крапивнице (D) [14]:

- гидроксизин 25 мг перорально 4 раза в сутки во время еды в течение 7—10 дней, или
- белладонны алкалоиды + фенобарбитал + эрготамин 1 драже перорально 2—3 раза в сутки в течение 1 месяца, или
- радолелин + фенобарбитал + эрготамин 1 таблетка перорально 3 раза в сутки — не менее 1 месяца.

2. *Антидепрессанты* в качестве сопутствующей терапии больных крапивницей при наличии депрессии, тревоги (C) [17—19]:

- amitриптилин 25—50 мг перорально 1 раз в сутки — не менее 1 месяца.

3. *Средства наружной терапии.* Для уменьшения зуда и жжения используют теплые души и ванны, лосьоны, взбалтываемые взвеси с ментолом, анестезином, не содержащие глюкокортикостероидные препараты (D) [4].

Открытые рекомендации

Накоплен определенный опыт применения циклоспорина А в сочетании с H_1 -гистаминоблокаторами 2-го поколения при хронической крапивнице (C) [20—24].

Имеются немногочисленные исследования, показывающие эффективность при хронической крапивнице аутоиммунного генеза плазмафереза (D) [25].

В последних согласительных документах по терапии крапивницы рекомендуются также блокаторы лейкотриеновых рецепторов, H_1 -гистаминоблокаторы 2-го поколения в сочетании с омализумабом, кетотифен, дапсон, сульфасала-

зин, оксатамид, нифедипин, варфарин, внутривенный гамма-глобулин, аутологичная плазма, монтелукаст. Однако данная терапия имеет доказательства низкого качества, отсутствуют данные по эффективности в высококачественных рандомизированных клинических исследованиях (C—D) [26—29, 34—43].

Особые ситуации

При ведении беременных и кормящих следует придерживаться правил, аналогичных таковым при ведении детей. Важно избегать использования любого системного препарата при беременности, особенно в первом триместре, однако следует обеспечить максимально эффективное лечение.

Лечение беременных

Имеются указания на повышение уровня гистамина у беременных, что определяет необходимость использования антигистаминных средств. Назначение H_1 -гистаминовых блокаторов 2-го поколения во время беременности следует только в случае необходимости, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. В первом триместре следует избегать приема препаратов.

В течение короткого времени может применяться низкая доза лоратадина. Использование H_1 -гистаминоблокаторов 1-го поколения непосредственно перед родами может привести к угнетению дыхания и другим побочным эффектам у новорожденных.

К настоящему моменту в мире не существует ни одного указания на врожденную патологию у детей, родившихся от женщин, принимавших H_1 -гистаминоблокаторы 2-го поколения (цетиризин, лоратадин) во время беременности. Беременным с крапивницей желательно назначать лоратадин, рекомендации по поводу лоратадина могут быть экстраполированы на дезлоратадин (В). Последние клинические наблюдения показали, что наиболее безопасным препаратом во время беременности является лоратадин, а в период лактации — лоратадин и цетиризин [45].

Лечение в период лактации

Необходимо избегать приема препаратов во время грудного вскармливания. При необходимости возможно использование лоратадина и цетиризина.

Лечение детей

У детей чаще регистрируется острая крапивница, которая может проявляться как аллергическая реакция, например, на продукты питания. Заболевание, как правило, развивается в течение часа после употребления пищи и разрешается в течение 24 часов. Хроническая крапивница является менее распространенным заболеванием среди детей, чем среди взрослых. В детском возрасте наиболее часто регистрируются крапивница вследствие давления и холодовая крапивница, которые часто сочетаются с дермографической

или холинергической крапивницей. В большинстве случаев положительный эффект терапии достигается приемом антигистаминных препаратов и устранением триггерных факторов. Для детей рекомендуется 1-я линия терапии, аналогичная таковой для взрослых лиц [44]. Важно учитывать возрастные ограничения и возрастные дозировки каждого из H₁-гистаминоблокаторов:

- лоратадин: детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела менее 30 кг — 5 мг 1 раз в сутки, детям в возрасте старше 12 лет, а также при массе тела более 30 кг — 10 мг 1 раз в сутки;
- левоцетиризин: детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг в сутки, детям в возрасте старше 6 лет — 5 мг в сутки;
- цетиризин: детям в возрасте старше 6 лет (с массой тела более 30 кг) — по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Дезлоратадин сироп разрешен для использования у детей в возрасте от 6 месяцев и старше, фексофенадин и рупатадин — у детей в возрасте от 12 лет и старше.

У младенцев и детей младше 2 лет допускается назначение блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения.

В редких случаях допускается использование системных глюкокортикоидных препаратов (в течение 3—5 дней) [1, 44].

Требования к результатам лечения

- прекращение появления свежих высыпаний;
- полное разрешение существующих высыпаний;
- отсутствие субъективных проявлений заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика крапивницы заключается в тщательном анализе аллергологического анамнеза перед назначением медикаментозного лечения. Особое внимание следует обращать на проявления атопии у больных крапивницей.

С превентивной целью рекомендуют применение H₁-гистаминоблокаторов 2-го поколения [8]. Пациентам с хронической крапивницей важно санировать очаги хронической инфекции, проводить терапию сопутствующей патологии, а также ограничивать действие потенциальных аллергенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868—887.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014; 69 (7): e1—29.

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. 2013, пересмотр 2015.
4. Powell R. J., Leech S. C. BSACI guideline for the management of chronic urticarial and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 547—565.
5. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64 (10): 1427—1443.
6. Simons F. E. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 703—706.
7. Athens J. C., Gilchrist H., Richard C. et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1)receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 449: 229—237.
8. DuBuske L. M. Levocetirizine: the latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 724—734.
9. Walsh G. M. Levocetirizine: an update. *Current Med Chem* 2006; 13: 2711—2715.
10. Lee D. K., Gray R. D., Wilson A. M. et al. Single and short-term dosing effects of levocetirizine on adenosine monophosphate bronchoprovocation in atopic asthma. *Br J Clin Pharm* 2004; 58: 34—39.
11. Day J. H., Briskoe M. P., Rafeiro E. et al. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of Levocetirizine and desloratadine for symptoms of SAR in subjects evaluated in EEU. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 109—118.
12. Трусова О. В., Коростовцев Д. С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения. *Аллергология* 2006; 2.
13. Watson N. T., Weiss E. L., Harter P. M. Famotidine in the treatment of acute. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 186—189.
14. Pontasch M. J., White L. J., Bradford J. C. Oral agents in the management of urticaria: patient perception of effectiveness and level of satisfaction with treatment. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 730—731.
15. Moscati R. M., Moore G. P. Comparison of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 12—15.
16. Metz M., Scholz E., Ferrán M. et al. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104 (1): 86—92.
17. Goldsobel A. B., Rohr A. S., Siegel S. C. et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 867—873.
18. Greene S. L., Reed C. E., Schroeter A. L. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669—675.

19. Harto A., Sendagorta E., Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985; 170: 90—93.
20. Kessel A., Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478—1482.
21. Kessel A., Toubi E. Low-dose cyclosporine is a good option for severe chronic urticaria. *Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 970.
22. Grattan C. E., O'Donnell B. F., Francis D. M. et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365—372.
23. Vena G.A., Cassano N., Colombo D. et al. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705—709.
24. Doshi D. R., Weinberger M. M. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409—413.
25. Grattan C. E., Francis D. M., Slater N. G. et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078—1080.
26. Grattan C. E. Histamine-releasing autoantibodies in chronic urticaria. *Skin Pharmacol* 1991; 4 (Suppl. 1): 64—70.
27. Wan K. S. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 194—197.
28. Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y., Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 134—138.
29. Kamide R., Niimura M., Ueda H. et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter doubleblind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989; 62: 322—325.
30. Kaplan A., Ledford D., Ashby M. et al. Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria patients symptomatic despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101—109.
31. Maurer M., Rosen K., Hsieh H. J. et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *New Engl J Med* 2013; 368: 924—935.
32. Saini S., Rosen K. E., Hsieh H. J. et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567—573.
33. Maurer M., Altrichter S., Bieber T. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202—209.

34. Reeves G. E., Boyle M. J., Bonfield J. et al. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182—186.
35. Engin B., Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 481—486.
36. Cassano N., D'Argento V., Filotico R., Vena G. A. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 254—255
37. Kozel M. M., Sabroe R. A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515—2536.
38. Kaplan A. P. Chronic urticaria. Possible causes, suggested treatment alternatives. *Postgrad Med* 1983; 74: 209—215.
39. Kaplan A. P. Urticaria: the relationship of duration of lesion to pathogenesis. *Allergy Proc* 1990; 11: 15—18.
40. Parsad D., Pandhi R., Juneja A. Stanazolol in chronic urticaria: a double blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001; 28: 299—302.
41. Bagenstose S. E., Levin L., Bernstein J. A. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134—140.
42. Shahar E., Bergman R., Guttman-Yassky E., Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006; 45 (10): 1224—1227.
43. Nettis E., Colanardi M. C., Paradiso M. T., Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401—1407.
44. Grattan C. E., Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticarial in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157 (6): 1116—1123.
45. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 19—23.

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Красный плоский лишай»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Олисова Ольга Юрьевна — заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Минеева Алина Аркадьевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы, типичными элементами которого являются папулы.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L43*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология заболевания неизвестна. КПЛ рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором экспрессия неидентифицированного до настоящего времени антигена кератиноцитами базального слоя приводит к активации и миграции в кожу Т-лимфоцитов с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции. Предполагается связь КПЛ с вирусным гепатитом С, однако убедительных данных, подтверждающих эту ассоциацию, не получено.

Заболеваемость КПЛ в Российской Федерации среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014 году составила 12,7 случая на 100 000 соответствующего населения.

Наиболее часто КПЛ встречается у людей в возрасте от 30 до 60 лет. На долю женщин приходится 60—75% больных КПЛ с поражением слизистой оболочки полости рта и около 50% больных КПЛ с поражением кожи.

КПЛ редко встречается у детей, лишь 5% случаев заболевания приходится на пациентов детского возраста.

КЛАССИФИКАЦИЯ

L43.0 Лишай гипертрофический красный плоский

L43.1 Лишай красный плоский буллезный

L43.2 Лишаевидная реакция на лекарственное средство

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX)

L43.3 Лишай красный плоский подострый (активный)

Лишай красный плоский тропический

L43.8 Другой красный плоский лишай

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

КПЛ характеризуется различной клинической картиной поражения кожи и слизистых оболочек, среди которых наиболее клинически значимо поражение слизистой оболочки полости рта, хотя при КПЛ высыпания могут отмечаться также на слизистых оболочках пищевода и аногенитальной области. Наиболее часто встречаются следующие формы поражения кожи при КПЛ:

- типичная;
- гипертрофическая, или веррукозная;
- атрофическая;
- пигментная;
- пузырная;
- эрозивно-язвенная;
- фолликулярная.

Выделяют 6 форм поражений слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при КПЛ:

- типичная;
- гиперкератотическая;
- экссудативно-гиперемическая;
- эрозивно-язвенная;
- буллезная;
- атипичная.

Поражение кожи при КПЛ

Поражение кожи при *типичной* форме красного плоского лишая характеризуется плоскими папулами диаметром 2—5 мм с полигональными очертаниями, с вдавлением в центре, розовато-красного цвета с характерным фиолетовым или сиреневатым оттенком и восковидным блеском, более отчетливым при боковом освещении. Шелушение обычно незначительное, чешуйки отделяются с трудом. На поверхности более крупных узелков, особенно после смазывания маслом, можно обнаружить сетевидный рисунок (симптом сетки Уикхема).

Характерным признаком красного плоского лишая является склонность к сгруппированному расположению высыпаний с образованием колец, гирлянд, линий. Реже узелки сливаются, образуя бляшки с шагреновой поверхностью. Вокруг бляшек могут возникать новые папулы, располагающиеся более или менее густо. В большинстве случаев сыпь локализуется симметрично на сгибательных поверхностях конечностей, туловище, половых органах, довольно часто — на слизистой оболочке полости рта. Редко поражаются ладони, подошвы, лицо. Субъективно больных беспокоит зуд. В период обострения КПЛ наблюдается положительный феномен Кебнера — появление новых узелков на месте травматизации кожи.

Гипертрофическая форма КПЛ характеризуется образованием бляшек округлых или овальных очертаний диаметром 4—7 см и более. Цвет бляшек — ливидный с фиолетовым оттенком. Поверхность бляшек неровная, бугристая, испещрена бородавчатыми выступами с множеством углублений. По периферии основных очагов поражения могут обнаруживаться мелкие фиолетово-красноватые узелки, характерные для типичной формы КПЛ.

Атрофическая форма КПЛ отличается исходом высыпных элементов в атрофию. Поражение кожи чаще наблюдается на голове, туловище, в мышечных впадинах и на половых органах. Высыпания немногочисленны, состоят из типичных узелков и атрофических пятен с лиловой и желтовато-бурой окраской. При их слиянии образуются синевато-буроватые атрофические бляшки размером от 1 до 2—3 см.

Пигментная форма КПЛ возникает остро, поражает значительную поверхность кожного покрова (туловище, лицо, конечности) и характеризуется множественными бурыми пятнистыми высыпаниями, которые сливаются в диффузные очаги поражения. При этом можно обнаружить как узелки, характерные для типичной формы КПЛ, так и пигментированные элементы. Пигментация кожи может сочетаться с характерными высыпаниями КПЛ на слизистых оболочках полости рта.

Буллезная форма КПЛ клинически характеризуется образованием пузырьков или пузырей на бляшках и папулах на эритематозных участках или на неповрежденной коже. Высыпания имеют различную величину, толстую напряженную крышку, которая в дальнейшем становится дряблой, морщинистой. Содержимое пузырей прозрачное, слегка опалесцирующее с желтоватым оттенком, местами — с примесью крови.

При *эрозивно-язвенной форме* КПЛ на коже и слизистых оболочках отмечаются эрозии, чаще с фестончатыми краями, размером от 1 до 4—5 см и более. Язвенные поражения встречаются редко, локализуются на нижних конечностях и сопровождаются болезненностью, усиливающейся при ходьбе. Края язв плотные, розовато-синюшной окраски, возвышаются над уровнем окружающей здоровой кожи. Дно язв покрыто вялыми зернистыми грануляциями с некротическим налетом.

Фолликулярная форма КПЛ характеризуется появлением преимущественно на коже туловища и внутренних поверхностей конечностей фолликулярных остроконечных папул, покрытых плотными роговыми шипиками. Сочетание фолликулярной формы КПЛ, рубцовой алопеции на волосистой части головы, а также нерубцовой алопеции в области подмышечных впадин и лобка известно как *синдром Грэма — Литтла — Лассюэра*.

Течение КПЛ с поражением кожи обычно благоприятное. Спонтанные ремиссии поражений кожи при КПЛ в течение 1 года после манифестации наблюдаются у 64—68% больных.

Поражение слизистой оболочки полости рта при КПЛ

Изменения слизистой оболочки полости рта при КПЛ чаще всего локализуются в области щек, языка, губ, реже — десен, нёба, дна полости рта.

Типичная форма КПЛ слизистой оболочки полости рта характеризуется мелкими папулами серовато-белого цвета до 2—3 мм в диаметре. Папулы могут сливаться между собой, образуя сетку, линии, дуги, причудливый рисунок кружева. Возможно появление бляшек с резкими границами, выступающих над окружающей слизистой оболочкой и напоминающих лейкоплакию. Субъективные ощущения при типичной форме КПЛ слизистой оболочки полости рта обычно отсутствуют.

Гиперкератотическая форма КПЛ отличается появлением на фоне типичных высыпаний сплошных очагов ороговения с резкими границами или появлением веррукозных разрастаний на поверхности бляшек. Больные могут отмечать сухость во рту и незначительную боль при приеме горячей пищи.

Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ слизистой оболочки полости рта отличается расположением типичных серовато-белых папул на гиперемизированной и отечной слизистой оболочке. Прием пищи, особенно горячей и острой, сопровождается болезненностью.

Эрозивно-язвенная форма КПЛ слизистой оболочки полости рта характеризуется наличием мелких единичных или множественных, занимающих большую площадь эрозий, реже — язв, неправильных очертаний, покрытых фиброзным налетом, после удаления которого наблюдается кровотечение. Для эрозивно-язвенной формы КПЛ характерно длительное существование возникших эрозий и язв, вокруг которых на гиперемизированном и отечном основании могут располагаться типичные для КПЛ папулы.

Буллезная форма КПЛ слизистой оболочки полости рта характеризуется одновременным присутствием типичных папулезных высыпаний и беловато-перламутровых пузырей размером до 1—2 см в диаметре. Пузыри имеют плотную покрывку и могут существовать от нескольких часов до 2 суток. После вскрытия пузырей образуются быстро эпителизирующиеся эрозии.

Атипичная форма КПЛ слизистой оболочки полости рта представляет собой поражение слизистой оболочки верхней губы в виде симметрично рас-

положенных очагов ограниченной застойной гиперемии, выступающих над окружающей слизистой оболочкой. Верхняя губа отека.

КПЛ слизистой оболочки полости рта рассматривается как потенциально предраковое состояние с возможностью развития плоскоклеточного рака. Описаны случаи развития плоскоклеточного рака в хронических очагах КПЛ аногенитальной области, пищевода, при гипертрофическом КПЛ.

Спонтанные ремиссии КПЛ слизистой оболочки полости рта отмечаются у 2,8—6,5% больных, что намного реже, чем при поражениях кожи. Средняя продолжительность существования высыпаний на слизистой оболочке полости рта при КПЛ составляет около 5 лет, однако эрозивная форма заболевания не склонна к спонтанному разрешению. Типичная форма заболевания с ретикулярным расположением высыпаний на слизистой оболочке полости рта имеет лучший прогноз, так как спонтанная ремиссия происходит в 40% случаях.

ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев диагноз КПЛ ставится на основании данных клинической картины. Однако в случае наличия у пациента гипертрофической, атрофической, пигментной, пузырной, эрозивно-язвенной и фолликулярной форм типичные элементы КПЛ, позволяющие установить диагноз клинически, могут отсутствовать. Для уточнения диагноза проводят *гистологическое исследование* биоптатов кожи с наиболее характерных очагов поражения.

При гистологическом исследовании в биоптате кожи при КПЛ отмечают гиперкератоз с неравномерным гранулезом, акантозом, вакуольную дистрофию клеток базального слоя эпидермиса, диффузный полосовидный инфильтрат в верхнем отделе дермы, вплотную примыкающий к эпидермису, нижняя граница которого «размыта» клетками инфильтрата. Отмечается экзоцитоз. В более глубоких отделах дермы видны расширенные сосуды и периваскулярные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов, среди которых находятся гистиоциты, тканевые базофилы и меланофаги. В длительно существующих очагах инфильтраты более густые и состоят преимущественно из гистиоцитов. На границе между эпидермисом и дермой локализуются тельца Сиватта (коллоидные тельца) — переродившиеся кератиноциты.

Реакция прямой иммунофлюоресценции может использоваться для диагностики при буллезной и эрозивно-язвенной формах КПЛ. При исследовании методом прямой иммунофлюоресценции на границе между эпидермисом и дермой выявляют обильные скопления фибрина, в тельцах Сиватта — IgM, реже — IgA, IgG и компонент комплемента.

В случае изолированного эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки полости рта может потребоваться проведение *цитологического исследования* в целях дифференциальной диагностики с истинной акантолитической пузырчаткой, при которой, в отличие от КПЛ, в очагах поражения обнаруживаются акантолитические клетки.

Перед назначением системной медикаментозной терапии или при решении вопроса о дальнейшей тактике лечения необходимо проведение *лабораторных исследований*:

- клинического анализа крови;
- биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, триглицериды, холестерин, общий белок);
- клинического анализа мочи.

По показаниям назначаются *консультации других специалистов*:

- перед назначением ПУВА-терапии, узкополосной средневолновой фототерапии — консультации окулиста, эндокринолога, терапевта, гинеколога для исключения противопоказаний;
- перед назначением антималярийных препаратов для исключения противопоказаний, а также в процессе терапии антималярийными препаратами рекомендуется проводить консультации офтальмолога 1 раз в 1,5—3 месяца для контроля функции органа зрения;
- для определения характера изолированного поражения слизистой оболочки полости рта может быть рекомендована консультация стоматолога.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз КПЛ проводится с вторичным сифилисом, атопическим дерматитом, красным отрубевидным волосяным лишаем, болезнью Дарье, псориазом (табл. 1).

При сифилисе папулезные элементы, овальные или округлые, шелушатся с образованием воротничка Бiettта, редко сопровождаются зудом. При этом поверхность папул полусферовидная, а не уплощенная, и не имеет центрального вдавления. Учитывают также другие проявления сифилиса и результаты специфических серологических реакций. В отличие от папулезных сифилидов узелки при красном плоском лишае красновато-фиолетового цвета, расположены более поверхностно и менее инфильтрированы, имеют полигональные очертания.

При атопическом дерматите не наблюдается поражения слизистых оболочек, как при КПЛ. Высыпания при атопическом дерматите обычно располагаются в локтевых и подколенных сгибах, на лице. Для атопического дерматита также более характерна лихенизация очагов поражения.

При красном отрубевидном волосяном лишае (болезни Девержи) высыпания состоят из фолликулярных папул желтовато-красного цвета и локализуются чаще на разгибательной поверхности конечностей, особенно на тыльной поверхности пальцев (симптом Бенъе). Отмечается тенденция к слиянию папул с образованием очагов с шероховатой поверхностью, напоминающей терку, иногда развивается эксфолиативная эритродермия, возникают кератозы в области ладоней и подошв, что малохарактерно для КПЛ.

Для фолликулярного дискератоза Дарье (болезни Дарье) в отличие от КПЛ характерны папулы диаметром 2—5 мм сероватого или буроватого цвета, покрытые твердыми ороговевшими корками, плотно прилегающими к их поверхности. Высыпания располагаются обычно симметрично на

Дифференциальный диагноз красного плоского лишая

Нозология / Признак	КПЛ	Вторичный сифилис (папулезный сифилид)	Атопический дерматит	Болезнь Дарье	Псориаз	Болезнь Девержи
1. Первичный элемент	Папула	Папула	Пятно, папула, везикула	Папула	Папула	Папула
2. Цвет	Красновато-фиолетовый	Медно-красный	Розовато-красный	Сероватый или буроватый	Розовато-красный или насыщенно-красный	Желтовато-красный
3. Форма	Плоская	Округлая или полушаровидная	Круглая, овальная	Круглая, овальная	Круглая, овальная	Фолликулярная коническая
3. Локализация высыпаний	Стигматальные поверхности конечностей, слизистые оболочки	Граница роста волос, шея, ладони, стопы или генерализованная сыпь на туловище	Стигматальная поверхность конечностей, передняя и боковая поверхность шеи, лицо, тыльная поверхность кистей и стоп	Волосистая часть головы, лицо, область шеи, грудины, между лопатками, подмышечные и пахово-бедренные складки	Излюбленная — локализация — локти, колени, волосистая часть головы, складки	На разбательности поверхности конечностей
4. Симптом Бенье	—	—	—	—	—	+
5. Псориазическая триада	—	—	—	—	+	—
6. Поражение слизистых оболочек	+	+	—	—	—	—
7. Серореакции	—	+	—	—	—	—
8. Лихенизация	—	—	+	—	—	—
9. Зуд	+	—	+	—	+	—

волосистой части головы, лице, в области шеи, грудины, между лопатками, в подмышечных и пахово-бедренных складках.

При псориазе первичным морфологическим элементом являются папулы розовато-красного или насыщенно-красного цвета, покрытые большим количеством рыхлых серебристо-беловатых чешуек, при поскабливании которых обнаруживается положительная псориатическая триада симптомов: стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- улучшение качества жизни пациентов.

Общие замечания по терапии

Выбор метода лечения при КПЛ зависит от степени выраженности и локализации клинических проявлений, формы и длительности заболевания, сведений об эффективности ранее проводимой терапии.

Не требуется проведения лечения при поражении слизистой оболочки полости рта, ограничивающемся ретикулярными высыпаниями типичной формы КПЛ, не сопровождающимися субъективными ощущениями. В остальных случаях больным КПЛ требуется проведение терапии.

В период обострения заболевания пациентам рекомендуется щадящий режим с ограничением физических и психоэмоциональных нагрузок. В пищевом режиме должны быть ограничены соленые, копченые, жареные продукты. У пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта необходимо исключить раздражающую и грубую пищу.

Показания к госпитализации

- неэффективность амбулаторного лечения;
- распространенные и тяжелые поражения кожи и слизистых оболочек, в том числе гиперкератотические, буллезные, эрозивно-язвенные.

Схемы лечения

Медикаментозное лечение

Наружная терапия

При наличии ограниченных высыпаний лечение начинают с назначения *топических глюкокортикостероидных препаратов* средней и высокой активности (возможно их чередование):

- бетаметазон, крем, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 12 недель [1],
или
- клобетазол, крем, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [2, 3],
или

- флуоцинолона ацетонид, крем, гель, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [4],
или
- гидрокортизона-17 бутират, крем, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [5],
или
- триамцинолон, мазь (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [6],
или
- мометазон, крем, мазь, лосьон (D) 1—2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [6],
или
- бетаметазон + салициловая кислота, мазь (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [6],
или
- салициловая кислота + флуметазон, мазь (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [6].

Системная терапия

1. Глюкокортикостероидные препараты системного действия:

- преднизолон (С) 20—30 мг в сутки перорально в течение 1—2 месяцев с последующей постепенной отменой [5]
или
- бетаметазон (D) 1 мл 1 раз в 2—3 недели внутримышечно или внутривенно, на курс 3—4 инъекции [2, 3, 7].

2. В лечении больных красным плоским лишаем могут применяться *антиmalarийные препараты*, которые используются в качестве системной терапии и могут назначаться с глюкокортикостероидными препаратами:

- гидроксихлорохин (D) 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем перерыв 2 дня, курсы лечения повторяют в течение 1—2 месяцев [6]
или
- хлорохин (D) 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем перерыв 2 дня, курсы лечения повторяют в течение 1—2 месяцев [6].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению гидроксихлорохина и хлорохина красный плоский лишай не включен в показания к применению препарата.

3. Для купирования зуда назначают один из *антигистаминных препаратов* 1 поколения, который используют как перорально, так и в инъекционных формах:

- мебгидролин (D) 100 мг перорально 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней [8]
или
- клемастин (D) 1 мг перорально или внутримышечно 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней [8].

Также с целью уменьшения зуда может назначаться нейролептик, обладающий H_1 -блокирующей активностью: гидроксизин (D) 25—100 мг в сутки перорально в течение 28 дней [8].

Немедикаментозное лечение

1. При незначительной инфильтрации очагов поражения назначается *узкополосная средневолновая фототерапия* с длиной волны 311 нм (С, D) 3—4 раза в неделю в течение 6—12 недель [9—12].

2. Пациентам с более выраженной инфильтрацией в очагах поражения показана *ПУВА-терапия* с пероральным или наружным применением фотосенсибилизатора:

- ПУВА-терапия с применением фотосенсибилизаторов перорально (D): метоксален 0,6 мг на кг массы тела [13—15] или
- ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов (С, D): метоксален 0,5—1 мг/л на курс от 8 до 23 процедур [16—18].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению метоксалена красный плоский лишай не включен в показания к применению препарата.

Примечание. Красный плоский лишай не включен в показания для назначения ПУВА-терапии.

Лечение КПЛ слизистой оболочки полости рта

1. Препаратами первой линии для лечения больных КПЛ слизистой оболочки полости рта являются *топические глюкокортикостероидные препараты*:

- бетаметазон, крем, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 8 недель [19], или
- триамцинолон, мазь (С) 3 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 12 недель [20], или
- флуоцинолона ацетонид, крем, гель, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—12 недель [21, 22], или
- клобетазол, крем, мазь (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4—8 недель [23—24].

2. В случае неэффективности топических кортикостероидных препаратов назначают *ретиноиды для наружного применения*:

- изотретиноин, гель (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 8 недель [25].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению изотретиноина красный плоский лишай не включен в показания к применению препарата.

3. Дополнительно применяют *обезболивающие и ранозаживляющие средства* [26, 27]:

- алоэ древовидного листа, линимент (С) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения;
- лидокаин + ромашки аптечной экстракт цветов, гель (D): полоску длиной 0,5 см наносят на болезненные или воспаленные участки слизистой оболочки полости рта и втирают легкими массирующими движениями 3 раза в день;
- холина салицилат + цеталкония хлорид, гель стоматологический (D) 1 см для взрослых и 0,5 см для детей выдавливают на чистый палец и втирают легкими массирующими движениями в пораженный участок слизистой оболочки полости рта 2—3 раза в день до или после еды и перед сном.

4. В случае тяжелого КПЛ слизистой оболочки полости рта, резистентного к проводимой терапии, используются *системные глюкокортикостероидные препараты*:

- преднизолон (D) 0,5—1 мг на кг массы тела в течение 3 недель [3, 28].

Особые ситуации

Для лечения детей применяются топические глюкокортикостероидные препараты [29].

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

В случае неэффективности проводимой терапии больным КПЛ могут быть назначены ацитретин или циклоспорин:

- ацитретин (B, C) 30 мг в сутки перорально в течение 3—8 недель [30—32] или
- циклоспорин (D) 5 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 3—8 недель [33—35].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению ацитретина и циклоспоринона красный плоский лишай не включен в показания к применению препарата.

В связи с возможностью развития в процессе терапии ретиноидами нежелательных явлений (изменения уровня трансаминаз, гепатита, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипергликемии и др.) необходимо проводить контроль уровня липидов, глюкозы в крови, функции печени. В связи с тератогенными свойствами ретиноидов женщинам репродуктивного возраста необходимо применять надежные меры контрацепции за 4 недели до, во время и в течение 2 лет после окончания терапии ацитретиним. В случае наступления беременности ее следует прервать по медицинским показаниям.

Во время лечения циклоспорином необходим регулярный контроль концентрации креатинина плазмы — повышение может свидетельствовать о нефротоксическом действии препарата и требует снижения дозы: на 25%

при возрастании креатинина более чем на 30% от исходного и на 50% — если уровень его повышается вдвое; когда уменьшение дозы в течение 4 недель не приводит к снижению креатинина, циклоспорин отменяют. Рекомендуется мониторинг артериального давления, содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, липидного профиля. В период лечения противопоказана иммунизация живыми ослабленными вакцинами.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teng C. T., Tan C. H., Goh S. L. et al. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. *J Dermatol Treat* 2004; 15 (3): 141—145.
2. Oliver G. F., Winkelmann R. K. Treatment of lichen planus. *Drugs* 1993; 45: 56—65.
3. Cribier B., Frances C., Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521—1530.
4. Marsden C. W. Fluocinonide acetone 0,2% cream: a cooperative clinical trial. *Br J Dermatol* 1968; 80: 614—617.
5. Kellett J. K., Ead R. D. Treatment of lichen planus with a short course of oral prednisolone. *Br J Dermatol* 1990; 123: 550—551.
6. Бутов Ю. С., Васенова В. Ю., Анисимова Т. В. Лихены // Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. II. С. 184—211.
7. Pitche P., Saka B., Kombate K., Tchangai-Walla K. Treatment of generalized cutaneous lichen planus with dipropionate and betamethasone disodium phosphate: an open study of 73 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134 (3 Pt 1): 237—240.
8. Usatine R. P., Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. 2011; 84 (1): 53—60.
9. Saricaoglu H., Karadogan S. K., Baskan E. B., Tunali S. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19 (5): 265—267.
10. Habib F., Stoebner P. E., Picot E. et al. Narrow band UVB phototherapy in the treatment of widespread lichen planus. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132 (1): 17—20.

11. Pavlotsky F., Nathansohn N., Kriger G. et al. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 83—86.
12. Iraj F., Faghihi G., Asilian A. et al. Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2011; 16 (12): 1578—1582.
13. Gonzalez E., Momtaze-T. K., Freedman S. Bilateral comparison of generalized lichen planus treated with psoralens and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 958—961.
14. Ortonne J. P., Thivolet J., Sannwald C. Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus. *Br J Dermatol* 1978; 99: 315—318.
15. Narwutsch M., Sladeczek M. PUVA-Therapie des Lichen ruber planus: eine histologische Studie. *Dermatol Monatschr* 1986; 172: 133—144.
16. Helander I., Jansen C. T., Meurman L. Long-term efficacy of PUVA treatment in lichen planus: comparison of oral and external methoxsalen regimens. *Photodermatology* 1987; 4: 265—268.
17. Von Kobyletzki G., Gruss C., Altmeyer P., Kersch M. Balneophotochemotherapie des Lichen ruber: Einige Ergebnisse und Vergleich mit bisher angewandten Photochemotherapie-modalitäten. *Hautarzt* 1997; 48: 323—327.
18. Kersch M., Volkenandt M., Lehman P. et al. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1210—1211.
19. Tyldesley W. R., Harding S. M. Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1977; 96: 659—662.
20. Malhotra A. K., Khaitan B. K., Sethuraman G., Sharma V. K. Betamethasone oral minipulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: a randomized comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 596—602.
21. Buajeeb W., Kraivaphan P., Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 21—25.
22. Voûte A. B., Schulten E. A., Langendijk P. N. et al. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75 (2): 181—185.
23. Corrocher G., Di Lorenzo G., Martinelli N. et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (3): 244—249.
24. Carbone M., Arduino P. G., Carrozzo M. et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med* 2009; 38 (2): 227—233.

25. Giustina T.A., Stewart J.C., Ellis C.N. et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus: a doubleblind study. *Arch Dermatol* 1986; 122: 534—536.
26. Choonhakarn C., Busaracome P., Sripanidkulchai B., Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158 (3): 573—577.
27. Salazar-Sanchez N., Lopez-Jornet P., Camacho-Alonso F. et al. Efficacy of topical aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 735—740.
28. Lodi G., Scully C., Carrozzo M. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 164—178.
29. Brice S. L., Barr R. J., Rattet J. P. Childhood lichen planus: a question of therapy. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 370—376.
30. Laurberg G., Geiger J. M., Hjorth N. et al. Treatment of lichen planus with acitretin: a double blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 434—437.
31. Viglioglia P. A., Villanueva C. R., Martorano A. D. et al. Efficacy of acitretin in severe cutaneous lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 852—853.
32. Brockow K., Abek D., Haupt G., Ring J. Exanthemous lichen planus in a child: response to acitretin. *Br J Dermatol* 1997; 136: 287—289.
33. Higgins E. M., Munro C. S., Friedmann P. S., Marks J. M. Cyclosporin A in the treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1436.
34. Ho V. C., Gupta A. K., Ellis C. N. et al. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 64—68.
35. Pigatto P. D., Chiapino G., Bigardi A. et al. Cyclosporin A for treatment of severe lichen planus. *Br J Dermatol* 1990; 122 (1): 121—123.

ЛИМФОМЫ КОЖИ

Разработано совместно с Российским профессиональным обществом онкогематологов и Национальным гематологическим обществом

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Белуосова Ирена Эдуардовна — доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В. В., Ковригина А. М., Криволапов Ю. А., Мационис А. Э., Петров С. В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н. В., Сотников В. М., Трофимова О. П.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Первичные лимфомы кожи (ЛК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, включающую кожные Т- и В-клеточные лимфомы, которые возникают в коже без обнаружения внекожных мест локализации на момент постановки диагноза. Первичные ЛК занимают второе по частоте встречаемости место среди экстранодальных неходжкинских лимфом (после лимфом желудочно-кишечного тракта) и представляют собой отдельный клинический и гистопатологический подтип экстранодальных лимфом, часто отличаясь от соответствующих им нодальных гистологических аналогов не только по характеру течения и прогнозу, но и по наличию специфических хромосомных транслокаций и экспрессии различных онкогенов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В 2005 году Всемирная организация здравоохранения совместно с Европейской Организацией по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer — EORTC) создали ВОЗ-EORTC клас-

сификацию ЛК, которая содержит наиболее полную клиническую, гистологическую, иммунофенотипическую, молекулярно-биологическую и генетическую информацию, касающуюся первичных ЛК и нескольких лимфопролиферативных заболеваний, часто начинающихся с поражения кожи.

ВОЗ-ЕОРТС-классификация кожных лимфом

Т- и НК-клеточные лимфомы кожи
<p>Грибовидный микоз Подтипы грибовидного микоза: фолликулотропный грибовидный микоз педжетоидный ретикулез синдром гранулематозной вялой кожи Синдром Сезари Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания: первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи лимфоматоидный папулез Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип: первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома кожная γ/δ + Т-клеточная лимфома первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров</p>
В-клеточные лимфомы кожи
<p>Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома</p>
Гемодермии из клеток-предшественников
CD4+/CD56+ гемодермия (бластная НК-клеточная лимфома)

Грибовидный микоз

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Грибовидный микоз (ГМ) — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (ЛК), характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Термин «ГМ» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения Алибера — Базена, характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со сходным клиническим течением. Если заболевание проявляется только наличием узлов (опухолей) без предшествующих или сопутствующих им пятен и бляшек, диагноз ГМ маловероятен. ГМ обычно течет благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. На поздних стадиях могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
C84.0*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГМ является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжскинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Заболеваемость ГМ в мире равна 6—7 случаев/10⁶ с регулярным повышением в последние десятилетия. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах: в США заболеваемость ГМ составляет 0,46 случаев на 100 000 человек, в странах Европы этот показатель колеблется от 0,26 до 1,0 на 100 000 человек в год (55% мужчин и 45% женщин). Более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55—60 лет. ГМ может также поражать детей и подростков (1% случаев). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2,0:1 с преобладанием пациентов с темным цветом кожи (1,7:1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При классическом варианте ГМ заболевание протекает стадийно и делится на 3 клинические фазы: пятнистая (эритематозная), бляшечная и опухолевая.

Заболевание начинается с пятен разных размеров, с четкими краями, которые расположены несимметрично и чаще локализуются на ягодицах и участках кожи, защищенных от солнечного облучения, — молочных желез, нижних отделах живота, в подмышечных и паховых складках, на внутренней поверхности бедер и плеч. Цвет пятен варьирует от розовато-кра-

сного до желтовато-оранжевого и коричневого оттенков. Поверхность пятен может быть морщинистой (псевдоатрофичной) и слегка лихенифицированной, в случае появления телеангиэктазий и участков пигментации развивается пойкилодермия. В эритематозной стадии болезнь может проявляться разнообразными и нехарактерными эритемами, уртикарноподобными, псориазо- и параносориозоподобными, экземоподобными высыпаниями.

Для бляшечной стадии характерно образование инфильтрированных бляшек различной величины, желтовато-красной или синюшной окраски. Поверхность их может быть гладкой, слегка шелушащейся или лихенифицированной. Образование бляшек протекает бессимптомно или сопровождается очень сильным зудом, иногда их рост идет неравномерно за счет периферической части, в результате чего образуются дугообразные очаги. Разрешаются бляшки медленно и неравномерно, при разрешении в центре они приобретают кольцевидную форму.

В опухолевой стадии у больного обычно обнаруживается сочетание пятен, бляшек и узлов. Узлы могут формироваться как в области существующих бляшек, так и на непораженной ранее коже. Их локализация и количество могут варьировать от единичных до множественных. В опухолевой стадии могут поражаться лимфатические узлы и внутренние органы.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГМ устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора. В настоящее время не существует единых общепринятых диагностических критериев ГМ, а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза ГМ.

Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике начинающегося ГМ, так как дает возможность не только заподозрить ГМ, но и определить разновидность и стадию этого заболевания, а также определить оптимальное место для получения биоптата кожи. При клиническом обследовании необходимо оценить вид кожных высыпаний (пятна, бляшки, узлы или их сочетание) и площадь поражения кожных покровов. Клиническими симптомами, характерными для ранних стадий ГМ, являются:

- вариабельность формы, размеров и цвета высыпаний;
- феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний;
- пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиэктазии, атрофия кожи);
- множественные высыпания, несколько зон вовлечения;
- характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению;
- зуд, сопровождающий высыпания.

Для повышения достоверности *гистологического исследования* необходима отмена лечения любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами за 2 недели до проведения биопсии, в неясных случаях рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2—4 недели (без назначения наружной терапии). Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав дермального инфильтрата и его расположение.

Основными диагностическими критериями, используемыми для диагностики ГМ, являются:

- наличие в инфильтрате плеоморфных («церебриформных») лимфоидных клеток малых и средних размеров;
- наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряду эпидермиса (3 и более);
- наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes);
- повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»);
- размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
- внутриэпидермальные скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие);
- фиброз и/или отек сосочковой части дермы.

При морфологическом исследовании для пятнистой (эритематозной) стадии характерны эпидермотропные поверхностные мелкоочаговые периваскулярные инфильтраты, для бляшечной — эпидермотропный плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы, для опухолевой — плотный очаговый или диффузный инфильтрат, занимающий всю дерму и проникающий в подкожную жировую клетчатку, эпидермотропизм может отсутствовать.

ГМ характеризуется инфильтратом из α/β Т-хелперов — зрелых клеток памяти, которые имеют следующий *иммунофенотип*: $\beta F1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+$. Реже встречаются Т-цитотоксический ($\beta F1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+$) и γ/δ ($\beta F1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+$) фенотипы. В этих случаях необходима клиничко-морфологическая корреляция для исключения $CD8+$ агрессивной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы и γ/δ Т-клеточной лимфомы. В поздних стадиях ГМ могут наблюдаться полная или частичная потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов $CD3$, $CD5$ и $CD7$, появление экспрессии цитотоксических протеинов TIA-1, гранзима В и перфорины, а также aberrантный $CD4+/CD8+$ или $CD4-/CD8-$ фенотип.

Исследование методом ПЦР для определения реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (ТКР) является вспомогательным методом, так как моноклональность инфильтрата обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий ГМ и лишь в 50—60% — в пятнистой стадии. Результаты молекулярно-биологического исследования необходимо оценивать

в комплексе с другими диагностическими методами, так как доминантный клон Т-лимфоцитов может обнаруживаться в группе так называемых кло-нальных дерматозов.

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ, предложенный Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), содержит систему количественных показателей, однако в большинстве случаев диагноз ГМ может быть установлен при тщательной клинико-морфологической корреляции.

Стадирование и план обследования

Стадирование ГМ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и синдрома Сезари (CC) (ISCL-EORTC staging system for MF/SS). Однако на практике используется более простая клиническая система стадирования, учитывающая тип кожных высыпаний, наличие/отсутствие крупноклеточной трансформации и/или внекожных очагов.

Стадирование ГМ/СС согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Кожа

T₁ Ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие < 10% кожного покрова

T_{1a} — только пятна

T_{1b} — бляшки ± пятна

T₂ Пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие > 10% кожного покрова

T_{2a} — только пятна

T_{2b} — бляшки ± пятна

T₃ Один или более узлов (≥ 1 см в диаметре)

T₄ Сливающаяся эритема, покрывающая ≥ 80% поверхности тела

Лимфатические узлы

N₀ Нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется

N₁ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN₀₋₂

N_{1a} — клон-негативны

N_{1b} — клон-позитивны

N₂ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN₃

N_{2a} — клон-негативны

N_{2b} — клон-позитивны

N₃ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN₄, клон-позитивны или негативны

N_x Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения

Внутренние органы**M₀** Нет вовлечения внутренних органов**M₁** Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)**Кровь****V₀** Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют $\leq 5\%$ лимфоцитов периферической крови**V_{0a}** — клон-негативны**V_{0b}** — клон-позитивны**V₁** Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют $> 5\%$ лимфоцитов периферической крови**V_{1a}** — клон-негативны**V_{1b}** — клон-позитивны**V₃** Значительное вовлечение крови: $\geq 1000/\mu\text{L}$ клеток Сезари с позитивным клоном

Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние				
IIIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

Клиническая система стадирования пациентов с ГМ

Стадия	
Ia	Пятна $< 10\%$ поверхности тела
Ib	Пятна $> 10\%$ поверхности тела
IIa	Бляшки
IIb	Узлы (опухоли)
IIc	Эритродермия
IId	Крупноклеточная морфология
III	Вовлечение лимфатических узлов и/или внутренних органов

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ

Признаки	Критерии оценки	Количество баллов
Клинические		
Основные: Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек Дополнительные: 1. Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции 2. Вариабельность формы и размеров высыпаний 3. Пойкилодермия	2 балла за основной и два дополнительных критерия 1 балл за основной и 1 дополнительный критерий	
Гистопатологические		
Основные: Поверхностный лимфоидный инфильтрат Дополнительные: 1. Эпидермотропизм без спонгиоза 2. Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным или cerebriformным контуром ядра)	2 балла за основной и два дополнительных признака 1 балл за основной и 1 дополнительный признак	
Молекулярно-биологические		
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл	
Имунопатологические		
1. Количество CD2+, CD3+ и/или CD5+ Т-клеток < 50% 2. Количество CD7+ Т-клеток < 10% 3. Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе)	1 балл за один или более признаков	
Итого		*

* Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме ≥ 4 баллов из любых разделов таблицы.

План обследования варьирует от стадии ГМ. При Ia и Ib стадиях достаточно проведения физикального осмотра с картированием кожи, рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов.

План обследования пациентов с II, III и IV стадиями включает:

- при наличии пятен/бляшек — определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов — определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи;
- идентификацию пальпируемых лимфатических узлов и органомегалии при физикальном осмотре;
- биопсию кожи (гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, определение реаранжировки гена ТКР);
- клинический и биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота (маркеры агрессивного течения заболевания), печеночные ферменты);
- определение маркеров вируса гепатита В (HbsAg, anti-HbcAg, anti-HbsAg), гепатита С, ВИЧ и HTLV-1;
- УЗИ периферических лимфатических узлов;
- компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- при выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологам. Рекомендуется проведение биопсии лимфатических узлов > 1,5 см в диаметре и/или с плотной неравномерной консистенцией (гистологическое исследование, проточная цитометрия, определение реаранжировки гена ТКР), биопсия выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией;
- при выявлении специфического поражения костного мозга пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологам. Трепанобиопсия костного мозга выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (хирургами или гематоонкологами).

Дополнительно может использоваться магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

Дифференциальная диагностика

ГМ необходимо дифференцировать с atopическим дерматитом, контактным дерматитом, токсикодермией, розовым лишаем, псориазом, вторичным сифилисом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Достижение полной (частичной) ремиссии с последующим контролем течения заболевания.

Общие замечания по терапии

Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности C, D. Наиболее важным фактором при планировании лечения и определения прогноза является установление стадии заболевания. У большинства пациентов с ранними стадиями не происходит прогрессирования в поздние, средняя выживаемость для этой группы равна 12 годам. В поздних стадиях у пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением лимфатических узлов и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость равна 5 годам. Пациенты с узлами (T₃) имеют более плохой прогноз, чем с эритродермией (T₄). Внутренние органы вовлекаются редко, средняя выживаемость при этом меньше 2,5 лет.

Пациенты со стадиями IB/IIA, имеющие фолликулярную форму ГМ, или пациенты с очень толстыми бляшками имеют более плохой прогноз из-за сниженной чувствительности к наружным видам терапии, что необходимо учитывать при назначении лечения. В поздних стадиях наличие множественных узлов, крупноклеточной трансформации и снижения количества CD8+ Т-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости.

Схемы лечения

Терапия ранних стадий (IA—IIA) ГМ

В настоящее время для ранних стадий ГМ консервативный подход с применением наружной терапии (НТ) является предпочтительным лечением первой линии. Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача.

У пациентов с IA, IB и IIA стадиями используются следующие виды НТ:

1. *Топические глюкокортикостероидные препараты* (бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения (C, D) [1—3].

2. *Узковоловное ультрафиолетовое облучение спектра В 311 нм* (C, D) [4—6] проводится 2—3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы — время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме — на 20%, при выраженной эритеме — остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек, отсутствуют выраженные побочные эффекты.

3. ПУВА-терапия (С, D) [4, 6—7].

За 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг на кг массы тела, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0,25—1,0 Дж/см²), затем с каждым сеансом доза повышается на 0,25—0,5 Дж/см² или более в зависимости от выраженности эритемы. Лечение проводится 3—4 раза в неделю до разрешения высыпаний (30—35 сеансов). Общая доза варьирует от 50 до 80 Дж/см², что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. Применяется при распространенных и более инфильтрированных элементах, фолликулярной форме ГМ. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, фоточувствительность и фотокарциногенез.

4. Локальная лучевая терапия (С, D) [8—10] используется у пациентов с небольшим количеством высыпаний (10—20 Gy на курс).

5. Тотальное облучение кожи (ТОК) (С, D) [8—10] проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии в дозе 20—30 Gy с T₂ и T₃ стадиями с отсутствием эффекта от топической терапии (максимальная доза на курс 36 Gy). ТОК проводится с использованием нескольких (чаще всего шести) электронных полей (переднее, заднее, правое и левое передние косые поля, правое и левое задние косые поля). Во время лечения экранируются глаза и ногти. Сеанс лечения обычно длительный и трудоемкий. РОД 1—1,2—1,5 Гр, СОД 30—40 Гр. Необходимо помнить о лучевых повреждениях (эритема кожи, алопеция, дистрофия ногтей, выраженная сухость кожи), которые у большинства больных являются обратимыми (< 2 лет). ПУВА-терапия используется в виде поддерживающего лечения после ТОК.

При отсутствии или недостаточном эффекте НТ для терапии второй линии при ранних стадиях ГМ могут использоваться:

1. Ретиноиды (изотретиноин, этретинат) 0,5—1 мг на кг массы тела в течение 2—3 месяцев (С, D) [11].

2. Интерферон-α (IFN-α) также может использоваться как препарат первой линии для IIB, III и CC и эффективен в умеренно высоких дозах: 3—10 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования). Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией (С, D) [12].

3. Метотрексат 25—75 мг в неделю. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности (С, D) [13]. Можно комбинировать с IFN-α.

Терапия поздних стадий (IIB—IVB) ГМ

Терапия поздних стадий ГМ является более проблематичной и требует многопрофильного подхода. Рандомизированные исследования показали, что применение комбинированной химиорадиотерапии не только не улучшает среднюю выживаемость пациентов по сравнению с консервативной

**Режимы системной химиотерапии,
которые применяются для лечения поздних стадий ГМ**

Терапия	Эффективность	Комментарии
СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон)	ОУО* в стадиях IIВ 66%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, очень короткий период ремиссии
ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, пероральный преднизолон)	ОУО в стадиях IIВ—IV 80%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, короткий период ремиссии
СМЕД/ABV (циклофосфамид, метотрексат, этопозид, доксорубицин, блеомицин, винбластин)	ОУО в стадиях III—IV 81%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений
Пегилированный липосомальный доксорубицин	ОУО в стадиях IA—IV 88%	Хорошо переносится, вводится в дозе 30 мг/м ² в/в
Пентостатин	ОУО в стадиях IIВ 75%, III — 58%, IV — 50%	Рекомендован для лечения СС, требуется продолжительная терапия; лимфопения
Флударабин + IFN-α	ОУО в стадиях IIВ—III 58%, IVB — 40%	Нейтропения
Флударабин + циклофосфамид	ОУО в стадиях IIВ—III 55%	Лимфопения и пролонгированная миелосупрессия
Гемцитабин	ОУО в стадиях IIВ—III 70%	Нейтропения

* ОУО — общий уровень ответа на лечение.

терапией, а даже увеличивает частоту рецидивов, поэтому предпочтительно использовать НТ, биологические препараты или их комбинацию [14].

1. *Ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат)* 200—400 мг перорально ежедневно (С, D). Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности [15—17].

2. Электронно-лучевая терапия (С, D). Является эффективным методом лечения ГМ и может применяться как при ранних, так и при поздних стадиях как терапия первой линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания [8—10].

3. *Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток* (С, D). Может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии [18, 19].

Критерии эффективности лечения

ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) были предложены следующие критерии ответа на лечение.

1. Кожный покров

Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.

Частичная ремиссия (ЧР): 50—99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями.

Стабилизация заболевания: от менее 25% увеличения до менее 50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями.

Прогрессирование заболевания: 25% и более увеличения высыпаний от исходного уровня, или появление новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями, или отсутствие ответа — увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2. Лимфатические узлы

Полная ремиссия: все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также — лимфатические узлы N_3 и 1,5 см и менее в наибольшем диаметре и более 1 см в наименьшем диаметре должны быть 1 см и менее в наименьшем диаметре или гистологически негативны.

Частичная ремиссия: кумулятивное снижение 50% и более СПР (сумма произведений максимального продольного размера \times максимальный поперечный размер каждого пораженного лимфатического узла) и отсутствие новых лимфатических узлов $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: повышение 50% и более СПР от исходных лимфатических узлов, или новый лимфатический узел $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР более чем на 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР.

Рецидив: появление новых гистологически доказанных N_3 лимфатических узлов $> 1,5$ см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы

Полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии.

Частичная ремиссия: 50% и менее регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органов при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: более 50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более чем 50% от низшего уровня у пациентов в частичной ремиссии.

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

4. Кровь

Полная ремиссия: V_0 .

Частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания V_2 — снижение количественных параметров поражения крови $> 50\%$ от исходного уровня.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: $V_0 \rightarrow V_2$ или повышение $> 50\%$ от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/мкл).

Рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с $PR \geq V_1$.

Учитывая критерии ответа для кожи, лимфатических узлов, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение.

Рецидивы и последующее наблюдение

При рецидиве или прогрессировании ГМ необходимо выполнять повторную биопсию кожи для исключения крупноклеточной трансформации, при необходимости — повторную процедуру стадирования. Тактика лечения рецидивов также базируется на определении стадии заболевания, учитывается развитие резистентности к предыдущим видам терапии.

Схема определения общего ответа на лечение

	Определение	Кожа	Лимфатические узлы, кровь, внутренние органы
ПР	Полное исчезновение всех клинических симптомов болезни	ПР	Все категории в ПР/интактны
ЧР	Регресс измеряемых показателей	ПР ЧР	Все категории не в ПР/интактны и нет ПБ. Для всех категорий нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, по крайней мере одна из них должна быть в ПР или ЧР
СБ	Не достигнута ПР, ЧР или ПБ	ЧР СБ	Ни в одной категории нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, в них не достигнута ПР или ЧР. ПР, ЧР, СБ в любой категории, ни в одной нет ПБ
ПБ	Прогрессирование заболевания	ПБ	ПБ во всех категориях
Рецидив	Повторное появление болезни в ПР	Рецидив	Рецидив во всех категориях

Сокращения:

ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; СБ — стабилизация болезни; ПБ — прогрессирование болезни.

Больные ГМ должны проходить регулярные обследования:

- больные с ранними стадиями — ежегодно (физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов);
- больные с поздними стадиями — каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза).

Синдром Сезари

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Сезари (СС) представляет собой Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари).

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
C84.1*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

СС составляет менее чем 5% от всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60—65 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СС начинается с развития эритродермии, которая сопровождается сильным зудом и шелушением. Впоследствии присоединяются ладонно-подошвенный гиперкератоз, алопеция и ониходистрофия. Увеличение периферических лимфатических узлов может происходить за счет дерматопатической лимфаденопатии или вовлечения их в опухолевый процесс. При лабораторных исследованиях обнаруживается поражение периферической крови.

ДИАГНОСТИКА

Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL) и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) выработаны следующие критерии диагностики СС:

- отсутствие предшествующего ГМ;
- генерализованная эритродермия (диффузная эритема, покрывающая не менее 80% поверхности тела с/без шелушения);
- наличие в крови доминантного клона Т-лимфоцитов (определяется при помощи ПЦР или Southern blot);
- наличие одного или более следующих признаков:
 - 1) абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/мм³;
 - 2) повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8 ≥ 10 (определяется при помощи проточной цитометрии);
 - 3) повышено содержание CD4+ клеток периферической крови с aberrантным иммунофенотипом, включающим отсутствие экспрессии CD7 ($\geq 40\%$ CD4+ CD7- клеток) или CD26 ($\geq 30\%$ CD4+ CD26- клеток).

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР) исследования кожи и лимфатических узлов (в случае их увеличения $\geq 1,5$ см) являются дополнительными методами диагностики в неясных диагностических ситуациях у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии.

Стадирование и план обследования

Стадирование СС проводится согласно пересмотренной TNM-классификации, предложенной Международным обществом по лимфомам кожи и Европейской организацией по изучению и лечению рака (ISCL-EORTC staging system) (см. раздел «Грибовидный микоз»). Так как пациенты с СС характеризуются эритродермией (T_4) и B_2 -вовлечением крови, они расцениваются как имеющие IVA или IVB стадию заболевания.

Для пациентов с СС рекомендован следующий план обследования:

- при наличии узлов — определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи;
- идентификация пальпируемых лимфатических узлов и органоmegалии при физикальном осмотре;
- определение абсолютного количества клеток Сезари в крови, проточная цитометрия (включая CD4+ CD7– и CD4+ CD26–), определение реаранжировки гена ТКР в крови;
- клинический и биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота (маркеры агрессивного течения заболевания), печеночные ферменты);
- определение маркеров вируса гепатита В (HbsAg, anti-HbsAg, anti-HbsAg), гепатита С, ВИЧ и HTLV-1;
- УЗИ периферических лимфатических узлов;
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- биопсия кожи (гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, определение реаранжировки гена ТКР);
- биопсия лимфатических узлов $> 1,5$ см в диаметре и/или с плотной неравномерной консистенцией (гистологическое исследование, проточная цитометрия, определение реаранжировки гена ТКР)¹;
- трепанобиопсия костного мозга².

Дополнительно может использоваться магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

¹ Выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией. При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологами.

² Выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (хирургами или гематоонкологами). При выявлении специфического поражения костного мозга пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологами.

Дифференциальная диагностика

СС необходимо дифференцировать от других видов эритродермических кожных Т-клеточных лимфом и эритродермий другой этиологии:

1) эритродермическая форма ГМ (Э-ГМ): эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома, развившаяся на фоне течения ГМ с отсутствием вовлечения крови. При развитии поражения крови и наличии вышеперечисленных диагностических критериев для СС такие случаи рекомендовано обозначать как «СС с предшествующим ГМ», или «вторичный СС»;

2) эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома, другая: случаи, которые не удовлетворяют диагностическим критериям СС и Э-ГМ;

3) доброкачественные воспалительные дерматозы, характеризующиеся эритродермией и повышением количества клеток Сезари в периферической крови (например, актинический ретикулоид или синдром лекарственно-индуцированной псевдолимфомы). Если абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/мм³ или коэффициент отношения CD4/CD8 ≥ 10 , такие случаи рекомендовано обозначать как «псевдо-СС».

Для дифференциальной диагностики различных видов эритродермических состояний, перечисленных выше, рекомендуется следующий алгоритм (см. схему).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Достижение полной (частичной) ремиссии с последующим контролем течения заболевания.

Общие замечания по терапии

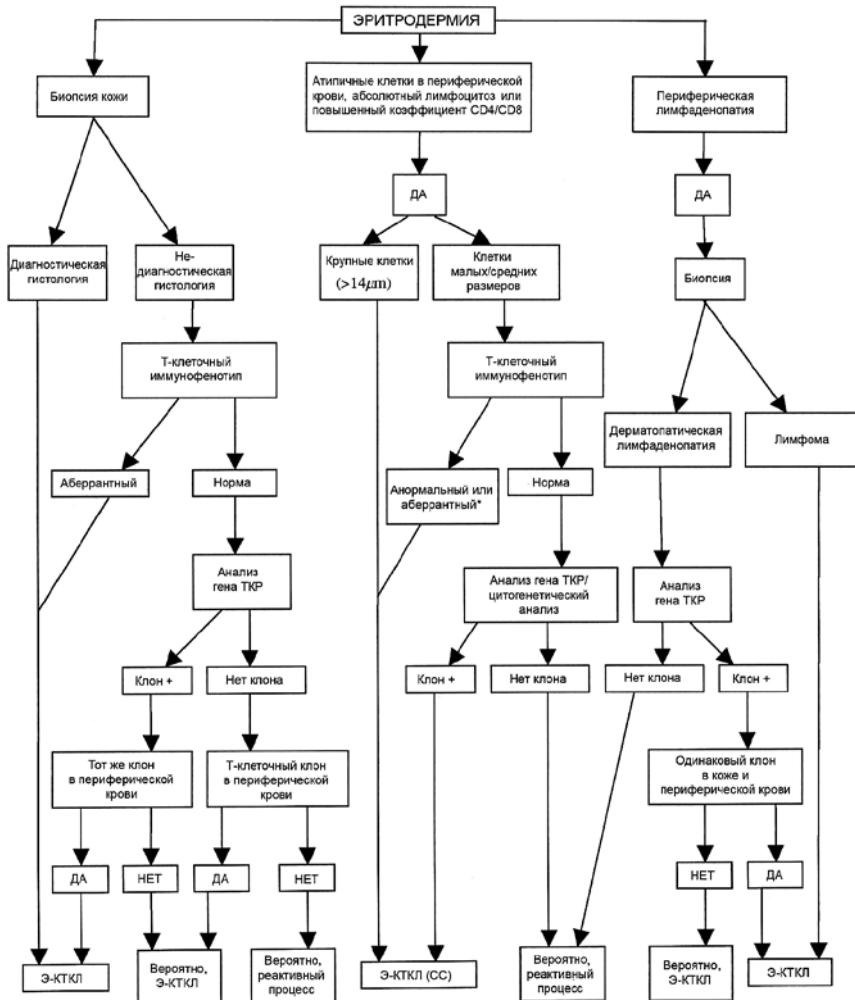
Различными исследованиями было показано, что факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются:

- возраст пациента;
- повышение уровня ЛДГ в крови;
- поражение лимфатических узлов;
- степень тяжести вовлечения крови.

Выбор вида терапии при СС должен базироваться на определении степени тяжести заболевания (учитываются степень инфильтрации кожи, наличие/отсутствие кожных узлов, выраженность лимфаденопатии, степень тяжести поражения крови, уровень повышения ЛДГ и лейкоцитов в периферической крови), скорости его прогрессирования и влияния на качество жизни пациента. При назначении терапии рекомендовано соблюдать следующие принципы:

- по возможности избегать подавления иммунного ответа, назначение иммуномодулирующей терапии является предпочтительным;

**Алгоритм дифференциальной диагностики
эритродермической кожной Т-клеточной лимфомы,
синдрома Сезари и доброкачественных эритродермий**



Болезни кожи ТКР — Т-клеточный рецептор
Э-КТКЛ — эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома

* Аномальный фенотип: повышенная популяция CD4+ клеток в периферической крови; аберрантный фенотип: отсутствие экспрессии CD7 ($\geq 40\%$ CD4+ CD7- клеток) или CD26 ($\geq 30\%$ CD4+ CD26- клеток).

- проведение комбинированной или мультимодальной (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапии приводит к более эффективным результатам, чем проведение любой монотерапии;
- своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводят к улучшению состояния пациента;
- большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности C, D.

Схемы лечения

Терапия первой линии

1. Наиболее эффективным методом лечения первой линии на настоящее время у пациентов с СС является *экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ)* — сочетание лейкофереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320—400 нм) (С, D).

Перед проведением ЭКФ необходимо определить циркулирующий клон Т-лимфоцитов в крови. ЭКФ не показан пациентам с поражением лимфатических узлов и висцеральных органов. Сеансы проводятся один раз в день

Виды комбинированной терапии, используемые при лечении синдрома Сезари (терапия первой линии)

Комбинация	
системной терапии	наружной терапии
IFN-α	ПУВА
Метотрексат	Топические глюкокортикостероидные препараты
ЭКФ	ТОК
IFN-α	ТОК
Комбинация	
системной терапии	системной терапии
ЭКФ	IFN-α
ЭКФ	Метотрексат
IFN-α	Метотрексат

ПУВА — псорален + ультрафиолетовое облучение спектра А

ЭКФ — экстракорпоральный фотоферез

ТОК — тотальное облучение кожи

в течение 2 дней с 4-недельным перерывом. Преимуществами метода ЭКФ являются его хорошая переносимость больными и отсутствие выраженных побочных явлений. Для устранения отрицательного воздействия на организм фотоокисленных продуктов в период проведения фотофереза рекомендуется назначение антиоксидантов (токоферола, бета-каротина, селена) [20, 21].

2. *Интерферон- α -2a (IFN- α -2a)* 9—18 млн МЕ ежедневно в течение 3 месяцев, затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначается 3—6 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю (С, D) [14, 20].

3. *Метотрексат* < 100 мг в неделю может назначаться как монотерапия при отсутствии возможностей проведения других видов лечения (С, D) [14, 20].

Терапия второй линии

Терапия второй линии применяется при отсутствии ответа на лечение, рефрактерном течении заболевания или его прогрессировании несмотря на проведенное лечение первой линии. Выбор препарата зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих видов лечения.

1. *Хлорамбуцил в сочетании с системными глюкокортикостероидными препаратами*: хлорамбуцил 2—12 мг в сутки + преднизолон 20 мг в сутки. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности (С, D) [20, 23].

Основным побочным эффектом является лейкопения, к ранним побочным эффектам относятся миело- и иммуносупрессия, гиперурикемия, к отсроченным — аменорея, инфертильность, интерстициальный фиброз легких, цистит, гепатотоксичность, периферическая нейропатия.

2. *Пегилированный липосомальный доксорубицин* 20—30 мг/м² внутривенно каждые 2—4 недели (С, D) [20, 24].

3. *Вориностат* 400 мг перорально ежедневно. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности (С, D) [15, 20, 25].

4. *Гемцитабин* 1200 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла (3—6 курсов) (С, D) [20, 26].

Препарат хорошо переносится, из побочных эффектов наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения и анемия.

5. *Флударабин* 25 мг/м² каждые 3—4 недели + *циклофосфамид* 250 мг/м² в сутки (С, D) 3 дня 1 раз в месяц в течение 3—6 месяцев (С, D) [20, 28].

6. *Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток* может рассматриваться как потенциально возможный вид лечения у пациентов с СС с агрессивным течением и отсутствием эффекта от стандартных режимов терапии [20].

Адьювантная терапия

Наружные и системные глюкокортикостероидные препараты (10—20 мг преднизолона в сутки) используются в виде поддерживающей терапии у пациентов с СС. При длительном применении их отмена обычно ассоциирована с рецидивом заболевания, побочные эффекты включают атрофию кожи (при длительном наружном применении) и подавление функции надпочечников и/или остеопороз (при распространенной аппликации наружных или длительном приеме системных глюкокортикостероидных препаратов).

К дополнительным видам терапии относится *фототерапия*: ПУВА-терапия и узковолновое УФО спектра В (311 нм) (см. главу «Грибовидный микоз»).

Применение *лейкафереза* улучшает результаты стандартных видов терапии, уменьшает зуд и количество клеток Сезари в крови.

Тотальное облучение кожи (ТОК) в дозе 20—40 Гр рекомендовано комбинировать с другими видами системной терапии или в виде монотерапии с паллиативными целями.

Большое значение в ведении пациентов с СС имеет терапия, направленная на снижение интенсивности зуда и различных нейропатий (ощущений жжения, боли, стягивания кожи, парестезий). Для уменьшения этих ощущений используются увлажняющие кремы и антигистаминные препараты. Известно, что кожа больных СС избыточно колонизирована *S. aureus*, поэтому антибиотикотерапия приводит не только к снижению зуда, но и к улучшению течения заболевания. При выраженном зуде рекомендовано назначение габапентина — препарата, используемого для лечения нейропатических болей. Начинают с дозы 900 мг в сутки в 3 приема и постепенно увеличивают дозу до 3600 мг в сутки. Побочный эффект в виде седации позволяет пациентам нормализовать ночной сон. Для усиления снотворного эффекта в ночное время к терапии можно применять 7,5—15 мг миртазапина на ночь.

Критерии эффективности лечения

При СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (см. главу «Грибовидный микоз»).

CD30+ лимфопрролиферативные заболевания кожи: лимфоматоидный папулез, первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Группа первичных кожных CD30+ лимфопрролиферативных заболеваний (ЛПЗ) включает лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи (АКЛК).

Лимфоматоидный папулез (ЛиП) — хроническое, рецидивирующее лимфопрролиферативное заболевание кожи, которое характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов с гистологическими признаками злокачественной лимфомы.

Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (АКЛК) — Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся быстро растущими узлами и клональной пролиферацией в коже крупных анапластических лимфоидных клеток, экспрессирующих CD30 антиген.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
нет (можно включить в С84.5)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Группа первичных кожных CD30+ ЛПЗ является второй по частоте регистрации (после грибовидного микоза) и составляет 25% всех первичных лимфом кожи.

Заболеваемость ЛиП и АКЛК в мире составляет 0,1—0,2 случая на 100 000 населения. ЛиП и АКЛК могут возникать во всех возрастных категориях, средний возраст дебюта заболевания для ЛиП 35—45 лет, для АКЛК 50—60 лет. Соотношение заболевших ЛиП мужчин и женщин составляет 1,5:1, АКЛК — 2—3:1.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ЛиП характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов. Количество высыпаний может варьировать от единичных до нескольких десятков (иногда сотен), характерен эволюционный полиморфизм элементов. Наиболее частая локализация — кожа туловища и проксимальных отделов конечностей. Описаны случаи появления высыпаний на ладонях и подошвах, лице, волосистой части головы и в аногенитальной области.

Клиническая картина обычно представлена быстрорастущими бессимптомными папулами красного или синюшно-красного цвета до 2 см в диамет-

ре, которые существуют от трех недель до нескольких месяцев, затем разрешаются бесследно или изъязвляются, оставляя после себя гиперпигментные пятна или атрофические рубчики.

Клиническая картина АКЛК обычно представлена солитарными, сгруппированными или множественными узлами (в том числе подкожными), имеющими тенденцию к изъязвлению. Наиболее частая локализация высыпаний — верхние и нижние конечности.

В большинстве случаев ЛиП характеризуется хроническим доброкачественным течением без влияния на выживаемость, однако пациенты с ЛиП имеют высокий риск развития вторичных кожных или нодальных лимфопролиферативных заболеваний, включая грибовидный микоз (ГМ), кожную или нодальную анапластическую крупноклеточную лимфому и лимфому Ходжкина. Эти ЛиП-ассоциированные лимфомы развиваются в 4—25% случаев у пациентов с ЛиП и могут предшествовать, возникать одновременно или после начала ЛиП, что необходимо учитывать в процессе установления диагноза.

АКЛК также характеризуется благоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью между 76 и 96%.

На настоящий момент остается неразрешенным вопрос, могут ли при ЛиП поражаться лимфатические узлы и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопролиферативного процесса в лимфатических узлах и висцеральных органах рекомендовано расценивать как ассоциированную с ЛиП вторичную анапластическую крупноклеточную лимфому.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз CD30+ ЛПЗ устанавливается на основании комплексной оценки характерной клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи.

Диагностика ЛиП

Клиническое обследование пациента имеет большое значение в диагностике ЛиП, так как дает возможность не только заподозрить ЛиП, но и определить оптимальный элемент кожной сыпи для получения биоптата кожи.

Клинические критерии:

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (под самопроизвольным разрешением понимается спонтанная регрессия каждого индивидуального элемента в течение недель или месяцев, независимо от появления новых высыпаний);
- в случае одновременного развития ЛиП и ГМ клиническая картина ЛиП будет сопровождаться появлением пятен, бляшек и узлов (в зависимости от стадии ГМ).

Для *гистологического исследования* рекомендовано выполнять полное удаление наиболее выраженного узелкового элемента (при ЛиП) или инцизионную биопсию узла (при АКЛК).

Гистологические признаки ЛиП варьируемы и зависят от стадии развития элемента. Выделяют 4 гистологических подтипа ЛиП. Необходимо учитывать, что разные подтипы могут наблюдаться у одного и того же пациента одновременно в разных высыпаниях:

- ЛиП типа А (наиболее часто встречающийся): дермальный очаговый «клинообразный» инфильтрат, состоящий из отдельных или сгруппированных CD30+ опухолевых клеток с примесью многочисленных малых лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов;
- ЛиП типа В: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD30+ или CD30– лимфоидных клеток малых и средних размеров с церебриформными ядрами (гистологическая картина напоминает ГМ);
- ЛиП типа С: сливающиеся поля CD30+ крупных атипичных лимфоидных клеток, примесь воспалительного инфильтрата незначительна;
- ЛиП типа D: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD8+ и CD30+ лимфоидных клеток малых и средних размеров (гистологическая картина напоминает первичную кожную агрессивную эпидермотропную CD8+ цитотоксическую Т-клеточную лимфому).

Иммуногистохимические критерии:

- в большинстве случаев CD30+ опухолевые клетки экспрессируют CD4, реже может наблюдаться CD8+ или CD56+ фенотипы;
- Т-клеточно-ассоциированные антигены (CD45RO) экспрессируются с переменной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5).

Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях.

Диагностика АКЛК

Клинические критерии:

- солитарные, сгруппированные или множественные высыпания;
- отсутствие клинических признаков ЛиП, ГМ или других Т-клеточных лимфом кожи;
- отсутствие внекожных очагов поражения.

Гистологические критерии:

- плотный очаговый или диффузный инфильтрат, состоящий из крупных плеоморфных, анапластических или клеток с иммунобластной морфологией;
- в инфильтрате могут обнаруживаться скопления малых реактивных лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов.

Иммуногистохимические критерии:

- экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток;
- в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD4 или CD8 антигены с переменной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5);

- в отличие от нодальной формы при АКЛК экспрессируется CLA (HECA-452) и не экспрессируется EMA;
- в отличие от нодальной формы экспрессия ALK-1 и транслокация t(2; 5) обычно отсутствуют при АКЛК.

Стадирование и план обследования

Стадирование CD30+ ЛПЗ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для лимфом кожи, отличных от ГМ/синдрома Сезари (ISCL-EORTC staging system for cutaneous lymphomas other than MF/SS).

Стадирование первичных лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Кожа

T₁ Одиночный элемент кожной сыпи:

T_{1a} — кожный элемент < 5 см в диаметре

T_{1b} — кожный элемент > 5 см в диаметре

T₂ Очаговое поражение кожи: множественные высыпания, ограниченные 1 зоной или двумя рядом расположенными зонами*

T_{2a} — все высыпания располагаются в зоне < 15 см в диаметре

T_{2b} — все высыпания располагаются в зоне > 15 см и < 30 см в диаметре

T_{2c} — все высыпания располагаются в зоне > 30 см в диаметре

T₃ Генерализованное поражение кожи:

T_{3a} — множественные высыпания, занимающие не рядом расположенные зоны

T_{3b} — множественные высыпания, занимающие ≥ 3 зоны

Лимфатические узлы

N₀ Нет увеличения периферических и центральных лимфатических узлов, их биопсия не требуется

N₁ Поражение 1 группы периферических лимфатических узлов, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₂ Поражение 2 или более групп периферических лимфатических узлов или поражение любых периферических лимфатических узлов, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₃ Поражение центральных лимфатических узлов

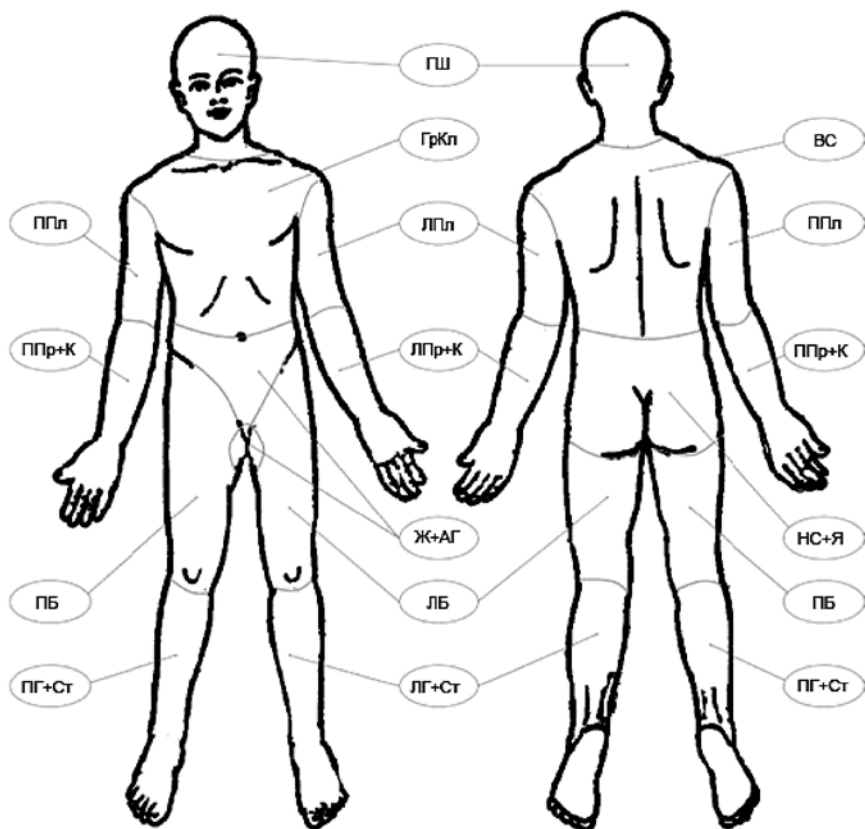
Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

* Деление кожного покрова на зоны приведено на схеме.

Зоны кожного покрова



ГШ — голова и шея; ГрКл — грудная клетка; ВС — верхняя часть спины; НС+Я — нижняя часть спины и ягодицы; Ж+АГ — живот и аногенитальная область; ППл — правое плечо; ЛПл+К — левое предплечье и кисть; ППл+К — правое предплечье и кисть; ЛПл — левое плечо; ЛПл+К — левое предплечье и кисть; ПБ — правое бедро; ПГ+Ст — правая голень и стопа; ЛБ — левое бедро; ЛГ+Ст — левая голень и стопа.

План обследования пациентов с CD30+ ЛПЗ включает:

1. Сбор анамнеза:

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (для ЛиП);
- предшествующие или сопутствующие лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ГМ);
- В-симптомы (повышение температуры $> 38^\circ$, проливные ночные поты, потеря веса более 10% за последние 6 месяцев).

2. Физикальный осмотр:

- количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ);
- идентификацию пальпируемых лимфатических узлов и органомегалии.

3. Лабораторные исследования:

- клинический и биохимический анализы крови (включая ЛДГ).

4. Радиологическое обследование:

- ЛиП: рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза или компьютерную томографию (для пациентов с отсутствием увеличенных л/у, гепатоспленомегалии и В-симптомов);
- АКЛК: компьютерную томографию с контрастированием (грудная клетка, брюшная полость, малый таз).

5. Биопсию кожи:

- гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, ALK-1, EMA, CLA, CD56, TIA-1, granzim B, perforin).

6. Биопсию лимфатических узлов: при увеличении $> 1,5$ см в диаметре и/или с плотной неравномерной консистенцией¹.

7. Трепанобиопсию костного мозга:

- ЛиП: не выполняется;
- АКЛК: выполняется у пациентов с множественными высыпаниями и поражением регионарных лимфатических узлов.²

¹ Выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией. При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологами.

² Выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (хирургами или гематоонкологами). При выявлении специфического поражения костного мозга пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологами.

Дифференциальная диагностика

ЛиП необходимо дифференцировать с папуло-некротическим васкулитом, острым и вариолиформным педикулезом (болезнью Мухи — Габермана), узловатым пруриго.

АКЛК необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, характеризующимися наличием кожных узлов (в случае подкожной локализации — с заболеваниями из группы панникулитов кожи).

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Достижение полной (частичной) ремиссии с последующим контролем течения заболевания.

Общие замечания по терапии

Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности С, D. Проведенные исследования эффективности разных видов лечения ЛиП показали, что на настоящий момент не существует терапии, способной изменить течение заболевания или предотвратить возникновение ЛиП-ассоциированных вторичных лимфом, поэтому тактика воздержания от активных терапевтических воздействий является предпочтительной.

Учитывая прекрасный прогноз ЛиП и высокую частоту рецидивов, практически после любого вида терапии большинству пациентов предлагается тактика «наблюдай и жди».

Схемы лечения ЛиП

Для лечения пациентов с многочисленными и диссеминированными высыпаниями с наилучшими результатами применяются *ПУВА-терапия* (см. главу «Грибовидный микоз») и лечение низкими дозами *метотрексата* (5–30 мг в неделю с 1–4-недельными перерывами) (С, D) [29, 30]. Оба вида терапии вызывают снижение количества и быстрое разрешение высыпаний у большинства пациентов, но полная ремиссия достигается редко, после прекращения лечения (или снижения дозы) быстро возникают рецидивы. Из-за склонности ЛиП к рецидивированию может потребоваться поддерживающая терапия для контроля течения заболевания. При этом необходимо учитывать, что длительное применение ПУВА-терапии может привести к повышенному риску возникновения рака кожи, метотрексата — к развитию фиброза печени.

У пациентов с узелковыми высыпаниями > 2 см в диаметре, не разрешающимися в течение нескольких месяцев, может выполняться *хирургическое удаление* элементов или *локальная лучевая терапия* как альтернативный подход вместо тактики «наблюдай и жди» (С, D) [29].

Длительное персистирование узелковых высыпаний > 2 см в диаметре при отсутствии их самостоятельного разрешения требует проведения повторной биопсии кожи для исключения вторичной анапластической крупноклеточной лимфомы [29].

Схемы лечения АКЛК

Ведение пациентов с АКЛК зависит от размера, количества и степени распространения кожных высыпаний и наличия внекожного распространения заболевания.

1. Для АКЛК с солитарными или сгруппированными высыпаниями *хирургическое удаление* или *лучевая терапия* являются предпочитаемым лечением первой линии с достижением ПР в 95% случаев (С, D) [29, 31].

Рецидивы возникают у 40% пациентов с одинаковой частотой после обоих видов лечения. При рецидивах, ограниченных кожей, не наблюдается ухудшения прогноза, и они не требуют других видов лечения.

2. Для АКЛК с множественными распространенными высыпаниями применяется *метотрексат* (5—25 мг в неделю), при отсутствии эффекта можно комбинировать лечение с *интерфероном- α* (С, D) [31, 32].

3. Для АКЛК с внекожным распространением рекомендована *полихимиотерапия*, наиболее часто применяется режим CHOP (С, D) [29, 31].

Критерии эффективности лечения

ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) были предложены следующие критерии ответа на лечение при CD30+ ЛПЗ:

1. Кожа

А. ЛПЗ:

Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.

Частичная ремиссия (ЧР): 50—99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых более крупных узелковых высыпаний > 2 см в диаметре.

Стабилизация заболевания: от менее 50% увеличения до менее 50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых более крупных узелковых высыпаний > 2 см в диаметре.

Утрата ответа: увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Прогрессирование заболевания: появление новых более крупных и персистирующих узелковых высыпаний > 2 см в диаметре или внекожное распространение заболевания.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

В: АКЛК:

ПР: 100% разрешения высыпаний.

ЧР: 50—99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов.

Стабилизация заболевания: от менее 25% увеличения до менее 50% разрешения высыпаний от исходного уровня.

Прогрессирование заболевания: увеличение высыпаний более чем на 25% от исходного уровня или увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в ПР.

2. Лимфатические узлы

ПР: все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также лимфатические узлы, которые на момент постановки диагноза были менее 1,5 см в наибольшем диаметре и при этом гистологически позитивны, должны уменьшиться до 1 см или быть гистологически негативными.

ЧР: кумулятивное снижение 50% и более СПР (сумма произведений максимального продольного размера \times максимальный поперечный размер каждого пораженного лимфатического узла) и отсутствие новых лимфатических узлов $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: повышение 50% и более СПР от исходных лимфатических узлов, или новый лимфатический узел $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР $> 50\%$ от низшего уровня у пациентов в ЧР.

Рецидив: появление новых гистологически доказанных лимфатических узлов $> 1,5$ см в наибольшем диаметре у пациентов в ПР.

3. Висцеральные органы

ПР: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии.

ЧР: 50% и более регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органов при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР, ЧР и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: более 50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР более чем на 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР.

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов в ПР.

РЕЦИДИВЫ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с Лип должны быть под наблюдением в течение всей жизни из-за риска развития у них вторичных лимфопролиферативных заболеваний (4—25% случаев) даже через несколько десятилетий после начала Лип и при отсутствии кожных высыпаний Лип. Рекомендованы ежегодные осмотры с проведением рентгенографии грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim E. J., Hess S., Richardson S. K. et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005; 115 (4): 798—812.
2. Horwitz S. M., Olsen E. A., Duvic M. et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (4): 436—42.
3. Zackheim H. S. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther* 2003; 16 (4): 283—7.
4. Diederer P. V., van Weelden H., Sanders C. J. et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (2): 215—9.
5. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (2): 191—7.
6. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (6): 716—21.
7. Querfeld C., Rosen S. T., Kuzel T. M. et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005; 141 (3): 305—11.
8. Hoppe R. T. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003; 16 (4): 347—54.
9. Hymes K. B. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21 (2 Suppl 1): 18—23.
10. Keehn C. A., Belongie I. P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14 (2): 102—11.
11. Zhang C., Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006; 19 (5): 264—71.
12. Olsen E. A. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16 (4): 311—21.
13. Zackheim H. S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (5): 873—8.

14. Prince H. M., Whittaker S., Hoppe R. T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337—53.
15. Duvic M., Talpur R., Ni X. Zhang C. et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilidehydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007; 109 (1): 31—9.
16. Olsen E. A., Kim Y. H., Kuzel T. M. et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21): 3109—15.
17. Duvic M., Olsen E. A., Breneman D. et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (6): 412—6.
18. Wu P. A., Kim Y. H., Lavori P. W. et al. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (8): 982—90.
19. Duarte R. F., Canals C., Onida F. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28 (29): 4492—9.
20. Olsen E. A., Rook A. H., Zic J., Kim Y., Porcu P., Querfeld C., Wood G., Demierre M. F., Pittelkow M., Wilson L. D., Pinter-Brown L., Advani R., Parker S., Kim E. J., Junkins-Hopkins J. M., Foss F., Cacchio P., Duvic M. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (2): 352—404.
21. Arulogun S., Prince H. M., Gambell P., Lade S., Ryan G., Eaton E., McCormack C. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (4): 589—95.
22. Prince H. M., Whittaker S., Hoppe R. T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009; 114: 4337—53.
23. Coors E. A., von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 127—31.
24. Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N. H. et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003; 98 (5): 993—1001.
25. Duvic M., Olsen E. A., Breneman D. et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (6): 412—6.
26. Duvic M., Talpur R., Wen S., Kurzrock R., David C. L., Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51—8.

27. Tsimberidou A. M., Giles F., Duvic M. et al. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M. D. Anderson Cancer Center series. *Cancer* 2004; 100 (2): 342—349.
28. Quaglino P., Fierro M. T., Rossotto G. L., Savoia P., Bernengo M. G. Treatment of advanced mycosis fungoides/S_ezary syndrome with fludarabine and potential adjunctive benefit to subsequent extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2004; 150: 327—36.
29. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M. H. et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118 (15): 4024—4035.
30. Wantzin G. L., Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1982; 107 (6): 687—690.
31. Kadin M. E. Current management of primary cutaneous CD30– T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23 (13): 1158—1164.
32. Fujita H., Nagatani T., Miyazawa M. et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose oral methotrexate. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (3): 360—361.

ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Волнухин Владимир Анатольевич — ведущий научный сотрудник отделения разработки физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Локализованная склеродермия — хроническое заболевание соединительной ткани, которое характеризуется появлением на различных участках тела очагов локального воспаления (эритемы, отека) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L94.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология локализованной склеродермии неизвестна. В патогенезе заболевания основную роль отводят аутоиммунным нарушениям, повышенному синтезу и отложению в коже и подкожной клетчатке коллагена и других компонентов соединительной ткани, микроциркуляторным расстройствам.

Заболеваемость локализованной склеродермией составляет 2,7 случая на 100 000 населения, распространенность — 2 случая на 1000 населения [1]. В Российской Федерации заболеваемость склеродермией в 2014 году составила 3,9 случая на 100 000 населения [2].

Заболевание встречается у представителей любой расы, чаще у женщин, чем у мужчин (2,6:1).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее часто выделяют следующие формы локализованной склеродермии.

1. Бляшечная склеродермия:
 - очаговая (морфеа);
 - узловатая (келоидоподобная).
2. Линейная склеродермия:
 - полосовидная форма;
 - склеродермия по типу «удар саблей».
3. Генерализованная (многоочаговая) склеродермия.
4. Глубокая склеродермия.
5. Пансклеротическая склеродермия.
6. Буллезная склеродермия.
7. Идиопатическая атрофодермия Пазини — Пьерини.
8. Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри — Ромберга.
9. Склероатрофический лишай.

У некоторых больных одновременно могут наблюдаться проявления нескольких форм заболевания.

Больные могут предъявлять жалобы на зуд, болезненность, чувство покалывания и стянутости кожи, ограничение движений в суставах, изменение объема и деформацию пораженных участков.

Принято выделять три стадии развития очагов склеродермии: эритемы/отека, склероза (уплотнения) и атрофии кожи. Однако такая стадийность наблюдается не у всех больных. В типичных случаях заболевание начинается с появления на коже розовых, розовато-сиреневых, ливидных или гиперпигментированных пятен округлой и/или полосовидной формы, иногда — с явлениями отека. В стадию склероза в пятнах образуются очаги уплотнения кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском. По периферии очагов часто наблюдается воспалительный венчик лилового или розовато-сиреневого цвета, являющийся показателем активности процесса. В местах поражения кожа плохо собирается в складку, потоотделение уменьшено или отсутствует, нарушаются функция сальных желез и рост волос. С течением времени уплотнение кожи может уменьшаться. В стадию атрофии в очагах склеродермии развивается атрофия кожи, появляются телеангиэктазии, стойкая гипер- или гипопигментация.

При формировании глубоких очагов склеродермии кроме кожи в патологический процесс могут вовлекаться подлежащие ткани: подкожная клетчатка, фасции, мышцы и кости.

Бляшечная склеродермия характеризуется появлением на голове, туловище или конечностях очагов эритемы и/или индурации кожи округлой формы с типичной клинической картиной.

Узловатая (келоидоподобная) склеродермия характеризуется образованием на коже единичных или множественных узелков или узлов, внешне напоминающих келоидные рубцы. Очаги поражения развиваются, как правило, у больных, не имеющих склонности к развитию келоидов; их появление не связано с предшествующей травмой. Кожа в очагах склеродермии имеет телесный цвет или пигментирована; наиболее частая локализация — шея, туловище, верхние конечности.

При *линейной склеродермии* на коже возникают очаги эритемы и/или склероза линейной формы, локализующиеся, как правило, на одной половине тела или по ходу нервно-сосудистого пучка. Очаги поражения чаще всего возникают на голове или конечностях.

Линейная склеродермия на лице и волосистой части головы обычно выглядит в виде плотного тяжа склерозированной кожи, в которой отсутствует рост волос (*форма «удар саблей»*). Со временем поверхность очага сглаживается, образуя западение, обусловленное атрофией кожи, мышц и костной ткани.

При *генерализованной склеродермии* наблюдается появление множественных очагов эритемы и/или индурации кожи, занимающих несколько областей тела и нередко сливающихся в обширные очаги поражения.

Для *глубокой склеродермии* характерно появление глубоких очагов уплотнения кожи и подкожной клетчатки. Кожа над очагами незначительно пигментирована или не изменена.

Пансклеротическая инвалидизирующая склеродермия является наиболее тяжелой формой заболевания, при которой поражаются все слои кожи и подлежащих тканей вплоть до костей, часто формируются контрактуры суставов с деформацией конечностей и длительно существующие язвы. Эта форма склеродермии обычно наблюдается у детей, быстро прогрессирует, резистентна к терапии и нередко заканчивается летальным исходом.

Буллезная склеродермия характеризуется появлением в очагах склеродермии прозрачных пузырей, нередко сопровождающихся геморрагиями.

Идиопатическая атрофодермия Пазини — Пьерини многими экспертами считается поверхностным вариантом локализованной склеродермии. Клинически она проявляется длительно существующими, незначительно западающими пятнистыми очагами коричневого или серо-коричневого цвета с фиолетово-сиреневым оттенком, в которых отсутствует уплотнение кожи. Очаги располагаются чаще всего на туловище и верхних конечностях.

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри — Ромберга считается одной из наиболее тяжелых и резистентных к терапии форм заболевания, при которой развиваются прогрессирующее западение и деформация половины лица с вовлечением в патологический процесс кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей лицевого скелета. Указанные симптомы могут сочетаться с другими проявлениями локализованной склеродермии, а также сопровождаться поражением глаз и различными неврологическими нарушениями, включая эпилепсию.

При *склероатрофическом лихене Цумбуша* (синонимы: болезнь белых пятен, каплевидная склеродермия) участки поражения представлены перламутрово-белыми пятнами, папулами или бляшками с блестящей поверхностью, иногда сливающимися в очаги с фестончатыми очертаниями и четкими границами. Вокруг высыпаний может наблюдаться эритематозный венчик розового или красно-лилового цвета. Кожа в очагах поражения часто атрофирована, легко собирается в складку по типу «смятой папиросной бумаги».

ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания.

Для исключения системной склеродермии и других болезней соединительной ткани необходима консультация ревматолога.

Для выявления сопутствующих заболеваний и противопоказаний к лечению необходимы консультации:

- терапевта (при назначении физиотерапии обязательна);
- эндокринолога (при назначении физиотерапии обязательна);
- гинеколога (при назначении физиотерапии обязательна);
- офтальмолога (при назначении физиотерапии обязательна);
- невропатолога;
- гастроэнтеролога;
- оториноларинголога;
- стоматолога.

При наличии сгибательных контрактур, деформаций скелета и косметических дефектов необходима консультация хирурга для решения вопроса о проведении хирургической коррекции.

Для уточнения активности патологического процесса, выявления осложнений заболевания, исключения системной склеродермии и других болезней соединительной ткани, а также противопоказаний к лечению необходимо проведение лабораторных и инструментальных исследований.

Обязательные лабораторные исследования:

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови.

Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования:

- гистологическое исследование кожи (в сомнительных случаях);
- определение антинуклеарного фактора с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на перевиваемой клеточной линии HEp-2 (для исключения диффузных болезней соединительной ткани);
- исследование содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора;

- исследование в сыворотке крови уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (по возможности исследование содержания других антител: антител к париетальным клеткам желудка и др.);
- анализ крови на антинуклеарные антитела;
- анализ крови на антитела к топоизомеразе I (анти-Scl 70) и антицентромерные антитела (для исключения системной склеродермии);
- обследование на боррелиоз;
- УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы;
- электрокардиография;
- рентгенография грудной клетки, областей деформации скелета, черепа;
- электроэнцефалография;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография.

Дифференциальная диагностика

Локализованную склеродермию следует дифференцировать с такими заболеваниями, как келоидные и гипертрофические рубцы, рубцовая алопеция, системная склеродермия и другие болезни соединительной ткани, диффузный эозинофильный фасциит Шульмана, склередема Бушке, липодерматосклероз, склеромикседема, липоидный некробиоз, панникулит.

Реже локализованную склеродермию дифференцируют от лимфоборрелиоза, склеродермоподобной формы хронической реакции «трансплантат против хозяина», радиационного фиброза, склеродермоподобной формы базальноклеточного рака кожи, синдрома «жесткой кожи», нефрогенного системного фиброза, поздней кожной порфирии, саркоидоза, амилоидоза, синдрома Вернера, фенилкетонурии, соединительнотканного невуса, синдрома ROEMS, индуцированных склеродермоподобных заболеваний, вызванных применением лекарственных средств и пищевых добавок (блеомицина, витамина К, L-триптофана), использованием силиконовых протезов, контактом с химикатами (хлорвинилом, органическими растворителями) и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- остановить прогрессирование заболевания;
- снизить активность патологического процесса;
- уменьшить площадь поражения кожи и выраженность клинических симптомов заболевания;
- предотвратить развитие осложнений;
- улучшить качество жизни больных.

Общие замечания по терапии

Лечение необходимо подбирать индивидуально каждому пациенту в зависимости от формы, стадии и тяжести течения заболевания, а также локализации очагов поражения.

Больным бляшечной, генерализованной и линейной склеродермией, а также атрофодермией Пазини — Пьерини и экстрагенитальным склероатрофическим лихеном при неглубоком поражении кожи и подлежащих тканей рекомендуется проведение курсового медикаментозного лечения (с включением пенициллина, гиалуронидазы, вазоактивных и наружных средств) или фототерапии (УФА-1 терапии или ПУВА-терапии).

Больным с активным, быстро прогрессирующим течением заболевания и выраженными воспалительными явлениями (главным образом при наличии линейных или множественных очагов склеродермии) показано включение в комплексное лечение глюкокортикостероидных препаратов системного действия.

Больным тяжелыми формами локализованной склеродермии с формированием глубокого поражения кожи и подлежащих тканей (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри — Ромберга) назначают лечение метотрексатом в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия.

При наличии эрозивно-язвенных дефектов и поверхностной атрофии кожи показано применение стимуляторов регенерации тканей, при сухости кожи — использование увлажняющих и смягчающих наружных средств.

Иногда может наблюдаться спонтанный регресс склероза кожи или полное разрешение очагов поражения.

Показания к госпитализации

Генерализованные формы склеродермии.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Системная терапия

1. Метотрексат (А)

При тяжелых формах локализованной склеродермии (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри — Ромберга) эффективным методом лечения является применение метотрексата в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия [3].

Согласно опубликованным данным, эффективны следующие схемы лечения метотрексатом [3—6]:

- метотрексат: взрослым — 15—25 мг, детям — 0,3—1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6—12 месяцев и более,

или

- метотрексат: взрослым — 15—25 мг, детям — 0,3—1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6—12 месяцев и более

+

метилпреднизолон: взрослым — 1000 мг в сутки, детям — 30 мг на кг массы тела в сутки (максимальная доза 500—1000 мг) — 3 последовательных ежедневных внутривенных вливания в месяц в течение 3 месяцев (всего 9 вливаний) или 1 внутривенное вливание 1 раз в неделю в течение 12 недель (всего 12 вливаний),

или

- метотрексат: взрослым — 15—25 мг, детям — 0,3—1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6—12 месяцев и более

+

преднизолон 0,5—1 мг на кг массы тела в сутки (максимальная доза 60 мг) перорально в течение 2—4 недель с последующей постепенной отменой.

Примечание. В инструкциях по медицинскому применению метотрексата, метилпреднизолона и преднизолона локализованная склеродермия не включена в показания к применению препаратов.

2. Глюкокортикостероидные препараты (С)

Пероральное применение глюкокортикостероидных препаратов может оказать положительный эффект при активном, быстро прогрессирующем течении локализованной склеродермии, однако после отмены препаратов высока частота рецидивов [7—8]:

- преднизолон 0,3—1 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 3—12 месяцев.

В отдельных случаях рекомендуется введение глюкокортикостероидных препаратов непосредственно в очаг склеродермии (D) [9]:

- бетаметазон 0,2 мл/см² (но не более 1 мл) — введение в очаг поражения 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

3. Гиалуронидаза (С)

Согласно опубликованным данным, применение гиалуронидазы может приводить к уменьшению индурации кожи в очагах склеродермии [10—12]:

- гиалуронидаза 32—64 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно или через день, на курс 15—20 инъекций или 64 УЕ — введение в очаг склеродермии 1 раз в 3 дня, на курс 7—10 процедур.

Гиалуронидазу можно также вводить в очаги поражения путем ультрафонофореза или электрофонофореза (D) [13, 14]:

- фонофорез гиалуронидазы — 64 УЕ гиалуронидазы растворяют в 1 мл 1% раствора новокаина, наносят на очаги поражения пипеткой и втирают, затем покрывают контактной средой (вазелиновым маслом, раститель-

ным маслом или гелем) и проводят озвучивание с частотой колебаний 880 кГц, интенсивностью 0,5–1,2 Вт/см², экспозицией 3–10 минут на поле по лабильной методике в непрерывном режиме;

- электрофорез гиалуронидазы — 64 УЕ гиалуронидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, для подкисления среды до рН 5,2 добавляют 4–6 капель 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты, вводят в очаги склеродермии при силе тока не более 0,05 мА/см², экспозиции 12–20 минут.

Процедуры ультрафонофореза или электрофореза гиалуронидазы проводят ежедневно или через день, на курс назначают 8–12 процедур. Возможно проведение 2–3 повторных курсов с интервалом 3–4 месяца.

4. Пеницилламин (С)

В нескольких исследованиях установлен положительный эффект при лечении больных локализованной склеродермией пеницилламином [15–17]. Однако имеются данные и об отсутствии какого-либо улучшения кожного процесса при использовании данного препарата [18]:

- пеницилламин 125–500 мг перорально ежедневно или через день в течение 6–12 месяцев и более.

Учитывая довольно большое количество побочных эффектов и возможность токсического действия даже при лечении низкими дозами, пеницилламин в последние годы назначают реже, в основном в случаях отсутствия эффекта от других терапевтических средств.

5. Пенициллин (С)

В клинической практике пенициллин применяется для лечения локализованной склеродермии в течение нескольких десятилетий, хотя публикации по эффективности его применения немногочисленны [19, 20]:

- бензилпенициллина натриевая соль 300 000–500 000 ЕД 3–4 раза в сутки или 1 млн ЕД 2 раза в сутки внутримышечно, на курс 15–40 млн — 4 месяца.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению пенициллина локализованная склеродермия не включена в показания к медицинскому применению препарата.

6. Вазоактивные препараты (D)

Имеются данные об эффективности применения в комплексном лечении больных локализованной склеродермией вазоактивных препаратов [21, 22]:

- пентоксифиллин 100–200 мг перорально 3 раза в сутки или 400 мг перорально 1–2 раза в сутки в течение 4–6 недель, или
- ксантинола никотинат 75–150 мг перорально 2–3 раза в сутки в течение 4–6 недель, или
- ксантинола никотинат, раствор для инъекций 15% (300 мг) 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно, на курс 15–20 инъекций.

Терапию вазоактивными препаратами рекомендуется проводить повторными курсами с интервалом 3–4 месяца, всего 2–3 курса в год.

Наружная терапия

1. Топические глюкокортикостероидные препараты (D)

При лечении ограниченных форм локализованной склеродермии определенный эффект оказывает наружное применение глюкокортикостероидных средств [9]:

- мометазона фураат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок, или
- алклометазона дипропионат, крем, мазь наружно 1 раз в виде аппликаций или окклюзионных повязок, или
- метилпреднизолон ацепонат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок, или
- бетаметазон, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок, или
- клобетазола пропионат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок.

При назначении топических глюкокортикостероидных препаратов в виде аппликаций курс лечения составляет 4—12 недель, при использовании их в виде окклюзионных повязок — 2—3 недели.

2. Топические ингибиторы кальциневрина (A)

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность применения 0,1% мази такролимуса при локализованной склеродермии [23]:

- такролимус, 0,1% мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок в течение 3 месяцев.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению мази такролимуса локализованная склеродермия не включена в показания к применению препарата.

3. Диметилсульфоксид (C)

Лечение диметилсульфоксидом в ряде случаев может приводить к уменьшению эритемы и индурации кожи в очагах склеродермии [24]:

- диметилсульфоксид: препарат растворяют в воде, применяют в виде аппликаций 25—75% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут. Длительность курса лечения составляет 3—4 недели. Терапию диметилсульфоксидом проводят повторными курсами с интервалами 1—2 месяца.

4. Стимуляторы регенерации тканей (D) [25]

- депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2—3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев или
- депротеинизированный гемолизат из крови телят, 5% мазь наружно 2—3 раза в сутки в течение 1—2 месяцев.

Немедикаментозная терапия

Физиотерапевтическое лечение

1. Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 терапия, длина волны 340—400 нм) (А)

УФА-1 терапия — один из эффективных методов лечения бляшечной, генерализованной и линейной склеродермии, а также экстрагенитального склероатрофического лишена при неглубоком поражении кожи и подлежащих тканей [26, 27].

- облучения УФА-1 светом начинают с дозы 5—20 Дж/см², последующие разовые дозы повышают на 5—15 Дж/см² до максимальной разовой дозы 20—60 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 3—5 раз в неделю, курс составляет 20—60 процедур.

2. ПУВА-терапия (В)

ПУВА-терапия, как с пероральным, так и с наружным применением фотосенсибилизатора, позволяет значительно улучшить состояние кожи в очагах склеродермии у больных бляшечной, линейной и генерализованной формами заболевания, а также экстрагенитальным склероатрофическим лихеном [28—31].

2.1. ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора

- амми большой плодов фурукумарины 0,8 мг на кг массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320—400 нм) или
- метоксален 0,6 мг на кг массы тела перорально однократно за 1,5—2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320—400 нм).

Облучения начинают с дозы 0,25—0,5 Дж/см², последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2—3 сеанса на 0,25—0,5 Дж/см² до максимальной дозы 3—6 Дж/см². Процедуры проводят 2—4 раза в неделю, курс лечения составляет 20—60 процедур.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению амми большой плодов фурукумаринов и метоксалена локализованная склеродермия не включена в показания к применению препаратов.

2.2. ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизатора

- изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин 0,3% спиртовой раствор наружно однократно на очаги поражения за 15—30 минут до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320—400 нм). Облучения начинают с дозы 0,1—0,3 Дж/см², последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2—3 сеанса на 0,1—0,2 Дж/см² до максимального значения 3,5—5 Дж/см². Процедуры проводят 2—4 раза в неделю, курс составляет 20—60 процедур.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению раствора изопимпинеллина/бергаптена/ксантотоксина локализованная склеродермия не включена в показания к применению препарата.

УФА-1 и ПУВА-терапию проводят как в виде монотерапии, так и в комплексе с медикаментозными средствами.

3. Ультразвуковая терапия (D)

При лечении ограниченных форм локализованной склеродермии применение ультразвуковой терапии может способствовать уменьшению интенсивности клинических симптомов заболевания [13].

Озвучивание очагов поражения проводят с частотой колебаний 880 кГц, интенсивностью 0,05—0,8 Вт/см², экспозицией 5—10 мин на поле по лабильной методике в непрерывном или импульсном режиме. Курс составляет 10—15 ежедневных процедур.

Возможно проведение повторных курсов ультразвуковой терапии с интервалом 3—4 месяца.

4. Низкоинтенсивная лазерная терапия (C)

Известно, что низкоинтенсивная лазерная терапия способна улучшать микроциркуляцию крови в коже. В отдельных работах показана эффективность применения низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении ограниченных форм локализованной склеродермии [32]:

- терапию лазерным излучением красного диапазона (длина волны 0,63—0,65 мкм) проводят по дистанционной стабильной методике расфокусированным лучом с плотностью мощности 3—5 мВт/см² и экспозицией 5—8 минут на поле. За процедуру облучают не более 4—5 полей при общей продолжительности воздействий не более 30 минут;
- терапию лазерным излучением инфракрасного диапазона (длина волны 0,89 мкм) проводят по дистанционной или контактной, стабильной или лабильной методике в непрерывном или импульсном (80—150 Гц) режиме. Воздействия осуществляют по полям: при непрерывном режиме мощность излучения составляет не более 15 мВт, экспозиция на одно поле 2—5 мин, продолжительность процедуры — не более 30 минут. При импульсном режиме мощность излучения составляет 5—7 Вт/имп, экспозиция 1—3 минуты на поле, общее время воздействия — не более 10 минут. За процедуру облучают не более 4—6 полей.

Курс лазерной терапии составляет 10—15 ежедневных процедур. Повторные курсы проводят с интервалом 3—4 месяца.

Лечебная гимнастика и массаж

Лечебную гимнастику и массаж рекомендуют больным линейной формой склеродермии при ограничении движений в суставах и формировании контрактур.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение проводят в отдельных случаях при наличии стигматических контрактур или косметических дефектов (при локализованной склеродермии по типу «удар саблей», прогрессирующей гемиатрофии Парри — Ромберга). Хирургические вмешательства осуществляют в неактивную стадию заболевания (при отсутствии признаков активности склеродермии в течение нескольких лет).

Особые ситуации

Лечение беременных

Лечение беременных проводится по строго обоснованным показаниям с учетом соотношения пользы и потенциального риска для матери и плода.

Проведение ПУВА-терапии при беременности и лактации противопоказано.

Лечение детей

Локализованная склеродермия, возникшая в детском возрасте, нередко протекает длительно на протяжении нескольких лет: у 30% пациентов активность заболевания сохраняется после достижения совершеннолетия [33]. Более чем у 20% больных ювенильной локализованной склеродермией могут наблюдаться различные внекожные симптомы (суставные, неврологические, сосудистые, офтальмологические, респираторные и др.) [34].

При ювенильной склеродермии существует риск развития ряда осложнений, приводящих к инвалидизации больных: уменьшения длины и объема конечностей, формирования контрактур, деформаций лица. В связи с этим лечение локализованной склеродермии у детей необходимо начинать как можно раньше, проводя более активную терапию. Так, больным тяжелыми формами заболевания в качестве первой линии терапии рекомендуется назначать метотрексат в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикоидными препаратами системного действия. Такое лечение позволяет достичь длительной ремиссии заболевания (2 года и более) у 74% больных [35].

УФА-1 терапия назначается детям только при тяжелых формах заболевания (линейной, генерализованной, пансклеротической) в случаях отсутствия эффекта от применения других лечебных средств.

Применение ПУВА-терапии в детском возрасте противопоказано.

Требования к результатам лечения

- уменьшение активности течения склеродермии;
- предотвращение появления новых и увеличения существующих очагов поражения (прекращение прогрессирования заболевания);
- регресс или уменьшение симптомов заболевания;
- уменьшение площади поражения;
- предотвращение развития осложнений;
- повышение качества жизни больных.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от применения лекарственных средств рекомендуется назначение препаратов других фармакологических групп.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения рекомендуется назначение УФА-1 терапии или ПУВА-терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Больным рекомендуется избегать травматизации кожи, переохлаждения и перегревания, стрессовых ситуаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peterson L. S., Nelson A. M., Su W. P. et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960—1993. *J Rheumatol* 1997; 24 (1): 73—80.
2. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития. *Вестн дерматол венерол* 2015; 4: 13—26.
3. Zulian F., Martini G., Vallongo C. et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (7): 1998—2006.
4. Seyger M. M., van den Hoogen F. H., de Boo T., de Jong E. M. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (2 Pt 1): 220—225.
5. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol* 2005; 141 (7): 847—52.
6. Torok K. S., Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol* 2012; 39 (2): 286—294.
7. Joly P., Bamberger N., Crickx B. et al. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 5: 663—664.
8. Amy de la Bretèque M., Rybojad M., Cordoliani F. et al. Relapse of severe forms of adult morphea after oral corticosteroid treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (9): 1190—1191.
9. Sapadin A. N., Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138 (1): 99—105.
10. Хмельницкий Р. Х. Опыт лечения склеродермии лидазой. *Вестн дерматол венерол* 1958; 4: 66—68.

11. Рахманов В. А., Хмельницкий Р. Х. К механизму действия лидазы при лечении больных склеродермией. *Вестн дерматол венерол* 1959; 6: 3—7.
12. Данильянц Е. И. О лечении склеродермии лидазой. *Мед журн Узбекистана* 1965; 5: 22—25.
13. Диденко И. Г. Терапевтическая эффективность ультразвука и фонофореза лидазы при различных формах склеродермии. *Вестн дерматол венерол* 1978; 6: 76—79.
14. Ананьева К. А., Вербенко Е. В. Новый метод лечения различных форм склеродермии электрофорезом с лидазой. *Методики по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, разработанные и усовершенствованные в МОНИКИ. М., 1970: 148—149.*
15. Curley R. K., Macfarlane A. W., Evans S., Woodrow J. C. The treatment of linear morphea with D-penicillamine. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12 (1): 56—57.
16. Falanga V., Medsger T. A. Jr. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 5: 661—664.
17. van Bergen B. H., van Dooren-Greebe R. J., Fiselier T. J., Koopman R. J. [D-penicillamine in treatment of scleroderma “en coup de sabre”]. *Hautarzt* 1997; 48 (1): 42—44.
18. Kaur S., Dhar S., Kanwar A. J. Treatment of childhood linear morphea with D-penicillamine. *Pediatr Dermatol* 1993; 10 (2): 201—202.
19. Nagy E., Ladányi E. [Treatment of circumscribed scleroderma in childhood] *Z Hautkr.* 1987; 1: 62 (7): 547—549.
20. Valančienė G., Jasaitienė D., Valiukevičienė S. Pathogenesis and treatment modalities of localized scleroderma. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46 (10): 649—656.
21. Смирнов А. В., Главинская Т. А. Современные представления о патогенезе и возможностях терапии ограниченной склеродермии. *Нижегород мед журн* 1997; 3: 73—82.
22. Гребенюк В. Н. Ограниченная склеродермия у детей. *Рус мед журн* 1998; 6 (6): 352—356.
23. Kroft E. B., Groeneveld T. J., Seyger M. M., de Jong E. M. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (3): 181—187.
24. Сергеев В. П., Закиев Р. З. Лечение склеродермии диметилсульфоксидом. *Вестн дерматол венерол* 1976; 3: 70—73.
25. Хамаганова И. В., Чулкова Е. В., Акулова С. Е. Применение актовегина в дерматологической практике. *Вестн дерматол венерол* 1995; 5: 47—49.
26. Kreuter A., Hyun J., Stücker M. et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3): 440—447.

27. Kroft E. B., Berkhof N. J., van de Kerkhof P. C., Gerritsen R. M., de Jong E. M. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (6): 1017—1030.
28. Breuckmann F., Gambichler T., Altmeyer P., Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol.* 2004; 20; 4 (1): 11.
29. Brenner M., Herzinger T., Berking C. et al. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 157—165.
30. Волнухин В. А., Мурадян Н. Л., Выборнова О. В., Боровая О. В. Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи. *Вестн дерматол венерол* 2008; 4: 39—48.
31. Zwischenberger B. A., Jacobe H. T. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (5): 925—941.
32. Волнухин В. А., Харитоновна Н. И., Знаменская Л. Ф. Опыт применения сочетанных методов низкоинтенсивной лазеротерапии при лечении заболеваний с проявлениями склероза и атрофии кожи. *Лазерная медицина* 1997; 1 (2): 12—15.
33. Saxton-Daniels S., Jacobe H. T. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010; 146 (9): 1044—1045.
34. Zulian F., Vallongo C., Woo P. et al. For the Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9): 2873—2881.
35. Zulian F., Vallongo C., Patrizi A. et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (6): 1151—1156.

МИКОЗЫ КИСТЕЙ, СТОП И ТУЛОВИЩА

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Микозы кистей, стоп и туловища»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Новоселов Виктор Серафимович — доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Дубенский Валерий Викторович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Тверь.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микозы кистей, стоп и туловища — заболевания, вызываемые патогенными грибами, поражающими кожу и ее придатки.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10: V35, V37.2

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наиболее частыми возбудителями дерматофитий являются патогенные грибы *Trichophyton rubrum* (90%) и *Trichophyton mentagrophytes, var. interdigitale*. Реже эти заболевания вызываются *Epidermophyton floccosum* и грибами рода *Candida* [1, 2].

Заражение патогенными грибами может происходить при непосредственном контакте с больным, а также через обувь, одежду, предметы обихода (коврики в ванной, мочалки, маникюрные принадлежности и др.), при посещении спортивных залов, бань, саун, бассейнов.

Проникновению грибов в кожу способствуют ссадины, трещины в межпальцевых складках, обусловленные потертостью, повышенной потливостью или сухостью кожи, плохим высушиванием после водных процедур, узостью межпальцевых складок, плоскостопием, расстройством кровообращения при сосудистых заболеваниях конечностей и др. Микозы могут приобретать распространенный характер при наличии сопутствующих заболеваний — эндокринных, чаще сахарного диабета, иммунных нарушений, генодерматозов, заболеваний крови, а также при использовании антибактериальных, кортикостероидных и цитостатических препаратов.

В настоящее время микоз стоп, вызванный *Trichophyton rubrum*, является наиболее распространенным грибковым заболеванием у взрослых лиц [3—11].

КЛАССИФИКАЦИЯ

- В35.1 Микоз ногтей
- В35.2 Микоз кистей
- В35.3 Микоз стоп
- В35.4 Микоз туловища
- В35.6 Эпидермофития паховая
- В37.2 Кандидоз кожи и ногтей

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Руброфития

В клинической картине **руброфитии стоп** различают пять основных форм: сквамозную, сквамозно-гиперкератотическую, интертригинозную, дисгидротическую и онихомикоз стоп.

Сквамозная форма характеризуется наличием шелушения на коже межпальцевых складок, подошв, ладоней, иногда с наличием мелких поверхностных трещин. В области боковых поверхностей подошв также могут наблюдаться явления десквамации эпидермиса.

Сквамозно-гиперкератотическая форма проявляется диффузным или очаговым утолщением рогового слоя (гиперкератозом) боковых и подошвенных поверхностей стоп, несущих наибольшую нагрузку. Обычно пораженные участки кожи имеют слабовыраженную воспалительную окраску и покрыты мелкими отрубевидными или муковидными чешуйками. Измененная стопа может иметь вид «подследника» или «индейского чулка» — «мокасиновый тип». Шелушение в кожных бороздах создает утрированный рисунок, что придает коже «припудренный» вид. Субъективно отмечаются сухость кожи, умеренный зуд, иногда болезненность в местах поражения.

Интертригинозная (межпальцевая, опреловидная) форма клинически сходна с опрелостью. Поражаются межпальцевые складки, чаще между III и IV, IV и V пальцами стоп. Процесс характеризуется гиперемией, отечностью, мокнутием и мацерацией, в ряде случаев — пузырьковыми высыпаниями. Нередко образуются эрозии и глубокие болезненные трещины. Субъективно отмечаются зуд, жжение, болезненность в очагах поражения.

Дисгидротическая форма проявляется многочисленными пузырьками с толстой крышкой. Преимущественная локализация высыпаний — свод стопы, а также межпальцевые складки и кожа пальцев. Сливаясь, пузырьки образуют крупные многокамерные пузыри, при вскрытии которых возникают влажные эрозии розово-красного цвета. Высыпания располагаются на неизменной коже. При развитии процесса присоединяются гиперемия, отечность и зуд кожи, что придает этой разновидности сходство с острой дисгидротической экземой.

У детей поражение гладкой кожи на стопах характеризуется мелкопластинчатым шелушением на внутренней поверхности концевых фаланг паль-

цев, чаще в III и IV межпальцевых складках или под пальцами, гиперемией и мацерацией. На подошвах кожа может быть не изменена или усилен кожный рисунок, иногда наблюдается кольцевидное шелушение. Заболевание сопровождается зудом. У детей чаще, чем у взрослых лиц, возникают экссудативные формы поражения не только на стопах, но и на кистях.

Онихомикоз стоп при руброфитии преимущественно проявляется поражением всех ногтей.

Выделяют *нормотрофический, гипертрофический и атрофический* типы онихомикоза.

Для *нормотрофического* типа характерно появление в толще ногтя полос желтоватого и белого цвета, при этом ногтевая пластинка не изменяет своей формы, подногтевой гиперкератоз не выражен.

При *гипертрофическом* типе ногтевая пластинка утолщается за счет подногтевого гиперкератоза, приобретает желтоватую окраску, крошится, края становятся зазубренными.

Атрофический тип онихомикоза характеризуется значительным истончением, отслойкой ногтевой пластинки от ногтевого ложа с образованием пустот или частичным ее разрушением.

Также различают дистальный, дистально-латеральный, белый поверхностный, проксимальный подногтевой, тотальный дистрофический онихомикоз.

Руброфития кистей в начале заболевания характеризуется поражением кожи ладоней и носит односторонний характер, может сочетаться с *онихомикозом* кистей. Клинически наблюдаются сухость кожи, утолщение рогового слоя, муковидное шелушение и утрированность кожных борозд. Возникающие очаги на тыле кистей имеют прерывистые края и состоят из узелков, пузырьков, корочек. Инфицирование кистей, гладкой кожи и складок, как правило, происходит из очагов *руброфитии стоп* в результате лимфогематогенного распространения грибов и при аутоинокуляции; в редких случаях возникает первично при экзогенном внедрении грибов.

Руброфития гладкой кожи чаще наблюдается на ягодицах, бедрах и голенях, но может локализоваться на любых участках тела, включая кожу лица. Различают *эритематозно-сквамозную, фолликулярно-узелковую и инфильтративно-нагноительную* формы.

Для *эритематозно-сквамозной* формы руброфитии характерно наличие розовых или красно-розовых с синюшным оттенком пятен округлых очертаний, имеющих четкие границы. На поверхности пятен обычно присутствуют мелкие чешуйки, по их периферии проходит прерывистый валик, состоящий из сочных папул. Нередко папулы бывают покрыты мелкими пузырьками и корочками. Пятна изначально небольшие, склонны к центростремительному росту и сливаются друг с другом, при этом они образуют очаги с фестончатыми очертаниями, занимающие обширные области кожного покрова.

Фолликулярно-узелковая форма руброфитии отличается поражением пушковых волос в пределах эритематозно-сквамозных очагов. Волосы утрачивают естественный блеск, становятся тусклыми и ломкими.

Инфильтративно-нагноительная форма руброфитии встречается довольно редко, в основном у детей на волосистой части головы. По клиническим проявлениям она напоминает инфильтративно-нагноительную трихофитию, вызванную зоофильными трихофитонами. На месте очагов после разрешения инфекционно-воспалительного процесса могут оставаться отдельные атрофические рубчики.

Эпидермофития

Эпидермофития стоп представляет собой поражение стоп, вызываемое *Trichophyton mentagrophytes, var. interdigitale* (межпальцевым трихофитоном). Данный грибковый процесс встречается намного реже и клинически значительно отличается от руброфитии.

Возбудитель эпидермофитии стоп обладает выраженным алергизирующим действием, поэтому у больных чаще возникают *интертригиозные и дисгидротические* формы заболевания, сопровождающиеся вторичными высыпаниями (микидами). Возможно развитие эритемы, отечности, обильной десквамации эпидермиса с образованием эрозий и язв, присоединением вторичной инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями. Такой процесс сопровождается региональным (пахово-бедренным) лимфаденитом, лимфангиитом и общеинфекционными симптомами: лихорадкой, недомоганием.

В начале заболевания наблюдается поражение складки между III и IV пальцами стопы с переходом на верхнюю треть подошвы, свод, боковые поверхности стопы и пальцев.

Онихомикоз стоп, обусловленный *Trichophyton mentagrophytes, var. interdigitale*, характеризуется поражением ногтевых пластин I и V пальцев стоп, при этом могут наблюдаться дистальный, дистально-латеральный и проксимальный тип измененных ногтей. Чаще выявляются поверхностные формы онихомикоза, однако могут встречаться комбинированные формы ониходистрофий у одного больного (аналогичные таковым при руброфитии).

Эпидермофития паховая характеризуется появлением на коже паховых областей, внутренних поверхностях бедер, мошонке, реже — в межъягодичной складке, а также в подмышечных и субмамарных областях шелушащихся розовых пятен. В начале заболевания размер элементов составляет до 1 см в диаметре, далее они увеличиваются в размерах, при этом воспалительные явления в центре могут разрешаться. Формируются крупные (до 10 см в диаметре) кольцевидные пятна красного цвета, образующие при слиянии «фестончатые» очаги. Границы очагов четкие, подчеркнуты отчетным ярким гиперемизованным воспалительным валиком с пузырьками и мелкими пустулами на его поверхности. Субъективно высыпания характеризуются зудом.

Кандидоз ногтей и ногтевых валиков

Клиническая картина кандидозного онихомикоза обычно представлена проксимальной формой, реже — дистальной.

При *проксимальной форме* наблюдается желтовато-коричневый или буроватый цвет ногтевой пластины с участком выраженной ломкости, что приводит к образованию обрезанного сбоку края ногтя (проксимально-латеральный вариант). Процесс сочетается с явлениями паронихии, когда могут наблюдаться флюктуация и гнойное отделяемое при пальпации воспаленного ногтевого валика.

Дистальная форма кандидозного онихомикоза проявляется изменением окраски, гиперкератозом и последующим лизисом ногтевой пластины со свободного (дистального) края.

Плесневые онихомикозы

Клиническая картина плесневого онихомикоза чаще представлена *дистальной формой*, наблюдаемой у пожилых людей, уже страдающих онихопатиями стоп различного генеза, как грибковой, так и негрибковой природы (*вторичный онихомикоз*). Ногтевая пластина приобретает различную окраску (черную, зеленовато-желтую или серую) в зависимости от плесневого возбудителя, вызвавшего данную патологию. Данные изменения зависят от пигментообразовательной деятельности грибов и частой их ассоциации с бактериями и дрожжеподобными грибами. В дальнейшем нижняя часть ногтя разволокняется, верхняя — утолщается. Развивается выраженный онихомикоз, ноготь деформируется, нередко изменяется по типу онихогрифоза, наиболее часто поражаются ногтевые пластины больших пальцев стоп.

Проксимальная форма онихомикоза с паронихией или без нее, вызываемая плесневыми грибами, встречается намного реже.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика дерматофитий базируется на данных клинической картины и результатах *лабораторных исследований* — проведения микроскопического исследования пораженных ногтевых пластин, соскоба чешуек с очагов на гладкой коже.

Для определения вида возбудителя проводятся культуральное исследование и исследование молекулярно-биологическими методами.

При назначении системных антимикотических препаратов рекомендуется проведение биохимического исследования сыворотки крови для определения уровня билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, глюкозы.

При резистентных к терапии формах онихомикоза рекомендуется проведение ультразвукового исследования поверхностных и глубоких сосудов [12—14].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз руброфитии проводят с псориазом, себорейным дерматитом, экземой, красным плоским лишаем, герпетиформным дерматитом Дюринга, красной волчанкой, лимфомой кожи.

Дифференциальный диагноз паховой эпидермофитии проводят с эритразмой, рубромикозом, псориазом, кандидозом.

Дифференциальная диагностика кандидозных поражений ногтей проводится с онихиями и паронихиями бактериальной природы, псориазом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- клиническое излечение;
- отрицательные результаты микроскопического исследования на грибы.

Показания для госпитализации

Длительное неэффективное амбулаторное лечение при распространенных формах заболевания.

Схемы лечения

Лечение микоза гладкой кожи стоп, кистей и других локализаций

Наружная терапия

1. *Антимикотические препараты для наружного применения* [9, 11, 14, 15]:

- изоконазол, крем (В) 1—2 раза в сутки наружно в течение 4 недель, или
- кетоконазол, крем, мазь (В) 1—2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений, или
- клотримазол, мазь, крем, раствор (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений, или
- тербинафин, спрей, дермгель (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений, или
- тербинафин, раствор (В) однократно наружно на обе стопы на 24 часа, или
- миконазол, крем (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений [16], или
- нафтифин, крем, раствор (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений, или
- оксиконазол, крем (В) 1—2 раза в сутки наружно в течение 4 недель,

- или
- сертаконазол, крем 2% (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений [16],
- или
- циклопирокс, крем (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений,
- или
- ундециленовая кислота + ундециленат цинка, мазь (С) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений,
- или
- эконазол, крем (В) 2 раза в сутки наружно до разрешения клинических проявлений,
- или
- бифоназол, крем (В) 1—2 раза в сутки наружно в течение 5 недель.

2. При значительном гиперкератозе в очагах микоза на стопах предварительно производят отслойку рогового слоя эпидермиса с использованием:

- бифоназола (В) 1 раз в сутки в течение 3—4 дней [9, 11, 14].

3. На первом этапе терапии при наличии острых воспалительных явлений применяют *примочки* [9, 11, 14]:

- ихтиол, раствор 5—10% (D) 2—3 раза в сутки наружно в течение 1—2 дней,
- или
- бриллиантовый зеленый, водный раствор 1% (D) 1—2 раза в сутки наружно в течение 1—2 дней,
- или
- фукорцин, раствор (D) 1—2 раза в сутки наружно в течение 2—3 дней с последующим назначением *паст и мазей, содержащих противогрибковые и глюкокортикостероидные лекарственные средства*:
- миконазол + мазипредон (В) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней,
- или
- изоконазол нитрат + дифлукортолон валерат (В) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней,
- или
- клотримазол + бетаметазон, крем (В) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней.

4. При выраженном мокнутии (в острой фазе) и присоединении вторичной инфекции назначают *противовоспалительные растворы в качестве примочки и комбинированные антибактериальные препараты* [9, 11, 14]:

- ихтиол, раствор 5—10% (D) 2—3 раза в сутки наружно в течение 2—3 дней,
- или
- натамицин + неомицин + гидрокортизон, крем (В) 2 раза в сутки наружно в течение 3—5 дней,
- или
- бетаметазон дипропионат + гентамицина сульфат + клотримазол, мазь, крем (В) 2 раза в сутки наружно в течение 3—5 дней.

Системная терапия

1. При неэффективности наружной терапии назначают *антимикотические препараты системного действия* [9, 11, 14, 15]:

- итраконазол (А) 200 мг в сутки перорально после еды в течение 7 дней, затем 100 мг в сутки перорально после еды в течение 1—2 недель [17],
или
- тербинафин (А) 250 мг в сутки перорально после еды в течение 3—4 недель [15],
или
- флуконазол (В) 150 мг перорально после еды 1 раз в неделю не менее 3—4 недель [18].

2. При острых воспалительных явлениях (мокнутие, наличие пузырей) и выраженном зуде применяются *антигистаминные препараты*:

- хлоропирамина гидрохлорид (D) 0,025 г 2—3 раза в сутки перорально в течение 10—15 дней,
или
- клемастин (D) 0,001 г 2 раза в сутки перорально в течение 10—15 дней,
или
- мебгидролин (D) 0,1 г 2—3 раза в сутки перорально в течение 10—15 дней.

Лечение онихомикозов стоп и кистей

Наружная терапия [9, 11, 14, 15]

При поражении единичных ногтевых пластин с дистального или боковых краев на 1/3—1/2 пластины можно применять *только наружные противогрибковые препараты и ногтевые чистки* (с применением кератолитических средств или скалера).

Кератолитические средства:

- бифоназол, мазь (С) 1 раз в сутки наружно до полного удаления инфицированных участков ногтей.

После удаления пораженных грибами участков ногтей на очищенное ногтевое ложе применяют один из препаратов:

- кетоконазол, крем (С) 2 раза в сутки наружно до отрастания здоровых ногтей,
или
- клотримазол, крем, раствор (С) 2 раза в сутки наружно до отрастания здоровых ногтей,
или
- нафтифин, крем, раствор (С) 2 раза в сутки наружно до отрастания здоровых ногтей,
или
- оксиконазол, крем (С) 1 раз в сутки наружно до отрастания здоровых ногтей,
или

- тербинафин, крем (С) 2 раза в сутки наружно до отрастания здоровых ногтей,
или
- циклопирокс, крем, раствор (С) 2 раза в сутки наружно до отрастания здоровых ногтей,
или
- бифоназол, раствор, крем 1% (С) 1 раз в сутки наружно в течение до отрастания здоровых ногтей,
или
- аморолфин, лак для ногтей 5% (С) 1—2 раза в неделю наружно в течение 6—8 месяцев при поражении ногтей на кистях и в течение 9—12 месяцев при поражении ногтей на стопах (А) [19],
или
- циклопироксоламин, лак для ногтей 8% (С) через день наружно в течение 1 месяца, 2 раза в неделю — в течение второго месяца, 1 раз в неделю — в течение третьего месяца и до отрастания здоровых ногтей (но не менее 6 месяцев).

Системная терапия

При тотальном поражении ногтей назначают *системные антимикотические препараты* [9, 11, 14, 15]:

- итраконазол (А) 200 мг перорально 2 раза в сутки после еды в течение 7 дней, повторный курс — через 3 недели, в течение 3 месяцев при микозе ногтей кистей и в течение 4 месяцев при микозе ногтей стоп [20, 21],
или
- кетоконазол (С) 400 мг перорально 1 раз в сутки в первый день терапии, далее — 200 мг 1 раз в сутки после еды до полного отрастания здоровых ногтей (не более 4 месяцев) [22],
или
- тербинафин (А) 250 мг перорально 1 раз в сутки после еды в течение 3 месяцев при онихомикозе кистей и в течение 4 месяцев при онихомикозе стоп [23],
или
- флуконазол (В) 150 мг перорально 1 раз в неделю после еды до полного отрастания здоровых ногтей (не более 4 месяцев). Флуконазол эффективен при онихомикозе кистей и стоп без поражения матрикса.

Особые ситуации

Лечение детей [9, 11, 14, 15]

- тербинафин (С): детям с массой тела более 40 кг — 250 мг 1 раз в сутки перорально после еды, детям с массой тела от 20 до 40 кг — 125 мг в сутки перорально после еды, детям с массой тела менее 20 кг — 62,5 мг в сутки в течение 2—3 месяцев при онихомикозе кистей и в течение 3—4 месяцев при онихомикозе стоп.

Требования к результатам лечения

- отсутствие патологических изменений на коже;
- отрицательные результаты микроскопического исследования на грибы.

Первые контрольные лабораторные исследования в процессе лечения онихомикоза кистей проводят через 6 недель и при онихомикозе стоп — через 12 недель после окончания терапии.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

В случае отсутствия положительной динамики в клинической картине онихомикоза при системной или комбинированной терапии, проводимой в течение 16 недель, а также при выявлении замедленного отрастания здоровой ногтевой пластинки рекомендована смена препаратов на антимикотическое лекарственное средство другой фармакологической группы с присоединением ангиопротекторов.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика: уход за кожей стоп с целью профилактики микротравм, потертостей, устранения гипергидроза (алюминия хлоргидрат 15% + децилен гликоль 1%) или сухости кожи (tetranyl U 1,5% + мочевины 10%), плоскостопия и др. [9, 11, 14].

Вторичная профилактика: дезинфекционная обработка обуви, перчаток 1 раз в месяц до полного излечения [9, 11, 14]:

- ундециленамидопропилтримониум метосульфат, спрей (D) или
- хлоргексидина биглюконата раствор 1% (C).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарибова Л. В., Лекомцева С. Н. Основы микологии: морфология и систематика грибов и грибоподобных организмов: Учеб. пособие. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2005. 220 с.
2. Елинов Н. П. Краткий микологический словарь (для врачей и биологов). СПб.: International Clinic & Hospital MEDEM, 2004. 174 с.
3. Маянский А. Н., Заславская М. И., Салина Е. В. Введение в медицинскую микологию. Н. Новгород: Издат. НГМА, 2003. 54 с.
4. Медицинская микология. Руководство для врачей / Под ред. проф. В. Б. Сбойчакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
5. Микология сегодня / Под ред. Ю. Т. Дьякова, Ю. В. Сергеева. Т. 1. М.: Национальная академия микологии, 2007. 370 с.
6. Мюллер Э., Леффлер В. Микология: Пер. с нем. М.: Мир, 1995. 343 с.
7. Разнатовский К. И., Родионов А. Н., Котрехова Л. П. Дерматомикозы. Рук-во для врачей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. 184 с.

8. Пестерев П. Н. Трихофития зооантропонозная. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988. 124 с.
9. Разнатовский К. И., Родионов А. Н., Котрехова Л. П. Дерматомикозы. Рук-во для врачей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. 184 с.
10. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е изд. М.: Национальная академия микологии, 2007. 164 с.
11. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2003. 440 с.
12. Аравийский Р. А., Климко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 186 с.
13. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124—178.
14. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2011. 124 с.
15. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection. Diagnosis and management. Oxford, 1997; 2nd ed. 250 p.
16. Alomar C., Bassas S., Casas M. et al. Multi-center double-blind trial on the efficacy and safety setoconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 1992; 45 (5a): 767—773.
17. Katsambas A., Antoniou C., Frangouli E. et al. Itraconazole in the treatment of tinea corporis and tinea cutis. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 322—325.
18. Montero J. F. Fluconazole in the treatment of tinea capitis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 870—873.
19. Baran R., Feuilhade M., Darty A. et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with terbinafine alone in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2001; 42: 1177—1183.
20. Brautigam M., Nolting S., Schopf R. E. et al. Randomized double blind comparison terbinafine itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ* 1995; 311: 919—922.
21. Gupta A. K., Lynde C. M., Konnikow N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 485—491.
22. De Doncker P., Decroix J., Pièrard G. E. et al. Antifungals pulse therapy for onychomycosis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 34—41.
23. Gupta A. K., Shear N. H. A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis. *Drug Safety* 2000; 22: 33—52.

МИКРОСПОРИЯ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Минуллин Искандер Кагапович — главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Приволжского федерального округа, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Казань.

Абдрахманов Расим Миндрахманович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Казань.

Юсупова Луиза Афгатовна — заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Казань.

Бильдюк Евгения Владимировна — заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» по медицинской части, г. Казань.

Вафина Гузель Гакильевна — заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» по поликлинической работе, г. Казань.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микроспория — высококонтагиозная дерматофития, вызываемая грибами рода *Microsporum*.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
B35.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наиболее часто выделяемыми возбудителями микроспории являются грибы *Microsporum canis*, которые относятся к повсеместно распространенным в мире зоофильным грибам, вызывающим дерматофиты у кошек (особенно у котят), собак, кроликов, морских свинок, хомяков, в более редких случаях — у обезьян, тигров, львов, диких и домашних свиней, лошадей, овец, серебристо-черных лисиц, кроликов, крыс, мышей, хомяков, морских свинок и других мелких грызунов, а также домашних птиц. Заражение происходит в основном при контакте с больными животными или через предметы, инфицированные их шерстью.

Заражение человека от человека наблюдается крайне редко, в среднем в 2% случаев.

Microsporum audouinii — распространенный антропофильный возбудитель, который может вызывать у человека преимущественно поражение волосистой части головы, реже — гладкой кожи. Чаще болеют дети. Возбудитель передается только от больного лица к здоровому непосредственно при контакте или опосредовано через зараженные предметы ухода и обихода.

Для микроспории характерна сезонность. Пики выявляемости микроспории наблюдаются в мае—июне и в сентябре—ноябре. Возникновению заболевания могут способствовать различные эндогенные факторы: химизм пота, состояние эндокринной и иммунной систем. Кроме того, у детей имеются недостаточные плотность и компактность кератина клеток эпидермиса и волос, что также способствует внедрению и развитию грибов рода *Microsporum*.

Микроспория является заболеванием, обладающим наиболее высокой контагиозностью из всей группы дерматофитий. Болеют преимущественно дети, нередко новорожденные. Взрослые болеют реже, при этом часто заболевание регистрируется у молодых женщин. Редкость заболевания микроспорией у взрослых лиц связана с наличием в коже и ее придатках фунгистатических органических кислот (в частности, ундециленовой кислоты).

В последние годы наблюдается увеличение числа больных с хроническим течением микоза на фоне тяжелых системных поражений — красной волчанки, хронического гломерулонефрита, иммунодефицитных состояний, интоксикаций.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- микроспория, обусловленная антропофильными грибами *Microsporum audouinii*, *M. ferrugineum*;
 - микроспория, обусловленная зоофильными грибами *M. canis*, *M. distortum*;
 - микроспория, обусловленная геофильными грибами *M. gypsum*, *M. nanum*.
- По глубине поражения выделяют:
- поверхностную микроспорию волосистой части головы;
 - поверхностную микроспорию гладкой кожи (с поражением пушковых волос, без поражения пушковых волос);
 - глубокую нагноительную микроспорию.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Microsporum canis поражает волосы, гладкую кожу, очень редко — ногти; очаги заболевания могут располагаться как на открытых, так и на закрытых частях тела. Инкубационный период заболевания составляет 5—7 дней.

На гладкой коже очаги поражения имеют вид отечных возвышающихся эритематозных пятен с четкими границами, округлыми или овальными очертаниями, покрытых сероватыми чешуйками. Постепенно пятна уве-

личиваются в диаметре и по их периферии формируется возвышающийся валик, покрытый пузырьками и серозными корочками. У 80—85% больных в инфекционный процесс вовлекаются пушковые волосы. Могут поражаться брови, веки и ресницы. При микроспории гладкой кожи субъективные ощущения отсутствуют, иногда больных может беспокоить умеренный зуд.

При микроспории волосистой части головы очаги поражения располагаются чаще в затылочной, теменной и височной областях. В начальном периоде заболевания на месте внедрения патогенного гриба возникает очаг шелушения. В дальнейшем характерно образование одного или двух крупных очагов округлых или овальных очертаний с четкими границами размером от 3 до 5 см в диаметре и нескольких мелких очагов — отсевов размером от 0,3—1,5 см. Волосы в очагах обломаны и выступают над уровнем кожи на 4—5 мм.

Наряду с типичной клинической симптоматикой зооантропонозной микроспории в последние годы нередко наблюдаются атипичные ее варианты. К ним относят инфильтративную, нагноительную (глубокую), розацеаподобную, псориазiformную и себорейную (протекающую по типу асбестовидного лишая), трихофитоидную, экссудативную формы, а также «трансформированный» вариант микроспории (при видеоизменении клинической картины в результате применения топических кортикостероидов).

При *инфильтративной форме* микроспории очаг поражения на волосистой части головы несколько возвышается над окружающей кожей, гиперемирован, волосы чаще обломаны на уровне 3—4 мм. Слабо выражен чехлик из спор гриба у корня обломанных волос.

При *инфильтративно-нагноительной форме* микроспории очаг поражения обычно значительно возвышается над поверхностью кожи за счет резко выраженной инфильтрации и образования пустул. При надавливании на область поражения сквозь фолликулярные отверстия выделяется гной. Разряженные волосы склеены гнойными и гнойно-геморрагическими корками. Корки и расплавленные волосы легко удаляются, обнажая зияющие устья волосяных фолликулов, из которых, как из сот, выделяется светло-желтого цвета гной. Инфильтративно-нагноительная форма встречается чаще других атипичных форм, иногда протекает в виде кериона Цельса — воспаления волосяных фолликулов, нагноения и образования глубоких болезненных узлов.

За счет всасывания продуктов распада грибов и присоединяющейся вторичной инфекции наблюдается интоксикация организма больных, что проявляется недомоганием, головными болями, лихорадочным состоянием, увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов.

Формированию инфильтративной и нагноительной форм микроспории способствуют нерациональная (обычно местная) терапия, серьезные сопутствующие заболевания, а также позднее обращение за медицинской помощью.

Экссудативная форма микроспории характеризуется выраженной гиперемией и отечностью с располагающимися на этом фоне мелкими пузырьками. Вследствие постоянного пропитывания чешуек серозным экссудатом

и склеивания их между собой образуются плотные корки, при удалении которых обнажается влажная эрозированная поверхность очага.

При *трихофитоидной форме* микроспории процесс поражения может охватить всю поверхность волосистой части головы. Очаги многочисленные мелкие, со слабым отрубевидным шелушением. Границы очагов нечеткие, островоспалительные явления отсутствуют. Эта форма микоза может приобретать хроническое вялое течение, продолжаясь от 4—6 месяцев до 2 лет. Волосы разрежены или имеются участки очагового облысения.

При *себорейной форме* микроспории волосистой части головы отмечается главным образом разреженность волос. Очаги разрежения обильно покрыты желтоватыми чешуйками, при удалении которых можно обнаружить незначительное количество обломанных волос. Воспалительные явления в очагах минимальны, границы поражения нечетки.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз микроспории основывается на данных клинической картины и результатах лабораторных и инструментальных исследований:

- микроскопического исследования на грибы (не менее 5 раз);
- осмотра под люминесцентным фильтром (лампой Вуда) (не менее 5 раз);
- культурального исследования для идентификации вида возбудителя с целью правильного проведения противоэпидемических мероприятий.

При назначении системных антимикотических препаратов необходимо проведение:

- общего клинического анализа крови (1 раз в 10 дней);
- общего клинического анализа мочи (1 раз в 10 дней);
- биохимического исследования сыворотки крови (до начала лечения и через 3—4 недели) (АЛТ, АСТ, билирубин общий).

Дифференциальная диагностика

Микроспорию дифференцируют с трихофитией, розовым лишаем Жибера, себореей, псориазом.

Поверхностная форма трихофитии волосистой части головы характеризуется мелкими шелушащимися очагами округлой или неправильной формы с очень слабо выраженными воспалительными явлениями и некоторым поредением волос. Характерно наличие в очагах поражения коротких обломанных на 1—3 мм над уровнем кожи волос серого цвета. Иногда волосы обламываются над уровнем кожи и имеют вид так называемых черных точек. При дифференциальной диагностике с микроспорией обращают внимание на высоко обломанные волосы, имеющие муфтообразные чехлики, покрывающие обломки волос, асбестовидное шелушение. Решающее значение в диагностике имеют флюоресценция изумрудным цветом в лучах лампы Вуда пораженных волос, обнаружение элементов патогенного гриба и выделение возбудителя при культуральном исследовании.

Для розового лишая Жибера характерны более выраженное воспаление, розовый оттенок очагов, отсутствие резких границ, шелушение в виде «смятой папиросной бумаги», отсутствие характерного изумрудного свечения и выявления элементов патогенного гриба при микроскопическом исследовании.

Для псориаза более характерны четкость границ, сухость очагов поражения, серебристый характер чешуек, отсутствие муфтообразных наслоений чешуек на пораженных волосах.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- клиническое излечение;
- отрицательные результаты микроскопического исследования на грибы.

Общие замечания по терапии

При микроспории гладкой кожи (менее 3 очагов поражения) без поражения пушковых волос применяют наружные антимикотические средства.

Показанием к назначению системных антимикотических препаратов являются:

- микроспория волосистой части головы;
- многоочаговая микроспория гладкой кожи (3 и более очагов поражения);
- микроспория с поражением пушковых волос.

Лечение этих форм основано на сочетании системных и местных антимикотических препаратов.

Волосы в очагах поражения сбривают 1 раз в 5—7 дней или эпилируют.

Показания к госпитализации

- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения;
- инфильтративно-нагноительная форма микроспории;
- множественные очаги с поражением пушковых волос;
- тяжелая сопутствующая патология;
- микроспория волосистой части головы;
- по эпидемиологическим показаниям: больные из организованных коллективов при отсутствии возможности изоляции их от здоровых лиц (например, при наличии микроспории у лиц, проживающих в интернатах, детских домах, общежитиях, детей из многодетных и асоциальных семей).

Схемы лечения

Рекомендованные схемы лечения

Гризеофульвин (В) перорально с чайной ложкой растительного масла 12,5 мг на кг массы тела в сутки в 3 приема (но не более 1 г в сутки) ежедневно до второго отрицательного микроскопического исследования на наличие

грибов (3—4 недели), затем через день в течение 2 недель, далее 2 недели 1 раз в 3 дня [2, 3, 5, 8, 12, 19, 20, 25—28, 30, 33, 37, 38, 49, 50].

Лечение считается законченным при трех отрицательных результатах исследования, проводимого с интервалами 5—7 дней.

Дополнительно проводится терапия местно действующими препаратами:

- циклопирокс, крем (B) 2 раза в сутки наружно в течение 4—6 недель [22], или
- кетоконазол крем, мазь (B) 1—2 раза в сутки наружно в течение 4—6 недель [22], или
- изоконазол, крем (D) наружно 1 раз в сутки в течение 4—6 недель [51], или
- бифоназол крем (D) наружно 1 раз в сутки в течение 4—6 недель [51], или
- 3% салициловая кислота и 10% серная мазь (D) наружно вечером + 3% спиртовая настойка йода местно утром [39];
- серно (5%)-дегтярная (10%) мазь (D) наружно вечером [27].

При лечении инфильтративно-нагноительной формы изначально применяют антисептики и противовоспалительные лекарственные средства (в виде примочек и мазей (D)):

- ихтиол, мазь 10% 2—3 раза в сутки наружно в течение 2—3 дней, или
- калия перманганат, раствор 1:6000 2—3 раза наружно в сутки в течение 1—2 дней, или
- этакридин, раствор 1:1000 2—3 раза в сутки наружно в течение 1—2 дней, или
- фурацилин, раствор 1:5000 2—3 раза в сутки наружно в течение 1—2 дней [39].

Затем лечение продолжают вышеуказанными противогрибковыми лекарственными средствами.

Альтернативные схемы лечения

- тербинафин (B) 250 мг перорально 1 раз в сутки после еды (взрослым и детям с массой тела > 40 кг) ежедневно в течение 3—4 месяцев [14, 17, 19, 20, 21, 24, 25, 30, 38, 40] или
- итраконазол (C) 200 мг 1 раз в сутки перорально после еды ежедневно в течение 4—6 недель [15, 29, 38, 39].

Особые ситуации

Беременность и лактация

Применение системных антимикотических препаратов во время беременности и лактации противопоказано.

Лечение всех форм микроспории во время беременности проводится только местно действующими препаратами.

Лечение детей

Рекомендованные схемы лечения

Гризеофульвин (В) перорально с чайной ложкой растительного масла 21—22 мг на кг массы тела в сутки в 3 приема ежедневно до первого отрицательного микроскопического исследования на наличие грибов (3—4 недели), затем через день в течение 2 недель, далее 2 недели 1 раз в 3 дня [2, 3, 5, 8, 12, 19, 20, 25—28, 30, 33, 37, 38, 49, 50].

Лечение считается законченным при трех отрицательных результатах исследования, проводимого с интервалами 5—7 дней.

Дополнительно проводится терапия местно действующими препаратами:

- циклопирокс, крем (В) 2 раза в сутки наружно в течение 4—6 недель [22], или
- кетоконазол крем, мазь (В) 1—2 раза в сутки наружно в течение 4—6 недель [22], или
- изоконазол, крем (D) наружно 1 раз в сутки в течение 4—6 недель [51], или
- бифоназол крем (D) наружно 1 раз в сутки в течение 4—6 недель [51], или
- 3% салициловая кислота и 10 % серная мазь (D) наружно вечером + 3% спиртовая настойка йода местно утром [39]
- серно (5%)-дегтярная (10%) мазь (D) наружно вечером [27].

Альтернативные схемы лечения

- тербинафин (В): детям с массой тела > 40 кг — 250 мг 1 раз в сутки перорально после еды, детям с массой тела от 20 до 40 кг — 125 мг 1 раз в сутки перорально после еды, детям с массой тела < 20 кг — 62,5 мг 1 раз в сутки перорально после еды ежедневно в течение 5—6 недель [14, 17, 19, 20, 21, 24, 25, 30, 37, 38, 40] или
- итраконазол (С): детям в возрасте старше 12 лет — 5 мг на кг массы тела 1 раз в сутки перорально после еды ежедневно в течение 4—6 недель [15, 29, 38, 39].

Требования к результатам лечения

- разрешение клинических проявлений;
- отсутствие свечения волос под люминесцентным фильтром (лампой Вуда);
- три отрицательных контрольных результата микроскопического исследования на грибы (микроспория волосистой части головы — 1 раз в 5—7 дней, микроспория гладкой кожи с поражением пушковых волос — 1 раз в 5—7 дней, микроспория гладкой кожи — 1 раз в 3—5 дней).

Ввиду возможности рецидивов после окончания лечения пациент должен находиться на диспансерном наблюдении: при микроспории волосистой части головы и микроспории гладкой кожи с поражением пушковых волос — 3 месяца, при микроспории гладкой кожи без поражения пушковых волос — 1 месяц.

Контрольные микроскопические исследования при диспансерном наблюдении необходимо проводить: при микроспории волосистой части головы и микроспории гладкой кожи с вовлечением в процесс пушковых волос — 1 раз в месяц, при микроспории гладкой кожи — 1 раз в 10 дней.

Заключение о выздоровлении и допуске в организованный коллектив дает врач-дерматовенеролог.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия при микроспории включают санитарно-гигиенические, в т. ч. соблюдение мер личной гигиены, и дезинфекционные мероприятия (профилактическая и очаговая дезинфекция).

Очаговая (текущая и заключительная) дезинфекция проводится в местах выявления и лечения больного: на дому, в детских и медицинских организациях.

Профилактические санитарно-гигиенические и дезинфекционные мероприятия проводятся в парикмахерских, банях, саунах, санитарных пропускниках, бассейнах, спортивных комплексах, гостиницах, общежитиях, прачечных и т. д.

Противоэпидемические мероприятия

1. На больного микроспорией, выявленного впервые, в 3-дневный срок подается извещение в отделение учета и регистрации инфекционных заболеваний ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» и его филиалов, в территориальные кожно-венерологические диспансеры.

Каждое новое заболевание следует рассматривать как впервые диагностированное.

2. При регистрации заболевания в медицинских организациях, организованных коллективах и других учреждениях сведения о заболевшем вносятся в журнал учета инфекционных заболеваний.

3. Журнал ведется во всех медицинских организациях, медицинских кабинетах школ, детских дошкольных учреждений и других организованных коллективах. Служит для персонального учета больных инфекционными заболеваниями и регистрации обмена информацией между медицинскими организациями и организациями государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

4. Проводится изоляция больного. При выявлении заболевания в детских учреждениях больного микроспорией немедленно изолируют и до перевода в больницу или домой проводят текущую дезинфекцию.

До выздоровления больного микроспорией ребенка не допускают в дошкольное образовательное учреждение, школу; взрослого больного не допускают к работе в детские и коммунальные учреждения. Больному запрещается посещение бани, бассейна.

В целях максимальной изоляции больному выделяют отдельную комнату или ее часть, предметы индивидуального пользования (белье, полотенце, мочалку, расческу и др.).

В первые 3 дня после выявления больного в дошкольных образовательных учреждениях, школах, высших и средних специальных образовательных учреждениях и других организованных коллективах медицинским персоналом данных учреждений проводится осмотр контактных лиц. Осмотр контактных лиц в семье проводится врачом-дерматовенерологом.

Осмотр проводится до проведения заключительной дезинфекции.

Дальнейшее медицинское наблюдение с обязательным осмотром кожных покровов и волосистой части головы с использованием люминесцентной лампы проводится 1—2 раза в неделю в течение 21 дня с отметкой в документации (ведется лист наблюдения).

5. Текущую дезинфекцию в очагах организует медицинская организация, установившая заболевание. Текущую дезинфекцию до госпитализации, выздоровления проводит либо сам больной, либо ухаживающее за ним лицо.

Ответственность за выполнение текущей дезинфекции в организованных коллективах и медицинских организациях возлагается на его медицинский персонал. Текущая дезинфекция считается своевременно организованной, если население начинает выполнять ее не позднее чем через 3 часа с момента выявления больного.

6. Заключительная дезинфекция проводится в очагах микроспории после выбытия больного из очага для госпитализации или после выздоровления больного, лечившегося дома, независимо от сроков госпитализации или выздоровления.

В некоторых случаях заключительную дезинфекцию проводят дважды (например, в случае изоляции и лечения больного ребенка в изоляторе школы-интерната: после изоляции — в помещениях, где находился больной, и после выздоровления — в изоляторе). Если заболевает ребенок, посещающий детское дошкольное учреждение или школу, заключительную дезинфекцию проводят в детском дошкольном учреждении (или школе) и дома. В общеобразовательной школе заключительную дезинфекцию проводят по эпидемиологическим показаниям. Заключительную дезинфекцию в очагах проводит дезинфекционная станция. Камерной дезинфекции подлежат постельные принадлежности, верхняя одежда, обувь, головные уборы, ковры, мягкие игрушки, книги и др.

1. Заявка на заключительную дезинфекцию в домашних очагах и единичных случаях в организованных коллективах подается медицинским работником медицинской организации дерматовенерологического профиля.

2. При регистрации 3 и более случаев микроспории в организованных коллективах, а также по эпидемиологическим показаниям организуется выход медицинского работника медицинской организации дерматовенерологического профиля и эпидемиолога учреждений государственного санитарно-эпидемиологического надзора. По указанию эпидемиолога назначается заключительная дезинфекция, определяется объем дезинфекции.

3. Медицинским работником, установившим заболевание, проводится работа по выявлению источника заражения (наличия контакта с больными животными). Животных (кошек, собак) направляют в ветеринарную лечебницу для обследования и лечения с последующим представлением справки по месту лечения и наблюдения за больным микроспорией. В случае подозрения на бездомное животное информация передается в соответствующие службы по отлову животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нурматов У. В., Туляганов А. Р. VIII Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тезисы научных работ. Ч. 1 // Дерматология. М., 2001. С. 154—155.
2. Будумян Т. И., Степанова Ж. В., Панова Е. О. Терапия и профилактика зооантропонозной микроспории: Метод. указания. Екатеринбург, 2001.
3. Дерматовенерология: национальное руководство / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М., 2011.
4. Квитко Б. И. Микроспория волосистой части головы у ребенка 3-недельного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 1960. № 8. С. 73.
5. Кубанова А. А., Потекаев Н. С., Потекаев Н. Н. Руководство по практической микологии. М.: ФИД «Деловой экспресс», 2001. С. 92—104.
6. Мохаммад Юсуф. Клинико-эпидемиологические особенности микроспории в современных условиях и разработка лечения новыми медикаментозными средствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. С. 18.
7. Овсянникова Е. В., Потекаев Н. Н.: Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. М., 2001. 50 с. 56.
8. Справочник микология / Под ред. Э. А. Баткаева. М.: РМАПО, 2008.
9. Степанова Ж. В., Ливанова Н. К. Зоонозная микроспория у 10-дневной девочки // Вестник дерматологии и венерологии. 1971. № 5. С. 84—85.
10. Исаева Т. И. Клинико-эпидемиологические и медико-социальные аспекты микроспории в различных климатогеографических условиях: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11. М. 2009. 132 с.: ил.
11. Урманов Д. Х. Клиническое течение и эффективность специфической терапии дерматофитий волос головы у детей с сопутствующими гельминтозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1985. RU 2058141 Cl, 20.04.1996.

12. Скрипкин Ю. К. и др. Микроспория // Российский медицинский журнал. 1997. № 2. С. 37—40.
13. Рукавишникова В. М., Самсонов В. А. Лечение дерматофитий с преимущественным поражением волос // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 3. С. 17—20.
14. Рукавишникова В. М., Федоров С. М. О терапевтической эффективности ламизила у больных дерматофитиями и некоторыми недерматофитными микозами // Вестник дерматологии и венерологии. № 2. 1997. С. 19—23.
15. Королева Л. П. Лечение орунгалом детей больных микроспорией // Вестник дерматологии и венерологии. 1997. № 4. С. 69—71.
16. Мишина Ю. В., Шебашова Н. В. Сравнительная эффективность системных антимикотиков в терапии микроспории волосистой части головы // Успехи медицинской микологии. Т. 10 / Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2007. С. 130—131.
17. Опыт использования Тербизила в лечении микроспории у детей и взрослых / В. Г. Панкратов, Е. Г. Римко, О. М. Рабчинская, Н. Э. Олецкая // Актуальные вопросы диагностики и лечения социально значимых дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем: Материалы международной научно-практической конференции. (г. Витебск, 16—17 сентября 2010 г.) Витебск, 2010. С. 58—61.
18. Open-label, Multicenter Study Of Diflucan (Fluconazole) Given Once Daily To children With Tinea Capitis for 6 weeks NCT00645242/
19. Randomized, single-blind study of efficacy and safety of Terbinafine compared to Griseofulvin in children with Tinea Capitis.
20. Terbinafine Compared to Griseofulvin in Children With Tinea Capitis. Intervention Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Single Blind Primary Purpose: Treatment NCT00117754.
21. Single-Dose Food In Vivo Bioequivalence Study of Terbinafine Hydrochloride Tablets (250 mg; Mylan) and Lamisil® (250 mg; Novartis) in Healthy Volunteers NCT00648713/
22. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Observing the Efficacy of Selenium Sulfide 1% Shampoo, Ketoconazole 2% Shampoo, and Ciclopirox 1% Shampoo as Adjunctive Treatments for Tinea Capitis in Children NCT00127868/
23. A Randomized, Open Label, Single-Dose, three-period, Crossover study to evaluate the relative bioavailability of 250 mg terbinafine given orally either as one 250 mg Lamisil tablet (MF), Two 125 mg Lamisil tablet (MF) or as sixty minitabets in healthy subjects.

24. Open-label study of efficacy and tolerability of Terbinafine in children with Tinea Capitis caused by *Microsporum Canis* for 8 weeks.
25. Медведева Т. В., Леина Л. М., Чилина Г. А., Богомолова Т. С., Котрехова Л. П., Александрова И. Б. Микроспория: редкие клинические случаи // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 4. С. 94—101.
26. Руководство по детской дерматовенерологии / Под ред. Скрипкина Ю. К. М.: Медицина, 1983. С. 135—143.
27. Справочник кожные и венерические болезни / Под ред. О. Л. Иванова. М.: Медицина, 1997.
28. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем / Под ред. Ю. С. Бутова. М.: Медицина, 2002.
29. Кулагин В. И., Хейдар С. А. Современный способ лечения детей, больных микроспорией // Успехи медицинской микологии. Т. II / Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 77—79.
30. Степанова Ж. В. Современные методы терапии микозов у детей // Успехи медицинской микологии. Т. II / Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 178—179.
31. Аравийский Р. А., Горшкова Г. И. Практикум по медицинской микологии. СПб.: СПбМАПО, 1995. 40 с.
32. Бондаренко В. В. Современные особенности эпидемиологии, клинического течения и терапии микроспории и трихофитии у детей и подростков; канд. дисс., 2002.
33. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания. Диагностика, современные методы лечения, профилактика. М.: Крон-Пресс, 1996. 164 с.
34. Фахретдинова Х. С. Клинико-эпидемиологические особенности современной микроспории; канд. дисс., 1999.
35. Rassa Aly, PhD *Pediatr Infect Disease J.* 1999 18180-5.
36. Jones T. C. *British Journal of Dermatology* 1995, 132: 683—689.
37. Saceres Rhos H., Rueda M., Ballona R., Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol*, 2000 Jan, 42: 1 Pt 1, 80—4.
38. Базаев В. Т., Дашевская О. В., Фидаров А. А., Царуева М. С., Фидаров А. В. Трихомикозы (микроспория, трихофития, фавус), методическое пособие. Владикавказ, 2007 г.
39. Рыжко П. П. Пятилетний опыт лечения итраконазолом (орунгалом) грибковых заболеваний кожи и ее придатков в Харьковском регионе // Успехи медицинской микологии. Т. II / Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 142—145.

40. Бояринцева Г. Г., Зайцева Я. С. Случай распространенной антропофильной трихофитии с поражением ногтевых пластинок // Успехи медицинской микологии. Т. II / Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 75—76.
41. Рубинс А. Дерматовенерология Под общ. ред. А. А. Кубановой. М., 2011. С. 68—70.
42. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение / Под ред. А. А. Кубановой. М., 2008. С. 266—268.
43. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М., 2003. С. 175—178.
44. Адаскевич В. П., Шафранская Т. В. Лечение орунгалом больных микроспорией // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 4. С. 53—55.
45. Корсунская И. М., Тамразова О. Б. Дерматофитии с поражением волос у детей. М. 2005. 31 с.
46. Чеботарев В. В. Исторические и современные аспекты лечения микозов волосистой части головы // Клиническая дерматология и венерология. 2006. № 3. С. 69—73.
47. Gupta A. K., Adam P., Dlova N. et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by Trichophyton species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole and fluconazole. *Pediatr. Dermatol.* 2001 Sep.-Oct.; 18 (5): 433—438.
48. Sladden M. J., Johnston G. A. Common skin infections in children. *Clinical review. Br Med J* 2004; v. 329: 95—99.
49. Atlas of clinical fungi. 2nd edition / G. S. de Hoog, J. Guarro, J. Gene, M. J. Figueras. Universitat Rovira i Virgili, Reus. Spain, 2000.
50. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. А. А. Кубановой, В. И. Кисиной. М. 2005. Т. VIII. С. 336—338.
51. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней. Руководство для врачей М., 2015. С. 222—235.
52. Медведева Т. В., Леина Л. М., Чилина Г. А., Богомолова Т. С. Трихомикозы: история изучения, современные представления об эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечении // Клиническая дерматология и венерология. 2011, № 6. С. 4—9.
53. Дерматовенерология / Под ред. А. В. Самцова, В. В. Барбинова. СпецЛит., 2008. С. 118.

МНОГОФОРМНАЯ ЭРИТЕМА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Горланов Игорь Александрович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГББОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Хайрутдинов Владислав Ринатович — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГББОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Многоформная эритема (МЭ) — острая иммуноопосредованная воспалительная реакция кожи и в ряде случаев слизистых оболочек на различные стимулы, характеризующаяся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией, склонная к рецидивированию и саморазрешению.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L51

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В большинстве случаев развитие МЭ связано с герпетической инфекцией; также возможно развитие заболевания под влиянием вирусов гепатитов В и С, Эпштейна — Барр, аденовирусов, *Mycoplasma pneumoniae*, бактериальных и грибковых микроорганизмов.

Причинами заболевания могут являться прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллины, барбитураты, аллопуринол, фенилбутазон), системные заболевания (саркоидоз, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, лимфома, лейкоз).

МЭ наблюдается у пациентов всех возрастов, но чаще — у подростков и молодых людей. Среди больных преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 3:2). Примерно в 30% случаев заболевание рецидивирует. В детском возрасте встречается нечасто (20% случаев).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации МЭ не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют две формы МЭ:

- легкую, при которой отсутствует поражение слизистых оболочек, общее состояние больного не нарушено;
- тяжелую, характеризующуюся распространенными кожными высыпаниями, поражением слизистых оболочек, общим недомоганием.

Клиническая картина МЭ характеризуется острым началом. Заболевание часто начинается с продромальных явлений (повышение температуры тела, недомогание, боли в мышцах и суставах, боль в горле).

После продромального периода толчкообразно (в течение 10—15 суток и более) появляются полиморфные высыпания на коже — эритемы, папулы, пузырьки. Для МЭ характерны мишеневидные очаги менее 3 см в диаметре с четко очерченными краями, в структуре которых выделяют три различные зоны: центральный диск темной эритемы или пурпуры, который может стать некротическим или трансформироваться в плотную везикулу; кольцо пальпируемого бледного отечного участка; наружное кольцо эритемы. Встречаются и атипичные очаги поражения.

Первичными морфологическими элементами при МЭ являются гиперемические пятна (эритемы), папулы и пузырьки. Папулы округлой формы с четкими границами, величиной от 0,3 до 1,5 см, красно-синюшного цвета, плотные при пальпации, склонные к центробежному росту с западением центральной части. По периферии папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Патологические элементы склонны к слиянию с образованием гирлянд и дуг. Пузырьки округлой формы, небольшие, плоские, имеют толстую крышку, наполнены опалесцирующей жидкостью, расположены, как правило, в центре папул.

Вторичными морфологическими элементами при МЭ являются эрозии, корки, чешуйки, гиперпигментные пятна, не имеющие клинических особенностей.

На слизистых оболочках могут образовываться пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий.

Высыпания обычно появляются внезапно, располагаются чаще по периферии, симметрично на коже тыльной поверхности стоп и кистей, разгиба-

тельных поверхностях предплечий и голени, красной кайме губ с образованием корочек, слизистой оболочке полости рта. Поражение глаз и гениталий наблюдается реже.

Разрешение высыпаний продолжается в течение 2—3 недель, не оставляя рубцов. Пигментные пятна, появляющиеся на месте бывших папул, отличаются желтовато-коричневой окраской.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика типичной МЭ основывается на данных анамнеза заболевания и характерной клинической картине. Отклонения в лабораторных показателях — повышение СОЭ, умеренный лейкоцитоз — наблюдаются при тяжелом течении заболевания.

В случае затруднений в диагностике проводят *гистологическое исследование* биоптата кожи. При гистологическом исследовании наблюдаются отек сосочкового слоя, инфильтрация дермы различной интенсивности. Инфильтрат состоит из лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. В базальных клетках эпидермиса наблюдается вакуольная дистрофия. В некоторых участках клетки инфильтрата могут проникать в эпидермис и в результате спонгиоза образовывать внутриэпидермальные пузырьки. Вакуольная дистрофия и выраженный отек сосочкового слоя дермы могут приводить к образованию субэпидермальных пузырей.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику МЭ необходимо проводить с узловатой эритемой, кольцевидной эритемой Дарье, токсидермиями, вторичным сифилисом, синдромом Свита, пузырьными дерматозами, системной красной волчанкой, герпетическим стоматитом, болезнью Кавасаки, уртикарным васкулитом, эрозивной формой красного плоского лишая.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- уменьшение тяжести общеинфекционных симптомов и высыпаний;
- сокращение срока госпитализации;
- предупреждение возможных осложнений.

Показания для госпитализации

- тяжелое течение МЭ;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.

Схемы лечения

Наружная терапия [1]

1. *Растворы анилиновых красителей* (метиленовый синий, фуорцин, бриллиантовый зеленый) (D) применяются для обработки эрозий.

2. *Глюкокортикостероидные препараты (D):*

- метилпреднизолона ацепонат 0,1%, крем 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 2 недель,
или
- гидрокортизона бутират 0,1% 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 2 недель,
или
- бетаметазона валерат 0,1% 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 2 недель.

3. *Комбинированные глюкокортикостероидные препараты + антибактериальные препараты (D):*

- бетаметазона валерат + гентамицина сульфат 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 2 недель.

Системная терапия

1. При вторичном инфицировании или ассоциации МЭ с *Mycoplasma pneumoniae* показаны *системные антибактериальные препараты*:

- эритромицин (D), таблетки 0,5—1,0 г перорально 3 раза в сутки в течение 2 недель.

2. *Антигистаминные препараты (D):*

- хлоропирамин 25 мг перорально или внутримышечно 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней,
или
- мебгидролин 0,1 г перорально 1—3 раза в сутки в течение 7—10 дней,
или
- хифенадин 20—50 мг перорально 3—4 раза в сутки в течение 7—10 дней,
или
- клемастин 1 мг перорально 2—3 раза в сутки или внутримышечно в течение 7—10 дней,
или
- диметинден 4 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней,
или
- лоратадин 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней,
или
- цетиризин 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней,
или
- левоцетиризин 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней.

3. *Глюкокортикостероидные препараты системного действия* назначаются при тяжелой форме МЭ:

- преднизолон (C) 30—50 мг в сутки перорально или 0,5—1 мг на кг массы тела с постепенным снижением дозы в течение 2 недель
или
- дексаметазон (C) 4—8 мг в сутки перорально [2].

При регрессе высыпаний дозу глюкокортикостероидных препаратов постепенно снижают до полной отмены.

4. При ассоциации МЭ с вирусом простого герпеса назначают один из *противовирусных препаратов*:

- ацикловир (А) 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5—7 дней [3, 4], или
- валацикловир (А) 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5—10 дней [5], или
- фамцикловир (А) 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней [5].

В случае торпидного течения МЭ рекомендуется профилактическое, противорецидивное, превентивное лечение: ацикловир 400 мг перорально 2 раза в сутки длительными курсами.

5. У больных МЭ без ассоциации с инфекцией простого герпеса возможно использование дапсона 100—150 мг в день (D), гидроксихлорохина 200—400 мг в день (D) или азатиоприна 100—150 мг в день (D) [6].

Особые ситуации

Лечение детей

У детей раннего возраста с обширными поражениями слизистой полости рта необходимо обеспечить достаточное поступление жидкости в организм, проводить инфузионную терапию.

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- предупреждение развития рецидивов.

ПРОФИЛАКТИКА

Курсовой прием противовирусных препаратов, особенно в весенний период, снижает вероятность рецидивов МЭ, обусловленных вирусом простого герпеса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katsambas A. D., Lotti T. M. European handbook of dermatological treatments. Springer 2003; 515—517.
2. Martinez A. E., Atherton D. J. High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 87—90.
3. Tatnall F. M., Schofield J. K., Leigh I. M. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1995; 132: 267—270.

4. Kerob D., Assier-Bonnet H., Esnault-Gelly P. et al. Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134 (7): 876—877.
5. Inoue K., Kano Y., Kagawa H. et al. Herpes virus-associated erythema multiforme following valacyclovir and systemic corticosteroid treatment. *Eur J Dermatol* 2009; 19 (4): 386—387.
6. Schofield J. K., Tatnall F. M., Leigh I. M. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993; 128: 542—545.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Дубенский Валерий Викторович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Тверь.

Дубенский Владислав Валерьевич — доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Тверь.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Опоясывающий герпес (*герпес zoster, опоясывающий лишай*) — вирусное заболевание кожи и нервной ткани, возникающее вследствие реактивации вируса герпеса 3 типа и характеризующееся воспалением кожи (с появлением преимущественно пузырьковых высыпаний на фоне эритемы в области дерматома) и нервной ткани (задних корешков спинного мозга и ганглиев периферических нервов).

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
B02

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания — вирус герпеса человека 3 типа (вирус *Varicella zoster, Human herpesvirus, HHV-3, Varicella-zoster virus, VZV*) — подсемейства *Alphaherpesviridae* семейства *Herpesviridae*. Существует только один серотип возбудителя опоясывающего герпеса. Первичная инфекция вирусом *Varicella zoster* проявляется, как правило, ветряной оспой.

Заболеваемость опоясывающим герпесом (ОГ) в различных странах мира составляет от 0,4 до 1,6 случая заболевания на 1000 человек в год у лиц в возрасте до 20 лет и от 4,5 до 11,8 случая на 1000 человек в год в старших возрастных группах.

Риск развития ОГ у пациентов с иммуносупрессией более чем в 20 раз выше, чем у людей того же возраста с нормальным иммунитетом. К иммуносупрессивным состояниям, ассоциированным с высоким риском развития ОГ, относятся: инфицирование ВИЧ, пересадка костного мозга, лейкомия и лимфомы, химиотерапия и лечение системными глюкокортикостероид-

ными препаратами. Опоясывающий герпес может быть ранним маркером инфицирования ВИЧ, указывающим на первые признаки развития иммунодефицита. К другим факторам, увеличивающим риск развития ОГ, относят: женский пол, физическую травму пораженного дерматома, полиформизм гена интерлейкина.

При неосложненных формах ОГ вирус может быть выделен из экссудативных элементов в течение семи дней после развития сыпи (период увеличивается у пациентов с иммуносупрессией).

При неосложненных формах ОГ распространение вируса происходит при прямом контакте с высыпаниями, при диссеминированных формах передача инфекции возможна воздушно-капельным путем.

В процессе течения заболевания VZV проникает из высыпаний на коже и слизистых оболочек в окончания сенсорных нервов и по их волокнам достигает сенсорных ганглиев — это обеспечивает его персистенцию в организме человека. Наиболее часто вирус персистирует в I ветви тройничного нерва и спинальных ганглиях T₁—L₂.

Большое значение имеют внутриутробный контакт с VZV, ветряная оспа, перенесенная в возрасте до 18 месяцев, а также иммунодефициты, связанные с ослаблением клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации, онкологические заболевания и др.). Так, ОГ страдают до 25% ВИЧ-инфицированных лиц, что в 8 раз превышает средний показатель заболеваемости у лиц в возрасте от 20 до 50 лет. Опоясывающим герпесом заболевают до 25—50% больных отделений трансплантации органов и онкологических стационаров, при этом летальность достигает 3—5%.

Рецидивы заболевания встречаются менее чем у 5% переболевших лиц.

КЛАССИФИКАЦИЯ

V02.0 Опоясывающий лишай с энцефалитом

V02.1 Опоясывающий лишай с менингитом

V02.2 Опоясывающий лишай с другими осложнениями со стороны нервной системы

Постгерпетический(ая):

- ганглионит узла колена лицевого нерва
- полиневропатия
- невралгия тройничного нерва

V02.3 Опоясывающий лишай с глазными осложнениями, вызванный вирусом опоясывающего лишая:

- блефарит
- конъюнктивит
- иридоциклит
- ирит
- кератит
- кератоконъюнктивит
- склерит

- В02.7 Диссеминированный опоясывающий лишай
- В02.8 Опоясывающий лишай с другими осложнениями
- В02.9 Опоясывающий лишай без осложнений

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническим проявлениям ОГ предшествует *продромальный период*, во время которого появляются боль и парестезии в области пораженного дерматомы (реже — зуд, покалывание, жжение). Боли могут носить периодический или постоянный характер и сопровождаться гиперестезией кожи. Болевой синдром может симулировать плеврит, инфаркт миокарда, язвы двенадцатиперстной кишки, холецистит, почечную или печеночную колику, аппендицит, пролапс межпозвоночных дисков, раннюю стадию глаукомы, что может приводить к трудностям диагностики и лечения.

Боль в продромальном периоде может отсутствовать у пациентов в возрасте до 30 лет с нормальным иммунитетом.

Особенностью высыпаний при опоясывающем герпесе являются расположение и распределение элементов сыпи, которые наблюдаются с одной стороны и ограничены областью иннервации одного сенсорного ганглия. Наиболее часто поражаются области иннервации тройничного нерва, в особенности глазной ветви, а также кожа туловища T₃—L₂ сегментов. Поражение кожи в области грудной клетки наблюдается более чем в 50% случаев; реже всего сыпь появляется на коже дистальных отделов конечностей.

Клиническая картина опоясывающего герпеса включает в себя *кожные проявления и неврологические расстройства*. Наряду с этим у большинства больных наблюдаются общенфекционные симптомы: гипертермия, увеличение региональных лимфатических узлов, изменения ликвора (в виде лимфоцитоза и моноцитоза).

Высыпания при опоясывающем герпесе имеют короткую эритематозную фазу (часто она вообще отсутствует), после чего быстро появляются папулы. В течение 1—2 дней папулы превращаются в везикулы, которые продолжают появляться в течение 3—4 дней, — *везикулярная форма Herpes zoster*. Элементы склонны к слиянию. Если период появления новых везикул длится более 1 недели, это указывает на возможность наличия у пациента иммунодефицитного состояния.

Пустулизация везикул начинается через неделю или раньше после появления первичных высыпаний. Далее через 3—5 дней на месте везикул появляются эрозии и образуются корочки. Корочки обычно исчезают к концу 3-й или 4-й недели заболевания. Однако чешуйки, а также гипо- или гиперпигментация могут оставаться и после разрешения высыпаний опоясывающего герпеса.

При более легкой, *абортивной форме Herpes zoster* в очагах гиперемии также появляются папулы, но пузырьки не развиваются.

При *геморрагической форме* заболевания пузырьковые высыпания имеют кровянистое содержимое, процесс распространяется глубоко в дерму, корочки приобретают темно-коричневый цвет. В некоторых случаях дно пузырьков некротизируется и развивается *гангренозная форма Herpes zoster*, оставляющая рубцовые изменения кожи.

Интенсивность высыпаний при ОГ разнообразна: от диффузных форм, почти не оставляющих здоровых участков кожи на стороне поражения, до отдельных пузырьков, нередко сопровождающихся резко выраженными болевыми ощущениями.

Генерализованная форма характеризуется появлением везикулярных высыпаний по всему кожному покрову наряду с высыпаниями по ходу нервного ствола. Повторного проявления инфекции в виде генерализованных высыпаний, как правило, не наблюдается. При наличии иммунной недостаточности (в том числе при ВИЧ-инфекции) кожные проявления могут появляться вдали от пораженного дерматома — *диссеминированная форма ОГ*. Вероятность появления и степень выраженности диссеминации высыпаний на коже повышаются с возрастом больного.

Поражение *глазной ветви тройничного нерва* наблюдается у 10—15% больных ОГ, высыпания при этом могут располагаться на коже от уровня глаза до теменной области, резко прерываясь по срединной линии лба. Поражение назоцилиарной ветви, иннервирующей глаз, кончик и боковые части носа, приводит к проникновению вируса в структуры органа зрения.

Поражение *второй и третьей ветви тройничного нерва*, а также других черепно-мозговых нервов может приводить к развитию высыпаний на слизистой оболочке полости рта, глотки, гортани и коже ушных раковин и наружного слухового прохода.

Болевой синдром

Боль является основным симптомом опоясывающего герпеса. Она часто предшествует развитию кожной сыпи и наблюдается после разрешения высыпаний (постгерпетическая невралгия, ПГН). Боль при опоясывающем герпесе и ПГН обусловлена различными механизмами. На ранних стадиях течения ОГ формируются анатомические и функциональные изменения, приводящие к развитию ПГН, что объясняет связь тяжести первичной боли с последующим развитием ПГН, а также причины неудач противовирусной терапии в профилактике ПГН.

Болевой синдром, ассоциированный с ОГ, имеет три фазы: *острую, подострую и хроническую* (ПГН). *Острая фаза* болевого синдрома возникает в продромальный период и длится в течение 30 дней. *Подострая фаза* болевого синдрома следует за острой фазой и длится не более 120 дней. Болевой синдром, длящийся более 120 дней, определяется как *постгерпетическая невралгия*. ПГН может длиться в течение нескольких месяцев или лет, вызывая физическое страдание и значительно снижая качество жизни больных.

Непосредственными причинами продромальной боли являются субклиническая реактивация и репликация VZV в нервной ткани. Повреждение периферических нервов и нейронов в ганглиях является триггерным фактором афферентных болевых сигналов. У ряда больных болевой синдром сопровождается общими системными воспалительными проявлениями: лихорадкой, недомоганием, миалгиями, головной болью.

У большинства иммунокомпетентных пациентов (60—90%) сильная острая боль сопровождается появлением кожной сыпи. Значительный выброс возбуждающих аминокислот и нейропептидов, вызванный блокадой афферентного импульса в продромальном периоде и острой стадии ОГ, может вызывать токсическое повреждение и гибель ингибирующих вставочных нейронов задних рогов спинного мозга. Выраженность острого болевого синдрома увеличивается с возрастом. Избыточная ноцицепторная активность и генерация эктопических импульсов могут приводить к увеличению и пролонгированию центральных ответов к обычным стимулам — *аллодиния* (боль и/или неприятное ощущение, вызванные стимулами, которые в норме не вызывают боли, например прикосновением одежды).

Предрасполагающими факторами к развитию ПГН являются: возраст старше 50 лет, женский пол, наличие продрома, массивные кожные высыпания, локализация высыпаний в области иннервации тройничного нерва или плечевого сплетения, сильная острая боль, наличие иммунодефицита.

При ПГН можно выделить *три типа боли*:

- постоянная, глубокая, тупая, давящая или жгучая боль;
- спонтанная, периодическая, колющая, стреляющая, похожая на удар током;
- аллодиния.

Болевой синдром, как правило, сопровождается нарушениями сна, потерей аппетита и снижением веса, хронической усталостью, депрессией, что приводит к социальной дезадаптации пациентов.

Осложнения опоясывающего герпеса

К осложнениям опоясывающего герпеса относятся: *острый и хронический энцефалит, миелит, ретинит, быстро прогрессирующий герпетический некроз сетчатки*, приводящий к слепоте в 75—80% случаев, *офтальмогерпес (Herpes ophthalmicus) с контралатеральным гемипарезом* в отдаленные сроки, а также *поражения желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы* и др.

Офтальмогерпес — герпетическое поражение любого ответвления глазного нерва. При этом часто поражается роговица, приводя к возникновению *кератита*. Кроме того, поражаются другие части глазного яблока с развитием *эписклерита, иридоциклита, воспаления радужной оболочки*. Сетчатка редко вовлекается в патологический процесс (в виде кровоизлияний, эмболий), чаще поражается зрительный нерв, что приводит к невриту зрительного нерва с исходом в атрофию (возможно, вследствие перехода менингеального

процесса на зрительный нерв). При опоясывающем герпесе с поражением глаз высыпания распространяются от уровня глаз до макушки, но не пересекают среднюю линию. Везикулы, локализованные на крыльях или кончике носа (*признак Гетчинсона*), ассоциируются с наиболее серьезными осложнениями.

Ганглиолит коленчатого ганглия проявляется синдромом Ханта. При этом поражаются сенсорные и моторные участки черепно-мозгового нерва (*паралич лицевого нерва*), что сопровождается вестибуло-кохлеарными нарушениями. Высыпания появляются в области распределения его периферических нервов на слизистых оболочках и на коже: везикулы локализуются на барабанной перепонке, наружном слуховом отверстии ушной раковины, наружном ухе и на боковых поверхностях языка. Возможна односторонняя потеря вкуса на 2/3 задней части языка.

Высыпания ОГ могут располагаться в области копчика. При этом развивается картина нейрогенного мочевого пузыря с нарушениями мочеиспускания и задержкой мочи (за счет миграции вируса на соседние автономные нервы); может ассоциироваться с ОГ сакральных дерматомов S₂, S₃ или S₄.

Опоясывающий герпес у детей

Имеются единичные сообщения о заболевании детей опоясывающим герпесом. К факторам риска возникновения ОГ у детей относятся: ветряная оспа у матери во время беременности или первичная инфекция VZV в 1-й год жизни. Риск заболевания ОГ повышен у детей, которые переболели ветряной оспой в возрасте до 1 года.

Опоясывающий герпес у детей протекает не так тяжело, как у пожилых пациентов, с меньшей выраженностью болевого синдрома; постгерпетические невралгии также развиваются редко.

Опоясывающий герпес у больных ВИЧ-инфекцией

Риск развития ОГ у больных ВИЧ-инфекцией более высок, и у них чаще развиваются рецидивы заболевания. Возможно появление дополнительных симптомов за счет вовлечения двигательных нервов (в 5—15% случаев). Течение ОГ более длительное, нередко развиваются гангренозные и диссеминированные формы (25—50%), при этом у 10% больных данной категории выявляются тяжелые поражения внутренних органов (легких, печени, головного мозга). При ВИЧ-инфекции отмечаются частые рецидивы ОГ в пределах как одного, так и нескольких смежных дерматомов.

Опоясывающий герпес у беременных

Заболевание у беременных может осложняться развитием пневмонии, энцефалита. Инфицирование VZV в I триместре беременности приводит к первичной плацентарной недостаточности и, как правило, сопровождается прерыванием беременности.

Наличие инфекции должно служить основанием для проведения интенсивной профилактики последствий нарушения гемодинамики (плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии, задержки внутриутробного развития плода).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ОГ основана на характерных жалобах (проявления неврологической симптоматики), течении заболевания (продромальный период и манифестация на коже) и особенностях клинических проявлений на коже.

При необходимости для верификации диагноза используются методы амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) для идентификации вируса *Varicella zoster*, содержащегося в материале из очагов поражения ОГ на коже и/или слизистых оболочках.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать проявления ОГ необходимо с зостериформной разновидностью простого герпеса, контактным дерматитом (после укусов насекомых, фотодерматитом), пузырьными дерматозами (герпетическим дерматитом Дюринга, буллезным пемфигоидом, пузырчаткой).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- купирование клинических симптомов заболевания;
- предупреждение развития осложнений.

Общие замечания по терапии

Наличие при ОГ поражений периферических ганглиев и нервной ткани, органа зрения, определяют необходимость привлечения к лечению специалистов соответствующего профиля: терапия постгерпетической невралгии и офтальмогерпеса проводится совместно с врачами неврологами и офтальмологами.

Для эффективного воздействия на течение вирусной инфекции, обусловленной VZV, необходимо применение *противовирусных препаратов*. При выраженности болевого синдрома назначают анальгетические препараты. Наружное лечение направлено на ускорение регресса кожных высыпаний, уменьшение признаков воспаления и предупреждение бактериальной суперинфекции.

Необходимость противовоспалительного лечения определяется возникновением герпетических невралгий, сопровождающихся болевым синдромом, при наличии показаний оно должно быть подобрано индивидуально.

Необходимо избегать применения окклюзионных повязок и глюкокортикостероидных препаратов. Наружное лечение ОГ противовирусными и обезболивающими средствами неэффективно.

Показания к госпитализации

Осложненное течение опоясывающего лишая.

Схемы терапии

1. Противовирусная терапия

Назначение противовирусных препаратов наиболее эффективно в первые 72 часа развития клинических проявлений заболевания:

- ацикловир (А) 800 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7 дней [1, 2], или
 - фамцикловир (А) 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней [1, 2], или
 - валацикловир (А) 1000 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней [1, 2].
- Сниженная по сравнению с ВПГ чувствительность VZV к ацикловиру, а также высокий уровень противовирусной активности определяют предпочтительное назначение для лечения ОГ фамцикловира или валацикловира (А) [1, 2].

2. Противовоспалительная терапия

Возможно назначение нестероидных противовоспалительных средств.

При отсутствии эффекта обезболивающей терапии могут использоваться препараты с центральным анальгетическим действием и невральные блокады (симпатические и эпидуральные), что определяется консультацией невролога (А) [3–6].

3. Интерфероны системного действия:

- интерферон гамма 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций (В) [7–14].

4. Наружное лечение

Для оказания местного противовоспалительного действия и предупреждения бактериальной суперинфекции назначаются спиртовые 1–2% растворы анилиновых красителей (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый), фулорцин (D) [15].

При наличии буллезных высыпаний пузыри вскрывают (надрез стерильными ножницами) и тушируют анилиновыми красителями или антисептическими растворами (0,5% р-р хлоргексидина биглюконата и др.) (D) [15].

Особые ситуации

При лечении ОГ у *больных с нарушениями иммунитета* (лица со злокачественными лимфопролиферативными новообразованиями, реципиенты

трансплантированных внутренних органов, пациенты, получающие системную терапию кортикостероидами, а также больные СПИДом) терапией выбора является внутривенное введение ацикловира:

- ацикловир (В) 10 мг на кг массы тела (или 500 мл/м²) внутривенно 3 раза в сутки [1, 2, 4].

По достижении морбидностатического эффекта лечение может быть продолжено пероральными формами ацикловира, фамцикловира или валацикловира по методике, предложенной для больных с нормальным иммунитетом:

- ацикловир (А) 800 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7 дней [1, 2, 4], или
- фамцикловир (А) 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней [1, 2, 4], или
- валацикловир (А) 1000 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней [1, 2, 4].

Лечение детей

- ацикловир (В) 20 мг на кг массы тела перорально 4 раза в сутки в течение 5 дней [1, 2, 4].

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- купирование болевого синдрома.

ПРОФИЛАКТИКА

В Российской Федерации на момент создания данных рекомендаций вакцинопрофилактика ОГ не проводится.

ЛИТЕРАТУРА

1. McDonald E. M., Kock J., Ram F. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antiviral Ther* 2012; 17: 255—264.
2. Whitley R. J., Volpi A., McKendrick M. et. al. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol* 2010; 48: (Suppl. 1): S20—S28.
3. Chen N., Yang M., He L. et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD005582.
4. Fashner J., Bell A. L. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2011; 83 (12): 1432—1437.
5. Li Q., Chen N., Yang J. et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD006866.

6. Watson P. Postherpetic neuralgia (updated). Clin Evid (Online). October 8, 2010. <http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/conditions/ind/0905/0905>. (дата обращения: 14.07.2013).
7. Torigo S., Ihara T., Kamiya H. IL-12, IFN-gamma, and TNF-alpha released from mononuclear cells inhibit the spread of varicella-zoster virus at an early stage of varicella. Microbiol Immunol 2000; 44 (12): 1027—1031.
8. Desloges N., Rahaus M., Wolff M. H. Role of the protein kinase PKR in the inhibition of varicella-zoster virus replication by beta interferon and gamma interferon. J Gen Virol 2005 Jan; 86 (Pt 1): 1—6.
9. Balachandra K., Thawaranantha D., Ayuthaya P. I., Bhumisawasdi J., Shiraki K., Yamanishi K. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994 Jun; 25 (2): 252—7.
10. Usuki K., Kitamura K., Urabe A., Takaku F. Herpes zoster, postherpetic neuralgia, and interferon-gamma. Ann Intern Med 1988 Apr; 108 (4): 643—4.
11. Гайнанова Е. Г., Скороходкина О. В. Оценка эффективности применения гамма-интерферона (ингарон) у больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией // Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. Вып. 1. С. 73—74.
12. Гайнанова Е. Г., Скороходкина О. В. Клиническая и иммулотропная активность отечественного препарата гамма-интерферона ингарона у больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией // Клиническая фармакология и терапия. 2010. № 6. С. 118—121.
13. Киселев О. И., Ершов Ф. И., Деева Э. Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон-М., СПб.: Димитрейд График Групп, 2007. 348 с.
14. Рахматулина М. Р., Малеев В. В., Шмелев В. А. Современные подходы к терапии опоясывающего лишая // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5. № 3. С. 28—32.
15. Дубенский В. В., Гармонов А. А. Наружная терапия дерматозов: руководство для врачей. Тверь: ИП Шитова, 2008. 220 с.

ПАРАПСОРИАЗЫ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Белуосова Ирина Эдуардовна — профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, доцент, г. Санкт-Петербург.

Хайрутдинов Владислав Ринатович — доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Парапсориазы — гетерогенная группа хронических воспалительных дерматозов, клиническими проявлениями которых являются пятна и/или папулы и бляшки, покрытые мелкопластинчатыми чешуйками.

Различия в клинической картине, патогенезе, патоморфологии, лечении и прогнозе — причина отсутствия в настоящее время общепринятого определения и классификации парапсориазов.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L41

КЛАССИФИКАЦИЯ

L41.0 Птириаз лихеноидный и оспоподобный острый

Болезнь Мухи — Хабермана

Хронический лихеноидный pityриаз (ХЛП, болезнь Юлиусберга)

L41.1 Птириаз лихеноидный хронический

L41.2 Лимфоматоидный папулез

L41.3 Мелкобляшечный парапсориаз

Вариант: пальцевидный дерматит

L41.4 Крупнобляшечный парапсориаз

Варианты: пойкилодермический, сетевидный парапсориаз (L41.5)

L41.8 Другой парапсориаз

Мелкобляшечный парасориаз

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В патогенезе дерматоза значимую роль играет хроническое Т-клеточно-опосредованное воспаление в коже (формируют CD4+ Т-лимфоциты). Анализ генов γ - и β -цепи Т-клеточного рецептора лимфоцитов в основании высыпаний позволяет выделить несколько доминирующих клонов Т-клеток (поликлональность), что свидетельствует в пользу развития реактивного иммунного ответа на какой-то антиген, исключая злокачественную пролиферацию (когда преобладает моноклональность). Выявляются некоторые признаки, встречающиеся при злокачественных процессах, — мутации в гене p53 (контролирует целостность ДНК), высокая активность теломеразы Т-клеток, что не встречается в нормальных лимфоцитах. Заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин (3:1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуется постепенным началом и медленным развитием высыпаний. Высыпания представлены пятнами от бледно-красного до светло-коричневого с желтоватым оттенком цвета, округлой, неправильной или вытянутой формы. Высыпания локализуются в области груди, живота, спины, проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, часто располагаются вдоль ребер и имеют заостренные концы. Элементы сыпи распределены симметрично, дискретно, не имеют тенденции к слиянию. Размеры элементов составляет менее 6 см в диаметре (за исключением вытянутых).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика МБП основывается на характерной клинической картине и патоморфологических изменениях. Гистологическая картина кожи при МБП не имеет специфических изменений («хроническое воспаление»): незначительный гиперкератоз с очаговым паракератозом, спонгиоз, периваскулярные, преимущественно поверхностные лимфоцитарные инфильтраты (CD4+ и CD8+ клетки) без атипии лимфоцитов.

Диспансерное динамическое наблюдение дерматовенерологом проводится 1 раз в год, при значительном увеличении площади высыпаний, появлении инфильтратов рекомендуется повторная диагностическая биопсия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз МБП проводится с розовым и разноцветным лишаем, микозом кожи, токсикодермией, нумулярной экземой, хроническим лихеноидным петириазом, вторичными пятнистыми сифилидами, пятнистой стадией грибовидного микоза.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Достижение ремиссии заболевания.

Показания к госпитализации

- распространенные высыпания;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.

Схемы терапии

Медикаментозная терапия

1. Эмоленты

Назначаются с целью восстановления водно-липидного баланса кожи, удержания влаги, обогащения кожи липидами и, как следствие, уменьшения субъективных ощущений.

2. Глюкокортикостероидные препараты

Рекомендуется использовать топические глюкокортикостероидные препараты умеренной и высокой степени активности 2—3 раза в год:

- алклометазона дипропионат, крем 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель,
или
- бетаметазон, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель,
или
- мометазона фураат, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель,
или
- метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель.

Физиотерапия

При распространенных высыпаниях эффективна широкополосная и узкополосная УФБ-фототерапия (311 нм).

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

Крупнобляшечный парасориаз

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание рассматривается многими авторами как ранняя форма грибовидного микоза, при этом частота дальнейшей злокачественной трансформации значительно варьирует — от 0 до 40% (в среднем около 10%). При исследовании генов γ - и β -цепи Т-клеточного рецептора лимфоцитов в области высыпаний доминирующий клон Т-клеток составляет более 50% лимфоцитарного инфильтрата. В 87% случаев в пораженной коже идентифицируют вирус герпеса 8 типа. Заболеваемость КБП одинаковая у представителей различных рас и географических регионов, мужчины болеют значительно чаще женщин (8:1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно наблюдается медленное развитие заболевания. Первичные морфологические элементы сыпи представлены округлыми или неправильной формы пятнами и незначительно инфильтрированными бляшками краснокоричневой окраски с малозаметными или четкими границами, наличием мелкопластинчатого шелушения на поверхности. В области высыпаний может наблюдаться незначительная атрофия кожи, проявляющаяся в виде морщинистости («папиросная бумага»). Размеры отдельных пятен превышают 6 см. Высыпания локализуются на симметричных участках проксимальных отделов конечностей, боковых поверхностях груди и живота, спине. Поражаются преимущественно закрытые от солнца участки кожи. Высыпания часто спонтанно бесследно разрешаются.

При физическом или химическом воздействии на высыпания в результате трения грубой одеждой, после посещения бани или сауны, на фоне нерациональной наружной терапии наблюдаются усиление яркости окраски и инфильтрации элементов — развитие «раздраженного» парасориаза.

Для пойкилодермического варианта характерны поражение крупных складок (паховых, аксиллярных) и наличие триады симптомов: атрофия кожи, участки гипер- и гипопигментации («пестрая кожа»), формирование телеангиэктазий.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика КБП основана на клинической картине заболевания и результатах гистологического исследования биоптатов кожи. При гистологическом исследовании отмечается незначительный гиперкератоз с очаговым паракератозом, возможны гиперплазия эпидермиса за счет шиповатого слоя (акантоз) или его атрофия, незначительный спонгиоз. В сосочковом слое

дермы наблюдаются рассеянные неплотные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с редкими гистиоцитами.

Диспансерное динамическое наблюдение дерматовенерологом проводится не менее 2 раз в год, при значительном увеличении площади высыпаний, усилении инфильтрации элементов, развитии атрофии кожи рекомендуется повторная диагностическая биопсия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз КБП проводят со следующими дерматозами: микоз кожи, бляшечная экзема, розовый лишай, псориаз, хронический лихеноидный педикуриаз, распространенная кольцевидная гранулема, грибовидный микоз.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Достижение ремиссии заболевания.

Показания к госпитализации

- распространенные высыпания;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.

Схемы терапии

Медикаментозная терапия

1. Эмоленты

Назначаются с целью восстановления водно-липидного баланса кожи, удержания влаги, обогащения кожи липидами и, как следствие, уменьшения субъективных ощущений.

2. Глюкокортикостероидные препараты

Рекомендуется использовать топические глюкокортикостероидные препараты умеренной и высокой степени активности повторными курсами через 2—3 месяца:

- алклометазона дипропионат, крем 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель,
или
- бетаметазон, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель,
или
- мометазона фураат, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель,
или
- метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель.

Физиотерапия

- при распространенных высыпаниях эффективна широкополосная и узкополосная УФБ-фототерапия (311 нм);
- при ПУВА-терапии достигается быстрый терапевтический эффект, однако существует потенциальный риск трансформации в лимфому кожи.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

Лихеноидный петириаз

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология заболевания неизвестна. Предполагается, что в развитии лихеноидного петириаза значимую роль играет формирование реакции гиперчувствительности на различные инфекционные агенты. Обнаружена ассоциация дерматоза со следующими инфекциями: *Toxoplasma gondii*, *Epstein — Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *HIV*, *Parvovirus*, *Staphylococcus aureus*, *Group A beta-haemolytic streptococci*. В коже развивается Т-клеточно-опосредованное иммунное воспаление, при остром течении отмечаются проявления васкулита кожи (в стенках сосудов обнаруживаются фрагменты IgM, фиксированные циркулирующие иммунные комплексы, фракция комплемента С3, фибрин). При остром лихеноидном вариолиформном петириазе в коже на лимфоцитах в области высыпаний обнаружена экспрессия маркера CD30⁺, при хроническом течении наблюдается частичная потеря маркера CD7⁺, что характерно для лимфом кожи.

Лихеноидный петириаз одинаково часто встречается у представителей всех рас, этнических групп и географических регионов. Заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин (1,5—3:1). Лихеноидный петириаз развивается преимущественно у людей в возрасте 15—30 лет, редко у детей и пожилых лиц. Частота выявления хронических форм заболевания в 3 раза выше, чем острых. У одного пациента могут отмечаться клинические проявления острого и хронического лихеноидного петириаза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Хронический лихеноидный петириаз

Заболевание характеризуется медленным началом (недели, месяцы), длительным течением (несколько лет) и чередованием периодов обострений и ремиссий. Субъективные ощущения обычно отсутствуют, иногда больных беспокоит незначительный зуд. Первичным морфологическим элементом сыпи является плоская округлая папула размерами 4—10 мм, имеющая вна-

чале розовый или красный цвет, затем желтовато-коричневый; инфильтрат в основании папулы незначительный, высыпания не сливаются и не группируются. При поскабливание поверхности папул могут определяться симптомы скрытого шелушения и точечного кровоизлияния. Через 1—2 недели на поверхности папул появляется похожая на слюду чешуйка (симптом коллоидной пленки), которая со временем отторгается по периферии, оставаясь прикрепленной к коже только в центре (симптом «облатки»). Высыпания локализуются в области груди, живота, спины, проксимальных отделов конечностей, очень характерно поражение внутренней поверхности плеч. Элементы не наблюдаются в области лица, волосистой части головы, ладоней и подошв. Через несколько недель папулы самостоятельно разрешаются с формированием вторичных гиперпигментных пятен.

Острый лихеноидный вариолиформный петириаз

Заболевание развивается остро (в течение нескольких дней или 1—2 недель). Характерен истинный полиморфизм сыпи — одновременно появляются папулы, пустулы, папуло-везикулы, геморрагические пятна. В результате волнообразного появления высыпаний наблюдается эволюционный полиморфизм элементов: пустула или папула — эрозия или язва — корка — вторичное пятно. Для острой формы петириаза патогномичны папулы с геморрагической корочкой в центре, после разрешения которых остаются небольшие рубчики, а также вариолиформные элементы — пустулизованные везикулы с пупкообразным вдавлением в центре. Поражение кожи носит распространенный и симметричный характер. Наиболее часто высыпания локализуются в области груди, спины, живота, сгибательных поверхностей проксимальных отделов конечностей. Кожа в области ладоней, подошв, волосистой части головы и лица остается интактной.

Выделяют *фебрильный язвенно-некротический вариант* ОЛВП, который характеризуется острым началом, развитием фебрильной температуры (38—39 °С), ознобами, общей слабостью и недомоганием, возможны боли в животе, головная боль, лимфаденопатия. На коже появляются единичные или множественные папулы размерами 5—15 мм в диаметре, в их центре быстро развивается некроз с последующим формированием болезненных язв. Грануляция язв приводит к формированию «штампованных» рубцов.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз лихеноидного петириаза устанавливается на основании клинических данных и результатов гистологического исследования. Для ХЛП характерны следующие патоморфологические изменения: гиперкератоз с очаговым паракератозом, акантоз, возможен спонгиоз, отек сосочковой дермы, наличие поверхностных периваскулярных и диффузных, преиму-

шественно лимфоцитарных инфильтратов с примесью единичных нейтрофилов и гистиоцитов; возможно проникновение отдельных лимфоцитов в эпидермис (экзоцитоз). При ОЛВП наблюдаются выраженные изменения в эпидермисе (очаговый паракератоз, скопления нейтрофилов, вакуольная дистрофия и некроз базальных кератиноцитов, экзоцитоз лимфоцитов) и дерме (поверхностные и глубокие периваскулярные и диффузные лимфоцитарные инфильтраты, отек и некроз эндотелия сосудов, экстравазаты эритроцитов).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ХЛП необходимо проводить с каплевидным псориазом, отрубевидным лишаем, токсикодермией, актиническим прокератозом, папулезными сифилидами, красным плоским лишаем; ОЛВП дифференцируют с токсикодермией, геморрагическим васкулитом, лимфоматозным папулезом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Достижение ремиссии заболевания.

Показания к госпитализации

- распространенные высыпания;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.

Схемы терапии

Медикаментозная терапия

Наружная терапия

1. Эмоленты

Назначаются с целью восстановления водно-липидного баланса кожи, удержания влаги, обогащения кожи липидами и, как следствие, уменьшения субъективных ощущений.

2. Глюкокортикостероидные препараты

Рекомендуется использовать топические глюкокортикостероидные препараты умеренной и высокой степени активности повторными курсами через 2—3 месяца:

- алклометазона дипропионат, крем 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель, или
- бетаметазон, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель, или

- мометазона фуруат, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель, или
- метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 1—2 недель.

Системная терапия

Хронический лихеноидный петириаз

В случаях торпидного течения назначают *ретиноиды*:

- ацитретин 25—50 мг в сутки перорально в течение 6—8 недель.

Острый лихеноидный вариолиформный петириаз

1. Антибактериальные препараты:

- кларитромицин 0,5 г перорально 2 раза в сутки в течение 10—14 дней или
- доксициклин 0,1 г перорально 2 раза в сутки в течение 10—14 дней.

2. Глюкокортикостероидные препараты

- преднизолон 20—60 мг в сутки перорально (2/3 суточной дозы после завтрака, 1/3 — после обеда) с постепенным снижением до полной отмены в течение 6—8 недель.

3. Метотрексат 10—25 мг в неделю перорально в течение 6—8 недель.

- 4. *Циклоспорин А 2,5—4,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 6—8 недель.*

5. Даксон 50—100 мг в сутки перорально в течение 4—6 недель.

6. Ретиноиды:

- ацитретин 25—50 мг в сутки в течение 6—8 недель.

Физиотерапия

При хронической и острой форме лихеноидного петириаза эффективны неселективная УФ-терапия (УФА + УФБ), селективная УФ-терапия (УФБ), узкополосная УФБ (311 нм).

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С., Хамаганова И. В. и др. Поражения кожи при болезнях соединительной ткани // Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. II. С. 234—277.

2. Самцов А. В., Белоусова Н. Э. Об отношении бляшечного параспориоза к грибковидному микозу. Вносят ли ясность новые данные? // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 6. С. 14—18.
3. Vakeva L., Sarna S., Vaalasti A. et al. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 318—323.
4. Yamada K., Motegi S., Matsushima Y. Febrile ulceronecrotic Mucha — Habermann disease in a young boy: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2014 Sep; 94 (5): 603—4.
5. Goldberg I. Parapsoriasis — to be or not be (mycosis fungoides). *Harefuah* 2012 Oct; 151 (10): 581—4, 604.
6. Fernandes N.F., Rozdeba P.J., Schwartz R.A. et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum. *Int J Dermatol* 2010 Mar; 49 (3): 257—61.
7. Khachemoune A., Blyumin M.L. Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification, and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (1): 29—36.
8. Bowers S., Warshaw E. M. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol* 2006 Oct; 55 (4): 557—72; quiz 573—6.
9. Farnaghi F., Seirafi H., Ehsani A. H. et al. Comparison of the therapeutic effects of narrow band UVB vs. PUVA in patients with pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Aug; 25 (8): 913—6.
10. Duarte I.A., Korkes K. L., Amorim V.A. et al. An evaluation of the treatment of parapsoriasis with phototherapy. *An Bras Dermatol* 2013 Mar—Apr; 88 (2): 306—8.
11. Lewin J., Latkowski J.A. Digitate dermatosis (small-plaque parapsoriasis). *Dermatol Online J* 2012 Dec 15; 18 (12): 3.

ПЕДИКУЛЕЗ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Лопатина Юлия Владимировна — старший научный сотрудник кафедры энтомологии биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, кандидат биологических наук, г. Москва.

Соколова Татьяна Вениаминовна — профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВПО МГУПП «Медицинский институт усовершенствования врачей», доктор медицинских наук, г. Москва.

Гладько Виктор Владимирович — директор ФГБОУ ВПО МГУПП «Медицинский институт усовершенствования врачей», заведующий кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Малярчук Александр Петрович — доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВПО МГУПП «Медицинский институт усовершенствования врачей», кандидат медицинских наук, г. Москва.

Онипченко Виктория Викторовна — главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер», г. Новосибирск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Педикулез — распространенное паразитарное заболевание человека, возбудителем которого являются специфические паразиты — вши, мелкие кровососущие бескрылые насекомые. Головная вошь *Pediculus humanus capitis* De Geer вызывает головной педикулез, платяная вошь *Pediculus humanus humanus* L. — платяной педикулез, лобковая вошь *Phthirus pubis* L. — лобковый педикулез (фтириаз).

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
B85

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Головная вошь P. h. capitis. Длина тела самки 2,0—3,5 мм, самца 2,0—3,0 мм. Живет и размножается на волосистой части головы, преимущественно на висках, затылке и темени, где и откладывает яйца (гниды), прикрепляя их

к волосу. Размер яиц 0,7—0,8 мм. Гнида покрыта слабо или умеренно выпуклой крышечкой, на которой хорошо заметна площадка с камерами хориона. Эмбриональное развитие до 9 дней. Взрослые самки головной вши питаются только кровью человека, часто небольшими порциями и не способны длительно голодать (до суток). Плодовитость сравнительно невелика: суточная — 4 яйца, общая — до 140 яиц. Продолжительность жизни самки — в пределах месяца (в среднем — 27 суток, максимально — 38 суток). Головная вошь очень чувствительна к изменению температуры — при +20 °С самка перестает откладывать яйца, а развитие личинок приостанавливается. Головная вошь в отличие от платяной не покидает лихорадящих больных.

Платяная вошь P. h. humanus крупнее головной. Длина тела самки 3,8—5,0 мм, самца — 3,3—3,5 мм. Живет в складках белья и одежды, приклеивая гниды к ворсинкам ткани или, реже, к пушковым волосам на теле человека. Размер яйца — 0,9—1,0 мм. Гнида покрыта плоской крышечкой. Продолжительность жизни вшей в среднем составляет 30—40 дней (максимально — до 60 дней). При температуре тела выше +38,5 °С платяные вши покидают больных, что увеличивает их эпидемиологическое значение как переносчиков сыпного, возвратного тифов и вольнской лихорадки.

Лобковая вошь, или плосица, Ph. pubis мельче других видов вшей человека. Тело короткое, широкое, овальной формы. Крупные изогнутые коготки на лапках позволяют удерживаться на коротких волосах хозяина. Лобковая вошь малоподвижна. Гниды мелкие — 0,6—0,7 мм, грушевидной формы, с относительно высокой куполовидной крышечкой. Нижний температурный порог развития составляет +20—22 °С, верхний — +40—45 °С. При повышении температуры до +50 °С вши гибнут через 30 мин. Как правило, лобковые вши концентрируются на лобке, ресницах, в подмышечных впадинах. Зарегистрированы единичные случаи локализации лобковых вшей на волосистой части головы. У детей лобковых вшей обнаруживают, как правило, на ресницах, веках, волосистой части головы, в отдельных случаях — на шее и плечах. Поражение ресниц и век часто приводит к развитию блефароконъюнктивита.

Наибольшая численность головных вшей обычно наблюдается в теплое (летнее) время года, платяных — в холодное (зимнее) время года, что связывают с благоприятными условиями для развития вшей и их передачи.

При кровососании вши выделяют слюну, которая способствует возникновению местной токсико-аллергической реакции (аллергический дерматит от действия биологического фактора). При педикулезе, осложненном вторичной пиодермией, вши могут способствовать диссеминации бактериальной микрофлоры (стафилококки, стрептококки и др.) на другие участки кожного покрова. В случае массового заражения головными или платяными вшами возможно развитие железодефицитной анемии.

В структуре паразитарных дерматозов педикулез занимает одно из лидирующих мест. Интенсивный показатель заболеваемости в России на протяжении ряда лет составляет 177,6—224,2 случая на 100 000 населения (около 300 000 новых случаев заболевания ежегодно). Фактический уровень забо-

леваемости, оцененный по количеству проданных педикулицидных средств, выше как минимум в 3—4 раза. Встречаемость головных вшей выше, чем платяных.

Головной педикулез — преимущественно болезнь детей дошкольного, младшего и среднего школьного возрастов. Наиболее часто головными вшами заражаются дети в возрасте от 3 до 12 лет. Платяной и смешанный педикулез регистрируют, как правило, у социально неадаптированного контингента населения.

Заражение людей головным педикулезом происходит при контакте с человеком, зараженным вшами, преимущественно при соприкосновении волос (прямой путь) или при использовании предметов (непрямой путь), которыми пользовался больной педикулезом (расчески, головные уборы, постельные принадлежности и т. п.). Заражение платяными вшами происходит при контакте или при использовании одежды больного платяным педикулезом.

Лобковый педикулез передается главным образом при половых контактах.

Вши служат переносчиками возбудителей ряда заболеваний: эпидемического сыпного тифа, возвратного тифа, воынской лихорадки. Основным переносчиком служит платяная вошь.

Как самостоятельные нозологические формы головной и платяной педикулез подлежат обязательной регистрации в России с 1987 года согласно Приказу МЗ РФ от 26.11.1998 № 342 «Об усилении мероприятий по профилактике эпидемического сыпного тифа и борьбе с педикулезом».

КЛАССИФИКАЦИЯ

В85.0 Педикулез, вызванный *Pediculus humanus capitis*

Инфестация головными вшами

В85.1 Педикулез, вызванный *Pediculus humanus corporis*

Инфестация платяными вшами

В85.3 Фтириаз

Инфестация, вызванная плосицей, лобковой вошью [*Phthirus pubis*]

В85.4 Смешанный педикулез

Инфестация вшами, классифицированная более чем в одной подрубрике из подрубрик В85.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническими симптомами, типичными для всех видов педикулеза, являются:

- наличие вшей на разных стадиях развития, включая гниды: при головном и лобковом педикулезе на голове, лобке, в аксиллярной области, при платяном — на одежде больного;
- зуд, как результат аллергической реакции на слюну, вводимую вшами в кожу при кровососании; экскориации и кровянистые корочки;
- розеолы, папулы («папулезная крапивница») в местах кровососания вшей, реже — эритема;

- дерматит и экзематизация кожи при длительном течении педикулеза и фтириаза;
- вторичная пиодермия как следствие присоединения кокковой микрофлоры;
- регионарный лимфаденит при распространенной пиодермии.

При *головном педикулезе* вши и гниды локализуются на волосистой части головы, чаще в височной и затылочной областях. При активном процессе возможно склеивание волос серозно-гнойным экссудатом. Может наблюдаться поражение бровей и ресниц, а также гладкой кожи ушных раковин, заушных областей и шеи.

При *платяном педикулезе* вши заселяют одежду, концентрируясь в складках. При распространенном процессе переходят на кожу туловища. В местах частого кровососания вшей, где одежда плотно прилегает к телу, типичны огрубение кожи, меланодермия («кожа бродяг»).

При *смешанном педикулезе* инфеcтация головными и платяными вшами происходит одновременно, клинические симптомы заболеваний сочетаются.

При *лобковом педикулезе* (фтириазе) вши обнаруживаются в волосах лобка, нижней части живота. Они могут переползать на волосы аксиллярных областей, бороды и усов, бровей и ресниц. Характерно появление голубоватых пятен (*macula caeruleae*) в местах кровососания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика педикулеза основана на клинических и эпидемиологических данных, подтвержденных обнаружением возбудителя.

Визуальный осмотр. При высокой численности вшей их легко обнаружить визуально в местах наиболее частого обитания. Живые гниды при головном и лобковом педикулезе находятся у основания волос, тогда как пустые оболочки и погибшие яйца можно обнаружить на значительном расстоянии — до 2—3 см от корней волос. Локализация гнид на волосах помогает определить давность заболевания. При средней скорости роста волос около 0,5 мм в сутки отложенные месяц назад гниды находятся на расстоянии 1—1,5 см от кожи. Наличие только пустых яйцевых оболочек и погибших гнид на значительном расстоянии от кожи головы свидетельствует о перенесенном ранее педикулезе и не является признаком активной инфеcтации. При подозрении на платяной педикулез осматривают больного и его одежду, уделяя особое внимание швам и складкам на внутренней стороне вещей.

Вычесывание паразитов частым гребнем на лист белой бумаги или клеенку. Лучше использовать для этих целей специальные расчески, предназначенные для вычесывания вшей. Чувствительность этого метода составляет 80—90%. Вычесывание вшей из влажных волос позволяет выявить их более чем у 90% больных детей.

Использование лампы Вуда. При осмотре волос под лампой Вуда живые гниды дают жемчужно-белое свечение в отличие от погибших гнид и пустых яйцевых оболочек.

Дерматоскопию можно применять для диагностики головного педикулеза.

Дифференциальная диагностика

Педикулез дифференцируют с чесоткой, крысиным клещевым дерматитом, флеботодермией, аллергическим контактным дерматитом, пиодермией.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- уничтожение вшей на всех стадиях развития;
- устранение клинических проявлений заболевания;
- предупреждение развития осложнений;
- предупреждение заражения других лиц.

Общие замечания по терапии

Лечение педикулеза только этиотропное и направлено на уничтожение возбудителя на всех стадиях его развития. Для этого используют три метода: механический, физический и химический. Неспецифические методы терапии применяют для лечения осложнений, сопутствующих педикулезу.

Лечение педикулеза у каждого конкретного больного проводят одновременно с противоэпидемическими мероприятиями в очагах (семьях и организованных коллективах), в состав которых входит больной.

При выявлении больных педикулезом их регистрацию и разъяснение правил текущей дезинсекции осуществляет выявивший педикулез медицинский работник независимо от его специальности.

Лечение педикулеза проводят только разрешенными для этой цели средствами. Назначая лечение, акцентируют внимание больного на необходимости соблюдения схемы применения конкретного препарата, изложенной в прилагаемой к нему инструкции (способ нанесения, экспозиция, кратность обработок).

Обработку людей и их вещей при платяном или смешанном педикулезе проводят организации, имеющие лицензию по дезинфектологии.

Учитывая возможность фиксации гнид при платяном педикулезе не только на ворсилах одежды, но и на пушковых волосах кожного покрова человека, при распространенном процессе необходимо решать вопрос не только о дезинсекции одежды, но и об обработке больного (мытье тела горячей водой с мылом и мочалкой, в случае необходимости — сбривании волос, смене нательного и постельного белья). При головном педикулезе обязательно обрабатывают головные уборы.

Механический метод удаления вшей применяют при незначительном поражении людей головными вшами (единичные особи).

Насекомых и их яйца вычесывают частым гребнем, стригут или сбривают волосы. Для сбора волос подкладывают клеенку или бумагу, которые затем вместе с волосами и насекомыми сжигают. Перед вычесыванием гнид с волос голову моют, ополаскивают теплым 4,5% водным раствором столового уксуса. Затем гнид и вшей счесывают частым гребнем, сквозь зубцы которого пропускают ватный жгут или нитку, обильно смоченные уксусом. Лучше ис-

пользовать специальные расчески, предназначенные для этих целей, которые обрабатывают кипятком или 70% раствором спирта после каждого осмотра.

Физический метод заключается в уничтожении насекомых воздействием высоких или низких температур.

В быту используют кипячение белья, проглаживание одежды горячим утюгом. Не подлежащие стирке зараженные вещи обрабатывают в паровоздушно-формалиновых, паровых и комбинированных дезинфекционных камерах, а также в воздушных дезинсекционных камерах. В организованных коллективах и семейных очагах проводят камерную обработку постельных принадлежностей; при неблагоприятной эпидемиологической обстановке рекомендуется камерная обработка постельного и нижнего белья. При обнаружении головного педикулеза у одиноких престарелых лиц и инвалидов, у лиц, проживающих в санитарно неблагополучных условиях, в общежитиях, у членов многодетных семей специалисты медицинской организации подают заявку на проведение обработки в организацию, имеющую лицензию по дезинфектологии.

При выявлении головного педикулеза у лиц, проживающих в благоустроенных квартирах, обработка проводится силами населения.

Химический метод основан на применении педикулицидов — инсектицидных средств, эффективных в отношении вшей. Применяют препараты в виде лосьонов, шампуней, мыл, концентратов эмульсий, средств в аэрозольной упаковке и др.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Головной и лобковый педикулез

Готовые к применению лекарственные препараты наносят на волосистую часть головы (головной педикулез) или на волосы лобка, подмышечных впадин (фтириаз), равномерно распределяя по длине волос и особенно тщательно обрабатывая их корни. Концентраты эмульсий разводят водой до рабочей концентрации (по инструкции производителя) и наносят тампоном. Экспозиция для каждого препарата индивидуальна. После завершения времени действия педикулицид смывают с волос проточной водой, волосы моют мылом или шампунем, ополаскивают 4,5—5% раствором уксусной кислоты, прочесывают частым гребнем для удаления погибших насекомых и яиц. Спиртосодержащие препараты противопоказаны при фтириазе.

1. Пиретроиды

1.1. Препараты на основе *перметрина* применяют в различных формах выпуска:

- крем 1% (С) — экспозиция 10 минут, однократная обработка [1];
- гель 1% (D) — экспозиция 40 минут, однократная обработка [2];
- лосьон 0,2—0,5% (D) — экспозиция от 10 до 40 минут в зависимости от препарата, однократная обработка [2];

- шампунь 0,4—1,5% (D) — экспозиция от 10 до 20 минут в зависимости от препарата, необходима повторная обработка через 7—10 дней [2];
- твердое мыло 0,5% (D) — экспозиция 20 минут, необходима повторная обработка через 7—10 дней [2];
- концентраты эмульсий с содержанием перметрина от 5 до 25% (D) — в зависимости от препарата концентрация перметрина в рабочих водных эмульсиях от 0,1 до 0,3%, экспозиция от 20 до 40 минут, обработка однократная [3, 4].

1.2. Другие инсектициды из группы пиретроидов входят в состав шампуней, как правило, в смеси с перметрином:

- *d*-фенотрин 0,2% (D) [2];
- перметрин 0,7%, тетраметрин 0,5%, пирипроксифен 0,05% (D) [2];
- перметрин 0,7%, биоаллетрин 0,03% (D) [2].

Экспозиция для всех препаратов 10 минут. Повторная обработка через 7—10 дней.

Учитывая формирование резистентности головных вшей к пиретроидам и снижение эффективности препаратов на их основе, рекомендуется использовать альтернативные средства с другим механизмом действия. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что устойчивые к перметрину вши высоко чувствительны к диметиконам, эфирным маслам, бензилбензоату и, как правило, к фосфорорганическим соединениям [5—11].

2. Фосфорорганические соединения (ФОС)

2.1. Малатион входит в состав:

- готового к применению средства в аэрозольной упаковке (смесь малатиона, 0,5%; перметрина, 1%; пиперонилбутоксиды, 4%) (D), экспозиция 10 мин, однократная обработка [4, 12];
- концентрата эмульсии (41%), рабочая водная эмульсия содержит 0,5% малатиона (D), экспозиция 10 минут, однократная обработка [13].

2.2. Фентион (D) входит как действующее вещество в препараты в форме концентрата эмульсии либо самостоятельно (20%, 24%), либо в смеси с перметрином; суммарная концентрация — 10%, 20%, концентрация рабочей эмульсии от 0,1 до 0,25% (согласно инструкциям производителей) [7, 8].

Все препараты в форме концентрата эмульсии на основе ФОС разрешены для обработки лиц в возрасте старше 16—18 лет в зависимости от конкретного средства.

3. Бензилбензоат в 20%-й концентрации входит в состав педикулицидных средства в форме спрея (экспозиция 30 минут, однократная обработка) и в форме лосьона (экспозиция 10 минут, однократная обработка) (D) [5].

4. Полидиметилсилоксаны (диметиконы) — синтетические кремнийорганические полимеры (силиконовые масла), обладают высокой инсектицидной активностью в отношении вшей. Применяют готовые к применению средства в форме:

- лосьона — смесь диметикона (4%) и изопара (96%) (D), экспозиция 15 мин, необходима повторная обработка через 7—10 дней [6];

- спрея — смесь *диметикона* (4%) и *изопара* (96%) (D), экспозиция 15 минут, необходима повторная обработка через 7—10 дней [6];
- спрея — смесь *диметикона* (4%) и *оксифтирина* (D), экспозиция 8 часов, однократная обработка [4];
- жидкости — 92% *диметиконов* (смесь двух диметиконов с разной степенью летучести) (A, D), экспозиция 45 минут, необходима повторная обработка через 7—10 дней [14, 15];
- жидкости — 4% *диметиконов* (D), экспозиция 8 часов, необходима повторная обработка через 7—10 дней [4].

5. *Минеральные масла* применяют в форме шампуня, содержащего *клеарол* (69,25%) (D), экспозиция 10 минут, необходима повторная обработка через 7—10 дней [4].

6. *Изопропиловый эфир миристиновой кислоты (изопропилмиристан)* применяют в форме жидкости, содержащей смесь *изопропилмиристана* (50%) и *циклометикона* (50%) (A, C, D), экспозиция 10 минут, необходима повторная обработка через 7—10 дней [6, 16, 17].

7. *Эфирные масла* применяют в форме спиртового лосьона на основе:

- *анисового масла*, 6% (D) — экспозиция 30 минут, однократная обработка [4, 18];
- *звездичного масла*, 10% (D) — экспозиция 30 минут, однократная обработка [4, 18].

Используют только для лечения головного педикулеза.

Платяной педикулез

Средствами для уничтожения платяных вшей обрабатывают белье, одежду, постельные принадлежности. Дезактивация обработанных тканей проводится путем стирки и проветривания. В зависимости от режимов применения используют средства индивидуальной защиты или регламентируют условия применения средства. При использовании одежды, импрегнированной педикулицидом, сроки ее ношения строго регламентированы.

Для обработки помещений, мебели, а также белья, одежды и постельных принадлежностей применяют либо педикулицидные средства в аэрозольных упаковках, либо аэрозоли, образующиеся при орошении поверхностей препаратами в форме концентрата эмульсии при использовании различных типов распыливающей аппаратуры. Концентраты эмульсий применяют в виде рабочих водных эмульсий, которые приготавливают непосредственно перед употреблением и используют в течение рабочего дня.

Для дезинсекции текстильных и других изделий, которые могли быть заражены паразитами, применяют два метода: замачивание зараженных вещей и орошение их из распыливающей аппаратуры. Нательное, постельное белье и другие изделия, подлежащие стирке, замачивают в водной эмульсии на время, рекомендуемое для конкретного препарата. Норма расхода на комплект нательного белья составляет 2,5 л; на комплект постельного белья или 1 кг сухих вещей — 4,5 л. После дезинсекции белье тщательно прополаскивают и замачивают на сутки в растворе кальцинированной соды (1 столовая ложка

на 5 л воды), после чего стирают обычным способом. Не подлежащую стирке верхнюю одежду, постельные принадлежности (за исключением подушек) и прочие вещи орошают водной эмульсией средства, нанося на всю площадь обрабатываемых вещей. Одежда, матрасы и одежду подвергают двусторонней обработке. Особое внимание уделяют швам и складкам на внутренней стороне одежды. Обработанными вещами пользуются только после их просушки и тщательного проветривания на открытом воздухе (в течение дня). Для различных препаратов экспозиция при обработке вещей составляет, как правило, от 20 до 40 минут, при обработке помещений — не менее 20 минут.

Для борьбы с платяными вшами применяют:

1. Концентраты эмульсии на основе *пиретроидов*, содержащие:

- *перметрин* — концентрации рабочих водных эмульсий от 0,1 до 0,3% (D) (согласно инструкции производителя) [2];
- *циперметрин* 24%, 25% — концентрация рабочей водной эмульсии 0,05% (D); применяют только для обработки помещений [2].

2. Аэрозоль, содержащий *d-тетраметрин* и *d-фентолин* (0,3% суммарно) (D) [2].

3. Концентраты эмульсии на основе *ФОС*, содержащие:

- *фентион*, в том числе в смеси с перметрином, концентрация рабочих водных эмульсий от 0,2 до 0,25% в зависимости от конкретного препарата;
- *малатион*, рабочая водная эмульсия содержит 0,5—1% малатиона.

Особые ситуации

Лечение беременных и кормящих

Для лечения головного педикулеза у беременных разрешено применять раствор перметрина, приготовленный из 5% концентрата эмульсии в этаноле, или лосьон, содержащий 4% диметиконов.

Лечение детей

Основную часть педикулицидов используют для лечения детей начиная с 5-летнего возраста. Исключение составляют лишь отдельные препараты, разрешенные для использования детям в возрасте до 5 лет [4]:

- 1% гель на основе перметрина, разрешенный к применению у детей в возрасте старше 1 года. Экспозиция 40 минут, однократная обработка;
- препарат, содержащий смесь малатиона и перметрина (0,5% и 1% соответственно) и синергист пиперонилбутоксид (4%), разрешенный к применению у детей в возрасте старше 2,5 года. Экспозиция 10 минут, однократная обработка.

Средства в форме концентрата эмульсии на основе *ФОС* (фентиона и малатиона) разрешено использовать у больных в возрасте старше 16—18 лет.

Для лечения *головного педикулеза и фтириаза на фоне дерматозов аллергического генеза* (дерматиты, экземы, атопический дерматит) целесообразно использовать механический метод (вычесывание вшей), при использовании химических средств лечение необходимо проводить строго под контролем врача-дерматовенеролога.

Лечение педикулеза, осложненного вторичной пиодермией

При поверхностной пиодермии (импетиго, остиофолликулиты и др.) применяют наружную терапию. Пустулы тушируют растворами анилиновых красителей, 5% раствором перманганата калия, раствором повидон-йода и другими антисептическими препаратами. Лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных пиодермией.

Лечение педикулеза, осложненного аллергическим дерматитом

При ограниченном процессе целесообразна только местная терапия. Лечение проводится в соответствии с рекомендациями по ведению больных контактным дерматитом.

Требования к результатам лечения

- полное уничтожение вшей на всех стадиях развития;
 - устранение зуда и других клинических проявлений заболевания.
- Эффективность обработки при головном и лобковом педикулезе устанавливают путем тщательного визуального осмотра волос и вычесывания насекомых частым гребнем. При выявлении минимального количества жизнеспособных яиц вшей (1—3) требуется проведение повторной обработки через 7—10 дней.
- Эффективность обработки вещей при платяном или смешанном педикулезе устанавливают визуально, осматривая их с внутренней стороны через 1,5—2 часа и через сутки после обработки. Особое внимание уделяют воротнику, швам и складкам одежды, где обычно локализуются вши.

Причины неэффективности лечения

1. Резистентность вшей к инсектицидам.
2. Несоблюдение схем лечения:
 - использование препаратов в заниженных концентрациях, главным образом в форме концентратов эмульсий, которые разводят водой для приготовления рабочих эмульсий;
 - несоблюдение кратности и сроков обработки;
 - неправильное нанесение препарата;
 - использование препаратов с истекшим сроком годности;
3. Реинвазия в результате отсутствия или недостаточного объема противопаразитарных мероприятий в очаге.

ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Противопедикулезные мероприятия в организованных коллективах осуществляет медицинский персонал с привлечением при необходимости других сотрудников. Организованные дети освобождаются от посещения коллектива. Обработку людей и их вещей при платяном и смешанном педикулезе проводят организации, осуществляющие дезинфекционную деятельность в установленном порядке.

В семейных очагах головного педикулеза дезинсекцию проводят силами населения с использованием разрешенных для этих целей педикулицидных средств. Педикулицидные средства применяют, строго следуя указаниям, изложенным на этикетке и в инструкции по применению каждого конкретного средства.

Обследование организованного коллектива (класса, группы и т. д.) проводится при выявлении первого больного и через две недели после завершения терапии последнего выявленного больного педикулезом при условии, что были своевременно осмотрены все члены очага.

При выявлении педикулеза у больного в соматическом отделении перевод в специализированный дерматовенерологический стационар не требуется. Лечение проводится в отделениях, где пациент находится в связи с основным заболеванием. Пациент теряет контактиозность после первой обработки педикулицидным средством, поскольку погибают личинки и взрослые особи вшей.

Срок наблюдения очага педикулеза — 1 месяц с момента изоляции или санации последнего заболевшего. Осмотр на педикулез контактных лиц в очаге проводят 1 раз в 10 дней. Очаг следует считать санированным при отрицательных результатах трехкратного обследования. Осмотр контактных лиц в организованных коллективах проводит медицинский персонал учреждения, при его отсутствии, а также в случае осмотра контактных лиц в домашних очагах — медицинский персонал медицинской организации территориальной принадлежности.

Обработку помещений педикулицидами проводят в очагах педикулеза, а также в местах осмотра и перевозки больных педикулезом (приемные отделения лечебно-профилактических учреждений, изоляторы, санпропускники, машины скорой медицинской помощи и т. п.). Обработывают все предметы, с которыми мог контактировать больной или соприкасались зараженные вшами вещи (пол, стулья, кушетки и пр.). Для нанесения средств используют распылители разных конструкций или платяные щетки, ветошь.

ПРОФИЛАКТИКА

Общественная профилактика педикулеза состоит в активном выявлении больных при профилактических медицинских осмотрах различных групп населения, включая организованные коллективы (детские ясли, сады, интернаты, детские дома, дома ребенка, общеобразовательные школы, школы-интернаты, общежития, учреждения социального обеспечения и т. п.). Осмотру на педикулез подлежат все больные, получающие амбулаторное и стационарное лечение в медицинской организации любого профиля.

В закрытых коллективах (интернаты, дома престарелых, дома ребенка, детские дома, казармы, тюрьмы и т. п.) необходим строгий контроль над соблюдением санитарно-эпидемического режима — обеспечение отдельной кроватью, постельными принадлежностями и предметами индивидуального пользования.

К мерам общественной профилактики педикулеза относят также организацию работы санитарных пропускников для социально неадаптированного контингента.

Важную роль играют соблюдение санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов в учреждениях службы быта (парикмахерские, прачечные, косметические салоны), а также санитарно-просветительская работа среди населения.

Индивидуальная профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены, таких как тщательный уход за волосами, кожей, регулярная смена нательного и постельного белья, использование индивидуальных расчесок, головных уборов, одежды, постельных принадлежностей.

В медицинских организациях обработку проводят ежедневно после окончания приема пациентов в отсутствие людей. Через 20 минут после обработки помещения уборку проводят обычным способом с добавлением кальцинированной соды (1 столовая ложка на 1 л воды). Уборку можно произвести на следующий день до начала приема пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carson D. S., Tribble P. W., Weart C. W. Pyrethrins combined with piperonyl butoxide (RID) vs 1% permethrin (NIX) in the treatment of head lice. *Am J Dis Child* 1988; 142 (7): 768—769.
2. Шандала М. Г., Фролова А. И., Царенко В. А., Осипова Н. З. Информационное письмо «О борьбе с головными, лобковыми и платяными вшами в целях неспецифической профилактики сыпного и возвратного тифов и вольнской лихорадки, переносчиками возбудителей которых являются платяные и головные вши» (по состоянию на 1 января 2009 г.». Дезинфекционное дело 2009; 2: С. 54—58.
3. Бондарев И. М., Ибрагимов Р. С., Юркова Е. В. Медифокс — оптимальное средство для противоэпидемических (профилактических) мероприятий в очагах чесотки. *РЭТ-ИНФО* 2005; 4: 51—54.
4. Шестопалов Н. В., Фролова А. И., Рославцева С. А. и др. Информационное письмо «Современные педикулицидные средства для борьбы со вшами» (по состоянию на 1 января 2013 г.). Дезинфекционное дело 2013; 2: 34—38.
5. Лопатина Ю. В. Сравнительная педикулицидная активность *in vitro* препаратов на основе бензилбензоата. Дезинфекционное дело 2013; 4: 47—51.
6. Лопатина Ю. В., Еремина О. Ю. Современные средства для лечения головного педикулеза: полисилоксаны. *Медицинский алфавит. Санитария и гигиена* 2012; 4: 28—33.
7. Лопатина Ю. В., Еремина О. Ю. Инсектицидное действие на вшей перметрина и фосфорорганических соединений в бинарных смесевых препаратах. *Дездело* 2012; 2: 41—47.

8. Лопатина Ю. В., Еремина О. Ю. Сравнительная активность разных групп инсектицидов в отношении устойчивых к перметрину вшей (*Anoplura*, *Pediculidae*). Мед паразитол и паразит бол 2013; 1: 20—28.
9. Menking T. L., Vicaria M., Eyerdam D. H. et al. Efficacy of a reduced application time of Ovide lotion (0.5% malathion) compared to Nix creme rinse (1% permethrin) for the treatment of head lice. *Pediatr. Dermatol* 2004; 21 (6): 670—674.
10. Heukelbach J., Speare R., Canyon D. Natural products and their application to the control of head lice: An evidence-based review. *Chemistry of natural products: recent trends and developments. Part 7*. Ed. G.Brachmachari 2006. P. 1—26.
11. Heukelbach J., Asenov A., Liesenfeld O. et al. A new two-phase dimeticone pediculicide shows high efficacy in a comparative bioassay. *BMC Dermatol* 2009. 9: 12.
12. Abou el-Ela R. G., Morsy T. A., Nassar M. M., Khalaf S. A. Evaluation of four pediculicides against the head lice *Pediculus h. capitis*. *J Egypt Soc Parasitol* 2000; 30 (1): 51—58.
13. www.rospotrebnadsor.ru
14. Heukelbach J., Pilger D., Oliveira F. A. et al. A highly efficacious pediculicide based on dimeticone: randomized observer blinded comparative trial. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 15.
15. Strycharz J. P., Lao A. R., Alves A. M., Clark J. M. Ovicidal response of NYDA formulations on the human head louse (*Anoplura: Pediculidae*) using a hair tuft bioassay. *J Med Entomol* 2012; 49 (2): 336—342.
16. Kaul N., Palma K. G., Silagy S. S. et al. North American efficacy and safety of a novel pediculicide rinse, isopropyl myristate 50% (Resultz). *J Cutan Med Surg* 2007; 11 (5): 161—167.
17. Burgess I. F., Lee P. N., Brown C. M. Randomised, controlled, parallel group clinical trials to evaluate the efficacy of isopropyl myristate/cyclomethicone solution against head lice. *Pharmaceutical J* 2008; 280 (7495): 371—375.
18. Лопатина Ю. В., Еремина О. Ю. Педикулицидная активность веществ растительного происхождения и препаратов на их основе. Мед паразитол паразит бол 2014; 2: 37—42.
19. Вши человека (диагностика, медицинское значение, меры борьбы). Метод. рекомендации. М., 1990. 26 с.
20. Методические рекомендации по применению современных педикулицидных средств. М., 2004. 17 с.
21. Приказ МЗ РФ № 342 от 26.11.1998 «Об усилении мероприятий по профилактике эпидемического тифа и борьбе с педикулезом».
22. СанПиН МУ 3.2.17.56-03.

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Прошутинская Диана Владиславовна — ведущий научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пеленочный дерматит — распространенное заболевание детей в возрасте до 2 лет, характеризующееся островоспалительными высыпаниями на коже в области ношения подгузника [1].

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L22*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пеленочный дерматит развивается у 20% младенцев и детей в возрасте до 2 лет, чаще всего в возрастной период между 9 и 12 месяцами [2]. Заболевание с одинаковой частотой наблюдается у детей женского и мужского пола [3, 4].

Пеленочный дерматит — мультифакториальное заболевание. Основными этиологическими факторами его развития являются трение, мацерация (размягчение верхних слоев эпидермиса в результате мокнутия), воздействие на кожу мочи, ферментов кала, изменение pH кожи в щелочную сторону, контакт кожи с очищающими гигиеническими средствами, присоединение вторичной грибковой инфекции (*C. albicans*).

Несоблюдение гигиенических процедур приводит к продолжительному контакту кожи ребенка в области подгузника с мочой и калом, что обуславливает повышенную влажность кожи в этой зоне и проникновение щелочных веществ через эпидермальный барьер. При сохранении указанных условий более чем на 2 дня отмечается присоединение *C. albicans*.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от преобладания тех или иных провоцирующих факторов выделяют три клинических типа пеленочного дерматита: пеленочный дерматит в результате трения, контактный ирритантный пеленочный дерматит и пеленочный дерматит, осложненный кандидозом [5].

Пеленочный дерматит в результате трения является наиболее легкой и часто встречающейся клинической формой пеленочного дерматита у детей в возрасте от 7 до 12 месяцев. Проявления заболевания обусловлены, в первую очередь, контактом кожи с мочой. Высыпания локализуются в местах наибольшего сдавления и трения кожи подгузником: на животе в области талии, внутренних поверхностях бедер, ягодицах. Дерматит характеризуется умеренной эритемой кожи.

Контактный ирритантный пеленочный дерматит чаще всего локализуется в области межъягодичной складки, на лобке, перианально. Могут быть также поражены нижняя часть живота и верхняя часть бедер. Клинические проявления могут варьировать от слабого покраснения и шелушения кожи до выраженных папулезных и пустулезных элементов на фоне яркой эритемы. Тяжелые формы заболевания характеризуются нарушением целостности кожного покрова вплоть до появления эрозий. Основными провоцирующими факторами их развития являются диарея и щелочная рН кала.

Пеленочный дерматит, осложненный кандидозом, характеризуется ярко-красными эрозивными очагами высыпаний с приподнятыми периферическими краями и влажной поверхностью, точечными везикуло-пустулами и единичными сателлитными пустулами. Высыпания локализуются в генитальной области, нижней части живота, на ягодицах, внутренней поверхности бедер и могут выходить за пределы зоны подгузника.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз пеленочного дерматита основывается на:

- данных анамнеза (длительность существования высыпаний, особенности очищения и ухода за кожей, тип используемых подгузников, частота мочеиспусканий и дефекаций, особенности вскармливания, наличие сопутствующей гастроинтестинальной патологии);
- клинической картине заболевания, характеризующейся островоспалительными высыпаниями на коже в области ношения подгузника.

По показаниям могут назначаться *лабораторные исследования*:

- клинический анализ мочи;
- копрограмма;
- микроскопическое исследование на *Candida*.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика пеленочного дерматита проводится с себорейным дерматитом, псориазом, энтеропатическим акродерматитом, первичным кандидозом, импетиго, ягодичной гранулемой новорожденных, гистиоцитозом X.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- предотвращение рецидивов заболевания.

Общие замечания по терапии

Ключевым моментом в терапии больных пеленочным дерматитом является комплекс мероприятий по уходу за кожей ребенка для предотвращения заболевания.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Немедикаментозное лечение и профилактика

Для профилактики и лечения пеленочного дерматита применяется комплекс мероприятий ABCDE (*от английских слов air — воздух, barrier — барьер, cleansing — очищение, diapering — смена подгузников, education — обучение*) [6].

1. *Воздушные ванны* позволяют сократить контакт кожи с любыми раздражителями и уменьшить трение и раздражение кожи подгузником (D) [7, 8].

2. *Наружные средства в форме крема или пасты, содержащие оксид цинка и/или вазелин*, создают барьер, позволяющий уменьшить контакт кожи с мочой и калом. В то же время они не создают препятствия для восстановления поврежденной поверхности кожи и регресса высыпаний. Барьерные наружные средства должны наноситься толстым слоем после каждой смены подгузника на всю поверхность кожи, имеющую контакт с повреждающими и раздражающими факторами (A) [9].

Детские присыпки, особенно с содержанием крахмала, не рекомендуются для ухода за кожей в зоне подгузника в связи с риском вдыхания порошкообразных веществ [10].

3. *Очищение кожи* является неотъемлемой частью профилактики и лечения пеленочного дерматита. Традиционное очищение водой с использованием хлопковой материи по своему влиянию на увлажненность кожи, pH, эритему, микробную колонизацию при пеленочном дерматите не отличается от очищения при помощи специальных влажных салфеток. В то же время применение влажных салфеток позволяет быстрее очистить поверхность от остатков кала, тем самым уменьшая дополнительное трение кожи (A) [11, 12]. При выборе влажных салфеток необходимо избегать содержания в них

ароматизаторов и спирта, способных вызвать аллергический контактный дерматит (D) [13].

4. *Своевременная смена подгузника* — один из основных и важнейших факторов в лечении пеленочного дерматита. Необходимо менять подгузник через каждые 1—3 часа в течение дня и как минимум один раз ночью, а также в случае его выраженного загрязнения [14]. Доказательными исследованиями роль одноразовых подгузников в предупреждении возникновения пеленочного дерматита не подтверждена, но и не опровергнута (A) [15], при этом ряд научных работ свидетельствует о важном значении этого фактора [16, 17].

5. *Обучение*. Родители или ухаживающий персонал должны быть информированы об особенностях ухода за кожей в зоне подгузника и обязательном соблюдении правил гигиены, ориентированы на максимально быструю смену загрязненного подгузника и по возможности частое пребывание ребенка без подгузника [14].

Медикаментозная терапия

При правильном уходе за кожей ребенка клинические проявления пеленочного дерматита регрессируют в течение 2—3 дней. При отсутствии положительного эффекта от проводимого немедикаментозного лечения проводят медикаментозную терапию. Чаще всего медикаментозное лечение требуется в случае пеленочного дерматита, осложненного вторичной грибковой и/или бактериальной инфекциями.

Схемы лечения

*При пеленочном дерматите, осложненном *S. albicans*:*

- клотримазол, 1% крем наружно 2 раза в сутки в течение 14 дней (A) [18] или
- нистатин, мазь наружно 2 раза в сутки в течение 14 дней (A) [18].

При присоединении стафилококковой или стрептококковой инфекции:

- мупирицин, 2% мазь наружно 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней (A) [19] или
- фузидовая кислота, 2% крем 2—3 раза в сутки в течение 7—10 дней (A) [19].

При контактном ирритантном пеленочном дерматите на фоне диареи:

- декспантенол, 5% крем в сочетании с цинковой мазью наружно в течение 7 дней (B) [20].

Особые ситуации

Топические кортикостероидные средства не показаны для лечения пеленочного дерматита. Однако в отдельных случаях при выраженном контактном ирритантном пеленочном дерматите возможно применение наружных нефторированных кортикостероидов со слабой или средней противовоспалительной активностью коротким курсом (D) [7].

Требования к результатам лечения

Отсутствие воспалительных явлений на коже.

ПРОФИЛАКТИКА

Описана в разделе «Немедикаментозное лечение».

ЛИТЕРАТУРА

1. Merrill L. Prevention, treatment and parent education for diaper dermatitis. *Nurs Womens Health* 2015; 19 (4): 324—337.
2. Ward D. B., Fleischer A. B., Feldman S. Characterization of diaper dermatitis in the Unated States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (9): 943—946.
3. Atherton D.J. The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl. 1): 1—4.
4. Gupta A. K., Skinner A. R. Management of diaper dermatitis. *Int J Dermatol* 2004; 43 (11): 830—834.
5. Paller A. S., Mancini A. J., editors. *Hurwit'z Clinical Pediatric Dermatology*, 4th edition. London: Elsevier, 2011.
6. Boiko S. Treatment of diaper dermatitis. *Dermatol Clin* 1999; 17 (1): 235—240.
7. Klunk C., Domingues E., Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol* 2014; 32 (4): 477—487.
8. Stamatas G. N., Tierney N. K. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (1): 1—7.
9. Heimall L. M., Storey B., Stellar J. J., Davis K. F. Beginning at the bottom: Evidence-based care of diaper dermatitis. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2012; 37 (1): 10—16.
10. Pairedeau P. W., Wilson R. G., Hall M. A. et al. Inhalation of baby powder: an unappreciated hazard. *BMJ* 1991; 302 (6786): 1200—1201.
11. Lavender T., Furber C., Campbell M. et al. Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: Assess or blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr* 2012; 12, 59-2431-12-59.
12. Blume-Peytavi U., Hauser M., Lunnemann L. et al. Prevention of diaper dermatitis in infants — A literature review. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (4): 413—429.
13. Fields K. S., Nelson T., Powell D. (). Contact dermatitis caused by baby wipes. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (5 Suppl.): S230—S232.
14. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses(AWHONN). (2013). *Neonatal skin care evidence-based clinical practice guideline* (3rd ed.). Washington, DC: Author.

15. Baer E. L., Davies M. W., Easterbrook K. J. Disposable nappies for preventing napkin dermatitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3 (3): CD004262.
16. Atherton D. J. A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (5): 645—649.
17. Odio M., Thaman, L. Diapering, diaper technology, and diaper area skin health. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (Suppl.1): 9—14.
18. Hoeger P. H., Stark S., Jost G. Efficacy and safety of two different antifungal pastes in infants with diaper dermatitis: A randomized, controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (9): 1094—1098.
19. Koning S., Verhagen A. P., van Suijlekom-Smit L. W. et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2 (2): CD003261.
20. Wananukul S., Limpongsanuruk W., Singalavanija S. et al. Comparison of dexpanthenol and zinc oxide ointment with ointment base in the treatment of irritant diaper dermatitis from diarrhea: a multicenter study. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1654—1658.

ПЕРИОРАЛЬНЫЙ ДЕРМАТИТ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Монахов Константин Николаевич — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой, ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Воронцова Анастасия Александровна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Периоральный дерматит (син.: розацеаподобный дерматит, светочувствительный дерматит, стероидиндуцированный дерматит, светочувствительный себорейный дерматит) — это хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, проявляющееся эритематозно-папулезными, папуло-везикулезными, реже папуло-пустулезными высыпаниями преимущественно в периоральной области [1, 2].

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L71.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность периорального дерматита среди населения составляет 0,5—1%, преимущественно им страдают женщины в возрасте 15—45 лет. Периоральный дерматит может наблюдаться в детском возрасте, пик заболеваемости приходится на пубертатный период, заболевание чаще наблю-

дается у мальчиков [3]. Около 2% пациентов, обратившихся к врачу-дерматовенерологу, страдают пероральным дерматитом. Люди со светлой кожей болеют чаще [4].

Развитию периорального дерматита способствует наличие следующих факторов:

- продолжительное использование глюкокортикостероидов (наружно или системно) и лекарственных препаратов, их содержащих [2,5—7];
- клещи рода *Demodex* [8, 9];
- инфекционные агенты: дрожжеподобные грибы рода *Candida* [6], облигатные анаэробные бактерии [2, 10, 11];
- использование косметических препаратов (увлажняющие, очищающие, солнцезащитные средства), обладающих окклюзивным эффектом [12—14];
- использование фторсодержащих зубных паст [15—18];
- ультрафиолетовое облучение [2, 19].

Фоном для развития периорального дерматита могут являться: прием контрацептивных препаратов, беременность, нарушение барьерной функции кожи, в том числе у больных атопическим дерматитом, использующих топические глюкокортикостероиды [8, 15, 20, 21].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от выраженности клинических проявлений различают легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести периорального дерматита. К тяжелому периоральному дерматиту относят гранулематозный периоральный дерматит [22].

Для определения степени тяжести периорального дерматита разработан индекс PODSI, основанный на оценке степени выраженности клинических проявлений, таких как эритема, папулы и шелушение.

Значение индекса PODSI представляет собой сумму баллов оценки выраженности эритемы, папул и шелушения согласно приведенным вариантам характеристики высыпаний для каждой из степеней тяжести, где «0» означает «отсутствие признака», 1, 2, 3 балла — степень выраженности признака, а также могут использоваться промежуточные степени 0,5; 1,5 и 2,5.

Легкая степень тяжести периорального дерматита соответствует значениям индекса PODSI — 0,5—2,5, средняя степень тяжести — 3,0—5,5 и тяжелая форма PODSI — 6,0—9,0 [18, 23].

Заболевание характеризуется эритемой разной степени выраженности с четкими границами, а также полусферическими нефолликулярными розовато-красными папулами, папуловезикулами, реже папулопустулами размером 1—2 мм в диаметре, которые локализуются в периоральной, периорбитальной областях, в носогубных складках, а также могут распространяться

Расчет индекса PODSI

Балльная оценка высыпаний на коже (PODSI)			
Признаки	I степень (1 балл)	II степень (2 балла)	III степень (3 балла)
Эритема	Бледно-розовая, едва заметная	Умеренная, красноватая, пятнистая	Выраженная, темно-красная, диффузная, сливающаяся
Папулы	Единичные, мелкие, цвета неизменной кожи	Немногочисленные, умеренно выраженные, диссеминированные	Многочисленные, выраженные, эритематозные, склонные к слиянию
Шелушение	Слабое, едва заметное	Умеренное	Выраженное

на кожу подбородка и щек. Характерным признаком периорального дерматита является свободная от высыпаний бледная кожа в виде узкого ободка вокруг красной каймы губ [22].

При гранулематозной форме периорального дерматита наблюдаются красно-коричневые, реже цвета нормальной кожи папулы, которые могут локализоваться не только на типичных для заболевания участках, но и на коже шеи, туловища и конечностей [24].

Типичными жалобами пациентов с периоральным дерматитом являются ощущения жжения, болезненности, а также стянутости и напряжения кожи в области поражения. Зуд возможен, но не характерен [25].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика периорального дерматита основывается на анализе анамнеза и клинических проявлений. Для верификации гранулематозной формы заболевания проводят гистологическое исследование.

Гистологическая картина заболевания соответствует картине слабовыраженного неспецифического подострого воспаления с явлениями перифолликулярного или периваскулярного лимфогистиоцитарного инфильтрата. При гранулематозной форме периорального дерматита в гистологической картине обнаруживаются перифолликулярные гранулемы [22].

Дифференциальная диагностика

Периоральный дерматит следует дифференцировать с розацеа, атопическим дерматитом, акне, себорейным дерматитом, контактным дерматитом, саркоидозом.

В отличие от розацеа, характеризующейся постепенным развитием болезни, стадийностью процесса (папулы, пустулы, узлы, ринофима), периоральный дерматит развивается быстро и не имеет стадийности. Характерное проявление розацеа — это наличие телеангиэктазий в местах поражения, при периоральном дерматите телеангиэктазии не наблюдаются. У больных розацеа также могут наблюдаться конъюнктивит, иридоциклит, кератит и блефарит как проявления офтальморозацеа.

Поражение кожи периорбитальной области при периоральном дерматите следует дифференцировать с atopическим дерматитом. При atopическом дерматите имеются выраженный зуд, а также характерный анамнез заболевания (начало заболевания в раннем детском возрасте, характерная локализация высыпаний на коже лица, шеи, сгибательной поверхности конечностей). Наличие папул в периорбитальной области более характерно для периорального дерматита. Дифференциальную диагностику затрудняет развитие периорального дерматита у больных atopическим дерматитом на фоне использования наружных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды [26].

Себорейным дерматитом в отличие от периорального дерматита болеют чаще мужчины. Высыпания при себорейном дерматите локализуются в области волосистой части головы, границы роста волос, бровей, ресниц, области усов и бороды, носогубных складок, кожи наружных слуховых проходов и заушных областей, где наблюдается шелушение в виде блестящих жирных чешуек желтоватого цвета.

Для акне характерны развитие заболевания в более молодом возрасте, наличие комедонов, конических папул и отсутствие эритематозных пятен. Высыпания часто распространяются на кожу спины, груди и плеч.

Гранулематозную форму периорального дерматита следует дифференцировать с саркоидозом, характеризующимся образованием гранулем в дерме. Характер кожных проявлений может варьировать в широких пределах, чаще наблюдаются безболезненные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные, более бледные — в центре, которые локализуются симметрично на коже лица, туловища, конечностей. Заживление нередко сопровождается образованием рубцов. При гранулематозной форме периорального дерматита не характерна симметричность высыпаний, а цвет их может варьировать от нормального цвета кожи до красно-коричневого, заживление происходит без образования рубцов. Для верификации диагноза требуется проведение гистологического исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- достижение клинической ремиссии заболевания;
- улучшение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Выбор препарата и метода лечения периорального дерматита зависит от степени тяжести и стадии заболевания. На период лечения, независимо от выбранного метода терапии, прекращают использование очищающих и увлажняющих косметических средств, декоративной косметики, фторированных зубных паст, а также наружных и системных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды (при отмене системных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, необходимо учитывать показания, по которым препараты были назначены, пациенту следует рекомендовать консультацию врача, их назначившего, по вопросу возможной отмены препарата) [1, 11, 14, 27, 28].

Выделяют «нулевую», наружную и системную терапию периорального дерматита. При легкой степени тяжести периорального дерматита бывает достаточно «нулевой» терапии, которая заключается в отмене всех наружных, в том числе косметических средств, в особенности препаратов, содержащих глюкокортикостероиды. Улучшение наступает в среднем в течение 2 недель (B) [1, 11, 26, 29—31]. В случае ее неэффективности назначают лекарственную терапию.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Наружная терапия

Назначается при легкой и средней степени тяжести заболевания, используется в качестве монотерапии, а при тяжелом периоральном дерматите может назначаться в комбинации с системной терапией:

- метронидазол, 1% крем 2 раза в день наружно в течение 8 недель (B) [32], или
- азелаиновая кислота, 20% крем 2 раза в день наружно в течение 2—6 недель (D) [33, 34], или
- пимекролимус, 1% крем 2 раза в день наружно в течение 4 недель (A) [18, 23, 35].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению азелаиновой кислоты и пимекролимуса периоральный дерматит не включен в показания к применению препарата.

Системная терапия

Назначается при тяжелых формах заболевания, а также при неэффективности наружной терапии:

- тетрациклин 250—500 мг 2 раза в день перорально в течение 4—8 недель. Назначается пациентам старше 8 лет (A) [29, 32, 33, 36, 37].

При непереносимости тетрациклина беременным, детям в возрасте младше 8 лет и при гранулематозной форме периорального дерматита у детей:

- эритромицин 250 мг 2 раза в день перорально в течение от 1 до 3—4 месяцев (С) [38—40].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению тетрациклина и эритромицина периоральный дерматит не включен в показания к применению препарата.

Требования к результатам лечения

Регресс высыпаний.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При неэффективности антибактериальной терапии назначается изотретиоин 0,1—0,7 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 6—20 недель (D) [41—43].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению изотретиоина периоральный дерматит не включен в показания к применению препарата.

ПРОФИЛАКТИКА

- ограничение использования препаратов, содержащих глюкокортикостероиды;
- ограничение использования косметических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003.
2. Потеев Н. Н., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. и др. Акне и розацеа. М.; СПб.: БИНОМ, 2007.
3. Zeba H. H. Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol* 2003; 42: 515—517.
4. Dirschka T. Periorale Dermatitis. Ruhr- Universität. Bochum, 2004.
5. Lipozencic J., Ljubojevic S. Perioral dermatitis. *Clin Dermatol* 2011; 29 (2): 157—161.
6. Bradford L. G., Montes L. F. Perioral dermatitis and *Candida albicans*. *Arch Dermatol* 1972; 105 (6): 892—895.
7. Takiwaki H., Tsuda H., Arase S., Takeichi H. Differences between intrafollicular microorganism profiles in perioral and seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (5): 531—534.
8. Hafeez Z. H. Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol* 2003; 42: 514—517.
9. Hsu C. K., Hsu M. M., Lee J. Y. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (3): 453—462.

10. Berardi P., Benvenuti S., Genga A., Cecchini F. Demonstration of fusobacteria in eruptions of perioral dermatitis using the tape stripping toluidine blue (TSTB) method. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 495—499.
11. Олисова О.Ю., Громова С.А. Периорбитальный дерматит. *Рус мед журн* 2003; 11 (17): 972—975.
12. Clementson B., Smidt A. C. Periorificial dermatitis due to systemic corticosteroids in children: report of two cases. *Pediatr Dermatol* 2012; 29 (3): 331—332.
13. Abele D. C. 'Moisturizers' and perioral dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113 (1): 110.
14. Malik R., Quirk C. J. Topical applications and perioral dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000; 41 (1): 34—38.
15. Dirschka T., Szliska C., Jackowski J., Tronnier H. Impaired skin barrier and atopic diathesis in perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1 (3): 199—203.
16. Guarneri F., Marini H. An unusual case of perioral dermatitis: possible pathogenic role of neurogenic inflammation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21 (3): 410—412.
17. Wollenberg A., Oppel T. Scoring of skin lesions with the Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI). *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 254—255.
18. Oppel T., Pavicic T., Kamann S. et al. Pimecrolimus cream (1 %) efficacy in perioral dermatitis — results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1175—1180.
19. Fritsch P., Pichler E., Linser I. Periorale Dermatitis. *Hauterzt* 1989; 40: 475—479.
20. Карелин О. Ю., Громова С. А. Периоральный дерматит: лечение азелаиновой кислотой. *Клин дерматол венерол* 2006; 3 (86): 251—252.
21. Jansen T. Perioral dermatitis successfully treated with topical adapalene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (2): 175—177.
22. Lebmann P. Periorale Dermatitis. In: Plewig G., Kaudewitz P., Sander C. A. (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Bd 19. Berlin: Springer, 2005; 515—517.
23. Schwarz T., Kreiselmaier I., Bieber T. et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1 % pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 34—40.
24. Tarm K., Creel N. B., Krivda S. J., Turiansky G. W. Granulomatous periorificial dermatitis. *Cutis* 2004; 73 (6): 399—402.
25. Plewig G. Periorale Dermatitis. In: Braun-Falco O., Wolff H. H., Burgdorf W. H., Landthaler M. eds. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer, 2005: 907—909.

26. Weber K., Thurmayer R. Critical appraisal of reports on the treatment of perioral dermatitis. *Dermatology* 2005; 210: 300—307.
27. Mellette J. R., Aeling J. L., Nuss D. D. Letter: Fluoride tooth paste: a cause of perioral dermatitis. *Arch Dermatol* 1976; 112 (5): 730—731.
28. Ferlito T. A. Tartar-control toothpaste and perioral dermatitis. *J Clin Orthod* 1992; 26 (1): 43—44.
29. Weber K., Thurmayer R., Meisinger A. A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: A placebocontrolled trial. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 57—59.
30. Röckl H., Schubert E. Zur Therapie der sogenannten perioralen Dermatitis. *Hautarzt* 1971; 22: 527—531.
31. Schubert E., Beetz H. M., Röckl H. Über den Wert der Tetrazyklin-Therapie bei der perioralen Dermatitis. *Hautarzt* 1973; 24: 253.
32. Veien N. K., Munkvad J. M., Nielsen A. O. et al. Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 258—260.
33. Jansen T. Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br J Dermatol* 2004; 151: 933—934.
34. Jansen T., Grabbe S. Perioral dermatitis in childhood — Clinical features, etiopathogenesis and treatment with special reference to own experiences with the use of 20% azelaic acid cream. *Aktuelle Dermatologie* 2007; 33: 180—183.
35. Rodriguez-Martin M., Saez-Rodriguez M., Carnerero-Rodriguez A. et al. Treatment of perioral dermatitis with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 529—530.
36. Macdonald A., Feiweil M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972; 87: 315—319.
37. Adams S. J., Davison A. M., Cunliffe W. J., Giles G. R. Perioral dermatitis in renal transplant recipients maintained on corticosteroids and immunosuppressive therapy. *Br J Dermatol* 1982; 106: 589—592.
38. Choi Y. L., Lee K. J., Cho H. J. et al. Case of childhood granulomatous periorificial dermatitis in a Korean boy treated by oral erythromycin. *J Dermatol* 2006; 33: 806—808.
39. Vincenzi C., Parente G., Tosti A. Perioral granulomatous dermatitis: Two cases treated with clarithromycin. *J Dermatol Treat* 2000; 11 57—61.
40. Weston W. L., Morelli J. G. Identical twins with perioral dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 144.
41. Brunner M., Megahed M., Hölzle E., Ruzicka T. Granulomatous perioral dermatitis in childhood. Treatment with isotretinoin. *Akt Dermatol* 1995; 21: 60—62.
42. Nikkels A. F., Pierard G. E. Control of perimenstrual flares of perioral dermatitis by isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 97—99.
43. Smith K. W. Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin. *Cutis* 1990; 46: 413—415.

ПИОДЕРМИИ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пиодермии — группа дерматозов, в основе которых лежит гнойное воспаление кожи, ее придатков, а также подкожной жировой клетчатки.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10: A46, A48.3, L00, L01, L02, L08.0, L73.8, L74.8, L98.4, P39.4

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудителями заболевания чаще всего являются представители семейства *Micrococaceae*: стафилококки (грамположительные факультативно-анаэробные бактерии) и стрептококки (грамположительные аэробные и факультативно-анаэробные бактерии), наиболее часто — *Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, β -гемолитический стрептококк. Патогенные свойства микроорганизмов определяются их способностью в процессе жизнедеятельности вырабатывать токсины, ферменты и другие биологически активные вещества. Токсические поражения кожи, сопровождающиеся эксфолиацией, вызывают стафилококки II фагогруппы, лизирующие фагами 3А, 3В, 3С, 55, 71.

Этиологическими агентами пиодермий могут являться и другие микроорганизмы — вульгарный протей, пневмококки, синегнойная палочка и др., выступающие, как правило, в ассоциациях со стафилококками и стрептококками. В эпидемиологии стафилококковой инфекции большое значение придается стафилококконосительству.

К экзогенным факторам, способствующим развитию пиодермий и их рецидивов, относят нарушение целостности эпидермиса (микротравмы, мацерации кожи), загрязнение кожи, повышенное потоотделение, смещение рН кожи в щелочную сторону, действие высоких и низких температур.

К эндогенным факторам риска развития заболевания относятся различные эндокринопатии и прежде всего нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), недостаточное поступление белков в организм, наличие тяжелых соматических заболеваний, гиповитаминоз, хронические интоксикации, наличие очагов стафилококковой инфекции в различных органах и тканях.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от возбудителя и глубины поражения пиодермии подразделяют на следующие виды:

I. Стафилодермии

1. Поверхностные

- 1.1. остиофолликулит
- 1.2. фолликулит
- 1.3. сикоз
- 1.4. везикулопустулез
- 1.5. эпидемическая пузырчатка новорожденных
- 1.6. дерматит эксфолиативный (болезнь Риттера)
- 1.7. синдром стафилококковой обожженной кожи (SSSS)
- 1.8. синдром стафилококкового токсического шока (TSS)

2. Глубокие

- 2.1. фурункул
- 2.2. фурункулез
- 2.3. карбункул
- 2.4. абсцесс
- 2.5. псевдофурункулез
- 2.6. гидраденит

II. Стрептодермии

1. Поверхностные

- 1.1. импетиго стрептококковое
- 1.2. щелевое импетиго
- 1.3. паронихия
- 1.4. папуло-эрозивная стрептодермия
- 1.5. интертригинозная стрептодермия
- 1.6. рожа
- 1.7. синдром стрептококкового токсического шока (STSS)
- 1.8. стрептодермия острая диффузная

2. Глубокие

2.1. целлюлит

2.2. эктима вульгарная

III. Стрептостафилодермии

Поверхностное импетиго вульгарное

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Стафилодермии

Остиофолликулит (импетиго Бокхарта). Возбудителем является *S. aureus*, реже — *S. epidermidis*. Характеризуется появлением остроконечной желтовато-белой пустулы размером с булавочную головку, пронизанной волосом. Возникает в результате воспаления устья волосяного фолликула. Наиболее часто высыпания локализируются на лице в области бороды, усов, груди, на конечностях в местах волосяного покрова. На 3—4-е сутки пустула ссыхается с образованием желтоватой корки, после которой остается розовое пятно.

Фолликулит — гнойное воспаление всего волосяного фолликула. Возбудителем заболевания является *S. aureus*. Заболевание характеризуется возникновением ограниченного воспалительного инфильтрата в виде узелка ярко-красного цвета, болезненного при пальпации. На 2—3-й день формируется пустула, наполненная желтовато-зеленым содержимым, в центре которой виден волос или устье фолликула. Через 5—7 суток пустула ссыхается с образованием желтоватой корочки. После разрешения остифолликулитов и фолликулитов рубцов не образуется.

Сикоз вульгарный (сикоз стафилококковый, сикоз непаразитарный) — хроническое рецидивирующее воспаление фолликулов в зоне роста щетинистых волос (борода, усы, брови, лобок, подмышечные ямки). Возбудителем заболевания являются *S. aureus* или ассоциации разных штаммов стафилококков. Заболевание характеризуется появлением очагов с выраженной инфильтрацией кожи синюшно-бурого цвета, на которых имеются пустулы, эрозии, серозно-гнойные корки.

Везикулонпустулез (перипорит, остеопорит) — гнойное воспаление устьев мерокринных потовых желез. Возбудителем является *S. aureus*. Заболевание часто встречается у новорожденных. Появлению везикулонпустулеза предшествует потница. Вначале появляется красная потница в виде множественных красных точечных пятен, затем на их поверхности появляются пузырьки с молочно-белым содержимым. Высыпания локализируются на туловище, в складках кожи, на волосистой части головы.

Эпидемическая пузырьчатка новорожденных (пиококковый пемфигид, пиококковый пемфигус) — поверхностное гнойное поражение кожи, появляющееся на 3—5-й день, реже — на 8—15-й день после рождения. Характеризуется появлением диссеминированных «вялых» пузырей (фликтен) размером от горошины до лесного ореха с мутным содержимым на неинфильтрированной коже. На месте вскрывшихся пузырей наблюдаются влажные эро-

зии с остатками покрывки из отслоившегося эпидермиса, на поверхности которых корки не образуются. Период высыпания пузырей длится от нескольких дней до 2—3 недель. Высыпания локализуются на коже в области пупка, нижней части живота, аногенитальной области, области естественных складок, при обширном поражении — на коже груди, спины, конечностей, редко — на ладонях и подошвах. Заболевание протекает с повышением температуры тела. Эпидемическая пузырчатка высококонтагиозна для новорожденных детей. Заражение новорожденных происходит от матерей и медицинских работников, страдающих пиодермией.

Эксфолиативный дерматит Риттера (эпидермолиз новорожденных острый) является наиболее тяжелой формой стафилодермии новорожденных и рассматривается как тяжелый вариант эпидемической пузырчатки новорожденных. Вызывается стафилококком II фаговой группы, фаготипом 71 или 55/71. Заболевание развивается у недоношенных детей, тяжелее протекает у детей 2—4-го дня жизни, чем у детей на 2—3-й неделе после рождения. Выделяют три стадии болезни — эритематозную, эксфолиативную и регенеративную. Заболевание начинается с покраснения кожи, появления трещин, слущивания верхних слоев эпидермиса вокруг рта или около пупка. Затем появляется серозное пропитывание кожи и возникает эпидермолиз, напоминающий ожог II степени, симптом Никольского положительный. На различных участках кожного покрова появляются дряблые пузыри. Процесс в течение 6—12 часов распространяется от головы по всему кожному покрову. В течение 8—15 дней высыпания разрешаются с последующим шелушением. Рубцов не образуется. Общее состояние больных тяжелое, заболевание протекает с высокой температурой тела до 40—41 °С, возможно развитие токсико-септического состояния и сепсиса.

Синдром стафилококковой обожженной кожи (Staphylococcal scalded skin syndrome) — поражение кожи, аналогичное эксфолиативному дерматиту, наблюдающееся у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет. Заболевание связано со стафилококковой инфекцией, относящейся к фаговой группе II, которая обуславливает выработку токсина (эксфолиатин А или В). Он вызывает отслойку эпидермиса непосредственно под зернистым слоем. Клинически характеризуется появлением распространенных эритематозных пятнистых высыпаний, чаще всего после гнойного конъюнктивита, отита или инфекций верхних дыхательных путей. В паховых и подмышечных складках отмечаются очаги мацерации. Вокруг естественных отверстий скапливаются импетигиозные корки. Поражение кожи прогрессирует в течение 24—48 часов от скарлатиноподобной сыпи до спонтанных крупных пузырей. Отмечается положительный симптом Никольского. В течение 5—7 дней отмечается эпителизация эрозий с последующим отшелушиванием.

Синдром стафилококкового токсического шока (TSS) характеризуется внезапным повышением температуры тела, артериальной гипотонией, покраснением кожи и слизистых оболочек и полиорганной недостаточностью. Возбудителем является *S. aureus* (фагогруппа I, типы 16, 29, 35, 36, 52), про-

дуцирующий токсин TSST-1. Факторами риска являются использование тампонов во время менструации, инфекции хирургических ран, ожоги, язвы, травмы кожи, послеродовые инфекции. Заболевание характеризуется появлением мелкоочечной пятнистой сыпи по всему кожному покрову, более выраженной вокруг очагов инфекции, редко наблюдается петехии, пузыри. Отмечается плотный отек, более выраженный на лице, кистях, стопах, в последующем (через 10—20 дней от начала заболевания) — шелушение и слущивание эпидермиса на ладонях и подошвах. Язык малинового цвета, отмечается нарушение общего состояния в виде мышечной слабости, боли в мышцах, головной боли, судорог, диареи, рвоты, одышки. Возможен летальный исход (у 5% больных).

Фурункул — гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула и окружающей подкожно-жировой клетчатки. Характеризуется образованием конусовидной пустулы с формированием некротического стержня и зоной воспаления, отека, болезненности при пальпации кожи вокруг очага. На месте отделившегося некротического стержня формируется язва.

Фурункулез характеризуется появлением множественных фурункулов на ограниченных участках, может иметь диссеминированный характер. Возможны рецидивы заболевания на протяжении от нескольких недель до нескольких лет.

Карбункул — конгломерат фурункулов, объединенных общим инфильтратом. Представляет собой плотный узел темно-красного или багрового цвета диаметром 5—10 см, нечетко отграниченный от окружающей ткани, на поверхности которого имеется несколько пустул. После вскрытия этих пустул формируется глубокий некроз подлежащих тканей с образованием глубокой обширной язвы.

Абсцесс кожи — отграниченное гнойное воспаление, сопровождающееся некрозом. Возбудителем заболевания является *S. aureus*. Локализуется в дерме и подкожной клетчатке, может поражаться мышечная ткань. Характеризуется появлением болезненного узла с последующим образованием в центре элемента полости, заполненной гноем. Для сформировавшегося абсцесса характерна флюктуация.

Псевдофурункулез (множественные абсцессы новорожденных) встречается у детей первых месяцев жизни, нередко на фоне дистрофии, при сопутствующих тяжелых заболеваниях (пневмония, анемия). Возбудителем заболевания является *S. aureus* или его ассоциация с другими возбудителями. Характеризуется возникновением подкожных узлов величиной от горошины до лесного ореха багрово-красного цвета с синюшным оттенком. Высыпания локализуются в области затылка, спины, ягодиц, задней поверхности бедер. В центре узлов наблюдается флюктуация, при вскрытии узлов выделяется желто-зеленый сливкообразный гной. Некротического стержня не образуется. После разрешения процесса остаются рубчики, так как поражается вся эккринная потовая железа.

Гидраденит — гнойное воспаление апокриновых желез. Локализуется гидраденит чаще в подмышечной области, вокруг сосков, пупка, половых органов и заднего прохода. В толще кожи образуются небольшие инфильтра-

ты размером с горошину, которые постепенно увеличиваются, спаиваются между собой и с окружающими тканями, образуя сплошной болезненный воспалительный инфильтрат синюшно-багрового цвета. Через 4—5 суток появляется флюктуация, узлы вскрываются с образованием фистул и появлением гнойного отделяемого. Для заболевания характерно торпидное хроническое рецидивирующее течение.

Стрептодермии

Стрептодермии характеризуются чаще поверхностным поражением гладкой кожи и складок со склонностью к периферическому росту очагов поражения. Придатки кожи не поражаются.

Импетиго стрептококковое наблюдается у детей разных возрастных групп. Является высококонтагиозным заболеванием. Характеризуется образованием фликтен с серозным или серозно-гнойным содержимым. В результате вскрытия пузырей образуются эрозии. Гнойное содержимое ссыхается с образованием желтоватых корок, отпадающих через 3—4 суток. Рубцов и атрофии не образуется. Преимущественная локализация заболевания — кожа лица (область вокруг носа, рта).

Буллезное импетиго характеризуется пузырьными высыпаниями, наполненными серозно-гнойным содержимым и окруженными розовым венчиком. После вскрытия пузырей образуются эрозии, покрытые тонкими листовидными корочками. Преимущественная локализация заболевания — нижние конечности, тыл кистей.

Щелевое импетиго (заеда) характеризуется наличием фликтен, быстро вскрывающихся с образованием неглубоких щелевидных линейных трещин и эрозий и мацерированным эпидермисом по периферии. Локализуется в углах рта, области наружных углов глазных щелей, основании крыльев носа.

Паронихия (поверхностный панариций) представляет собой фликтену на воспаленном основании, локализирующуюся вокруг ногтевой пластинки.

Папуло-эрозивная стрептодермия наблюдается у детей грудного возраста. Локализуется на коже ягодиц, задней и внутренней поверхности бедер, в области промежности, мошонки. Характеризуется наличием плотных папул синюшно-красного цвета, окруженных островоспалительным венчиком. На поверхности папул образуются фликтены, которые быстро вскрываются с образованием эрозий и корочек.

Интертригинозная стрептодермия локализуется на соприкасающихся поверхностях крупных складок: паховых, подмышечных, шейной, ягодичной областей, за ушными раковинами. Характеризуется наличием фликтен, быстро вскрывающихся с образованием мокнущих эрозий с резкими фестончатыми границами и пиококковыми отсевами по периферии. Данная форма стрептодермии часто встречается у детей с избыточной массой тела, сахарным диабетом, повышенной потливостью.

Рожа представляет собой острое воспаление кожи. Возбудителями заболевания являются стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*), а также *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, пневмококки. Чаще болеют дети в возрасте до 3 лет и пожилые люди. Преимущественная локализация заболевания у взрослых лиц — голени, верхние конечности, туловище (в месте операционных ран), лицо (осложнения ринита и конъюнктивита), у детей — щеки, периорбитальная область, голова, шея, конечности. Воспаление представлено эритемой с приподнятыми краями, четкими границами, неправильных очертаний, различных размеров. Очаг воспаления отечный, блестящий, горячий на ощупь, болезненный при пальпации. Иногда на поверхности очага образуются пузыри, подкожные абсцессы, некроз.

Синдром стрептококкового токсического шока (STSS) характеризуется острым развитием шока и мультисистемной органной недостаточностью. Возбудителем заболевания является *Streptococcus pyogenes* группы А 3, 12 и 28 типов штамма М1, которые продуцируют стрептококковые экзотоксины А и В (SPE-А, SPE-В). Заболевание может развиваться у здоровых людей, чаще в месте травм кожи, которые являются входными воротами для инфекции. Факторами риска развития заболевания являются сахарный диабет, заболевания периферических сосудов. У пациента быстро развивается гипотензивный шок с почечной недостаточностью. Инфекция мягких тканей развивается у 80% больных и в большинстве случаев (у 70% больных) протекает по типу тяжелых подкожных инфекций (некротический фасциит, миозит). Везикулы и пузыри на поверхности воспалительного очага появляются позднее, у 5—7% больных, и являются неблагоприятным прогностическим признаком. У пациентов без инфекции мягких тканей наблюдаются очаги фокальной инфекции: остеомиелит, миозит, пневмония, перитонит, миокардит. Ранними признаками STSS могут быть гиперемия конъюнктивы и слизистой оболочки ротоглотки, малиновый язык. Другие кожные признаки включают петехиальные, пятнисто-папулезные и диффузные скарлатиноподобные высыпания. Высыпания могут появляться как в начале болезни, так и через 1—2 недели после окончания болезни (у 20—30% пациентов), одновременно с десквамацией. Летальность достигает 30%.

Стрептодермия острая диффузная — острое диффузное поражение кожи. Чаще встречается у взрослых лиц. Характеризуется наличием фликтен, склонных к периферическому росту и слиянию с образованием больших поверхностных эрозий, окаймленных венчиком отслоившегося рогового слоя эпидермиса с фестончатыми очертаниями. Отмечаются выраженный отек, гиперемия, обильное мокнутие, серозные корки. Процесс локализуется в основном на нижних конечностях, а также вокруг инфицированных ран, свищей, ожогов.

Целлюлит — острое инфекционное воспаление дермы и подкожно-жировой клетчатки. Возбудителями являются *Streptococcus pyogenes* группы А, а также *Staphylococcus aureus*. Наиболее подвержены инфекции больные са-

харным диабетом, циррозом печени, почечной недостаточностью, онкологической патологией. Целлюлит развивается на местах повреждения кожи, вблизи хирургических ран, а также на видимо здоровой коже. Воспалительный очаг ярко-красного цвета, с нечеткими контурами, отечный, инфильтрированный, горячий и болезненный при пальпации. В пределах очага воспаления могут наблюдаться везикулы, пузыри, геморрагии, абсцесс. Целлюлит может проявляться на любом участке кожного покрова, но чаще локализуется на коже нижних конечностей и лица. Отмечаются недомогание, повышение температуры тела. Осложнениями целлюлита могут быть абсцессы, остеомиелит, септический артрит, тромбофлебит, бактериемия, некротизирующий фасциит, а также лимфангит и гломерулонефрит. Рецидивирующая инфекция нижних конечностей может осложниться развитием фиброза дермы, лимфоотекем и утолщением эпидермиса.

Эктима (стрептодермия язвенная) — глубокое поражение тканей с изъязвлением на ограниченном участке. Возбудителем является *Streptococcus pyogenes*. Развитие заболевания начинается с появления фликтены с гнойным содержимым, которое в течение нескольких дней ссыхается в корку. Под коркой выявляется глубокая язва с отечными воспаленными мягкими краями и дном. Дно покрыто некротическим гнойно-слизистым налетом. В течение 2—4 недель язва рубцуется. Процесс локализуется чаще всего на коже нижних конечностей. Факторами риска служат хронические заболевания, зудящие дерматозы.

Стрептостафилодермии

Импетиго стрептостафилококковое проявляется фликтенами, располагающимися на эритематозном фоне. Содержимое фликтен ссыхается с образованием рыхлых корок медово-желтого цвета. Отмечается рост элементов по периферии. Высыпания обычно диссеминированные, захватывают обширные участки кожного покрова. Длительность существования одного элемента импетиго в среднем составляет 7 дней. Заболевание высококонтагиозно. Стрептостафилококковое импетиго нередко осложняет зудящие кожные заболевания (экзема, чесотка, атопический дерматит и др.).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика пиодермии проводится на основании клинических проявлений заболевания.

Лабораторные исследования:

- бактериологическое исследование гнойного отделяемого с определением чувствительности к антибактериальным препаратам;
- исследование уровня глюкозы в крови;
- клинический анализ крови.

По показаниям назначаются консультации других специалистов: терапевта, эндокринолога.

Дифференциальная диагностика

Пиодермии	Дифференциальная диагностика
<p>Заболевания, связанные с действием токсином продуцируемых штаммов стафилококка и стрептококка (эпидемическая пузырчатка новорожденных, дерматит эксфолиативный, синдромы стафилококковой обожженной кожи, стафилококкового токсического шока и стрептококкового токсического шока)</p>	<p>Сифилитическая пузырчатка — раннее проявление сифилиса у новорожденного. Характеризуется полиморфной сыпью, пузыри локализуются преимущественно в области ладоней и подошв, наряду с пустулами имеются папулы, папулезные инфильтраты. Сифилитические пустулы полусферические, имеют «напряженную» толстую покрывку, густое гнойное содержимое, в размерах почти не увеличиваются. В содержимом пустул и других сифилидах обнаруживают бледную трепонему. Отмечается наличие других симптомов врожденного сифилиса. Серологические реакции на сифилис у ребенка и матери — положительные</p>
	<p>Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) — характеризуется появлением пузырей с серозным, серозно-геморрагическим содержимым на местах, подверженных травмам, — колени, локти, ягодицы, голени, кисти (простой БЭ) или появляющихся спонтанно (дистрофический БЭ). Пузыри появляются на невоспаленном фоне, на месте вскрывшихся пузырей образуются эрозии с серозно-геморрагическими корочками. Эрозии эпителизируются быстро без образования рубцов (простой БЭ) или характеризуются медленным заживлением с образованием гипер- или атрофических рубцов (дистрофический рецессивный БЭ)</p>
	<p>Многоформная эритема — острое рецидивирующее заболевание слизистых оболочек и кожи. Вызывается инфекционными агентами, лекарственными препаратами, вакцинами, наблюдается при болезнях соединительной ткани и др. Высыпания локализуются симметрично и представлены отечными синюшно-красными пятнами с папулой или пузырьком в центре</p>
	<p>Синдром Стивенса — Джонсона является тяжелой формой многоформной эритемы. Начинается остро с высокой лихорадки, артрита, артралгий, миалгий. В процесс вовлекаются кожные покровы, слизистые оболочки, внутренние органы. Высыпания на коже имеют ограниченный характер и представлены пятнисто-папулезными элементами, пузырьками, пустулами, геморрагиями. На слизистой оболочке полости рта появляются пузыри, эрозии. Поражение глаз характеризуется тяжелым катаральным и гнойным конъюнктивитом с развитием пузырьков и эрозий. Течение заболевания продолжается около 6 недель. При отсутствии лечения летальный исход наступает в 5—10% случаев</p>

Пиодермии	Дифференциальная диагностика
	<p>Токсический эпидермальный некролиз Лайелла обусловлен главным образом лекарственными препаратами. Первые признаки заболевания появляются через несколько часов или через 2—3 дня после приема лекарственного средства. Общее состояние больного крайне тяжелое. Кожные высыпания аналогичны таковым при многоформной эритеме. На воспаленном фоне и на видимо здоровой коже появляются признаки отслойки эпидермиса (симптом «смоченного белья»), в дальнейшем появляются пузыри с дряблой покрывкой, эпидермис отторгается с образованием обширных болезненных эрозий (чаще в виде перчаток и носков), кожа приобретает вид ошпаренной кипятком. Симптом Никольского резко положительный. Периоральная десквамация эпидермиса отсутствует. Летальный исход отмечается в 20—30% случаев</p>
	<p>Болезнь Kawasaki — острый слизисто-кожный синдром с поражением лимфатических узлов и коронарных артерий. Болеют чаще всего новорожденные и дети в возрасте до 5 лет. Заболевание характеризуется наличием лихорадки, продолжительной 5 дней и более, гиперемией конъюнктивы, эритемой, сухостью, трещинами, корками на губах, покраснением слизистой оболочки полости рта и глотки, острым воспалением шейных лимфоузлов. Полиморфная сыпь — кореподобная, по типу многоформной эритемы, пятнисто-папулезная, уртикарная — наблюдается у 85—90% больных, локализуется на туловище и конечностях. Спустя 2—5 дней после начала заболевания появляются эритема и отечность на ладонях и подошвах с последующей десквамацией эпидермиса концевых фаланг. Характерны сосудистые аневризмы, тромбоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка, СОЭ</p>
	<p>Скарлатина — инфекционное заболевание, вызванное <i>Streptococcus pyogenes</i>. Чаще всего встречается у детей в возрасте от 4 до 8 лет. Сыпь возникает на 1—4-е сутки после начала лихорадки и симптомов фарингита. На коже лица, затем на шее и туловище появляются красные пятнистые высыпания, носогубный треугольник бледный, ладони и стопы не поражаются. В кожных складках — петехии. Через неделю от начала заболевания появляется мелкопластинчатое шелушение кожных покровов</p>

Пиодермии	Дифференциальная диагностика
Импетиго	<p>Простой герпес характеризуется сгруппированными пузырьками с прозрачным, затем мутным содержимым на отечном эритематозном фоне. На месте вскрывшихся пузырьков образуются эрозии с полициклическими краями, сопровождающиеся зудом и жжением. Преимущественная локализация — губы, генитальная область. Молекулярно-биологическими методами выявляют вирус герпеса</p>
	<p>Дисгидроз — высыпания на ладонях и стопах в виде пузырьков с плотной покрывкой, напоминающих саговые зерна, существуют длительно</p>
Панариций	<p>Шанкр-панариций — проявление первичного сифилиса, чаще в результате профессионального заражения у акушеров-гинекологов, хирургов. Палец имеет булавовидную форму, синюшно-красную окраску. В основании язвы пальпируется плотный инфильтрат. Положительные специфические серологические реакции на сифилис</p>
	<p>Кандидоз ногтевых валиков чаще наблюдается у женщин и детей. Отмечается гиперемия ногтевых валиков и подушкообразное набухание, гной из-под ногтевого валика не выделяется, ногтевая пластинка буровато-коричневого цвета с поперечной полосатой исчерченностью. В отделяемом из-под ногтевых валиков обнаруживают дрожжеподобные грибы</p>
Экзима	<p>Эритема индуративная Базена — одна из форм туберкулеза кожи. Характеризуется образованием плотного, спаянного с кожей малоблезненного узла синюшно-красного цвета. Впоследствии узел регрессирует с образованием рубцовой атрофии. Иногда узлы изъязвляются в центральной части (форма Гетчинсона) и заживают с образованием рубца. Диагноз ставят по данным анамнеза, результатам туберкулиновых проб, гистологического исследования (гранулемы из эпителиоидных клеток, окруженных лимфоцитами, наличие гигантских клеток Лангханса и казеозного некроза в центре бугорка)</p>
	<p>Сифилитическая гумма — глубокий узловатый сифилид величиной с грецкий орех, плотноэластической консистенции, с резкими границами, багрово-красного цвета, ограниченно подвижный. Впоследствии отмечаются размягчение и распад гуммы с образованием глубокой язвы с характерными валикообразными толстыми плотноэластическими синюшно-красными краями. Язва заживает с образованием депигментированного рубца. Течение гуммозной язвы длительное. Положительные специфические серологические реакции на сифилис</p>

Пиодермии	Дифференциальная диагностика
Хронические пиодермии	Туберкулез кожи колликувативный характеризуется наличием плотных безболезненных узелков, которые увеличиваются в размерах и превращаются в узел синюшного цвета, плотно спаянный с подлежащими тканями. В дальнейшем узел вскрывается с выделением гнойного содержимого. На месте узла образуется язва с мягкими краями, желтоватым налетом и грануляциями на дне. После ее заживления остаются рваные рубцы неправильной формы, покрытые сосочковидными выростами кожи. Преимущественная локализация — область шеи, реже конечности. Туберкулиновые реакции положительные
	Туберкулез кожи бородавчатый характеризуется безболезненными узелками красного цвета с синюшным оттенком, которые сливаются в инфильтративные элементы, на их поверхности появляются бородавчатые разрастания, покрытые роговыми массами, периферическая зона свободна от разрастаний и имеет вид красноватого ободка. Высыпания чаще располагаются на пальцах рук, тыльной и ладонной поверхностях кистей, подошвах. Туберкулиновые реакции положительные
	Паракокцидиоидоз — глубокий, часто системный хронический микоз, характеризующийся поражением слизистых оболочек и внутренних органов с образованием гранулем и язв. Возбудитель — диморфный гриб <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . Отмечается поражение слизистых оболочек рта, носа, носоглотки, анальной области. Клинически воспаление представлено гранулематозно-язвенными очагами, легко изъязвляющимися подкожными инфильтратами. Характерны островоспалительные лимфангиты и лимфадениты в области носа, рта, шеи с последующим образованием свищей. Диагноз устанавливают на основании клинических данных, обнаружения возбудителя в патологическом материале
	Споротрихоз — глубокий микоз подострого и хронического течения с поражением кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек, лимфатической системы, редко — костей и висцеральных органов. Возбудитель — <i>Sporotrichum schenckii</i> , аэроб, относится к гифомицетам. На месте внедрения гриба, чаще на коже верхних и нижних конечностей, возникают плотные красно-коричневые бугорки, которые спаиваются с окружающими тканями, изъязвляются и формируют споротрихозные шанкры — поверхностные язвы с неровным или папилломатозным дном и подрывными краями. Бугорки и гуммозные узлы также располагаются по ходу лимфатических сосудов

Пиодермии	Дифференциальная диагностика
	<p>Актиномикоз характеризуется появлением на шее, щеках или под нижней челюстью глубоких узлов деревянистой плотности и образованием длительно незаживающих свищей. В гнойно-кровянистом отделяемом обнаруживают друзы актиномицет</p>
	<p>Пузырчатка вегетирующая — разновидность вульгарной пузырьчатки, отличается преобладанием вегетирующих элементов и доброкачественным течением. Пузыри локализуются на слизистой оболочке полости рта, в области кожных складок и вокруг естественных отверстий. При вскрытии пузырей на поверхности эрозий формируются сочные вегетации розово-красного цвета, мягкой консистенции, покрытые серым налетом с гнойным отделяемым, зловонным запахом. В дальнейшем вегетирующие эрозии сливаются в обширные очаги, поверхность становится сухой, гиперкератотической, покрытой трещинами. Субъективно отмечаются болезненность и зуд кожи. Симптом Никольского положительный вблизи очагов</p>

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- разрешение элементов;
- эпителизация эрозий;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания при хронических формах пиодермий.

Общие замечания по терапии

При поверхностных формах пиодермий рекомендуется применение топических антисептиков, анилиновых красителей, антибактериальных препаратов наружного действия.

Антибактериальные средства системного действия назначают при распространенных, глубоких, хронических, рецидивирующих пиодермиях, при отсутствии эффекта от наружной терапии, наличии общих явлений (лихорадка, недомогание) и регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит), локализации глубоких пиодермий на лице.

Глюкокортикостероидные средства для системного применения назначают при высокой активности патологического процесса, при хронической язвенно-вегетирующей и гангренозной пиодермиях.

Системные ретиноиды назначают в случае келоидных акне, абсцедирующего фолликулита и перифолликулита головы.

Иммунобиологические средства назначают в случаях рецидивирующих, упорно протекающих форм пиодермий.

Режим больного пиодермией предполагает рациональный уход за кожей как в очаге поражения, так и вне его. При диссеминированном процессе не рекомендуются частые водные процедуры и удаление волос путем их сбривания. Волосы в области расположения пиодермических элементов рекомендуется состригать.

При длительно текущих инфекционно-воспалительных процессах, а также при множественных высыпаниях определенное внимание должно быть уделено диете: питание должно быть полноценным, богатым витаминами, резко ограничивают количество соли и углеводов, полностью исключается алкоголь.

Показания к госпитализации

- заболевания, связанные с действием токсинов-продуцируемых штаммов стафилококка и стрептококка;
- распространенные высыпания, сопровождающиеся нарушением общего состояния.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Наружная терапия

1. *Антисептические препараты для наружного применения (D)* [1—3]:

- раствор бриллиантового зеленого, спиртовой 1% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней,
или
- фукорцин, спиртовой раствор наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней,
или
- метиленовый синий, водный раствор 1% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней,
или
- калия перманганат, водный раствор 0,01—0,1% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней,
или
- раствор перекиси водорода 1—3% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней,
или
- хлоргексидин, спиртовой раствор 0,5%, водный раствор 0,05—1% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней,
или
- повидон-йод, раствор 10% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней.

2. Антибактериальные препараты для наружного применения:

- неомицина сульфат (5000 МЕ/5 мг) + бацитрацин цинк (250 МЕ) (А) наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней [5], или
- гентамицина сульфат, мазь или крем 0,1% (D) наружно на область высыпаний 3—4 раза в сутки в течение 7—14 дней [5], или
- фузидовая кислота, крем или мазь 2% (А) наружно на область высыпаний 3—4 раза в сутки в течение 7—14 дней [4, 5, 7, 14], или
- мупироцин, мазь 2% (А) наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней [4, 5, 7, 8, 14], или
- эритромицин, мазь (10 000 ЕД/г) (D) наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней [5], или
- линкомицина гидрохлорид, мазь 2% (D) наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней [1], или
- сульфатиазол серебра, 1% крем (С) наружно на область высыпаний 1—2 раза в сутки в течение 7—10 дней в течение 7—14 дней [1].

3. Глюкокортикостероидные топические средства, комбинированные с антибактериальными препаратами:

Назначают в случае острого воспалительного процесса, сопровождающегося эритемой, отечностью, зудом, и чаще при наличии зудящих дерматозов, осложненных вторичной пиодермией:

- тетрациклина гидрохлорид + триамцинолона ацетонид, аэрозоль (В) наружно на область высыпаний 2—4 раза в сутки в течение 5—10 дней [5], или
- гидрокортизона ацетат + окситетрациклина гидрохлорид, мазь, аэрозоль (В) наружно на область высыпаний 1—3 раза в сутки в течение 5—10 дней [5], или
- фузидовая кислота + бетаметазон, крем (В) наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 7—14 дней [5], или
- фузидовая кислота + гидрокортизон, крем (В) наружно на область высыпаний 3 раза в сутки в течение 7—14 дней [5], или
- бетаметазона валерат + гентамицина сульфат, крем, мазь (В) наружно на область высыпаний 1—2 раза в сутки в течение 7—14 дней [5];
- бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат, крем, мазь (В) наружно на область высыпаний 2 раза в сутки в течение 7—14 дней [5].

Системная терапия

1. Антибактериальные препараты группы пенициллина:

- бензилпенициллина натриевая соль (А): детям — 25 000—50 000 ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно, взрослым — 2 000 000—12 000 000 ЕД в сутки внутримышечно. Препарат вводят каждые 4—6 часов в течение 7—10 дней [6, 8],
или
- амоксициллина тригидрат (А): детям в возрасте до 2 лет — 20 мг на кг массы тела в сутки перорально, детям в возрасте от 2 до 5 лет — 125 мг 3 раза в сутки перорально, детям в возрасте от 5 до 10 лет — 250 мг 3 раза в сутки перорально, детям в возрасте старше 10 лет и взрослым — 500 мг 3 раза в сутки перорально. Курс лечения 7—10 дней [5, 7, 8],
или
- амоксициллин (А): детям в возрасте до 3 лет — 30 мг на кг массы тела в сутки в 2—3 приема перорально, детям в возрасте от 3 до 10 лет — 375 мг 2 раза в сутки перорально, детям в возрасте старше 10 лет и взрослым — 500—750 мг 2 раза в сутки перорально. Курс лечения 7—10 дней [5, 7],
или
- амоксициллин тригидрат + клавулановая кислота (А): детям в возрасте от 3 месяцев до 1 года — 2,5 мл суспензии 3 раза в сутки перорально, детям в возрасте от 1 года до 7 лет — 5 мл суспензии 3 раза в сутки перорально, детям в возрасте от 7 до 14 лет — 10 мл суспензии или 5 мл суспензии форте 3 раза в сутки перорально, детям в возрасте старше 14 лет и взрослым — по 1 таблетке (250 + 125 мг) 3 раза в сутки или по 1 таблетке (500 + 125 мг) 2 раза в сутки перорально. Курс лечения 7—10 дней [5, 7].

2. Антибактериальные препараты группы цефалоспоринов:

- цефалексин (А): детям с массой тела менее 40 кг — 25—50 мг на кг массы тела в сутки перорально, взрослым и детям в возрасте старше 10 лет — 250—500 мг перорально 4 раза в сутки. Курс лечения 7—14 дней [5, 6, 8],
или
- цефазолин (А): детям — 20—40 мг на кг массы тела в сутки внутримышечно или внутривенно, взрослым — 1 г в сутки внутримышечно или внутривенно. Частота введения 2—4 раза в сутки. Курс лечения 7—10 дней [5, 6, 8],
или
- цефаклор (А): детям в возрасте до 6 лет — 30 мг на кг массы тела в сутки перорально в 3 приема, детям в возрасте от 6 до 10 лет — 250 мг перорально 3 раза в сутки, детям в возрасте старше 10 лет и взрослым — 500 мг перорально 3 раза в сутки. Курс лечения 7—10 дней [5, 6, 8],
или
- цефуроксим (А): детям — 125—250 мг 2 раза в сутки перорально, взрослым — 250—500 мг перорально 2 раза в сутки. При парентеральном введении: детям в возрасте до 3 месяцев — 30 мг на кг массы тела (суточная доза) 2—3 раза в сутки, детям в возрасте старше 3 месяцев — 60 мг на кг массы тела (суточная доза) 3—4 раза в сутки, взрослым — 750 мг—1,5 г 3 раза в сутки. Курс лечения 7—10 дней [5, 6, 8],

или

- цефотаксим (В): детям с массой тела менее 50 кг — 50—100 мг на кг массы тела в сутки внутривенно или внутримышечно с интервалом введения 6—8 часов, детям с массой тела более 50 кг и взрослым — 2,0—6,0 г в сутки внутривенно или внутримышечно с интервалом введения 8—12 часов. Курс лечения 5—10 дней [5, 6, 8],

или

- цефтриаксон (В): детям в возрасте до 12 лет — 50—75 мг на кг массы тела 1 раз в сутки внутримышечно, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 1,0—2,0 г 1 раз в сутки внутримышечно. Курс лечения 7—10 дней [6, 8].

3. *Антибактериальные препараты группы макролидов:*

- эритромицин (А): детям в возрасте до 3 месяцев — 20—40 мг на кг массы тела в сутки, детям в возрасте от 3 месяцев до 18 лет — 30—50 мг на кг массы тела в сутки, взрослым — 1,0—4,0 г перорально в сутки в 4 приема. Курс лечения — 5—14 дней [5, 8],

или

- азитромицин (А): детям — 10 мг на кг массы тела 1 раз в сутки перорально в течение 3 дней, взрослым — 500 мг перорально 1 раз в сутки течение 3 дней [5],

или

- кларитромицин (А): детям — 7,5 мг на кг массы тела в сутки перорально, взрослым — 500—1000 мг в сутки перорально. Кратность приема 2 раза в сутки. Курс лечения — 7—10 дней [5].

4. *Антибактериальные препараты группы тетрациклина:*

- доксициклин (А): детям в возрасте старше 12 лет и/или с массой тела менее 50 кг — 4 мг на кг массы тела 1 раз в сутки в 1-й день, 2 мг на кг массы тела 1 раз в сутки в последующие дни; детям в возрасте старше 12 лет и/или с массой тела более 50 кг и взрослым — 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—14 дней [7, 10].

5. *Антибактериальные препараты группы фторхинолонов:*

- ципрофлоксацин (В) 250—500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5—15 дней [17],

или

- левофлоксацин (А): 250—500 мг перорально 1—2 раза в сутки в течение 7—14 дней [17],

или

- офлоксацин (В): 200—400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7—10 дней [17].

6. *Антибактериальные препараты группы линкозамидов:*

- клиндамицин (А): детям — 3—6 мг на кг массы тела перорально 4 раза в сутки, взрослым 150—450 мг перорально 4 раза в сутки; при парентеральном введении детям 15—40 мг на кг массы тела в сутки, взрослым — 600 мг—2,7 г в сутки, кратность введения 3—4 раза в сутки. Курс лечения — 10 дней [5, 7, 9, 10].

7. Антибактериальные сульфаниламидные препараты:

- сульфаметоксазол + триметоприм (А): детям в возрасте от 3 до 5 лет — 240 мг перорально 2 раза в сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет — 480 мг перорально 2 раза в сутки; взрослым и детям в возрасте старше 12 лет — 960 мг перорально 2 раза в сутки. Курс лечения от 5 до 14 дней [7, 10].

8. Глюкокортикостероидные препараты для системного применения (при язвенной, язвенно-вегетирующей пиодермии) (С) [1]:

- преднизолон 25—30 мг в сутки внутримышечно в течение 5—7 дней с постепенным снижением дозы вплоть до отмены, или
- дексаметазона фосфат 4 мг (1 мл) 4—6 мг в сутки внутримышечно в течение 5—7 дней с постепенным снижением дозы вплоть до отмены, или
- бетаметазона динатрия фосфат + бетаметазона дипропионат 1—2 мл внутримышечно однократно, при необходимости повторить введение через 10 дней.

9. Системные ретиноиды:

- изотретиноин (D) 0,5—1,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 3—4 месяцев [1].

10. Иммунобиологические средства:

- анатоксин стафилококковый очищенный жидкий в 1 мл 12 ± 2 ЕС стафилококкового анатоксина (D): в нарастающих дозах: 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,2 и 1,5 мл подкожно с интервалом 2 суток; на курс лечения — 7 инъекций. Препарат не применяют одновременно с лечением сывороточными антистафилококковыми препаратами (иммуноглобулином и плазмой) [1], или
- вакцина стафилококковая лечебная жидкая (антифагин стафилококковый), 1 мл (D): детям в возрасте от 6 месяцев до 7 лет — 0,1 мл подкожно ежедневно; детям в возрасте старше 7 лет начальная доза — 0,2 мл подкожно, затем ежедневно увеличивать дозу на 0,1 мл в течение 8 дней. Повторный курс лечения через 10—15 суток в случае обширных поражений кожи с рецидивами [1], или
- иммуноглобулин антистафилококковый человека жидкий, 100 МЕ (D): при легких формах пиодермий 100 МЕ в сутки внутримышечно, при генерализованной инфекции 5 МЕ на кг массы тела в сутки внутримышечно, курс лечения — 3—5 инъекций ежедневно или через день [1].

При лечении заболеваний стафилококковой этиологии, сопровождающихся бактериемией и сепсисом, применяют:

- иммуноглобулин антистафилококковый человека для внутривенного введения, 10, 25 и 50 мл во флаконах, в 1 мл не менее 20 МЕ (С): детям — 5—7 МЕ на кг массы тела, не более 25 МЕ (однократная доза) внутривенно

капельно со скоростью 8—10 капель в 1 мин. На курс 10 инфузий, которые проводят через 24—72 часа. Взрослым — 5—7 МЕ на кг массы тела (однократная доза) внутривенно капельно со скоростью не более 40 капель в 1 мин. На курс 10 инфузий, которые проводят через 24—72 часа. Препарат совместим с другими лекарственными средствами [1]

или

- иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения, 10, 25 и 50 мл во флаконах (С). Детям: 3—4 мл на кг массы тела, не более 25 МЕ (однократная доза) внутривенно капельно со скоростью 8—10 капель в 1 мин в течение 3—5 дней. Взрослым: 25—50 мл внутривенно капельно со скоростью не более 40 капель в 1 мин через 1—3 суток, курс лечения — 3—10 инфузий. Препарат совместим с другими лекарственными средствами [1].

Немедикаментозная терапия

УВЧ-терапия — применяется при глубоких формах пиодермии (D). Курс лечения 5—10 процедур [1].

Требования к результатам лечения

- разрешение патологических кожных элементов;
- эпителизация, рубцевание язв;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания при хронических формах пиодермий.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика пиодермий состоит в своевременной антисептической обработке микротравм, трещин, раневых поверхностей. Следует проводить лечение выявленных общих заболеваний, на фоне которых могут развиваться гнойничковые поражения кожи (сахарный диабет, болезни пищеварительного тракта, дыхательной системы и др.).

Вторичная профилактика пиодермий включает периодические медицинские осмотры, при необходимости проведение противорецидивной терапии (общие УФ-облучения, уход за кожей, санация фокальной инфекции).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 736 с.

3. Родионов А. Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей. СПб.: Наука и техника, 2012. 1200 с.
4. Белькова Ю. А. Пиодермии в амбулаторной практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 3. С. 255—270.
5. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18; 1: CD003261.
6. Interventions for cellulitis and erysipelas. Cochrane Database Syst Rev 16 JUN 2010. CD004299.
7. Stevens D. L. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. Clin Inf Dis 2005; 41(15 November): 1373—406.
8. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children. Clin Pract Guid d CID 2011: 52.
9. Williams D. J., Cooper W. O., Kaltenbach L. A. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Strategies for Pediatric Skin and Soft-Tissue Infections. Pediatrics 2011 Aug 15.
10. Dellit T. N., Duchin J. Guidelines for Evaluation & Management of Community-Associated MRSA SSTI in Outpatient Settings. December, 2007.
11. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children. Clin Pract Guid d CID 2011:52.
12. Garau J. et al. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Clin Microbiol Infect. February 2009; 15 (2): 125—126.
13. Gosbell I. B. Epidemiology, clinical features and management of infections due to community methicillin resistant Staphylococcus aureus. Int Medic J 2005; 35: S120—S135.
14. Cunha B. A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 4): 33—42.
15. Bryan L. Love, Pharm D., BCPS. Management of Complicated Skin and Soft Tissue Infections in Hospitalized Patients // US Pharm. 2007. № 32 (4). P. 5—12.
16. Guidelines on the management of cellulites in adults, 2005. Clinical Resorce Efficiency Support Team (CREST).
17. Graham D. R., Talan D. A. et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. Clin Infect Dis 2002 Aug 15; 35 (4): 381—389.

ПИТИРИАЗ КРАСНЫЙ ВОЛОСЯНОЙ ОТРУБЕВИДНЫЙ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Питириаз красный волосяной отрубевидный»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Карамова Арфеня Эдуардовна — заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Питириаз красный волосяной отрубевидный (*лишай красный волосяной отрубевидный, болезнь Девержи*) — воспалительное заболевание кожи, обусловленное нарушением ороговения и проявляющееся фолликулярными гиперкератотическими папулами, ладонно-подошвенным гиперкератозом и эритематозными шелушащимися бляшками с оранжевым оттенком.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L44.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Питириаз красный волосяной отрубевидный (ПКВО) — редкое заболевание. Оценивается, что примерно 1 пациент из 5000, обращающихся впервые к дерматовенерологу в связи с заболеванием кожи, — это больной ПКВО [1]. Заболеванием в равной степени страдают мужчины и женщины всех рас. Имеется 2 возрастных пика заболеваемости ПКВО — первое и пятое десятилетия жизни.

Этиология и патогенез ПКВО неизвестны. В качестве возможного этиологического фактора болезни рассматриваются нарушения метаболизма витамина А и связь с аутоиммунными заболеваниями. Предполагается развитие патологического иммунного ответа на неизвестные антигены, нарушающего передачу сигнала ретиноидов в эпидермисе и в итоге — терминальную дифференцировку кератиноцитов [2]. Полагают, что в основе

развития болезни лежит дефект синтеза ретинол-связывающего белка — специфического белка-переносчика витамина А [3].

Описаны семейные случаи ПКВО с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием заболевания [4—6].

В ряде случаев развитие ПКВО ассоциировано с инфекциями и злокачественными новообразованиями внутренних органов [7]. К вероятным триггерным факторам заболевания относят стрептококковую инфекцию, цитомегаловирус, вирус *Varicella zoster*, ВИЧ. Имеются данные об ассоциации ПКВО с раком почки, раком из клеток Меркеля, плоскоклеточным раком, аденокарциномой, раком печени, раком гортани.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учетом возраста начала заболевания, его клинического течения и прогноза выделяют следующие типы ПКВО [8]:

Тип заболевания	Возраст начала болезни (% всех случаев)	Клинические проявления	Прогноз
I (классический взрослый)	Взрослый (55%)	Красновато-оранжевые бляшки, сливающиеся, с островками видимо здоровой кожи, появляющиеся сначала на голове и шее и затем распространяющиеся вниз, перифолликулярные папулы с кератотическими пробками. Диффузная восковидная кератодермия	Спонтанная ремиссия у 80% больных в течение 3 лет
II (атипичный взрослый)	Взрослый (5%)	Ихтиозиформное шелушение, участки эритемы, участки алопеции. Ладонно-подошвенная кератодермия с пластинчатыми чешуйками	Хроническое течение
III (классический ювенильный)	5—10 лет (10%)	Подобен типу I	Часто — ремиссия через 1 год после начала болезни

Тип заболевания	Возраст начала болезни (% всех случаев)	Клинические проявления	Прогноз
IV (ограниченный ювенильный)	3—10 лет (25%)	Четко очерченные участки фолликулярного гиперкератоза, эритема коленей и локтей	Неопределенный
V (атипичный ювенильный)	0—4 года (5%)	Главным образом фолликулярный гиперкератоз; начинается в первые годы жизни. Семейный	Хроническое течение
VI (ВИЧ-ассоциированный)	Вариабельно	Подобен типу I. Выступающие фолликулярные пробки с формированием шпиков. Ассоциирован с конглобатными акне, гидраденитом и шиповатым лишаем	Вариабелен

Классический ПКВО взрослых (тип I) обычно начинается с появления на коже лица, волосистой части головы и верхней половины тела эритематозных пятен. Затем в течение нескольких недель или месяцев высыпания распространяются на нижнюю часть тела. Появляются фолликулярные папулы и эритематозные бляшки с желтовато-оранжевым оттенком, которые сливаются на многих участках кожи туловища. В пределах распространенной эритемы обычно располагаются островки видимо здоровой кожи. В тяжелых случаях развивается эритродермия. Ладонно-подошвенная кератодермия отличается заметным желтовато-оранжевым оттенком, развивается в течение нескольких недель и сопровождается поражением ногтей. На высоте развития ПКВО I типа часто сопровождается возникновением эктропиона. Этот тип заболевания характеризуется хорошим прогнозом. Несмотря на тяжесть заболевания, которая может сопровождаться нарушением трудоспособности, более чем у 80% больных в течение 3 лет наступает полная ремиссия.

Атипичный ПКВО взрослых (тип II) характеризуется длительным (до 20 и более лет) течением. Клинические проявления напоминают вульгарный ихтиоз. У пациентов может наблюдаться разрежение волос на волосистой части головы. Выражен ладонно-подошвенный гиперкератоз, который проявляется пластинчатым шелушением.

Классический ювенильный ПКВО (тип III) сходен по клиническим проявлениям с классическим ПКВО взрослых, от которого отличается только возрастом начала болезни и особенностями течения заболевания. Начина-

ется этот тип болезни обычно в возрасте от 5 до 10 лет. Первые высыпания у детей, как правило, локализуются на нижней части тела и затем распространяются вверх. Течение заболевания у детей более благоприятно, чем у взрослых, так как спонтанное разрешение высыпаний наблюдается в течение 1 года после начала заболевания. Описаны семейные случаи III типа ПКВО.

Ограниченный ювенильный ПКВО (тип IV) наблюдается у детей препубертатного возраста и лиц молодого возраста. Этот тип заболевания характеризуется четко ограниченными участками эритемы и фолликулярного гиперкератоза, которые преимущественно располагаются на коленях и локтях. На других участках тела высыпания менее выражены. Для этого типа заболевания характерно поражение ладоней и подошв, однако оно может и отсутствовать. Высыпания остаются ограниченными, заболевание не переходит в классический тип ПКВО с распространенным поражением кожи. Наступление ремиссии в течение 3 лет от начала болезни отмечается у 30—32% больных этим типом ПКВО, что значительно меньше по сравнению с классическим типом ПКВО взрослых. Заболевание может иметь минимальные проявления, но возможно также течение болезни с выраженными обострениями и ремиссиями.

Атипичный ювенильный ПКВО (тип V) характеризуется ранним возрастом начала и хроническим течением заболевания. Он проявляется преимущественно гиперкератотическими фолликулярными высыпаниями и ихтиозиформным поражением кожи. У части пациентов развиваются склеродермоподобные изменения на ладонях и подошвах. Большинство семейных случаев ПКВО относятся к V типу заболевания.

ВИЧ-ассоциированный ПКВО (тип VI) отличается разнообразием клинических проявлений и более неблагоприятным прогнозом по сравнению с ПКВО I типа. ПКВО может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. Обычно он начинается с появления симметрично располагающихся на разгибательных поверхностях конечностей эритематозных шелушащихся фолликулярных папул. У больных ВИЧ-ассоциированным типом ПКВО типичным проявлением являются выраженные фолликулярные роговые пробки с формированием шипиков, которые реже встречаются при классическом I типе. Выраженность поражения ладоней, подошв и ногтей варьирует в широких пределах, но может отсутствовать. Частым проявлением заболевания является эритродермия, но на ее фоне также встречаются островки непораженной кожи. В отличие от классического I типа заболевания роговые пробки и шипики не склонны к регрессу. ВИЧ-ассоциированный ПКВО может протекать на фоне конглобатных угрей, гидраденита и шиповатого лишая. Такие клинические проявления называют ВИЧ-ассоциированным фолликулярным синдромом [9—11].

Возможно существование промежуточных типов ПКВО, в связи с чем тип заболевания может быть определен не всегда.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПКВО основывается на клинических проявлениях заболевания и результатах гистологического исследования биоптата пораженной кожи больного.

Основными клиническими проявлениями, характеризующими ПКВО, являются фолликулярные папулы с кератотическими пробками, оранжевый или лососевый оттенок эритематозных бляшек, наличие островков видимо непораженной кожи в их пределах, ладонно-подошвенный гиперкератоз, поражение ногтей.

Гистологическими признаками ПКВО являются акантоз с ортокератозом и паракератозом при сохраненном зернистом слое. Волосные фолликулы расширены, присутствуют роговые пробки. В подлежащей дерме часто присутствует поверхностный периваскулярный и перифолликулярный инфильтрат.

Дифференциальная диагностика

Клиническими отличиями ПКВО от *псориаза обыкновенного* являются оранжевый оттенок поражения кожи, наличие островков видимо здоровой кожи, наличие фолликулярных папул на тыльной поверхности пальцев кистей. Гистологически ПКВО и обыкновенный псориаз характеризуются гиперплазией эпидермиса и гиперкератозом, однако у больных ПКВО зернистый слой эпидермиса несколько утолщен и почти всегда присутствует, в отличие от псориаза. И при ПКВО, и при псориазе наблюдается расширение капилляров сосочков дермы, однако при псориазе выраженность расширения сосудов значительно выше. Воспалительный инфильтрат в дерме при ПКВО состоит исключительно из лимфоцитов и моноцитов, тогда как при псориазе могут присутствовать полиморфно-ядерные нейтрофилы и микроабсцессы Мунро.

Эритродермия при ПКВО может напоминать эритродермию при *токсидермии*, однако для токсидермии характерны быстрое развитие процесса и регресс в более короткие сроки. Лекарственная токсидермия часто сопровождается выраженным зудом.

Врожденная *ихтиозиформная эритродермия* отличается от ПКВО выраженным гиперкератозом в области складок, иногда с явлениями папилломатоза, наличием гипергидроза, ускоренного роста волос и ногтей и врожденным характером заболевания.

Эритродермии при *экземе и атопическом дерматите* отличаются от ПКВО частым развитием на фоне длительного торпидного течения патологического процесса под влиянием раздражающей терапии, также при них могут быть обнаружены клинические проявления, характерные для этих заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- достижение ремиссии;
- повышение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Проводится системная и наружная терапия больных ПКВО. Заболевание часто резистентно к проводимой терапии, однако возможно развитие спонтанных ремиссий.

Показания к госпитализации

- тяжелое течение ПКВО;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях.

Схемы лечения

Системная терапия взрослых

- изотретиноин 1 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 12—26 недель (D) [12—16]

Примечание. В инструкции по медицинскому применению изотретиноина питириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- метотрексат 5—30 мг в неделю (D) [13,16].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению метотрексата питириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

При непереносимости изотретиноина и метотрексата:

- ацитретин 25—50 мг в сутки перорально (D) [17], длительность терапии определяется характером патологического процесса,

или

- ацитретин 25 мг в сутки перорально + UVA1-фототерапия, в первоначальной дозе 30 Дж/см² с повышением до 60 Дж/см² на 2-й день, до 90 Дж/см² на 3—7-й дни и до 100 Дж/см² на 8—15-й дни. 15 процедур 5 раз в неделю (D) [18],

или

- ацитретин 50 мг в сутки перорально с постепенным снижением до 25 в сутки + ПУВА-терапия в начальной дозе УФА 0,5 Дж/см² с последующим ее повышением на 0,3 Дж/см² каждый 3-й день до максимальной дозы 1,8 Дж/см² с внутренним применением фотосенсибилизаторов — метоксалена перорально 0,5 мг/кг массы тела (Ре-ПУВА) (D) [19],

или

- циклоспорин первоначально 5 мг/кг массы тела в сутки перорально в течение 2—4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 2—3 мг/кг массы тела в день, продолжая терапию в течение 12—20 недель (D) [20, 21],

Примечание. В инструкции по медицинскому применению циклоспорина питириаз красный волосистой отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- азатиоприн 150—200 мг в сутки перорально в течение не менее 2 месяцев (D) [22].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению азатиоприна питириаз красный волосистой отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

Системная терапия детей

- ацитретин 0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально в сочетании с ультрафиолетовой узкополосной средневолновой терапией с длиной волны 311 нм — 25 процедур (D) [23]

или

- изотретиноин 0,5—1 мг на кг массы тела в сутки перорально (только детям старше 12 лет) (D) [24, 25].

В тяжелых случаях, резистентных к терапии

- циклоспорин 3,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 5 недель, затем проводится постепенное снижение дозы препарата до его полной отмены в течение 18 недель (D) [26].

Наружная терапия

Топическая терапия ПКВО проводится в сочетании с системной терапией для уменьшения частоты развития и выраженности нежелательных явлений последней.

На очаги поражения наносятся:

- эмоленты 2 раза в день (D) [7, 17, 27, 28];
- 2% салициловая мазь 2 раза в день (D) [7].

При ограниченных высыпаниях:

- пимекролимус 1% крем 1 раз 20 г в день (при массе тела менее 45 кг — 10 г в день) (D) [28]

или

- кальципотриол 50 мкг/г 2 раза в день в течение 2—10 месяцев (D) [29].

При распространенных высыпаниях:

- топические глюкокортикостероидные препараты (D) [14, 24].

Особые ситуации

Больные ВИЧ-ассоциированным ПКВО (VI типа) направляются к врачу-инфекционисту для проведения антиретровирусной терапии.

Требования к результатам лечения

- прекращение прогрессирования заболевания;
- регресс высыпаний.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При тяжелом течении, резистентном к терапии, для лечения взрослых больных используют *биологические препараты*:

- инфликсимаб 5 мг на кг массы тела внутривенно. Инфузии проводятся в 0-ю и 2-ю недели, после чего при улучшении состояния больного в виде регресса высыпаний на 75% и более проводятся инфузии инфликсимаба через 6 недель после первой инфузии и далее 1 раз в 8 недель (D) [30—33],
или
- инфликсимаб 5 мг на кг массы тела внутривенно по схеме: 0-я, 2-я, 6-я недели, затем 1 раз в 8 недель в комбинации с метотрексатом 10—30 мг в неделю (D) [30, 37],
или
- инфликсимаб 5 мг на кг массы тела внутривенно по схеме: 0-я, 2-я, 6-я недели, затем 1 раз в 8 недель в комбинации с ацитретином 50 мг в сутки (D) [38, 39],

Примечание. В инструкции по медицинскому применению инфликсимаба пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- этанерцепт 25—50 мг подкожно 2 раза в неделю на протяжении до 9 месяцев (D) [34, 35],
или
- этанерцепт 50 мг подкожно 2 раза в неделю в сочетании с ацитретином 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 12—48 недель (D) [36],

Примечание. В инструкции по медицинскому применению этанерцепта пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- адалимумаб в первоначальной дозе 80 мг подкожно, через 1 неделю — 40 мг, затем по 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 32 недель. Эффект отмечается на 3—6-й неделе терапии, выраженный эффект — после 4—8-й недели терапии (D) [40, 41].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению адалимумаба пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

Контроль безопасности терапии

Для выявления заболеваний и состояний, являющихся противопоказаниями к проведению системной терапии ПКВО, перед началом лечения и для выявления нежелательных явлений, ассоциированных с проводимой терапией, во время лечения проводится обследование больных.

Изотретиноин

При приеме внутрь необходим регулярный контроль функции печени и уровня липидов в плазме крови до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца.

При сахарном диабете, ожирении, алкоголизме или нарушениях липидного обмена рекомендуется более частый контроль лабораторных показателей. При сахарном диабете или подозрении на него необходимо строго контролировать уровень глюкозы в плазме.

Рекомендуется контролировать функцию печени и уровень печеночных ферментов в крови до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Если уровень печеночных трансаминаз превышает норму, необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его.

Следует определять уровень липидов в сыворотке натощак до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Необходимо контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови, поскольку клинически значимое повышение их уровня выше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, возможно с летальным исходом. При стойкой гиперлипидемии или симптомах панкреатита изотретиноин следует отменить.

В связи с тем что на фоне приема изотретиноина возможны снижение остроты зрения, развитие кератита, сухости конъюнктивы, больных, предъявляющих жалобы на зрение, следует направлять к офтальмологу и рассмотреть вопрос об отмене препарата.

У женщин должен быть получен отрицательный результат достоверного теста на беременность в пределах 11 дней до начала приема препарата. Тест на беременность рекомендуется проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания лечения. Рекомендуется использовать противозачаточные средства.

Ацитретин

Следует контролировать функцию печени перед началом лечения ацитретином, каждые 1—2 недели в течение первого месяца после начала лечения, а затем — через каждые 3 месяца. Если результаты анализов указывают на патологию, контроль следует проводить еженедельно. Если функция печени не нормализуется или ухудшается, препарат следует отменить. В этом случае рекомендуется продолжать контролировать функцию печени на протяжении по крайней мере 3 месяцев.

Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов сы-воротки натошак.

У больных сахарным диабетом ацитретин может ухудшить толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения концентрацию глюкозы в кро-ви следует проверять чаще обычного.

У детей нужно следить за параметрами роста и развития костей.

Из-за возможности нарушения ночного зрения необходим тщательный мониторинг нарушений зрения.

В связи с высокой тератогенностью ацитретина за 2 недели до начала лечения должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц. Абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозача-точные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение двух лет после завершения лечения ацитретином.

Циклоспорин

Необходим регулярный контроль концентрации креатинина плазмы — повышение может свидетельствовать о нефротоксическом действии и по-требовать снижения дозы: на 25% при возрастании уровня креатинина более чем на 30% от исходного и на 50%, если уровень его повышается вдвое. Если уменьшение дозы в течение 4 недель не приводит к снижению уровня креа-тини́на, циклоспорин отменяют. Рекомендуется мониторинг артериального давления, содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, транс-аминаз, липидного профиля.

Азатиоприн

В период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В течение первых 8 недель лечения должны еженедельно проводиться кли-нический анализ крови, включая определение тромбоцитов (в последующем — 1—2 раза в месяц), а также периодический контроль активности сывороточных печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина.

В дальнейшем анализы крови можно контролировать реже, но клиниче-ский анализ крови с определением тромбоцитов нужно проводить ежеме-сячно или по крайней мере с интервалом не более 3 месяцев.

Пациенты, получающие азатиоприн, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать обо всех случаях инфекций, появ-ления неожиданных кровоподтеков, кровотечения или других признаков угнетения костного мозга.

Метотрексат

Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение ме-тотрексатом должно сопровождаться терапией препаратом фолиевой кисло-ты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 1—3 дня после приема метотрексата.

С целью своевременного выявления побочных явлений необходимо контролировать состояние периферической крови, для чего 1 раз в неделю проводится общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо контролировать активность печеночных трансаминаз, функцию почек, по необходимости проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Терапию метотрексатом прекращают, если число лейкоцитов в крови составляет менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов — менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов — менее $75 \times 10^9/\text{л}$. Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания требует повторного измерения уровня креатинина. Возрастание уровня билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии.

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать. При появлении признаков пульмональной токсичности (особенно сухой кашель без мокроты) лечение метотрексатом рекомендуется прекратить. Появление признаков угнетения функции костного мозга, необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже требует немедленной консультации врача.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Биологическая терапия препаратами инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб

Перед началом биологической терапии препаратами инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб необходимо проведение следующих исследований:

- клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови, включая исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы;
- общий анализ мочи;
- рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, туберкулиновые пробы, консультация фтизиатра для исключения туберкулезной инфекции;
- обследование на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С;
- тест на беременность.

Биологическая терапия не рекомендуется во время беременности. В связи с этим перед началом биологической терапии женщинам детородного возраста необходимо получить отрицательный результат теста на беременность. При проведении биологической терапии и по меньшей мере 6 месяцев после ее окончания женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В процессе биологической терапии проводятся мониторинг нежелательных явлений и контроль лабораторных показателей:

- клиническая оценка состояния больного каждые 3—6 месяцев;
- осмотр невролога каждые 3—6 месяцев для выявления проявлений неврологических, в том числе демиелинизирующих, заболеваний;
- консультация кардиолога каждые 3—6 месяцев для выявления признаков сердечно-сосудистой недостаточности;
- консультация фтизиатра 2 раза в год для исключения развития туберкулеза;
- клинический анализ крови 1 раз в 3—6 месяцев (для инфликсимаба — перед каждым внутривенным введением);
- биохимический анализ крови (исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в крови) 1 раз в 3—6 месяцев (для инфликсимаба — перед каждым внутривенным введением);
- общий анализ мочи 1 раз в 3—6 месяцев (для инфликсимаба — перед каждым внутривенным введением);
- анализ крови на гепатит В, С и ВИЧ-инфекцию — через каждые 6 месяцев;
- тест на беременность (для инфликсимаба — перед каждым внутривенным введением), а также при вероятности наступившей беременности;
- рентгенография органов грудной клетки 2 раза в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, предстательной железы по показаниям.

ПРОФИЛАКТИКА

Отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Griffiths W. A. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 105—112.
2. Magro C. M., Crowson A. N. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 416—424.
3. Finzi A. F., Altomare G., Bergamaschini L. et al. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. *Br J Dermatol* 1981; 104: 253—256.
4. Vanderhooft S. L., Francis J. Familial pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 1995; 131: 448—453.
5. Thomson M. A., Moss C. Pityriasis rubra pilaris in a mother and two daughters. *Br J Dermatol* 2007; 157: 202—204.
6. Sehgal V. N., Srivastava G., Dogra S. Adult onset pityriasis rubra pilaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 311—321.
7. Klein A., Landthaler M., Karrer S. Pityriasis rubra pilaris. A review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11 (3): 157—170.

8. Griffiths W.A., Ozluer S. Pityriasis rubra pilaris. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 931—934.
9. González-López A., Velasco E., Pozo T. et al. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 931—934.
10. Auffret N., Quint L., Domart P. et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 260—261.
11. Resnick S. D., Murrell D. F., Woosley J. T. Pityriasis rubra pilaris, acne conglobata, and elongated follicular spines: an HIV-associated syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 283.
12. Goldsmith L. A., Weinrich A. E., Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 710—715.
13. Dicken C. H. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 997—999.
14. Selvaag E., Haedersdal M., Thomsen K. Pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 12 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 514—515.
15. Borok M., Lowe N. J. Pityriasis rubra pilaris: further observations of systemic retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 792—795.
16. Clayton B. D., Jorizzo J. L., Hichcock M. G. et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 959—964.
17. Бутарева М. М., Знаменская Л. Ф., Безяева Ю. С., Каппушева И. А. Пityриаз красный волосяной отрубевидный, сочетанный с синдромом Лезера — Трела. *Вестн дерматол и венерол* 2013; (5): 64—71.
18. Herbst R. A., Vogelbruch A. E., Kiehl P. et al. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 574—575.
19. Neess C. M., Hinrichs R., Dissemond J. et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 209—211.
20. Rosenbach A., Lowe N. J. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1346—1348.
21. Usuki K., Sekiyama M., Shimada T. et al. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology* 2000; 200: 324—327.
22. Hunter G. A., Forbes I. J. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol* 1972; 87: 42—45.
23. Kirby B., Watson R. Pityriasis rubra pilaris treated with acitretin and narrow-band ultraviolet B (Re-TL-01). *Br J Dermatol* 2000; 142: 376.
24. Allison D. S., el-Azhary R., Calobrisi S. D. et al. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 386—389.
25. van Dooren-Greebe R. J., van de Kerkhof P. C. Extensive extraspinal hyperostosis after long-term oral retinoid treatment in a patient with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 322—325.

26. Wetzig T., Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 202—203.
27. Олисова О. Ю., Теплюк Н. П., Плиева Р. Л., Ломоносов К. М. Эритродермическая форма болезни Девержи. *Рос журн кож вен бол* 2014; (1): 18—20.
28. Gregoriou S., Argyriou G., Christofidou E. et al. Treatment of pityriasis rubra pilaris with pimecrolimus cream 1%. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 340—342.
29. van de Kerkhof P. C., Steijlen P. M. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994; 130: 675—678.
30. Manoharan S., White S., Gumparthy K. Successful treatment of type I adult onset pityriasis rubra pilaris with infliximab. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 124—129.
31. Drosou A., Kirsner R. S., Welsh E. et al. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 382—386.
32. Ruiz-Genao D. P., Lopez-Estebarez J. L., Naz-Villalba E. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 552—553.
33. Ruzzetti M., Saraceno R., Carboni I. et al. Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 117—118.
34. Seckin D., Tula E., Ergun T. Successful use of etanercept in type I pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2007; 158: 642—643.
35. Guedes R., Leite L. Therapeutic hotline. Treatment of pityriasis rubra pilaris with etanercept. *Dermatol Ther* 2011; 24: 285—286.
36. Garcovich S., Di Giampetruzzi A. R., Antonelli G. et al. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (8): 881—884.
37. Barth D., Harth W., Treudler R. et al. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 1071—1073.
38. Liao W. C., Mutasim D. F. Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 2005; 141: 423—425.
39. Ruiz-Genao D. P., Lopez-Estebarez J. L., Naz-Villalba E. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 552—553.
40. Walling H. W., Swick B. L. Pityriasis rubra pilaris responding rapidly to adalimumab. *Arch Dermatol* 2009; 145: 99—101.
41. Schreml S., Zeller V., Babilas P. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2010; 7: 792—793.

ПОЛИМОРФНЫЙ ФОТОДЕРМАТОЗ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Волнухин Владимир Анатольевич — ведущий научный сотрудник отделения разработки физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Жилова Марьяна Борисовна — заведующий отделением физиотерапии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полиморфный фотодерматоз (*син. — полиморфная световая сыпь, полиморфный фотодерматит, весенне-летний фотодерматит*) — наиболее часто встречающийся фотодерматоз, характеризующийся появлением на открытых участках кожи зудящих пятнистых папулезных, везикулезных или бляшечных высыпаний, возникающих после пребывания на солнце преимущественно в весенне-летний период.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L56.4*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность полиморфного фотодерматоза в разных странах варьирует от 3,6 до 21% [1—3], в странах Европы заболевание встречается у 18% населения [4]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, у представителей всех рас, чаще у женщин, чем у мужчин.

Этиология полиморфного фотодерматоза не установлена. В патогенезе заболевания большое значение имеют нарушения клеточных иммунных реакций. Считается, что при воздействии солнечного света в коже больных развиваются реакции гиперчувствительности замедленного типа к одному или нескольким антигенам [5], однако сами антигены до сих пор не выявлены. Некоторые авторы рассматривают в качестве основной причины полиморфного фотодерматоза резистентность кожи больных к иммуносупрессивному действию ультрафиолетового излучения [6, 7]. Предполагается участие генетических факторов в развитии заболевания [8, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Высыпания при полиморфном фотодерматозе возникают главным образом весной и летом, хотя могут развиваться в любое время года во время пребывания больных в странах с высоким уровнем инсоляции. Очаги поражения появляются на коже спустя несколько часов или суток после солнечного облучения (чаще через 18—24 часа) и локализуются на открытых солнцу участках тела — на шее, груди, плечах, предплечьях, голенях, реже — на лице и туловище. В большинстве случаев они представлены пятнами, папулами или папуловезикулами, которые могут сливаться в бляшки. Высыпания сопровождаются зудом различной степени выраженности, реже — жжением или парестезиями. После прекращения воздействия солнечного света элементы сыпи разрешаются в течение нескольких дней или 1—2 недель, не оставляя после себя рубцов.

Реже полиморфный фотодерматоз проявляется везикулобуллезными, уртикарными, геморрагическими высыпаниями или напоминает клиническую картину многоформной эритемы.

Заболевание обычно имеет хроническое рецидивирующее течение. При рецидивах у многих пациентов наблюдается один и тот же морфологический тип высыпаний.

Для полиморфного фотодерматоза характерен феномен адаптации (*hardening*) — уменьшение симптомов заболевания после неоднократного пребывания больного на солнце в течение короткого периода времени. Этот феномен обусловлен развитием толерантности кожи к солнечному свету, в связи с чем у многих больных высыпания, появившись весной или ранним летом, в дальнейшем не рецидивируют. У некоторых пациентов через несколько лет возможно уменьшение тяжести течения рецидивов или выздоровление.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз полиморфного фотодерматоза основывается на данных анамнеза, наличии характерных клинических симптомов заболевания, результатах фототестирования и лабораторных исследований.

Для уточнения диагноза проводят *фототестирование* с применением искусственных источников УФА и УФВ-излучения или симуляторов солнечного света [10, 11]. Облучение осуществляют на участки кожи, свободные от высыпаний (область спины, живота или внутреннюю поверхность предплечья):

- *фотопровокационные тесты* проводят с целью индукции высыпаний полиморфного фотодерматоза и выявления диапазона ультрафиолетового излучения, провоцирующего заболевание, однако у 50% больных они могут быть отрицательными [12]. Экзацербацию полиморфного фотодерматоза чаще вызывает длинноволновое ультрафиолетовое излучение (УФА диапазон, длина волны 320—400 нм), реже средневолновое ультра-

фиолетовое излучение (УФВ диапазон, длина волны 280—320 нм) или сочетанное средневолноволновое ультрафиолетовое излучение (УФАВ диапазон, длина волны 280—400 нм);

- *кожные фотоаппликационные пробы (photopatch tests)* проводят в случае подозрения на наличие у пациента сенсibilизации к лекарственным препаратам или химическим веществам.

Лабораторные исследования

- клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови;
- исследование в крови уровня аутоантител: антинуклеарного фактора, антител к двухспиральной (нативной) ДНК, Sm, Ro/SS-A и La/SS-B антигенам и др. (проводят для исключения красной волчанки);
- исследование содержания порфиринов в плазме крови, эритроцитах и моче (проводят для исключения порфирии).

Гистологическое исследование биоптатов кожи показано в сложных для диагностики случаях.

Дифференциальная диагностика

Полиморфный фотодерматоз дифференцируют с красной волчанкой, порфирией, другими фотодерматозами, пруриго, токсидермией, лимфоцитарной инфильтрацией Джесснера — Канофа, саркоидозом, эозинофильной гранулемой лица, заболеваниями кожи, ухудшение течения которых может быть спровоцировано солнечным или ультрафиолетовым светом (атопический дерматит, себорейный дерматит, многоформная экссудативная эритема и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- добиться регресса высыпаний;
- устранить отрицательные субъективные ощущения;
- предотвратить развитие рецидивов;
- повысить толерантность к солнечному свету;
- улучшить качество жизни больного.

Общие замечания по терапии

При появлении высыпаний пациентам рекомендуется избегать или ограничивать пребывание на солнце (особенно в полдень — в период с 11 до 16 часов) и регулярно наносить на открытые участки кожи солнцезащитные средства широкого спектра действия с высоким фактором защиты. Для большинства больных этих мер бывает достаточно, чтобы очаги поражения регрессировали.

В качестве симптоматической терапии применяют топические глюкокортикостероидные средства (D) [13, 14], однако контролируемые исследования, подтверждающие их эффективность, отсутствуют.

При выраженной симптоматике, вызывающей у больных значительный дискомфорт, эффективен короткий курс пероральной терапии преднизолоном (А) [15].

Одним из основных методов профилактики, предотвращающим появление высыпаний, является регулярное применение солнцезащитных средств с высоким фактором защиты широкого спектра действия, блокирующих как УФВ-, так и УФА-излучение (В) [16, 17]. Включение в состав солнцезащитных средств антиоксидантов значительно повышает их протективные свойства (А) [18]. Кроме того, в солнечные дни пациентам рекомендуется носить одежду, максимально защищающую кожу от солнечных лучей.

При рецидивировании полиморфного фотодерматоза и отсутствии эффекта от солнцезащитных средств рекомендуется проведение ранней весной или в начале лета курса профилактического лечения с применением узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм (В) [19, 20], широкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 280—320 нм (А) [20, 21—23] или ПУВА-терапии (А) [19, 21, 24].

Профилактический курс фототерапии повышает толерантность кожи больных к солнечному свету и тем самым позволяет предотвратить развитие рецидивов в летний период или уменьшить тяжесть клинических проявлений при развитии обострения. Протективный эффект фототерапии может сохраняться в течение 6—8 недель и более [25]. Для поддержания толерантности к солнечному свету в течение всего летнего периода больным рекомендуется после окончания курса фототерапии находиться на солнце без использования защитных средств в течение 1—2 часов в неделю [21, 26].

Для получения более стойкого эффекта курсы профилактической фототерапии проводят несколько раз, повторяя их каждую весну.

ПУВА-терапия по эффективности превосходит широкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию [21, 22]. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм является более предпочтительной по сравнению с ПУВА-терапией, поскольку при сопоставимой эффективности обладает лучшим профилем безопасности [19, 20].

Имеются данные об эффективности лечения полиморфного фотодерматоза противомаларийными препаратами, β-каротином, а также средствами, обладающими антиоксидантной активностью, однако недостаточная доказательная база не позволяет сделать однозначные выводы о целесообразности их применения. В плацебо-контролируемом исследовании установлена незначительная эффективность профилактического лечения больных хлорохином и β-каротином, соответствовавшая фактору защиты, равному 2 (А) [27]. Показано, что гидроксихлорохин в большей степени, чем хлорохин, уменьшает клинические проявления заболевания (жжение, зуд и эритему) (А) [28], однако он также обладает небольшой эффективностью (А) [29]. В двойном слепом рандомизированном исследовании эффективность перорального применения больными витаминов С и Е, обладающих антиоксидантным действием, не отличалась от плацебо (А) [30].

В тяжелых случаях в качестве альтернативных средств лечения могут применяться иммуносупрессивные препараты: азатиоприн (D) [31] или циклоспорин (D) [32, 33].

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

1. *Топические глюкокортикостероидные препараты*

- мометазона фуруат, крем, мазь наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь, эмульсия наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- алклометазона дипропионат, крем, мазь 1—2 раза в сутки наружно в виде аппликаций, или
- бетаметазона валерат, крем, мазь наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- бетаметазона дипропионат, крем, мазь наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- флутиказона пропионат, крем, мазь наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- гидрокортизона бутират, крем, мазь наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
- клобетазола пропионат, крем, мазь наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций.

Лечение проводят до полного разрешения высыпаний.

2. *Системные глюкокортикостероидные препараты* [15].

- преднизолон 25 мг в сутки перорально в течение 4—7 дней.

Немедикаментозная терапия

1. *Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм* [19, 20].

Начальную дозу излучения назначают с учетом индивидуальной чувствительности больного к средневолновому ультрафиолетовому свету с длиной волны 311 нм, для оценки которой на участках незагорелой кожи (предплечьях, нижней части живота, спине или ягодицах) проводят фототестирование с определением минимальной эритемной дозы.

Облучения начинают с дозы, составляющей 70% от минимальной эритемной дозы. Разовую дозу облучения увеличивают на 10—20% каждую процедуру или каждую вторую процедуру.

2. *Широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (син. селективная фототерапия, длина волны 280—320 нм) (А)* [20, 21, 23].

Начальную дозу излучения назначают с учетом индивидуальной чувствительности больного к средневолновому ультрафиолетовому свету с длиной волны 280—320 нм, для оценки которой на участках незагорелой кожи (предплечьях, нижней части живота, спине или ягодицах) проводят фототестирование с определением минимальной эритемной дозы.

Облучения начинают с дозы, составляющей 70% от минимальной эритемной дозы. Разовую дозу облучения увеличивают на 10—20% каждую процедуру или каждую вторую процедуру.

3. *ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора* [19—21, 24, 34].

- амми большой плодов фурукумарины 0,8 мг на кг массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320—400 нм)

или

- метоксален 0,6 мг на кг массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320—400 нм).

Начальную дозу УФА назначают с учетом индивидуальной чувствительности больного к ПУВА-терапии (для оценки которой на участках незагорелой кожи проводят фототестирование с определением минимальной фототоксической дозы) или в зависимости от типа кожи.

Облучения начинают с дозы УФА, составляющей 70% от минимальной фототоксической дозы, или с дозы, равной 0,25—1,0 Дж/см². Разовую дозу облучения увеличивают каждую процедуру или каждую вторую процедуру на 10—20%, или на 0,2—0,5 Дж/см².

Процедуры фототерапии проводят с режимом 2—3 раза в неделю (но не 2 дня подряд). Облучению подвергают весь кожный покров или отдельные открытые солнцу участки тела. На курс назначают от 12 до 20 процедур.

При появлении зуда и/или незначительно выраженных высыпаний полиморфного фотодерматоза в процессе фототерапии наружно назначают глюкокортикостероидные средства, которые наносят на облученные участки непосредственно после процедуры [20]. При выраженном обострении заболевания процедуры фототерапии временно отменяют. После разрешения высыпаний фототерапию возобновляют начиная с предпоследней (не вызывавшей обострения кожного процесса) дозы облучения с последующим ее увеличением на 10%. В отдельных случаях перорально назначают преднизолон в течение нескольких дней до разрешения высыпаний.

Показания к госпитализации

- тяжелое течение заболевания;
- отсутствие эффекта от лечения в амбулаторных условиях.

Требования к результатам лечения

- регресс высыпаний;
- устранение отрицательных субъективных ощущений;
- предотвращение рецидивов;
- повышение толерантности к солнечному свету;
- улучшение качества жизни больных.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от применения солнцезащитных средств показано проведение курса средневолновой ультрафиолетовой терапии.

При отсутствии эффекта от средневолновой ультрафиолетовой терапии рекомендуется проведение курса ПУВА-терапии.

При отсутствии эффекта от фототерапии и лечения глюкокортикостероидными препаратами возможно применение гидроксихлорохина или иммуносупрессивных препаратов (азатиоприна или циклоспорина).

ПРОФИЛАКТИКА

Больным рекомендуется избегать воздействия солнечных лучей, носить одежду и головные уборы, защищающие от солнечного света. Необходимо регулярно защищать кожу солнцезащитными средствами широкого спектра действия с высоким фактором защиты.

Следует информировать пациентов о возможности проникновения ультрафиолетового излучения УФА-диапазона через оконное стекло.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morison W. L., Stern R. S. Polymorphous light eruption: a common reaction uncommonly recognized. *Acta Derm Venereol* 1982; 62 (3): 237—240.
2. Ros A. M., Wennersten G. Current aspects of polymorphous light eruptions in Sweden. *Photodermatol* 1986; 3 (5): 298—302.
3. Pao C., Norris P. G., Corbett M., Hawk J. L. Polymorphic light eruption: prevalence in Australia and England. *Br J Dermatol* 1994; 130 (1): 62—64.
4. Rhodes L. E., Bock M., Janssens A. S. et al. Polymorphic light eruption occurs in 18% of Europeans and does not show higher prevalence with increasing latitude: multicenter survey of 6,895 individuals residing from the Mediterranean to Scandinavia. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (2): 626—628.
5. Norris P. G., Morris J., McGibbon D. M., Chu A. C., Hawk J. L. Polymorphic light eruption: an immunopathological study of evolving lesions. *Br J Dermatol* 1989; 120 (2): 173—183.
6. van de Pas C. B., Kelly D. A., Seed P. T. et al. Ultraviolet-radiation-induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* 2004; 122 (2): 295—299.

7. Palmer R.A., Friedmann P.S. Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol* 2004; 122 (2): 291–294.
8. Jansén C.T. Heredity of chronic polymorphous light eruptions. *Arch Dermatol* 1978; 114 (2): 188–190.
9. Millard T.P., Bataille V., Snieder H., Spector T.D., McGregor J.M. The heritability of polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* 2000; 115 (3): 467–470.
10. Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4 (11): 965–975.
11. De Argila D., Aguilera J., Sánchez J., García-Díez A. Study of idiopathic, exogenous photodermatoses, part II: photobiologic testing. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (3): 233–242.
12. Ortel B., Tanew A., Wolff K., Hönigsmann H. Polymorphous light eruption: action spectrum and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (5 Pt 1): 748–753.
13. Boonstra H.E., van Weelden H., Toonstra J., van Vloten W.A. Polymorphous light eruption: a clinical, photobiologic, and follow-up study of 110 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (2 Pt 1): 199–207.
14. Morison W.L. Clinical practice. Photosensitivity. *N Engl J Med* 2004; 350 (11): 1111–1117.
15. Patel D.C., Bellaney G.J., Seed P.T., McGregor J.M., Hawk J.L. Efficacy of short-course oral prednisolone in polymorphic light eruption: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2000; 143 (4): 828–831.
16. Schleyer V., Weber O., Yazdi A. et al. Prevention of polymorphic light eruption with a sunscreen of very high protection level against UVB and UVA radiation under standardized photodiagnostic conditions. *Acta Derm Venereol* 2008; 88 (6): 555–560.
17. Bissonnette R., Nigen S., Bolduc C. Influence of the quantity of sunscreen applied on the ability to protect against ultraviolet-induced polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28 (5): 240–243.
18. Hadshiew I.M., Treder-Conrad C., v Bülow R. et al. Polymorphous light eruption (PLE) and a new potent antioxidant and UVA-protective formulation as prophylaxis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20 (4): 200–204.
19. Bilsland D., George S.A., Gibbs N.K., Aitchison T., Johnson B.E., Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1993; 129 (6): 708–712.
20. Man I., Dawe R.S., Ferguson J. Artificial hardening for polymorphic light eruption: practical points from ten years' experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15 (3–4): 96–99.

21. Murphy G. M., Logan R. A., Lovell C. R. et al. Prophylactic PUVA and UVB therapy in polymorphic light eruption — a controlled trial. *Br J Dermatol* 1987; 116 (4): 531—538.
22. Addo H. A., Sharma S. C. UVB phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in the treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116 (4): 539—547.
23. Franken S. M., Genders R. E., de Gruijl F. R., Rustemeyer T., Pavel S. Skin hardening effect in patients with polymorphic light eruption: comparison of UVB hardening in hospital with a novel home UV-hardening device. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (1): 67—72.
24. Leonard F., Morel M., Kalis B. et al. Psoralen plus ultraviolet A in the prophylactic treatment of benign summer light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991; 8 (3): 95—98.
25. Gschnait F., Hönigsmann H., Brenner W., Fritsch P., Wolff K. Induction of UV light tolerance by PUVA in patients with polymorphous light eruption. *Br J Dermatol* 1978; 99 (3): 293—295.
26. Honig B., Morison W. L., Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (5 Pt 1): 775—790.
27. Corbett M. F., Hawk J. L., Herxheimer A., Magnus I. A. Controlled therapeutic trials in polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1982; 107 (5): 571—581.
28. Pareek A., Khopkar U., Sacchidanand S., Chandurkar N., Naik G. S. Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: a randomized, double-blind, multicentric study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74 (1): 18—22.
29. Murphy G. M., Hawk J. L., Magnus I. A. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987; 116 (3): 379—386.
30. Eberlein-König B., Fesq H., Abeck D., Przybilla B., Placzek M., Ring J. Systemic vitamin C and vitamin E do not prevent photoprovocation test reactions in polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16 (2): 50—52.
31. Norris P. G., Hawk J. L. Successful treatment of severe polymorphous light eruption with azathioprine. *Arch Dermatol* 1989; 125 (10): 1377—1379.
32. Shipley D. R., Hewitt J. B. Polymorphic light eruption treated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001; 144 (2): 446—447.
33. Lasa O., Trebol I., Gardeazabal J., Diaz-Perez J. L. Prophylactic short-term use of cyclosporin in refractory polymorphic light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (6): 747—748.
34. Арифов С. С., Иноятов А. Ш. Профилактическая ПУВА-терапия фотодерматозов для предотвращения рецидивов заболевания. *Клин дерматол венерол* 2004; 3: 44—45.

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Поражения кожи при красной волчанке»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Хайрутдинов Владислав Ринатович — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Минеева Алина Аркадьевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Красная волчанка (КВ) — мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, поражающее различные органы и системы и имеющее широкий спектр клинических проявлений.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L93*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология дискоидной красной волчанки (ДКВ) неизвестна. Важными звеньями патогенеза заболевания являются воздействие ультрафиолетового излучения, образование аутоантител и развитие аутоиммунных реакций, нарушение регуляции функций Т-лимфоцитов и дендритных клеток.

Факторами риска развития ДКВ являются длительное пребывание на солнце, морозе, ветре (работники сельского хозяйства, рыбаки, строители), I фототип кожи, наличие лекарственной непереносимости, наличие очагов хронической инфекции.

Факторами, провоцирующими развитие кожных форм КВ, являются ультрафиолетовое излучение, некоторые лекарственные препараты (тербинафин, ингибиторы фактора некроза опухоли- α , антиконвульсанты, ингибиторы протонного насоса, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы

ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, лефлуномид и др.), вирусные инфекции, травмы кожи. Около 1/3 всех случаев подострой КВ индуцировано приемом медикаментов. Курение ассоциировано с риском развития кожных форм КВ и более тяжелым течением заболевания. Изменение уровня половых гормонов (эстрогенов) также имеет важное значение в формировании предрасположенности к КВ.

Заболеваемость кожными формами КВ составляет 3,0—4,2 случая на 100 000 населения в год, при этом больные с дискоидной КВ составляют 70—80%. Начало заболевания чаще всего отмечается в возрасте от 20 до 40 лет, женщины болеют чаще мужчин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- L93.0 Дискоидная красная волчанка
- L93.1 Подострая кожная красная волчанка
- L93.2 Другая ограниченная красная волчанка

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают специфические и неспецифические поражения кожи при КВ. Среди специфических поражений кожи выделяют хроническую, подострую и острую формы заболевания:

1. Острая кожная КВ:

- локализованная;
- распространенная;
- подобная токсическому эпидермальному некролизу.

2. Подострая кожная КВ:

- кольцевидная;
- папуло-сквамозная/псориазиформная;
- буллезная;
- подобная токсическому эпидермальному некролизу.

3. Хроническая кожная КВ:

- дискоидная:
 - локализованная;
 - распространенная;
- гипертрофическая/веррукозная;
- глубокая/люпус-панникулит;
- опухолевидная/папуло-муцинозная КВ;
- КВ вследствие обморожения;
- КВ слизистых оболочек (полости рта, носа, гениталий, конъюнктивы);
- лихеноидная дискоидная КВ (КВ/красный плоский лишай перекрестный синдром).

Хронические кожные формы красной волчанки

Дискоидная КВ характеризуется триадой симптомов: эритемой, гиперкератозом и атрофией. Очаги могут быть локализованными (с поражением

преимущественно области лица (скулы, щеки и крылья носа), ушных раковин, волосистой части головы) или распространенными. На коже появляются гиперемические пятна, которые медленно увеличиваются в размерах, инфильтрируются и превращаются в возвышающиеся бляшки. На их поверхности в центральной части появляется сначала фолликулярный, а затем сплошной гиперкератоз. Чешуйки трудно отделяются, при их поскабливании ощущается болезненность (симптом Бенье — Мешерского). На обратной стороне снятой чешуйки обнаруживаются роговые шипики, погруженные в расширенные устья волосяных фолликулов. По периферии очагов сохраняется зона активного воспаления, имеется гиперпигментация. Бляшки медленно увеличиваются в размерах, в центральной части наблюдается разрешение элементов с формированием грубой западающей обезображивающей рубцовой атрофии кожи, на фоне которой могут появиться телеангиэктазии.

В области красной каймы губ высыпания представлены слегка инфильтрированными вишнево-красными пятнами, покрытыми небольшим количеством трудно удаляемых чешуек. При поражении волосистой части головы развивается эритема различной формы с шелушением на поверхности, по разрешению которой остаются рубцовая атрофия, телеангиэктазии и участки гипо- и гиперпигментации. Зона рубцовой алопеции формируется в центре очагов, характерно присутствие участков с сохранившимися волосами в очагах облысения.

Глубокая КВ (люпус-панникулит) клинически проявляется одним или несколькими глубоко расположенными плотными узлами, подвижными, четко контурированными и не спаянными с окружающими тканями. Кожа над узлами имеет застойную вишневую окраску, нередко встречаются очаги эритемы и гиперкератоза, характерные для дискоидной КВ (сочетание глубокой и дискоидной КВ). После разрешения узлов остаются участки атрофии подкожной клетчатки, проявляющиеся глубокими западениями. В отдельных случаях узлы могут изъязвляться, образуя при заживлении грубые втянутые рубцы. Возможно отложение солей кальция в коже с образованием кальцификатов. Высыпания обычно локализуются асимметрично в области лица, шеи, плеч, молочных желез (люпус-мастит), бедер и ягодиц.

При веррукозной (гипертрофической) КВ отмечается развитие одиночных резко выступающих над уровнем кожи бляшек с выраженным гиперкератозом и бородавчатой поверхностью. Наиболее частыми локализациями этой формы КВ являются лицо, тыльная поверхность кистей, разгибательные поверхности предплечий и плеч. Веррукозная КВ может сочетаться с дискоидной КВ, что облегчает диагностику заболевания. Отмечается резистентность высыпаний к проводимой терапии.

КВ вследствие обморожения представляет собой редкую форму заболевания, развитие которой индуцируется низкой температурой. Клиническая картина характеризуется папулами и небольшими бляшками синюшно-красного цвета, располагающимися на открытых участках кожи и дистальных отделах конечностей: в области пальцев кистей (85%) и стоп (42%), ушных

раковин (9%), носа (6%). Высыпания существуют длительно, их эволюция не зависит от времени года. Возможны изъязвление или формирование веррукозных разрастаний, появление телеангиэктазий. Период между обморожением и развитием КВ в среднем составляет около 3—4 лет.

Опухолевидная КВ рассматривается рядом авторов как хроническая кожная форма КВ, другие относят ее к промежуточной форме заболевания. Клиническая картина представлена высыпаниями на коже в виде плотных уртикарноподобных папул и бляшек красного цвета (от розового до синюшного), округлой, неправильной или кольцевидной формы, имеющих четкие границы, с блестящей поверхностью, которые локализуются на участках, подвергающихся инсоляции, — в области верхней части груди, спины, плеч, шеи, лица. Иногда элементы могут сливаться, образуя полициклические фигуры. Обострения заболевания чаще наблюдаются в весенне-летний период. Высыпания могут спонтанно бесследно разрешаться спустя несколько недель или существовать длительно. Часто наблюдаются ежегодные обострения заболевания после пребывания на солнце с повторным появлением элементов на одних и тех же местах.

КВ слизистых оболочек может развиваться одновременно или предшествовать поражению кожи. Эта форма заболевания редко своевременно диагностируется (в 10—50% случаев). Высыпания чаще наблюдаются на слизистой оболочке полости рта, но могут локализоваться в полости носа, на гениталиях, конъюнктиве. Элементы представлены гиперемическими пятнами, папулами синюшно-красного цвета, покрытыми белесоватыми наслоениями, редко — пузырями. Возможно развитие болезненных эрозий и язв. Разрешение высыпаний часто сопровождается формированием рубцов или рубцовой атрофии.

Подострая кожная красная волчанка

Подострая кожная КВ имеет переходную клиническую картину между острой и хронической КВ. Эта форма проявляется развитием папуло-сквамозных или кольцевидных эритематозных высыпаний. При псориазiformной КВ элементы представлены гиперемическими папулами и небольшими бляшками в области плеч, верхней части груди и спины, редко — на коже лица, ушных раковин, волосистой части головы, которые могут сливаться между собой. На поверхности пятен и бляшек имеются плотно сидящие чешуйки и незначительный гиперкератоз, усиливающийся в области устьев волосяных фолликулов. Кольцевидная форма заболевания характеризуется формированием гиперемических пятен и эритем в виде колец и полициклических фигур с гиперкератозом и шелушением на поверхности, которые располагаются преимущественно на участках кожи, подвергающихся инсоляции. Возможно сочетание папуло-сквамозной и кольцевидной форм у одного больного. Высыпания при подострой кожной КВ могут разрешаться без рубцов, образуя длительно существующие очаги гипопигментации с телеангиэктазиями на поверхности, или формировать очень поверхностную рубцовую атрофию.

У данной категории больных часто имеются относительно нетяжелые системные проявления КВ: артралгии, артриты и другие симптомы поражения костно-мышечной системы без вовлечения в патологический процесс почек, центральной нервной системы, серозных оболочек.

Буллезная КВ — очень редкая форма заболевания, которая развивается в результате поражения аутоантителами волокон коллагена VII типа в области эпидермо-дермального соединения. На внешне неизменной коже или на фоне эритемы, преимущественно на участках, подвергаемых инсоляции (лицо, шея, разгибательные поверхности плеч, верхняя часть спины и груди) появляются многочисленные мелкие пузырьки или крупные пузыри с напряженной покрывкой и серозным содержимым. Возможно образование буллезных элементов на слизистых оболочках. При разрешении высыпаний формируются вторичные гиперпигментные пятна или рубцы. Развитие буллезной формы КВ свидетельствует о высокой активности и системных проявлениях заболевания.

Острая кожная форма красной волчанки

Острая кожная форма КВ всегда является проявлением системной КВ, которая манифестирует с поражения кожи в 70—85% случаев. Острая форма КВ характеризуется развитием на коже лица в области скул, щек и носа («крылья бабочки») эритемы с цианотичным оттенком в центре и отеком. Реже встречаются распространенные пятнисто-папулезные высыпания. Элементы сыпи обычно появляются после пребывания на солнце, существуют несколько дней и разрешаются, оставляя незначительные гиперпигментные пятна. Своеобразным эквивалентом «бабочки» является центробежная эритема Биетта, которая возникает в области щек в виде слегка отечных, ярких гиперемических пятен, медленно увеличивающихся в размерах за счет периферического роста и одновременно разрешающихся в центральной части. Возможны поражение красной каймы губ, развитие отека лица, появление распространенных пятнисто-папулезных высыпаний на симметричных участках кожи. Поражение слизистой оболочки полости рта, твердого неба, носа может протекать с образованием эрозий и язв. В редких случаях клиническая картина острой кожной формы КВ может иметь сходство с токсическим эпидермальным некролизом.

Неонатальная КВ — редкая форма болезни, которая развивается при трансплацентарном прохождении антител анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B от матери плоду. Клинически неонатальная КВ проявляется высыпаниями, схожими с подострой формой КВ, и развитием блокад сердца, которые появляются в первые дни и недели жизни ребенка. Характерно поражение кожи центральной части лица, периорбитальных областей. У новорожденных детей могут также наблюдаться гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гепатомегалия.

У пациентов с кожными формами КВ нередко наблюдаются перекрестные проявления поражений кожи. Две и более клинические формы кож-

ной КВ наблюдаются у 35% больных, острая кожная КВ, ассоциированная с дискоидной КВ, — у 30%, с подострой кожной КВ — у 14%, с дискоидной и подострой кожной КВ — у 15% больных.

Вероятность развития СКВ составляет до 90% при острой КВ, 35—50% — при подострой КВ, около 20% — при распространенных формах хронической КВ и не более 5% — при локализованной дискоидной КВ.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика красной волчанки основывается на характерной клинической картине, гистологических изменениях и результатах иммунологических тестов.

Патоморфологические изменения при различных кожных формах КВ могут иметь существенные отличия. Для дискоидной КВ характерны изменения эпидермиса в виде гиперкератоза, усиливающегося в области устьев волосяных фолликулов и потовых желез, атрофии, вакуольной дегенерации базального слоя, утолщения базальной мембраны; в дерме отмечаются отек и расширение сосудов сосочкового слоя, образование преимущественно лимфоцитарных инфильтратов вокруг сосудов и придатков кожи, базофильная дегенерация коллагена, отложения муцина. При подострой кожной форме КВ изменения менее выражены: в эпидермисе гиперкератоз наблюдается только в области устьев волосяных фолликулов («фолликулярные пробки»), атрофия и вакуолизация базальных кератиноцитов проявляются в меньшей степени; в дерме встречается лимфоцитарные инфильтраты незначительной плотности, преимущественно в сосочковой части дермы. При глубокой КВ эпидермис и дерма могут не вовлекаться в воспалительный процесс. Основные изменения наблюдаются в гиподерме, где процесс начинается с лобулярного паникулита с последующим вовлечением септальных перегородок. Гистологические изменения при опухолевидной КВ характеризуются формированием плотных дермальных периваскулярных и периаднексальных лимфоцитарных инфильтратов, а также значительными отложениями муцина между коллагеновыми волокнами дермы, при этом эпидермис остается интактным.

При прямом иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи из очагов поражений в зоне эпидермо-дермального соединения выявляются крупноглобулярные отложения иммуноглобулинов IgM/IgG и компонента — положительный тест «волчаночной полоски». У больных системной КВ этот тест может быть положительным и на участках непораженной кожи. Положительные результаты теста не являются специфичными для КВ и могут наблюдаться при других дерматозах, а также у здоровых людей на участках, подвергшихся длительному солнечному облучению.

Лабораторные исследования крови при всех кожных формах КВ должны включать:

- клинический анализ крови и мочи;
- определение биохимических показателей крови: аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка;

- иммунологические тесты: на антинуклеарные антитела — ANA (при положительном результате исследуются антитела к экстрагируемому ядерному антигену — ENA и к двухцепочечной ДНК — анти-dsDNA), антитела к нуклеопротеинам — анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B, антифосфолипидные антитела (методом иммуноферментного анализа), реакцию преципитации с кардиолипидным антигеном — VDRL.

При кожных формах КВ могут вырабатываться аутоантитела. У больных дискоидной КВ наблюдается образование антител анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B и анти-*annexin-1*. У большинства пациентов с подострой кожной формой КВ выявляются антитела анти-Ro/SS-A (70%), ANA (60—80%) и анти-La/SS-B (30—50%). При проведении дифференциальной диагностики важно учитывать, что для системной КВ характерны наличие антител к экстрагируемому ядерному антигену Sm (Smith) — анти-Sm и положительные тесты на анти-dsDNA.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз кожных форм красной волчанки проводится с фотодерматозами, себорейным дерматитом, розацеа, псориазом, красным плоским лишаем. Глубокую красную волчанку дифференцируют с узловой и индуративной эритемами, а также с панникулитами другой этиологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Достижение ремиссии заболевания.

Общие замечания по терапии

В основе терапии больных ДКВ лежит использование системных антималярийных препаратов и глюкокортикостероидных препаратов для наружного применения.

В случае ограниченного поражения кожи при ДКВ назначаются топические глюкокортикостероидные препараты: для очагов поражения на коже тела — в форме кремов и мазей, для очагов поражения на волосистой части головы — в форме лосьона.

Противомаларийные средства эффективны в лечении КВ как в виде комбинированной терапии, так и монотерапии. Гидроксихлорохин сульфат является предпочтительным ввиду лучшей переносимости. Из-за возможного развития ретинопатии при приеме антималярийных препаратов перед началом приема препарата и не реже 1 раза в 6 месяцев проводится офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна. Проводится регулярный контроль лабораторных показателей. При наличии резистентности к антималярийным препаратам используются резервные препараты: дапсон, ретиноиды или метотрексат. Системные ретиноиды при КВ показаны

при наличии выраженного гиперкератоза (дискоидная, веррукозная КВ). Лечение буллезной КВ проводят препаратом дапсон, угнетающим миграцию нейтрофильных лейкоцитов, и системными глюкокортикостероидами.

Показания к госпитализации

- тяжелое течение дерматоза;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.

Схемы лечения

Наружная терапия

Глюкокортикостероидные препараты

При локализации поражения кожи на лице рекомендуется использовать топические глюкокортикостероидные препараты слабой или средней активности:

- флуоцинолона ацетонид, крем, гель, мазь, линимент 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 12 недель (В) [1].

При поражении туловища и конечностей рекомендуется использовать топические глюкокортикостероидные препараты средней активности:

- триамцинолон, мазь 2 раза в сутки наружно под окклюзию на очаги поражения в течение 1 недели (D) [2]
или
- бетаметазон, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 8 недель (D) [3].

При расположении высыпаний на волосистой части головы, ладонях и подошвах рекомендуется использовать топические глюкокортикостероидные препараты высокой активности:

- клобетазол, крем, мазь 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 4 недель (С) [4].

Внутриочаговое введение глюкокортикостероидных препаратов может быть использовано на локализованных очагах, не поддающихся иной терапии. Применение данного метода ограничивается возможностью развития стойкой атрофии:

- триамцинолон 5—10 мг на мл внутриочагово (D) [5, 6]
или
- бетаметазон 0,2 мл на см² внутриочагово, недельная доза не должна превышать 1 мл (D) [7].

Если необходимость внутриочагового введения препаратов сохраняется, рекомендуется соблюдать интервал между инъекциями не менее 4 недель [5].

Системная терапия

1. Противомаларийные средства:

- гидроксихлорохин 5—6 мг на кг массы тела в сутки перорально (или 2 таблетки по 200 мг для взрослого среднего веса). После достижения клинического ответа дозировка гидроксихлорохина может быть постепенно уменьшена до 200 мг в сутки с продолжением терапии в течение не менее 2—3 месяцев.

Прием препарата может продолжаться до 2—3 лет. Прекращение приема поддерживающих доз в 2,5 раза увеличивает риск рецидива ДКВ (В) [8] или

- хлорохин 250—500 мг перорально ежедневно в течение не менее 2—3 месяцев. Прием препарата может продолжаться до 2—3 лет (D) [9].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению гидроксихлорохина и хлорохина дискоидная красная волчанка не включена в показания к применению препаратов.

2. Учитывая важную роль в патогенезе КВ индуцированного ультрафиолетовым облучением свободнорадикального повреждения мембран и нарушения микроциркуляции у больных КВ, показано включение в лечебный комплекс *антиоксидантов*:

- витамин Е 50—100 мг в сутки перорально интермиттирующими курсами: 1 неделю прием препарата, 1 неделю — перерыв, в течение 4—8 недель (D) [7].

3. Также рекомендован прием *ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции*:

- пентоксифиллин 200 мг перорально 3 раза в сутки в течение 1 месяца (D) [7];
- никотиновая кислота 0,05—0,1 г перорально 2—3 раза в сутки в течение 21—30 дней или 2—3 мл внутримышечно через день, на курс 8—10 инъекций (D) [7].

Особые ситуации

Лечение КВ у беременных женщин проводят только топическими кортикостероидами I или II класса. Применение антималярийных препаратов противопоказано из-за возможности нарушения нормального внутриутробного развития плода.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Препаратами второй линии, назначаемыми при отсутствии эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов, являются топические ингибиторы кальциневрина:

- такролимус, мазь 0,1% 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 4—8 недель (В) [4, 10] или
- пимекролимус, крем 1% 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 4—8 недель (С) [11].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению такролимуса и пимекролимуса дискоидная красная волчанка не включена в показания к применению препарата.

Препаратами второй линии для системной терапии являются ретиноиды. Лечение следует начинать с более низких доз (10—20 мг в сутки) и постепенно их увеличивать, ориентируясь на переносимость и отсутствие побочных эффектов:

- ацитретин 50 мг в сутки перорально в течение 8 недель (B) [8],
или
- ацитретин 0,2—1,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 8 недель (D) [12],
или
- изотретиноин 0,2—1,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 8 недель (D) [12, 13].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению ацитретина и изотретиноина дискоидная красная волчанка не включена в показания к применению препаратов.

ПРОФИЛАКТИКА

Всем больным КВ рекомендуются меры по защите кожи от солнечных лучей: ношение головных уборов, одежды с длинными рукавами, с закрытым декольте, брюк и длинных юбок, регулярные аппликации фотозащитных кремов с высоким индексом SPF (> 50) [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Juhlin L. Treatment of psoriasis and other dermatoses with a single application of a corticosteroid left under a hydrocolloid occlusive dressing for one week. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (4): 355—357.
2. Tzung T. Y., Liu Y. S., Chang H. W. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007; 156 (1): 191—192.
3. Chang A. Y., Werth V. P. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13 (4): 300—307.
4. Winkelmann R. R., Kim G. K., Del Rosso J. Q. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. Review and assessment of treatment benefits based on Oxford centre for evidence-based medicine criteria. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6 (1): 27—38.
5. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С., Хамаганова И. В. и др. Поражения кожи при болезнях соединительной ткани. В: Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. II. С. 234—277.
6. Ruzicka T., Sommerburg C., Goerz G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992; 127: 513—518.

7. Wozniacka A., McCauliffe D. P. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6 (1): 1—11.
8. Kuhn A., Gensch K., Haust M. et al. Efficacy of tacrolimus 0,1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 54—64.
9. Barikbin B., Givrad S., Yousefi M. et al. Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 17-valerate 0,1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus: a double-blind, randomized, pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 776—780.
10. Drake L. A., Dinehart S. M., Farmer E. R. et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus: American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 830—836.
11. Kuhn A., Ochsendorf F., Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1125—1136.
12. Kuhn A., Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014; 48—49: 14—19.
13. Gronhagen C. M., Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: an update. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5 (1): 7—13.
14. Moura Filho J. P., Peixoto R. L., Martins L. G. et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2014; 89 (1): 118—125.
15. Biazar C., Sigges J., Patsinakidis N. et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev* 2013; 12: 444—454.

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Охлопков Виталий Александрович — заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Омская государственная медицинская академия, доктор медицинских наук, профессор, г. Омск.

Правдина Ольга Валерьевна — доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Омская государственная медицинская академия, кандидат медицинских наук, г. Омск.

Зубарева Елена Юрьевна — доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Омская государственная медицинская академия, кандидат медицинских наук, г. Омск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пруриго (син. почесуха) — хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание из группы нейроаллергодерматозов, первичными морфологическими элементами которого являются папуло-везикулы, уртикарные папулы, полушаровидные папулезные и узловатые элементы, появление которых сопровождается сильным зудом.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L28*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В развитии заболевания в детском возрасте провоцирующими факторами выступает сенсибилизация к пищевым, лекарственным, бытовым аллергенам, к укусам насекомых (москиты, клещи, клопы, блохи), а также нарушения пищеварения (в том числе врожденные ферментопатии), глистные и паразитарные инвазии, аутоинтоксикации, профилактические прививки, очаги инфекции.

У взрослых лиц основное значение придается воздействию эндогенных аллергенов, возникающих вследствие хронических желудочно-кишечных (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит, холецистит, цирроз печени), эндокринных нарушений (сахарный диабет, тиреотоксикоз, дисменорея, кисты яичников), а также различным интоксикациям, алиментарным, вегетососудистым нарушениям, гельминтозам, заболеваниям нервной

системы и аутоиммунным процессам. Пруриго взрослых может быть проявлением неспецифической реакции, развившейся на фоне болезней крови (лимфогранулематоз, лимфолейкозы), паранеопластических процессов, системных заболеваний, беременности, фотосенсибилизации, нервно-психических стрессов, укусов насекомых.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- L28.0 Простой хронический лишай
Ограниченный нейродерматит
Лишай БДУ
- L28.1 Печесуха узловатая
- L28.2 Другая почесуха
Почесуха: БДУ, Гебры, mitis
Крапивница папулезная

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Детская почесуха (строфулюс, детская папулезная крапивница) начинает развиваться в течение первого года жизни ребенка, но наиболее выраженные проявления заболевания наблюдаются в возрасте от 2 до 8 лет. Первичными морфологическими элементами на коже являются волдыри размером от 2 до 10 мм, в центральной части которых располагается узелок, увенчанный везикулой (серопапула). На фоне интенсивного зуда сначала появляются уртикарные высыпания, в центре которых на отечном эритематозном фоне формируются плотные серопапулы величиной с просыное зерно с мелким пузырьком на верхушке. Волдырь исчезает через 6—12 часов. Вследствие эксфолиаций папулы инфильтрируются, а на месте везикул образуются геморрагические корочки. Встречаются и самостоятельные серопапулы, окруженные небольшим венчиком гиперемии, но не имеющие волдырей в основании, а также уртикарные элементы без папул и везикул. Высыпания и зуд возникают приступообразно и локализуются симметрично на коже разгибательных поверхностей конечностей, туловища, ягодиц, ладоней и подошв, реже — на коже лица и волосистой части головы. Во время приступа высыпаний отмечаются интенсивный зуд, особенно вечером и ночью, что приводит к нарушениям сна, раздражительности. Иногда отмечаются кратковременное повышение температуры тела до 37,5—38 °С, изменения клинического анализа крови (эозинофилия, анемия, может быть лимфоцитоз, повышенная СОЭ), полиаденопатия.

Почесуха взрослых (почесуха простая Гебры) может проявляться в двух формах: острой и хронической.

Острая форма заболевания характеризуется появлением на коже разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, реже — туловища диссеминированных полушаровидных папул плотной консистенции, величиной с чечевицу, не склонных к слиянию, красновато-бурого цвета, которые вследствие отека могут приобретать уртикарный характер (отечные папулы) на фоне интенсивного зуда. В результате эксфолиаций поверхность

их покрывается геморрагическими корочками, при отторжении которых остаются временная пигментация или белесоватые рубчики. Высыпаниям предшествуют незначительные нарушения общего состояния в течение 1—2 дней. Острая форма заболевания может продолжаться от 2 недель до 4 месяцев. У больных вследствие мучительного зуда возникают невротические расстройства: раздражительность, бессонница.

Хроническая форма заболевания отличается длительным рецидивирующим течением и проявлением наряду с папулезными высыпаниями очагов лихенификации. У лиц с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам обострения нередко имеют сезонный характер (весенняя или летняя формы почесухи) и характеризуется локализацией высыпаний на открытых участках кожи.

Узловатая почесуха (крапивница папулезная стойкая, узловатая почесуха Гайда) встречается редко, преимущественно у женщин в возрасте старше 40 лет. Характеризуется наличием мономорфных высыпаний, представленных изолированными крупными (величиной от 0,5 до 1 см и более в диаметре) полушаровидными или округлыми плотными папулами и узлами, резко выступающими над уровнем кожи. Элементы вначале имеют цвет нормальной кожи, затем становятся красновато-коричневыми. Поверхность элементов гладкая, далее на поверхности могут появляться чешуйки или гиперкератотические и веррукозные очаги. В результате интенсивного приступообразного зуда на них появляются эксфолиации, покрытые геморрагическими корочками. Разрешение патологических элементов нередко происходит через изъязвление и рубцевание. Высыпания локализуются симметрично на коже разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, реже — на сгибательных поверхностях, спине.

Заболевание сопровождается интенсивным биопсирующим приступообразным зудом, усиливающимся после возникновения высыпаний, что объясняется гиперплазией нервных волокон в пораженных участках кожи. Заболевание длится годами и сопровождается короткими ремиссиями.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания. По показаниям и с целью проведения дифференциальной диагностики назначаются следующие *лабораторные исследования*:

- клинические анализы крови и мочи;
- биохимический анализ крови: общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинин, мочевины, глюкоза;
- анализ кала на яйца глист;
- серологическая диагностика паразитарных заболеваний — выявление антител к антигенам лямблий, аскарид, описторхисов и др.;
- обследование на ВИЧ-инфекцию (определение IgM- и IgG-антител к HIV1, HIV2) и гепатиты В и С (определение HCV-антител, HBs-антигена);
- гистологическое исследование биоптатов кожи;

- микроскопическое исследование соскоба с кожи на чесоточного клеща;
- определение сывороточных аллерген-специфических антител (пищевых, бытовых, пыльцевых, эпидермальных, к лекарственным препаратам, укусам насекомых).

По показаниям назначаются консультации других специалистов: гастроэнтеролога, невропатолога, эндокринолога, оториноларинголога, гинеколога, онколога, физиотерапевта.

Дифференциальная диагностика

Проводится с укусами насекомых, чесоткой, педикулезом, токсикодермией, нейродермитом, аллергическим дерматитом, экземой, стойкой папулезной крапивницей, ветряной оспой, герпетиформным дерматитом Дюринга, васкулитом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- прекращение прогрессирования заболевания;
- уменьшение зуда;
- регресс высыпаний.

Общие замечания по терапии

Антигистаминные препараты II поколения являются медикаментозной терапией первого выбора. При необходимости, если седативный эффект может принести пользу, применяют антигистаминные средства I поколения.

При упорном течении заболевания применяют глюкокортикостероидные препараты системного действия.

В наружной терапии используют растворы анилиновых красителей (метиленовый синий, фулорцин, бриллиантовый зеленый), топические глюкокортикостероидные препараты.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Системная терапия

1. Антигистаминные препараты

- диметиндена малеат (А): детям в возрасте от 1 месяца до 1 года — 3—10 капель перорально 3 раза в сутки, детям в возрасте от 1 года до 3 лет — 10—15 капель перорально 3 раза в сутки, детям в возрасте от 3 до 12 лет — 15—20 капель перорально 3 раза в сутки, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 20—40 капель перорально 3 раза в сутки в течение 14—28 дней [1, 4, 7, 11, 16, 19],

- или
- лоратадин (А): детям в возрасте от 2 до 12 лет — 5 мг (5 мл) 1 раз в сутки перорально, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки перорально в течение 14—28 дней [1, 4, 7, 11, 16],
или
 - дезлоратадин (А): детям в возрасте от 2 до 5 лет — 1,25 мг (2,5 мл сиропа) 1 раз в сутки перорально, детям в возрасте от 6 до 11 лет — 2,5 мг (5 мл сиропа) 1 раз в сутки перорально, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 5 мг (10 мл сиропа) 1 раз в сутки перорально в течение 14—28 дней [1, 4, 7, 11, 16],
или
 - фексофенадина гидрохлорид (А): детям в возрасте от 6 до 12 лет — 30 мг перорально 1—2 раза в сутки, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым 120—180 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14—28 дней [1, 4, 7, 11, 16],
или
 - левоцетиризин (А): детям в возрасте старше 6 лет и взрослым — 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14—28 дней [1, 4, 7, 11, 12, 16],
или
 - цетиризина гидрохлорид (А): детям в возрасте от 6 до 12 месяцев — 2,5 мг (5 капель) перорально 1 раз в сутки, детям в возрасте от 1 года до 2 лет — 2,5 мг (5 капель) перорально 1—2 раза в сутки, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг (5 капель) перорально 2 раза в сутки или 5 мг (10 капель) перорально 1 раз в сутки, детям в возрасте старше 6 лет и взрослым — 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14—28 дней [1, 4, 7, 11, 16],
или
 - хлоропирамина гидрохлорид (С): детям в возрасте от 1 месяца до 1 года 5 мг (0,25 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки, детям в возрасте от 1 года до 6 лет — 10 мг (0,5 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки, детям в возрасте от 6 до 14 лет — 10—20 мг (0,5—1 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки, детям в возрасте старше 14 лет и взрослым — 20—40 мг (1—2 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],
или
 - хлоропирамина гидрохлорид (С): детям в возрасте до 1 года — 6,25 мг перорально 2—3 раза в сутки, детям в возрасте от 1 до 6 лет — 8,3 мг перорально 2—3 раза в сутки, детям в возрасте от 6 до 14 лет — 12,5 мг перорально 2—3 раза в сутки, детям в возрасте старше 14 лет и взрослым — 25 мг перорально 3—4 раза в сутки в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],
или
 - дифенгидрамина гидрохлорид (С): детям в возрасте от 2 месяцев до 2 лет — 2—5 мг перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте от 2 до 5 лет — 5—15 мг перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте от 5 до 12 лет — 15—30 мг перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 30—50 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],

- или
- дифенгидрамина гидрохлорид (С): детям в возрасте старше 12 лет и взрослым 10—50 мг (1—5 мл раствора) внутримышечно 1—3 раза в сутки в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],
- или
- клемастина фумарат (С): детям в возрасте от 1 года до 3 лет — 2—2,5 мл (200—250 мкг) перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте от 3 до 6 лет — 5 мл (500 мкг) перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте от 6 до 12 лет — 0,5—1 мг перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 1 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],
- или
- клемастина фумарат (С): детям — 25 мг на кг массы тела в сутки внутримышечно; взрослым — 2 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],
- или
- хифенадина гидрохлорид (С): детям в возрасте от 2 до 3 лет — 5 мг перорально 2—3 раза в сутки, детям в возрасте от 3 до 7 лет — 10 мг перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте от 7 до 12 лет — 10—15 мг перорально 2—3 раза в сутки, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 25—50 мг перорально 2—4 раза в сутки в течение 5—7 дней [1, 4, 7, 11, 16],
- или
- эбастин (С): детям в возрасте от 6 до 12 лет — 5 мг (5 мл сиропа) перорально 1 раз в сутки, детям в возрасте от 12 до 15 лет — 10 мг (10 мл сиропа) перорально 1 раз в сутки, детям в возрасте старше 15 лет и взрослым — 10—20 мг (10—20 мл сиропа) перорально 1 раз в сутки в течение 10—14 дней [1, 4, 7, 11, 16].

2. Транквилизаторы:

- гидроксизин (В): детям в возрасте от 1 года до 6 лет — 1—2,5 мг на кг массы тела в сутки, детям в возрасте старше 6 лет — 1—2 мг на кг в сутки, взрослым — 25 мг 2—4 раза в сутки в течение 3—4 недель [2, 18].

3. Глюкокортикостероидные препараты:

- преднизолон (С) 20—40 мг в сутки перорально в течение 1—2 месяцев с последующей отменой [5, 6, 8, 11]
- или
- бетаметазон (С) 1 мл 1 раз в 2—3 недели внутримышечно, на курс 3—4 инъекции [5, 6, 8, 11].

Наружная терапия

1. Глюкокортикостероидные препараты (В) [1, 5, 6, 8, 11]:
- гидрокортизона ацетат в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- метилпреднизолона ацепонат в виде аппликаций 1 раз в сутки в течение 2—4 недель,

- или
- флуметазона пивалат в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- алклометазона дипропионат в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- бетаметазона дипропионат в виде аппликаций 1 раз в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- бетаметазона валерат в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- мометазона фураат в виде аппликаций 1 раз в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- гидрокортизона 17-бутират в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- триамцинолона ацетонит в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- флутиказона пропионат в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- флуоцинолона ацетонид в виде аппликаций 1—3 раза в сутки в течение 2—4 недель,
- или
- клобетазола пропионат в виде аппликаций 1—2 раза в сутки, в течение 2—4 недель.

При узловатой чесотке целесообразны внутриочаговые инъекции глюкокортикостероидных препаратов — гидрокортизона (С), триамцинолона (В), бетаметазона дипропионата (С) [5, 6, 13, 15].

2. Пасты, кремы, мази, содержащие *деготь, ихтиол, нафталан* (5—10% дегтярная мазь, 2—5% нафталана, борно (3—5%)-дегтярная (5—10%) мазь, 5% ихтиоловая мазь) на ночь под окклюзионную повязку в течение 3 недель (С) [1, 8, 11].

3. Кремы и мази с противозудными средствами — *ментолом, анестезином, димедролом, фенистилом* (С) [1, 8, 11].

Немедикаментозная терапия

Физиотерапевтическое лечение

- селективная фототерапия (С) 4—5 раз в неделю, на курс 20—30 сеансов [8, 11],

или

- ПУВА-терапия (В) 4 раза в неделю, на курс 15—20 сеансов (в тяжелых случаях при распространенных зудящих высыпаниях) [3, 9—11, 14, 17].

Требования к результатам лечения

- прекращение зуда;
- разрешение высыпаний.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Консультации других специалистов, выявление и лечение соматической патологии.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Viraben R. Prurigo strophulus: cutaneous manifestation of hypersensitivity to environmental arthropods. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123 (11): 751—6.
2. Lader Scott J. A multicenter double-blind comparison of hydroxyzine in patient with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1998; 139: 402—6.
3. Clark A. R., Jorizzo J. L., Fleischer A. B. Papular dermatitis (subacute prurigo, „itchy red bump“ disease): pilot study of phototherapy // *Am Acad Dermatol* 1998 Jun; 38 (6 Pt 1): 929—933.
4. DuBuske L. M. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and psychomotor performance aspects of antihistamine therapies. *Clin Appl Immunol Rev* 2001; 1: 277—289.
5. Barnes P. J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases // *Allergy*. 2001. Vol. 56. Supp. 10. P. 928—936.
6. Barnes P. J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Resp Rev* 2001; 11: 78: 15—22.
7. Bender B. G., Berning S., Dudden R., Milgrom H., Tran Z. V. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Apr; 111 (4): 770—6.
8. Lee M. R., Shumack S. Prurigo nodularis: a review. *Australas J Dermatol* 2005 Nov; 46 (4): 211—218.
9. Gambichler T., Hyun J., Sommer A., Stücker M., Altmeyer P., Kreuter A. A randomised controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May; 31 (3): 348—353.

10. Rombold S., Lobisch K., Katzer K. Grazziotin T.C., Ring J., Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008 Feb; 24 (1): 19–23.
11. Maruani A., Samimi M., Lorette G. Prurigo. *Presse Med* 2009 Jul-Aug; 38 (7–8): 1099–1105.
12. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. *Клин фармакол* 2010; 5: 56–61.
13. Richards R. N. Update on intralesional steroid: focus on dermatoses. *J Cutan Med Surg.* 2010 Jan-Feb; 14 (1): 19–23.
14. Bruni E., Caccialanza M., Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Jul; 35 (5): 549–550.
15. Saraceno R., Chiricozzi A., Nisticò S.P., Tiberti S., Chimenti S. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *Dermatolog Treat* 2010 Nov; 21 (6): 363–6.
16. Murota H., Kitaba S., Tani M., Wataya-Kaneda M., Azukizawa H., Tanemura A., Umegaki N., Terao M., Kotobuki Y., Katayama I. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int.* 2010 Dec; 59 (4): 345–354.
17. Bruni E., Caccialanza M., Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Jul; 35 (5): 549–550.
18. Dazzi C., Erma D., Piccinno R., Veraldi S., Caccialanza M. Psychological factors involved in prurigo nodularis: A pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2011 Aug; 22 (4): 211–4.
19. Тёрёк Е., Катона М. Применение диметиндена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте. *Клинические исследования* 2011; № 4: 45–48.

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Бакулев Андрей Леонидович — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Саратов.

Хобейш Марианна Михайловна — доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Олисова Ольга Юрьевна — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней В. А. Рахманова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Жилова Марьяна Борисовна — заведующий отделением физиотерапии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L40*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 1—2% населения развитых стран.

В развитии псориаза важное значение имеют наследственная предрасположенность, нарушения функции иммунной, эндокринной, нервной систем, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды и др.

Описан ряд генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания. В частности, у больных псориазом чаще выявляют антигены HLA $Cw6$ и HLA $DR7$. К числу провоцирующих факторов относят психоэмоциональное перенапряжение, хронические инфекции (чаще стрептококковые), злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств (соли лития, бета-адреноблокаторы, хлорохин/гидрохлорохин, пероральные контрацептивы, интерферон и его индукторы и др.).

Псориаз нередко сочетается с системными заболеваниями, включая метаболический синдром, сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, патологию гепатобилиарной системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- L40.0 Псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный)
- L40.1 Генерализованный пустулезный псориаз
- L40.2 Акродерматит стойкий Аллопо
Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша
- L40.3 Пустулез ладонный и подошвенный
- L40.4 Псориаз каплевидный
- L40.5+ Псориаз артропатический (M07.0—M07.3*, M09.0*)
- L40.8 Другой псориаз
 - Сгибательный инверсный псориаз
 - Себорейный псориаз
 - Экссудативный псориаз
 - Псориаз эритродермия

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вульгарный (обыкновенный) псориаз характеризуется появлением на коже папулезных элементов розово-красного цвета с четкими границами, склонных к слиянию и образованию бляшек различных очертаний и величины, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Бляшки располагаются преимущественно на волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, в области поясницы, крестца, однако могут локализоваться на любых других участках кожного покрова. Больных может беспокоить зуд различной степени интенсивности. Высыпания характеризуются наличием псориазической триады, которая представляет собой последовательно возникающие при поскабливании папулезных высыпаний феномены:

стеаринового пятна (при легком поскабливании папулы наблюдается усиление шелушения, придающего поверхности папул сходство с растертой каплей стеарина); терминальной пленки (появление после полного удаления чешуек влажной тонкой блестящей просвечивающей поверхности элементов); точечного кровотечения (появление после осторожного соскабливания терминальной пленки точечных, не сливающихся между собой капелек крови).

У больных с ожирением, сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы отмечается повышенная экссудация в очагах поражения, при этом появляются серовато-желтые чешуе-корки, плотно прилегающие к поверхности бляшек, в связи с чем псориатическая триада выявляется с трудом (*экссудативный псориаз*).

При локализации высыпаний только на себорейных участках кожи (волосистая часть головы, носогубные и заушные складки, грудь и межлопаточная область) диагностируется *себорейный псориаз*. При себорейном псориазе чешуйки обычно имеют желтоватый оттенок, при этом на голове шелушение может быть очень выраженным, а высыпания могут переходить с волосистой части головы на кожу лба, образуя так называемую псориатическую корону. Экссудативный и себорейный псориаз сопровождаются зудом, нередко мучительным.

Каплевидный псориаз является острой формой заболевания, характеризуется появлением на коже многочисленных каплевидных папул ярко-красного цвета с небольшим шелушением и инфильтрацией. Часто возникает в детском или подростковом возрасте и развивается после перенесенных инфекционных заболеваний стрептококковой этиологии. Каплевидный псориаз может трансформироваться в вульгарный псориаз.

Пустулезный псориаз проявляется в виде генерализованных или ограниченных высыпаний, чаще располагающихся в области ладоней и подошв, представленных поверхностными гнойничковыми элементами. Возникновению пустулезного псориаза способствуют инфекции, сильные стрессовые ситуации, гормональные нарушения, в том числе вызванные пероральными контрацептивами, быстрая отмена кортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов, нерациональная наружная терапия.

Генерализованный псориаз Пумбуша протекает тяжело, с лихорадкой и недомоганием. Приступообразно на фоне яркой эритемы появляются мелкие поверхностные стерильные пустулы, сопровождающиеся жжением и болезненностью, расположенные как в зоне типичных псориатических бляшек, так и на ранее неизменной коже. Эритематозные очаги с пустулизацией быстро увеличиваются в размерах, сливаются, захватывая обширные участки кожного покрова, так что псориатические бляшки перестают быть различимыми. Слившиеся пустулы отслаивают эпидермис, образуя «гнойные озера». Часто отмечаются дистрофические изменения ногтей, поражение суставов, иногда почек. В крови определяются лейкоцитоз, повышенная СОЭ. После прекращения появления пустул состояние больных улучшается, температура снижается, однако новый приступ развивается, как правило, внезапно.

Акродерматит стойкий гнойный Аллопо проявляется эритематозно-сквамозными и везикуло-пустулезными высыпаниями на дистальных фалангах пальцев. На пораженных участках пальцев отмечаются яркая эритема, отек, множественные пустулы, сливающиеся в «гнойные озера». Дистальные фаланги утолщены, ногтевые пластинки дистрофически изменены.

Пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера встречается чаще, чем генерализованный псориаз Цумбуша. Высыпания располагаются преимущественно в области тенара и гипотенара, а также свода стоп. Характерна резкая очерченность эритематозно-сквамозных бляшек, на фоне которых имеются множественные пустулезные высыпания. Пустулы могут образовываться как в области бляшек, так и на других участках кожного покрова.

Псориазическая эритродермия чаще возникает в результате обострения уже существующего вульгарного псориаза под влиянием раздражающих факторов или нерационального лечения (прием ванн в прогрессирующей стадии, избыточная инсоляция или передозировка ультрафиолетовых лучей, использование высоких концентраций разрешающих мазей при обострении). Также эритродермия может развиваться первично у здорового человека при слиянии высыпаний быстро прогрессирующего псориаза. Процесс распространяется на все кожные покровы, занимая более 90% кожных покровов. Кожа становится ярко красной, отечной, инфильтрированной, местами лихенифицированной, горячей на ощупь, покрывается большим количеством крупных и мелких сухих белых чешуек, легко отпадающих при снятии одежды. Больных беспокоят зуд, иногда сильный, жжение и чувство стягивания кожи, болезненность. Нарушается общее состояние больного: появляется слабость, недомогание, потеря аппетита, температура тела повышается до 38—39°, увеличиваются лимфатические узлы (в первую очередь паховые и бедренные), снижается потоотделение. При длительном существовании подобного состояния могут выпадать волосы и поражаться ногти.

Инверсный псориаз проявляется типичными для обыкновенного псориаза высыпаниями, его особенностью является преимущественная локализация на сгибательных поверхностях конечностей.

Псориазический артрит. Поражение суставов может развиваться одновременно с псориазическими высыпаниями на коже или предшествовать им. В дальнейшем может наблюдаться синхронность в развитии обострений псориазического артрита и поражения кожи. Суставной процесс сопровождается покраснением кожи над пораженными суставами, отечностью, болезненностью, ограничением их подвижности, наличием утренней скованности. Могут наблюдаться деформации суставов, анкилозы, энтезиты (воспаление сухожилий в области их прикрепления к костям), дактилиты, спондилит. Клинико-анатомический вариант поражения суставов устанавливается по преобладанию того или иного симптомокомплекса в клинической картине заболевания.

При псориазе очень часто поражаются *ногти*, при этом наиболее распространенными являются изменения поверхности ногтя в виде точечных

углублений, напоминающих поверхность наперстка (симптом «наперстка»). Довольно часто под ногтевой пластинкой вблизи околоногтевых валиков или лунки можно увидеть небольшие, несколько миллиметров в диаметре, красноватые и желтовато-буроватые пятна (симптом «масляного пятна»). Иногда встречается подногтевой гиперкератоз с развитием онихогрифоза.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания, выявления симптомов псориатической триады, наличия феномена Кебнера в прогрессирующей стадии.

В ряде случаев для подтверждения диагноза проводят *гистологическое исследование* биоптата пораженной кожи. Морфологические изменения характеризуются выраженным акантозом эпидермиса с характерным колбообразным расширением эпидермальных выростов книзу и истончением эпидермиса над верхушками вытянутых сосочков дермы, нарушением процессов кератинизации в виде паракератоза и исчезновения зернистого слоя. В периоде прогрессирования заболевания в роговом слое и в зоне паракератоза обнаруживаются скопления нейтрофильных лейкоцитов (микроабсцессы Мунро). Вокруг извитых полнокровных капилляров сосочковой дермы выявляются воспалительные инфильтраты различной степени интенсивности из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику псориаза следует проводить с папулезными высыпаниями при сифилисе, красным плоским лишаем, себорейной экземой, атопическим дерматитом, розовым лишаем, параспориозом, питириазом красным волосатым отрубевидным.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- уменьшение клинических проявлений заболевания;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания;
- устранение патологических субъективных ощущений;
- улучшение качества жизни больного;
- снижение риска развития коморбидных заболеваний.

Общие замечания по терапии

При ограниченных проявлениях псориаза применяют топические глюкокортикостероидные препараты, средства, содержащие синтетические аналоги витамина D₃, активированный цинк пиритион. Кроме того, в терапии псориаза могут применяться мази, содержащие салициловую кислоту, нафталианскую нефть, ихтиол, деготь березовый, а также средства базового ухода (D) [1, 2].

Комбинированная терапия глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с салициловой кислотой назначается при выраженном шелушении кожи. Добавление салициловой кислоты способствует значительному повышению эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов.

Применение топических глюкокортикостероидов в комбинации с другими топическими (например, аналогами витамина D) или системными средствами может способствовать увеличению периода ремиссии псориаза, в том числе проблемных локализаций.

Применение аналогов витамина D может служить методом выбора терапии вульгарного псориаза, при этом их не следует назначать перед УФ-облучением.

Фототерапия является важной составной частью лечения и реабилитации больных псориазом. Для лечения псориаза применяют методы средневолновой УФ-терапии (УФВ-терапии) и методы ПУВА-терапии.

Фототерапия и системные ретиноиды оказывают синергическое действие, поэтому их комбинирование может улучшить результаты лечения тяжелых и резистентных форм псориаза. Данная комбинация может также использоваться в случаях недостаточной эффективности или отсутствия эффекта от применения фототерапии и ретиноидов в виде монотерапии.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза используются иммуносупрессивные средства (циклоsporин, метотрексат, ацитретин), а также средства, полученные с помощью биотехнологических методов, — генно-инженерные биологические препараты. Другие методы системной терапии (дезинтоксикационные, десенсибилизирующие, антигистаминные препараты, витамины, плазмаферез и др.), широко используемые для лечения псориаза в отечественной медицинской практике, следует назначать лишь по соответствующим показаниям.

Показания к госпитализации

- наличие тяжелых и распространенных форм, в том числе эритродермии и пустулезного псориаза;
- назначение препаратов, требующих постоянного клинического наблюдения и оценки показателей лабораторных исследований;
- наличие сопутствующей патологии, требующей постоянного контроля на фоне системной терапии псориаза.

В стационар дневного пребывания больные госпитализируются в случаях необходимости проведения инфузионной терапии (введения биологических генно-инженерных препаратов).

Схемы лечения

Наружная терапия

1. Топические глюкокортикостероидные средства (А) [3—12]

Топические глюкокортикостероидные препараты применяются при любых формах псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими наружными или системными средствами (табл. 1). Эффективность топических глюкокортикостероидных средств имеет высокий уровень доказательности.

Таблица 1

Топические глюкокортикостероидные препараты

Слабой степени активности	
Нефторированные	Фторированные
Гидрокортизона ацетат Преднизолон	
Умеренной степени активности	
АклOMETазона дипропионат	Флуметазона пивалат Триамцинолона ацетонид
Высокой степени активности	
Мометазона фураат Метилпреднизолона ацепонат Гидрокортизона бутират	Бетаметазона валерат Флуоцинолона ацетонид Флутиказона пропионат Бетаметазона дипропионат
Очень высокой степени активности	
	Клобетазола пропионат

В зависимости от характера и локализации псориазических высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты применяются в виде различных лекарственных форм — мазей, кремов или лосьонов.

Правила использования топических глюкокортикостероидных препаратов

1. Топические глюкокортикостероидные препараты рекомендуется назначать короткими интермиттирующими курсами, избегая длительного применения.

2. В детском возрасте лечение следует начинать с топических глюкокортикостероидных препаратов слабой или средней степени активности.

3. Детям первых лет жизни не рекомендуется применять топические глюкокортикостероидные препараты на кожу лица, шеи и естественных складок, а также назначать фторсодержащие препараты.

4. При наличии проявлений вторичной инфекции необходимо использовать топические комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и противогрибковые средства.

Дозы и схемы применения

Лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами предполагает их ежедневные аппликации 1—2 раза в день в течение 3—4 недель. При уменьшении выраженности симптомов можно сократить кратность их применения или назначить лечение другими средствами наружной терапии.

При псориазе волосистой части головы показано применение клобетазола пропионата 0,05% в виде шампуня, что позволяет добиться разрешения или значительного улучшения эфлоресценций. Способ кратковременного ежедневного нанесения шампуня на сухую кожу волосистой части головы при экспозиции 15 минут с последующим споласкиванием позволяет, с одной стороны, достичь высокой безопасности терапии, избежать развития местных и системных нежелательных явлений при регулярном применении очень сильного топического кортикостероида, а с другой стороны — обеспечить необходимую пациентам косметическую приемлемость такой терапии. Длительная проактивная терапия больных псориазом волосистой части головы с использованием шампуня клобетазола пропионата 0,05% в режиме 2 раза в неделю эффективно предупреждает развитие очередного обострения дерматоза.

Побочные реакции/безопасность

При лечении топическими глюкокортикостероидными препаратами могут наблюдаться такие побочные реакции, как жжение, зуд, эритема, фолликулит, угревидные высыпания, потница, вторичные инфекции, гипертрихоз, периоральный дерматит, гипопигментация, стрии, атрофия кожи. В области кожных складок возможно развитие вторичной инфекции.

Нанесение глюкокортикостероидных препаратов на кожу лица может также привести к развитию розацеа, периорального дерматита и акне.

Использование нефторированных топических глюкокортикостероидных препаратов, обладающих преимущественно негеномным механизмом действия, позволяет уменьшить риск развития местных побочных реакций.

При длительном применении глюкокортикостероидных препаратов или нанесении их на большую поверхность кожи может наблюдаться системное действие препаратов, которое приводит к подавлению функции коры надпочечников. В связи с этим предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной системной биодоступностью.

Беременность/лактация

Глюкокортикостероидные препараты не оказывают тератогенного действия. Высокоактивные препараты этой группы могут вызывать внутриутробную задержку развития плода, если их наносят на большие участки кожи или в течение длительного срока. При назначении лечения в конце беременности существует угроза подавления функции коры надпочечников плода. Во время кормления грудью необходимо учитывать, что топические глюкокортикостероидные препараты выводятся с грудным молоком.

Противопоказания/ограничения

Абсолютных противопоказаний нет. Относительные противопоказания:

- бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи;
- розацеа, периоральный дерматит;
- местные реакции на вакцинацию;
- применение топических глюкокортикостероидных препаратов с салициловой кислотой.

В прогрессирующую стадию псориаза рекомендуется применение наружных средств, содержащих салициловую кислоту в низкой концентрации — 2%. В стационарную и регрессирующую стадии возможно назначение средств с более высокой концентрацией салициловой кислоты — 3 и 5%.

2. Препараты для наружной терапии, содержащие аналоги витамина D₃ (A) [8, 11, 13–16]

Препараты, содержащие аналог витамина D₃, наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 6–8 недель. При длительном лечении суточная доза не должна превышать 15 г, а еженедельная — 100 г крема или мази. Не рекомендуется наносить препарат на обширные участки кожи, площадь которых превышает 30% поверхности тела. Возможно проведение повторных курсов лечения при последующих обострениях.

Применение комбинированного препарата кальципотриола и кортикостероида бетаметазона дипропионата позволяет ускорить достижение клинического эффекта. Препарат в лекарственной форме мази назначают взрослым 1 раз в день на срок не более 4 недель. Максимальная суточная доза составляет не более 15 г, максимальная недельная доза — 100 г. Препарат в форме геля назначается взрослым 1 раз в день. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели при псориазе волосистой части головы и 8 недель при поражении кожи других частей тела. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. Препарат должен оставаться на коже в течение ночи или дня для достижения оптимального терапевтического эффекта. Возможно повторное применение препарата под наблюдением врача.

Побочные реакции/безопасность

Препараты, содержащие аналоги витамина D₃, хорошо переносятся больными. Основными побочными реакциями являются локальное раздражение кожи в местах нанесения препаратов с развитием эритемы, высыпаний, зуда и чувства жжения.

К редким побочным реакциям относится обострение псориаза.

При адекватном применении аналоги витамина D₃ не вызывают нарушения метаболизма кальция. Если их назначать в дозах, превышающих максимальные, или на длительный срок, могут наблюдаться повышение всасывания кальция в кишечнике, резорбция костной ткани, образование мочекислых камней в почках и почечная недостаточность. При применении комбинированного препарата, содержащего кальципотриол и бетаметазон, могут возникнуть реакции, характерные для топических глюкокортикостероидных препаратов.

Беременность/лактация

Аналоги витамина D₃ не проявляли тератогенность или эмбриотоксичность в опытах на животных. Учитывая отсутствие данных о безопасности применения аналогов витамина D₃ у беременных женщин и в период лактации, следует избегать их назначения при беременности и во время кормления грудью.

Профилактика и лечение побочных реакций

Аналоги витамина D₃ не следует наносить на непораженные участки кожи. При возникновении раздражения кожи целесообразно снизить кратность аппликаций или прервать терапию. При наличии выраженного раздражения возможно назначение топических глюкокортикостероидных препаратов.

Противопоказания/ограничения

Абсолютных противопоказаний нет.

Повышенная чувствительность к компонентам препаратов. Относительные противопоказания:

- пустулезный псориаз;
- нарушения метаболизма кальция;
- лечение лекарственными средствами, вызывающими гиперкальциемию;
- тяжелые заболевания почек, печени;
- детский возраст при назначении крема и раствора до 6 лет при назначении мази, возраст старше 65 лет, беременность, период кормления грудью.

Взаимодействие

Одновременное наружное применение препаратов салициловой кислоты приводит к инаktivации аналогов витамина D₃. Следует избегать сочетанного назначения других лекарственных средств, вызывающих раздражение кожи. При комбинированной системной терапии препаратами кальция, витамина D₃, тиазидами возможно повышение уровня кальция в крови.

Взаимодействие с другими препаратами неизвестно.

Аналоги витамина D₃ не следует назначать перед УФ-облучением.

3. Препараты, содержащие цинк пиритион активированный (С) [17, 18]

Препарат в лекарственной форме аэрозоля распыляют с расстояния 15 см на пораженные участки кожи 2—3 раза в день. Для достижения стойкого эффекта применение препарата рекомендуется продолжить в течение 1 недели после исчезновения клинических симптомов.

Препарат в лекарственной форме крема наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1—1,5 месяца.

Препарат в лекарственной форме шампуня наносят на влажные волосы с последующим массажем кожи головы, далее необходимо промыть волосы, повторно нанести и оставить шампунь на голове в течение 5 минут, затем тщательно промыть волосы большим количеством воды. Применять

2—3 раза в неделю; курс лечения — 5 недель. В период ремиссии шампунь может использоваться 1—2 раза в неделю в качестве средства профилактики рецидивов.

Побочные реакции/безопасность

Аллергические реакции.

Противопоказания/ограничения

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Взаимодействие

Клинически значимого взаимодействия препарата цинка пиритиона активированного с другими лекарственными средствами не выявлено.

Фототерапия

Фототерапия является важной составной частью лечения и реабилитации больных псориазом. Для лечения псориаза применяют методы средневолновой фототерапии (УФВ/УФВ-311) и методы ПУВА-терапии.

Методы УФВ-терапии не требуют использования фотосенсибилизаторов и могут применяться у детей. Методы ПУВА-терапии основаны на сочетанном применении фотосенсибилизаторов группы псораленов и длинноволнового УФ-излучения с длиной волны 320—400 нм и назначаются главным образом больным тяжелыми формами псориаза, а также в случаях торпидного течения заболевания или отсутствия эффекта от применения других лечебных средств.

При проведении фототерапии у каждого больного следует оценить соотношение ожидаемой пользы от лечения и потенциального риска развития осложнений.

Перед назначением лечения для выявления противопоказаний проводят клиническое обследование больного и комплекс лабораторных исследований, включающий общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (включая определение показателей функции печени и почек), консультации терапевта, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога. По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов.

Фототерапию проводят в виде монотерапии или в комплексе с медикаментозными средствами. При распространенных высыпаниях облучают весь кожный покров (общая фототерапия), при ограниченных высыпаниях — пораженную область тела (локальная фототерапия). У ряда больных очаги поражения на волосистой части головы и конечностях регрессируют медленнее, чем на других участках тела. В таких случаях общее облучение кожи комбинируют с последующим локальным облучением головы и/или конечностей.

Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика) и степени загара (табл. 2).

Типы кожи по классификации Т. Б. Фитцпатрика

Тип кожи	Данные анамнеза ¹	Цвет необлученной кожи
I	Всегда обгорает, никогда не загорает ²	Белый
II	Обычно обгорает, загорает минимально (с трудом) ³	Белый
III	Иногда умеренно обгорает, загорает умеренно	Белый
IV	Обгорает минимально, загорает всегда хорошо	Светло-коричневый
V	Обгорает редко, загорает всегда хорошо ⁴	Коричневый
VI	Никогда не обгорает, загорает всегда хорошо ⁴	Темно-коричневый или черный

Примечание.

¹ Указание больного на реакции кожи (солнечный ожог и загар) при первом облучении солнцем в начале лета в течение примерно 45—60 мин.

² Больные с голубыми или карими глазами, светлыми или рыжими (иногда темными) волосами; на коже нередко имеются веснушки.

³ Больные с голубыми, зелеными или карими глазами, светлыми, рыжими или темными волосами; на коже нередко имеются веснушки.

⁴ При наличии указаний на солнечные ожоги тип кожи таких больных следует классифицировать более низкой категорией. Тип кожи больных с эритродермической формой псориаза классифицируют как I тип кожи.

Для определения индивидуальной чувствительности у пациента с помощью биодозиметра Горбачева — Денфальда на участках незагорелой кожи (на предплечье, нижней части живота, спине или ягодице) проводят фототестирование с определением при УФВ-терапии минимальной эритемной дозы (МЭД), при ПУВА-терапии — минимальной фототоксической дозы (МФД). Результаты фототестирования при УФВ-терапии оценивают через 24 часа, при ПУВА-терапии — через 48 или 72 часа.

1. Селективная фототерапия (С) [19, 20]

Селективная фототерапия (УФВ) представляет собой облучение кожи широкополосным ультрафиолетовым средневолновым светом с длиной волны 280—320 нм.

Начальная доза облучения составляет 50—70% от МЭД. При дозировании облучения, в зависимости от типа кожи и степени загара больного, облучение начинают с дозы 0,01—0,03 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 3—5 раз в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую 2—3-ю процедуру на 5—30%, или на 0,01—0,03 Дж/см². На курс назначают 15—35 процедур.

2. Узкополосная средневолновая фототерапия (В) [21—28]

Узкополосная средневолновая терапия с длиной волны 311 нм (УФВ-311) является более эффективным методом УФВ-терапии по сравнению с селективной фототерапией.

Начальная доза облучения составляет 50—70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,1—0,3 Дж/см². Процедуры проводят 3—4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу повышают каждую процедуру или через процедуру на 5—30%, или на 0,05—0,2 Дж/см², при появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. На курс назначают 15—35 процедур.

3. Терапия эксимерным УФ-светом (С) [25, 30—32]

Лечение эксимерным УФ-светом показано главным образом при ограниченных формах псориаза с площадью поражения не более 10% поверхности тела. При локализации высыпаний на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях (кроме локтевых и коленных суставов) и незначительной инфильтрации очагов поражения лечение начинают с дозы облучения, равной 1 МЭД, при выраженной инфильтрации очагов — с дозы, равной 2 МЭД. При локализации высыпаний на коже локтевых и коленных суставов и незначительной инфильтрации псориатических бляшек начальная доза облучения составляет 2 МЭД, при наличии плотных инфильтрированных бляшек — 3 МЭД. Повышение разовой дозы облучения осуществляют каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру на 1 МЭД, или 25% от предыдущей дозы. Лечение проводят с режимом 2—3 раза в неделю. На курс назначают 15—35 процедур.

4. ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизаторов (А) [33—36]

Пероральные фотосенсибилизирующие препараты принимают в дозе 0,6—0,8 мг на 1 кг массы тела за один прием, за 1,5—2 часа до облучения длинноволновым УФ-светом. Начальная доза УФА составляет 50—70% от МФД. При дозировании облучения, в зависимости от типа кожи и степени загара больного, начальная доза составляет 0,25—1,0 Дж/см². Процедуры проводят 2—4 раза в неделю.

При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,25—1,0 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу облучения оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА — 15—18 Дж/см². На курс назначают 15—35 процедур.

5. ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов (В) [27, 37, 38]

Фотосенсибилизирующие препараты для наружного применения наносят на очаги поражения за 15—60 минут до облучения. Начальная доза УФА составляет 20—30% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,2—0,5 Дж/см². Процедуры проводят 2—4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2—3-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,1—0,5 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА — 5—8 Дж/см². На курс назначают 20—50 процедур.

6. ПУВА-ванны (С) [36, 39—43]

ПУВА-ванны проводят с водным раствором амми большой плодов фурукумаринов, для приготовления которого используют официальный 0,3% спиртовой раствор фотосенсибилизатора. Концентрация амми большой плодов фурукумаринов в ванне составляет 1 мг/л, температура воды 36—37 °С, продолжительность ванны 15 минут. При распространенных высыпаниях назначают общие ванны с водным раствором амми большой плодов фурукумаринов и последующим облучением всего кожного покрова (общие ПУВА-ванны), при ограниченных высыпаниях проводят локальные ванны с последующим облучением пораженной области (локальные ПУВА-ванны).

Облучения длинноволновым УФ-светом осуществляют непосредственно после ванны (предварительно кожу пациента насухо вытирают полотенцем). Для определения МФД проводят фототестирование, облучая кожу возрастающими дозами УФА. У больных с I—II типами кожи дозирование проводят в диапазоне доз 0,5—1,0—1,5—2,0—2,5—3,0 Дж/см². У больных с III—VI типами кожи облучение проводят в диапазоне доз 0,6—1,2—1,8—2,4—3,0—3,6 Дж/см².

Начальная доза облучения УФА составляет 20—30% от МФД, или 0,3—0,6 Дж/см². Как при общих, так и при локальных ПУВА-ваннах облучение проводят 2—4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,2—0,5 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальная разовая доза облучения у больных с I—II типами кожи составляет 4,0 Дж/см², у больных с III—VI типами кожи — 8,0 Дж/см². На курс назначают 15—35 процедур.

Побочные реакции/безопасность фототерапии [44—46]

При всех методах фототерапии основными побочными реакциями являются эритема и зуд. Реже наблюдаются пузыри, гиперпигментация или сухость кожи (табл. 3).

Основные побочные реакции УФВ-/УФВ-311-терапии и ПУВА-терапии

Ранние	Отдаленные
УФВ/УФВ-311 терапия	
УФ-индуцированная эритема Зуд Гиперпигментация	Фотостарение кожи
ПУВА-терапия	
Фототоксические реакции Тошнота Зуд Гиперпигментация	Риск канцерогенного действия Фотостарение кожи Риск развития катаракты

Описаны некоторые другие осложнения фототерапии (везикулезные высыпания, фолликулит, кератит, конъюнктивит, феномен Кебнера, подногтевые гемorragии, гипертрихоз, телеангиэктазии, болезненность кожи и др.), однако в практике они встречаются сравнительно редко.

В большинстве исследований не подтверждается повышение частоты развития злокачественных опухолей кожи при проведении больным псориазом УФВ-311 терапии, однако указывается на небольшой период наблюдения, что не позволяет сделать окончательных выводов.

Длительная УФВ/УФВ-311 терапия может вызывать преждевременное старение кожи.

При длительной многокурсовой ПУВА-терапии увеличивается риск развития плоскоклеточного рака кожи. Сведения о влиянии ПУВА-терапии на риск развития базальноклеточного рака кожи и меланомы кожи противоречивы. Частота развития плоскоклеточного рака кожи возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы облучения и курсового количества процедур. [47—56]. Метаанализ девяти исследований, проведенных в США, Великобритании, Швеции, Германии, Австрии и Нидерландах, показал, что среди больных псориазом, получивших высокие дозы ПУВА-терапии (более 200 процедур, или более 2000 Дж/см²), плоскоклеточный рак кожи выявлялся в 14 раз чаще, чем среди пациентов, получивших низкие дозы ПУВА-терапии (менее 100 процедур, или менее 1000 Дж/см²). У мужчин, получавших в процессе ПУВА-терапии облучение УФА половых органов, установлен также высокий риск развития плоскоклеточного рака кожи полового члена и мошонки.

Факторы, повышающие риск канцерогенного действия ПУВА-терапии:

- общее количество сеансов более 200;
- кумулятивная доза УФА более 1100 Дж/см²;
- облучение половых органов у мужчин;

- большое количество сеансов за короткий период;
- I и II типы кожи;
- предшествующие опухолевые процессы кожи;
- терапия ионизирующим и рентгеновским излучением;
- лечение препаратами мышьяка;
- другие канцерогенные факторы (курение, инсоляция, лечение циклоспирином, метотрексатом и др.).

Длительная многокурсовая фототерапия дозозависимо вызывает развитие симптомов хронического фотоповреждения кожи. Наиболее часто развиваются лентиго, диффузная гиперпигментация, актинический эластоз. Реже встречаются ретикулярный себорейный кератоз, телеангиэктазии, крапчатая пигментация кожи. Поскольку псоралены с кровотоком могут проникать в хрусталик глаза и связываться под воздействием УФА с белками хрусталика, при проведении ПУВА-терапии существует потенциальный риск развития катаракты [57, 117].

Профилактика и лечение побочных реакций

Наиболее частым осложнением УФВ-/УФВ-311-терапии и ПУВА-терапии является развитие эритемы различной степени выраженности, возникающей в результате передозировки облучения или фотосенсибилизатора. В связи с этим пациенты во время курса фототерапии должны находиться под тщательным наблюдением медицинского персонала. Умеренная эритема обычно разрешается в течение нескольких дней после уменьшения дозы облучения и/или фотосенсибилизатора или временной отмены процедур, после чего лечение возобновляют с дозы, сниженной наполовину. При наличии выраженной эритемы, отека и пузырей проводится симптоматическое лечение, включающее охлаждение пораженных участков кожи, использование противозудных, обезболивающих и увлажняющих средств. Для предотвращения развития и лечения тяжелых фототоксических реакций в отдельных случаях могут быть использованы наружные и системные глюкокортикостероидные, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные и антиоксидантные препараты.

Для уменьшения зуда и сухости кожи больным во время курса лечения рекомендуют использовать смягчающие или увлажняющие средства. В случаях упорного зуда назначают антигистаминные и седативные препараты.

При появлении гиперпигментации кожи на пигментированные участки наносят цинковую пасту или фотозащитный крем, позволяющие защитить кожу от дальнейшего облучения.

Для уменьшения диспепсических явлений, наблюдающихся при пероральном применении фотосенсибилизаторов, их следует принимать во время еды, запивая молоком, или делить дозу на 2 последовательных приема с интервалом 30 минут. В отдельных случаях рекомендуют уменьшить дозу принимаемого препарата.

Головокружение и головная боль обычно уменьшаются при снижении дозы фотосенсибилизатора.

Риск канцерогенного действия ПУВА-терапии зависит от кумулятивной дозы облучения. Рекомендовано, чтобы кумулятивная доза УФА-излучения в течение жизни не превышала 1100 Дж/см².

Больным псориазом, получающим многокурсовую фототерапию (УФВ-, УФВ-311-, ПУВА-терапию, ПУВА-ванны, эксимерный свет), обязательно проведение учета общего количества процедур и кумулятивной дозы облучения, полученных в течении жизни, с указанием даты проведения курса лечения, метода фототерапии, количества процедур и суммарной дозы облучения.

Больным среднетяжелыми формами псориаза, ранее получавшим курсы ПУВА-терапии, рекомендована ротация на более безопасный метод узкополосной средневолновой фототерапии [118].

При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- в течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом;
- во время сеанса фототерапии (при ПУВА-терапии — в течение всего дня) необходимо защищать глаза фотозащитными очками с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты;
- губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей), в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами;
- следует исключить использование других фотосенсибилизирующих препаратов и косметических средств: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, толуидинового синего, бенгальского розового, метилового оранжевого, антралина, каменноугольного дегтя, антибактериальных и дезодорантных мыл, ароматических масел и др.;
- в процессе курса лечения, а также в течение 1—2 месяцев после его окончания целесообразно интенсивное увлажнение кожи наружными средствами.

Не рекомендуется:

- назначение более 1—2 курсов в год или большого количества сеансов за короткий период;
- облучение половых органов у мужчин.

Всем больным, получающим длительную многокурсовую ПУВА-терапию, необходимо проведение регулярных осмотров дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

Абсолютные противопоказания к фототерапии:

- непереносимость УФ-излучения;
- непереносимость псораленовых фотосенсибилизаторов (для ПУВА-терапии);

- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм; дерматомиозит; пигментная ксеродерма; красная волчанка; синдром Горлина; синдром Блюма; синдром Кокейна; трихотилодистрофия; порфирии; меланома в анамнезе или на момент лечения; плоскоклеточный или базальноклеточный рак кожи в анамнезе или на момент лечения; диспластические меланоцитарные невусы;
- детский возраст (для ПУВА-терапии);
- беременность и лактация (для ПУВА-терапии).

Относительные противопоказания к фототерапии:

- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе циклоспорином);
- предраковые заболевания кожи;
- применение других фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе пищевых продуктов и косметических средств);
- тяжелые повреждения кожи солнечным светом или УФ-излучением;
- возраст менее 7 лет;
- пузырчатка, буллезный пемфигоид;
- катаракта или отсутствие хрусталика (для ПУВА-терапии);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;
- выраженная дисфункция печени и почек (для ПУВА-терапии);
- состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии;
- низкая комплаентность.

Комбинированная терапия

- фототерапия + топические кортикостероиды;
 - фототерапия + системные ретиноиды;
 - фототерапия + метотрексат;
 - фототерапия + наружная терапия;
 - фототерапия + аналоги витамина D₃.
- См. соответствующие разделы клинических рекомендаций.

Системная терапия

Проводится при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза [58]. Выбор метода системной терапии зависит от клинической формы, стадии, распространенности псориатического процесса, возраста и пола больного, наличия сопутствующей патологии и эффективности предшествующей терапии.

Общепринятые средства системной терапии (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин и др.) назначаются преимущественно в период прогрессирования заболевания. В последующем в тяжелых случаях проводится поддерживающая терапия под контролем клинико-лабораторных показателей в течение нескольких месяцев, реже — лет.

1. Метотрексат (А) [59—66]

Метотрексат применяют при тяжелых формах заболевания: вульгарном псориазе, резистентном к проводимой терапии, пустулезном псориазе, псориатической эритродермии, псориатическом артрите.

Лечение метотрексатом предполагает регулярное врачебное наблюдение и контроль лабораторных показателей, особенно на начальных этапах. Пациентов следует информировать о ранних проявлениях нежелательных эффектов, при возникновении которых необходимо проведение дополнительного обследования.

Дозы и схемы применения

Начальная доза препарата при парентеральном применении составляет 7,5—10 мг в неделю, при необходимости она может быть увеличена до 30 мг в неделю. При приеме внутрь назначается по 5—7,5—10—15 мг в неделю однократно. Через 24 часа после применения метотрексата показан прием 5 мг фолиевой кислоты [64, 65, 67].

После достижения терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе (не более 22,5 мг в неделю).

Побочные реакции/безопасность

Органы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, анемия, гипогаммаглобулинемия.

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, снижение аппетита, язвенный стоматит, гингивит, фарингит, панкреатит, повышение активности печеночных трансаминаз, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения.

Нервная система и органы чувств: головная боль, сонливость, нарушение зрения, афазия, судороги, парезы, конъюнктивит.

Мочеполовая система: нефропатия, цистит, нарушение функции почек (азотемия, гематурия, гиперурикемия), нарушение овогенеза и сперматогенеза, дисменорея, олигоспермия, аномалии развития плода.

Аллергические реакции: лихорадка, озноб, зуд, крапивница, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилаксия.

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы: интерстициальная пневмония, фиброз легких, перикардальный выпот, тампонада сердца.

Другие: васкулит, бледность кожных покровов, алоpecia, фотосенсибилизация, сахарный диабет, артралгия, миалгия, импотенция, снижение либидо, гинекомастия, остеопороз, снижение устойчивости к инфекциям.

Противопоказания/ограничения:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность и лактация;
- тяжелое угнетение костномозгового кроветворения;
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность.

С осторожностью:

- инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные);
- хроническая почечная недостаточность;
- асцит;
- дегидратация;
- подагра, уратный нефролитиаз;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой желудочно-кишечного тракта;
- предшествующая химио- или лучевая терапия;
- астения;
- иммунодефицитное состояние.

Таблица 4

Взаимодействие метотрексата с другими препаратами

Механизм	Препараты
Снижение почечной элиминации метотрексата	Циклоспорин, салицилаты, сульфаниламиды, пробенецид, пенициллин, колхицин, НПВП (напроксен, ибупрофен)
Усиление токсического действия на костный мозг и желудочно-кишечный тракт	Этанол, котримоксазол, пириметамин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ингибиторы синтеза простагландинов, цитостатики
Вытеснение метотрексата из комплекса с белками плазмы крови	Ингибиторы синтеза простагландинов, пробенецид, барбитураты, фенитоин, ретиноиды, сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины, тетрациклины, котримоксазол, хлорамфеникол
Внутриклеточное накопление метотрексата	Дипиридамо́л
Гепатотоксичность	Ретиноиды, этанол, лефлуномид
Снижение абсорбции метотрексата и нарушение его метаболизма вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника	Антибактериальные препараты с низким всасыванием в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол)

Особые указания

В случаях когда один из партнеров применял метотрексат, следует избегать зачатия (не менее 3 месяцев после лечения).

Для своевременного выявления побочных эффектов необходимо контролировать состояние периферической крови (число лейкоцитов и тромбоцитов) сначала через день, потом каждые 3—5 дней в течение одного месяца, затем 1 раз в 7—10 дней, в период ремиссии — 1 раз в 1—2 недели, функцию печени (активность «печеночных» трансаминаз) и почек (азот мочевины, креатинкиназа и/или креатинин сыворотки), концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, периодически проводить рентгенографию органов грудной клетки. Лечение высокими дозами метотрексата необходимо проводить под контролем его концентрации в плазме и pH мочи (перед каждым введением препарата и каждые 6 часов в случаях применения кальция фолината в качестве антидота). Концентрацию метотрексата в плазме необходимо поддерживать ниже 0,05 мкмоль/л, а pH — выше 7,0 (чтобы свести к минимуму риск нефропатии в результате образования осадка препарата или его метаболитов в моче). После проведения курса лечения высокими дозами метотрексата для уменьшения его токсических эффектов рекомендуется применение кальция фолината.

Перед каждым применением препарата необходимо проводить осмотр полости рта больного на наличие изъязвлений. При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника, которые могут привести к гибели больного.

Применение метотрексата может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности (в том числе к фиброзу и циррозу печени). Хроническая гепатотоксичность обычно развивается после длительного лечения метотрексатом (обычно в течение 2 лет и более) или достижения общей кумулятивной дозы препарата 1,5 г и может привести к неблагоприятному исходу. Риск гепатотоксического эффекта возрастает при наличии отягощенного сопутствующего анамнеза (алкоголизм, ожирение, сахарный диабет) и в старческом возрасте.

Для оценки функционального состояния печени наряду с биохимическими исследованиями при необходимости проводят эластографическое исследование печени или ее биопсию (перед началом или через 2—4 месяца после начала лечения, при общей кумулятивной дозе 1,5 г и после получения большим каждым последующих 1—1,5 г). При умеренном фиброзе печени или любой степени цирроза терапию метотрексатом отменяют; при фиброзе легкой степени обычно рекомендуют повторную биопсию через 6 месяцев. Небольшие гистологические изменения печени (незначительные портальное воспаление и жировые изменения), иногда наблюдающиеся у больных в начале курса лечения, не являются основанием для отказа или прекращения терапии, но указывают на необходимость соблюдения осторожности при применении препарата.

При лечении метотрексатом не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению и самостоятельно использовать лампу УФО, поскольку возможно развитие реакции фотосенсибилизации.

Больным, получающим метотрексат, необходимо отказаться от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 месяцев до 1 года после приема препарата. Другим членам семьи, проживающим с пациентом, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита, а также необходимо избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Показаниями к отмене метотрексата и проведению дополнительного обследования являются острая одышка, кашель и тяжелые инфекции, анемия, снижение числа лейкоцитов или тромбоцитов, трехкратное увеличение активности аминотрансфераз, повышение уровня креатинина.

Таблица 5

Контроль лабораторных показателей во время лечения метотрексатом

Методы	До лечения	1-й месяц 1 раз/нед.	2—3-й месяцы каждые 2 недели	После 4-го месяца каждые 2—3 ме- сяца
Общий анализ крови	X	X	X	X
Показатели функции печени	X	X	X	X
Креатинин/мочевина	X	X	X	X
Осадок мочи	X	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X			
Ультразвуковое исследование печени	X			
Рентгенография грудной клетки	X			
Определение антител к гепатитам В, С	X			

Фототерапия + метотрексат

В отдельных исследованиях указывается на возможность повышения эффективности лечения метотрексатом при комбинации его с УФВ- или ПУВА-терапией [68—71].

Специфические побочные эффекты такой комбинированной терапии не установлены, поскольку требуется длительное наблюдение. Имеется описание развития повышенной фототоксичности при комбинации метотрексата с ПУВА-терапией, которое не наблюдалось при применении препарата в комбинации с УФВ-терапией.

2. Ацитретин (В) [72—79]

Ацитретин — синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Препарат применяют для лечения тяжелых форм псориаза, в том числе псориатической эритродермии, локализованного или генерализованного пустулезного псориаза, а также при наличии множественных (или больших по размеру) бляшек с выраженной инфильтрацией при отсутствии эффекта от других методов лечения.

Дозы и схемы применения

Препарат рекомендуется применять 1—2 раза в сутки во время еды или с молоком. Начальная доза ацитретина составляет 0,3—0,5 мг на кг массы тела в сутки, длительность приема — 6—8 недель. Оптимальную необходимую дозу препарата подбирают с учетом достигнутого результата. При адекватном дозировании у пациентов отмечается небольшая сухость губ, которая может служить клиническим показателем, указывающим на адекватность дозировки препарата. Продолжительность курса лечения и доза ацитретина зависят от тяжести заболевания и переносимости препарата.

Поддерживающая терапия обычно не рекомендуется. Вопрос о ее назначении следует решать индивидуально.

Применение в детском возрасте

Учитывая возможность развития тяжелых побочных явлений, при длительном лечении следует тщательно сопоставить возможный риск с ожидаемым терапевтическим эффектом. Ацитретин нужно назначать только при неэффективности всех других методов лечения. Суточная доза зависит от массы тела и составляет около 0,5 мг/кг. В некоторых случаях на ограниченное время могут потребоваться более высокие дозы — до 1 мг на кг массы тела в сутки (но не более 35 мг в сутки).

Побочные реакции/безопасность

Побочные реакции отмечаются у большинства больных, применяющих ацитретин [78]. Однако они обычно исчезают после уменьшения дозы или отмены препарата. Иногда в начале лечения наблюдается обострение симптомов заболевания.

Самыми частыми побочными реакциями являются симптомы гиповитаминоза А, например сухость губ, которую можно устранить применением жирного крема; хейлит и трещины в уголках рта, сухость и воспаление слизистых оболочек и переходного эпителия; иногда — носовые кровотечения, ринит и офтальмологические нарушения (ксерофтальмия, конъюнктивит), а также непереносимость контактных линз; редко — язвы роговицы. Могут наблюдаться жажда, стоматит, гингивит, нарушение вкусовых ощущений, вульвовагинит, вызванный *Candida albicans*, истончение и шелушение кожи по всему кожному покрову, особенно на ладонях и подошвах.

Описаны случаи дерматита, экземы и зуда, выпадения волос, ломкости ногтей и паронихии, изменений структуры волос, периферических отеков

и приливов. Редко развиваются реакции фотосенсибилизации, желудочно-кишечные расстройства, гепатит, желтуха, временное и обратимое повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. После отмены ацитретина эти побочные реакции, как правило, обратимы.

Имеются отдельные сообщения о возникновении головной боли, хотя повышение внутричерепного давления отмечается редко. При появлении сильной головной боли, тошноты, рвоты и нарушении зрения ацитретин нужно немедленно отменить, а больного направить к неврологу. Иногда отмечается нарушение темновой адаптации.

Могут возникнуть боли в мышцах, костях и суставах. Поддерживающая терапия может приводить к увеличению уже имевшихся гиперостозов позвоночника, появлению новых гиперостозов и кальциноза мягких тканей.

При лечении большими дозами ацитретина иногда возникает обратимое повышение количества триглицеридов и содержания холестерина сыворотки, особенно у больных группы высокого риска (с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом). Если такие нарушения персистируют, нельзя исключить наличие повышенного риска атерогенеза.

Профилактика/лечение побочных реакций

При возникновении побочных реакций следует откорректировать дозу или разделить ее на два приема.

Таблица 6

Профилактика побочных реакций

Побочные реакции	Меры профилактики
Сухость кожи и слизистых оболочек	Использовать увлажняющие средства (включая слизистую оболочку носа), глазные капли, не носить контактные линзы
Повышенная фоточувствительность	Избегать солнечного облучения, пользоваться солнцезащитными кремами
Повышение уровней сывороточных липидов и/или печеночных проб	Отказ от алкоголя, диета с низким содержанием жиров и углеводов, гиполипидемические средства, регулярное мониторинговое наблюдение уровней липидов, при необходимости — прекращение лечения
Боли в мышцах и костях	Рентгенологическое исследование, применение НПВП, ограничение физической активности

Противопоказания/ограничения:

- гиперчувствительность к ацитретину и другим компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность;
- гиперлипидемия;
- беременность, лактация, желание иметь детей или отсутствие уверенности в том, что пациентка будет пользоваться методами контрацепции в течение 2 лет после прекращения лечения.

С осторожностью:

- сахарный диабет;
- панкреатит в анамнезе.

Взаимодействие:

- поскольку ацитретин, как и тетрациклины, может вызывать повышение внутричерепного давления, их одновременное применение противопоказано;
- ацитретин нарушает связывание фенитоина с белками плазмы;
- сочетанное применение ацитретина с витамином А и другими ретиноидами не рекомендуется;
- комбинированное применение ацитретина и метотрексата противопоказано в связи с увеличением риска развития гепатита;
- ацитретин может уменьшать контрацептивный эффект прогестерона в низких дозах.

Передозировка

При острой передозировке наблюдается клиническая картина острого гиповитаминоза А: головная боль, тошнота и/или рвота, утомляемость, раздражительность, зуд и др.

В случае передозировки необходимо прекратить прием препарата, контролировать жизненно важные показатели, функцию печени и почек, электролиты.

Ацитретин характеризуется низкой острой токсичностью. Возникающие побочные реакции обычно обратимы и проходят после отмены препарата.

Беременность

Ацитретин высокотератогенен. Риск рождения ребенка с пороками развития особенно высок, если ацитретин применяют до или во время беременности вне зависимости от дозы и продолжительности терапии. Действие ацитретина на плод всегда сопряжено с риском врожденных пороков развития.

Ацитретин противопоказан любой женщине, способной к деторождению, если только не выполняется каждое из следующих условий:

- больная страдает тяжелым нарушением ороговения, резистентным к стандартным видам лечения;
- абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозачаточные средства без перерыва

- вов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение 2 лет после завершения лечения ацитретином;
- терапия не должна начинаться ранее 2-го или 3-го дня следующего нормального менструального цикла;
 - за 2 недели до начала лечения должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц;
 - до начала лечения ацитретином врач должен подробно, устно и письменно проинформировать женщин, способных к деторождению, о необходимых мерах предосторожности, опасности формирования очень тяжелых пороков развития плода и возможных последствиях наступления беременности во время лечения препаратом или в течение 2 лет после его окончания;
 - эффективные и непрерывные противозачаточные меры должны применяться каждый раз при повторении курса лечения, независимо от его продолжительности, и соблюдаться в течение 2 лет после окончания курса;
 - если, несмотря на все принятые меры предосторожности, во время лечения ацитретином или в течение 2 лет после его окончания наступит беременность, существует большой риск тяжелых пороков развития плода (например, грыжи головного мозга).

Особые указания

1. Женщины детородного возраста в ходе лечения ацитретином не должны употреблять алкоголь, поскольку имеются клинические данные о том, что при одновременном приеме ацитретина и алкоголя в организме может образовываться этретинат. Механизм этого метаболического превращения не установлен.

2. Приема этанола следует избегать на протяжении 2 мес. после прекращения терапии ацитретином.

3. Женщинам детородного возраста нельзя переливать кровь от больных, получающих ацитретин. Во время лечения ацитретином и в течение года после его завершения донорство крови запрещено.

4. Следует контролировать функцию печени до начала лечения и каждые 1—2 недели в процессе лечения. Если функция печени не нормализуется или ухудшается, препарат следует отменить. В этих случаях рекомендуется продолжать контроль за функцией печени на протяжении по крайней мере еще 3 месяцев.

5. Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, особенно у больных группы риска (нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, алкоголизм) и при длительном лечении.

6. У больных сахарным диабетом ацитретин может улучшать или ухудшать толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения концентрацию глюкозы в крови следует определять чаще обычного.

7. Взрослым, получающим длительную терапию ацитретином, следует регулярно проводить соответствующие обследования для исключения ано-

малый окостенения. При возникновении таких нарушений следует обсудить с больным вопрос о продолжении лечения, тщательно соотнеся возможный риск и пользу от применения препарата. У детей нужно внимательно следить за параметрами роста и развитием костей.

8. Из-за возможности нарушения ночного зрения больных следует предупреждать о необходимости проявления осторожности при вождении автомобиля или работе с машинами и механизмами в ночное время. Следует проводить тщательный мониторинг зрения больного.

Таблица 7

Контроль лабораторных показателей во время лечения ацитретином

	Интервал в неделях						
	До лечения	1	2	3	4	6	8
Общий анализ крови ¹	X				X		X
Показатели функции печени ²	X	X	X	X	X	X	X
Показатели функции почек ³	X	X	X	X	X	X	X
Триглицериды, холестерин, липопротеиды высокой плотности ⁴	X				X		X
Анализ мочи на беременность	X	Ежемесячно в течение 2 лет после окончания лечения					
Глюкоза крови	X						

Примечание.

¹ Гемоглобин, показатель гематокрита, лейкоциты, тромбоциты.

² Аланинаспартаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза.

³ Креатинин, мочеви́на.

⁴ Желательно определить дважды (за 2 недели до лечения и непосредственно перед лечением).

Комбинированное применение фототерапии и ацитретина (В) [80—83]

Фототерапия и системные ретиноиды оказывают синергическое действие, поэтому их комбинирование может улучшить результаты лечения тяжелых и резистентных форм псориаза, в том числе эритродермической, пустулезной и ладонно-подошвенной. Данная комбинация может также оказаться полезной в случаях недостаточной эффективности или отсутствия эффекта от применения фототерапии и ретиноидов в виде монотерапии.

В практике ретиноиды комбинируют с различными методами фототерапии: УФВ-терапией, ПУВА-терапией с пероральным применением фотосенсибилизаторов, ПУВА-ваннами.

Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ по сравнению с монотерапией, в частности, позволяет повысить эффективность лечения (особенно при выраженных явлениях гиперкератоза), снизить курсовое количество процедур и суммарную дозу облучения, уменьшить канцерогенный потенциал фототерапии. Кроме того, комбинированное лечение способствует минимизации побочных эффектов ретиноидов, поскольку в отличие от монотерапии предусматривает использование более низких доз препаратов.

Следует учитывать, что ацитретин способен вызывать увеличение десквамации и уменьшение толщины рогового слоя эпидермиса, что, в свою очередь, может привести к увеличению проникновения УФ-света через измененную кожу и повышению риска развития эритемы. Поэтому в начальной фазе комбинированной терапии разовые дозы ацитретина и УФ-облучения должны быть ниже доз, применяемых при монотерапии, а режим повышения доз облучения — более осторожным, что позволит избежать развития нежелательных фототоксических реакций.

Ацитретин назначают за 7—14 дней до начала фототерапии, реже — одновременно с ней, в дозе 10—35 мг в сутки (обычно 25 мг в сутки или 0,3—0,5 мг на кг массы тела в сутки). Облучение начинают в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента с дозы, составляющей 30—50% от МЭД или МФД. В дальнейшем разовую дозу повышают на 10—30% от МЭД или МФД. При появлении слабой эритемы дозу облучения не повышают, а в случае развития выраженной эритемы и болезненности кожи делают перерыв в лечении.

Перед назначением ацитретина больным, получающим УФВ- или ПУВА-терапию в виде монотерапии, дозу облучения уменьшают на 50%. При переводе на комбинированное лечение больных, получающих монотерапию высокими дозами ацитретина, суточную дозу препарата снижают до 10—35 мг/сут, а УФ-облучение начинают с дозы, составляющей 50% от дозы, назначаемой при монотерапии.

3. Циклоспорин (А) [62, 63, 84—96]

Циклоспорин — иммуносупрессивный препарат, представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Препарат используют для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

При псориазической эритродермии и пустулезном псориазе опыт применения циклоспорина, как и других системных средств, ограничен. Учитывая отсутствие альтернативных препаратов, терапия циклоспорином в таких случаях возможна и часто приводит к положительным результатам.

Дозы и схемы применения

Начальная доза составляет 2,5—3 мг на кг в сутки в 2 приема (утром и вечером). Если после 4 недель лечения улучшения не отмечается, дозу можно увеличить до 5 мг на кг в сутки при отсутствии клинически значимых отклонений лабораторных показателей. У некоторых больных оправдано назначение более высокой начальной дозы (5 мг/кг в сутки). Применение

препарата должно быть прекращено, если не достигнут удовлетворительный ответ после 6 недель лечения дозой 5 мг/кг в сутки.

При достижении удовлетворительного клинического результата циклоспорин отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. В некоторых случаях может потребоваться длительная поддерживающая терапия.

Короткие курсы

Короткий курс лечения продолжают до тех пор, пока не будет достигнут адекватный терапевтический эффект (до 16 недель), после чего циклоспорин отменяют. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5—1 мг/кг каждые 2 недели.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую терапию циклоспорином у больных псориазом проводят при невозможности назначения альтернативных средств. В этих случаях следует учитывать высокий риск развития побочных реакций, включая возникновение злокачественных опухолей кожи (особенно у больных, получавших ранее ПУВА-терапию в высокой кумулятивной дозе — > 1000 Дж/см²) и лимфомы.

Поддерживающую терапию циклоспорином проводят в минимально эффективной дозе в течение 2 лет. При завершении лечения циклоспорин отменяют постепенно, медленно уменьшая дозу препарата.

Побочные реакции/безопасность [93]

Побочные реакции при приеме циклоспорина обычно имеют дозозависимый характер.

Почки/артериальное давление (АД): повышение уровня сывороточного креатинина, уровня азота мочевины крови, гипомagneмия, гиперкалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, артериальная гипертензия, отеки, гемолитический уремический синдром.

Печень/желудочно-кишечный тракт: расстройства желудочно-кишечного тракта, тошнота, диарея, метеоризм, повышение уровня билирубина, повышение активности aminотрансфераз, панкреатит, гиперплазия десен.

Злокачественные новообразования: при лечении циклоспорином, как и другими иммуносупрессивными средствами, повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно кожи [52, 97, 98]. Частота их возникновения главным образом зависит от степени иммуносупрессии, особенно при комбинированном применении циклоспорина с другими иммуносупрессивными методами (фототерапия, лечение метотрексатом).

Другие: парестезии (чувство жжения в кистях и стопах), миалгии, головная боль, тремор, гипертрихоз, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, кожная сыпь, обратимая дисменорея, судороги, увеличение массы тела, гипергликемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомagneмия, ишемическая болезнь сердца, двигательная полинейропатия, нарушение зрения, ухудшение слуха, центральная апраксия, миопатия.

Беременность/лактация

Опыт применения циклоспорина у беременных женщин свидетельствует об отсутствии тератогенности, однако он пока ограничен. Поэтому циклоспорин может быть использован во время беременности только в том случае, когда ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Препарат не следует назначать женщинам во время кормления грудью.

Профилактика и лечение побочных реакций

Побочные эффекты циклоспорина обычно зависят от дозы и уменьшаются при ее снижении. При возникновении побочных реакций рекомендуется принимать меры для их купирования.

При увеличении уровня сывороточного креатинина на 30% и более по сравнению с исходным значением следует обеспечить достаточное потребление большим жидкости. Когда уровень сывороточного креатинина увеличивается на 30—50% (даже в пределах нормы), дозу препарата снижают минимум на 25% и повторно определяют содержание креатинина в сыворотке крови в течение 30 дней. Если оно остается повышенным на 30% и более, циклоспорин отменяют. Когда уровень креатинина увеличивается более чем на 50%, дозу препарата снижают по крайней мере в 2 раза. В этих случаях контроль концентрации креатинина осуществляют в течение 30 дней. Если она остается повышенной на 30% и более по сравнению с исходной, лечение циклоспорином прекращают.

Если развивается артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст. или диастолическое АД > 90 мм рт. ст. при двух измерениях подряд), следует начать или усилить антигипертензивную терапию. Целесообразно применение антагонистов кальция, в частности, амлодипина (5—10 мг/сут), нифедипина (возможно развитие гиперплазии десен) или исрадипина (2,5—5 мг/сут). Однако препараты этой группы могут вызывать увеличение концентрации циклоспорина. Терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II повышает риск развития гиперкалиемии. Если, несмотря на лечение антагонистами кальция, систолическое АД остается выше 160 мм рт. ст., дозу циклоспорина следует снизить на 25%. Если и это не приводит к нормализации АД, лечение циклоспорином прекращают.

При гипомagneмией назначают препараты магния (начальная доза 200 мг/сут, при необходимости ее увеличивают). Если переносимость и эффективность циклоспорина в остальном хорошие, а неврологические расстройства, связанные со снижением уровня магния, отсутствуют, дополнительные меры не требуются.

При гиперкалиемии рекомендуют снижение потребления калия с пищей и достаточное потребление жидкости (2—3 л в сутки). Если эти меры не приводят к адекватному ответу, дозу циклоспорина снижают на 25%.

При гиперурикемии рекомендуются диета с низким содержанием пуринов и достаточное потребление жидкости (2—3 л в день). Если гиперурикемия сохраняется, дозу снижают на 25%. При отсутствии улучшения препарат отменяют.

При увеличении сывороточного уровня аминотрансфераз или уровня общего билирубина более чем в 2 раза по сравнению с нормой следует снизить дозу препарата на 25% и повторить анализ показателей функции печени в течение 30 дней. Если они остаются повышенными, циклоспорин следует отменить.

В случае увеличения уровня липидов в крови (холестерин и/или триглицериды) рекомендуется соблюдение диеты с низким потреблением холестерина и жиров. Если нарушения липидного обмена сохраняются, препарат или отменяют, или уменьшают его суточную дозу в зависимости от выраженности гиперлипидемии и риска для пациента. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов, которые получают лечение циклоспорином и статинами, с определением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови с целью раннего выявления признаков миопатии и своевременного снижения дозы или, при необходимости, отмены препарата.

Если развивается гиперплазия десен, необходимо более тщательное соблюдение гигиены полости рта. В зависимости от ее выраженности и прогрессирования могут быть рекомендованы снижение дозы или отмена циклоспорина.

Противопоказания/ограничения:

- гиперчувствительность;
- злокачественные новообразования;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии.

С осторожностью:

- почечная и печеночная недостаточность;
- гиперкалиемия;
- гиперурикемия;
- одновременный прием нефротоксичных или других системных иммуносупрессивных средств;
- одновременная фототерапия;
- одновременное применение системных ретиноидов или терапия ретиноидами в течение последних 4 недель до назначения циклоспорина;
- предшествующая длительная терапия метотрексатом;
- беременность, лактация;
- вакцинация живыми вакцинами;
- предраковые поражения кожи;
- алкоголизм;
- эпилепсия.

Взаимодействие

Повышение уровня циклоспорина возможно при применении следующих препаратов: антагонисты кальция (дилтиазем, нифедипин, верапамил, мибефрадил), амиодарон, антибиотики-макролиды (эритромицин, кларитромицин и др.), доксициклин, гентамицин, тобрамицин, тикарциллин, хинолоны (ципрофлоксацин), кетоконазол и в меньшей сте-

пени флуконазол и итраконазол, пероральные контрацептивы, андрогенные стероиды (норэтистерон, левоноргестрел, метилтестостерон, этинилэстрадиол), даназол, аллопуринол, бромокриптин, метилпреднизолон (в высоких дозах), ранитидин, циметидин, метоклопрамид, пропafenон, ингибиторы протеаз (например, саквинавир), ацетазоламид, амикацин, статины (в частности, аторвастатин и симвастатин), производные дезоксихолевой кислоты (урсодезоксихолевая кислота), грейпфрутовый сок.

Снижение уровня циклоспорина возможно при применении следующих препаратов: карбамазепин, фенитоин, барбитураты, метамизол, рифампицин, октреотид, тиклопидин, нафциллин, пробукол, троглитазон, сульфадимидин и триметоприм внутривенно, зверобой.

Усиление нефротоксичности может иметь место при одновременном назначении следующих препаратов: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), амфотерицин В, триметоприм и сульфаметоксазол, ванкомицин, ципрофлоксацин, ацикловир, мелфалан, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, напроксен, сулиндак). При применении этих препаратов рекомендуется чаще определять уровень сывороточного креатинина и при необходимости снижать их дозы. Значительное, но обратимое снижение функции почек возможно при сочетанном применении фибратов (безафибрата и фенофибрата).

При одновременном лечении статинами возможно ухудшение миопатии, поэтому следует тщательно взвешивать возможный риск.

При лечении циклоспорином возможно повышение уровня некоторых препаратов в результате снижения их клиренса, в частности, дигоксина, колхицина, преднизолона, некоторых статинов (например, ловастатина) и диклофенака. Причина, по-видимому, заключается в снижении эффекта «первого прохождения» (угроза повреждения почек).

Другие взаимодействия:

- повышение риска гиперплазии десен при сочетанном применении нифедипина;
- усиление иммуносупрессии и увеличение риска развития опухолей при сочетанном применении других иммуносупрессивных средств или онкогенных препаратов;
- снижение эффективности вакцинации;
- уменьшение эффективности контрацептивов, содержащих прогестерон;
- увеличение риска развития судорог при применении высоких доз преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

Передозировка

В случаях передозировки следует приостановить применение циклоспорина, при необходимости провести мероприятия по выведению препарата из организма (например, промывание желудка). Больным назначается симптоматическая терапия. Рекомендуется контроль жизненно важных показателей, функции почек, печени, электролитов, по показаниям — консультации соответствующих специалистов.

Особые указания

Лечение циклоспорином должно осуществляться врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным: регулярное физикальное обследование, измерение АД, контроль лабораторных показателей (табл. 8).

Таблица 8

Контроль лабораторных показателей во время лечения циклоспорином

Методы	Интервал в неделях					
	До	2	4	8	12	16
Общий анализ крови ¹	X	X	X	X	X	X
Показатели функции печени ²	X	X	X	X	X	X
Электролиты ³	X	X	X	X	X	X
Сывороточный креатинин	X	X	X	X	X	X
Мочевина	X	X	X	X	X	X
Анализ мочи	X		X	X	X	X
Мочевая кислота	X		X	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X		X		X	
Холестерин, триглицериды ⁴	X		X		X	
Магний ⁵	X					

Примечание.

¹ Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

² Аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин.

³ Натрий, калий.

⁴ Рекомендуется определять за 2 недели до лечения и в день назначения терапии (натощак).

⁵ Только при наличии показаний (судороги в мышцах).

Опыт применения циклоспоринона у пожилых людей ограничен. После 50 лет при терапии циклоспорином значительно увеличивается риск развития почечной недостаточности. Таким больным необходим тщательный контроль функции почек.

Циклоспорин может повышать риск развития различных бактериальных, паразитарных, вирусных и грибковых инфекций.

Увеличение частоты развития инфекционных заболеваний наблюдалось у больных псориазическим артритом, которые наряду с циклоспорином получали другие иммуносупрессивные средства.

Содержание этанола в капсулах препарата составляет 12,7 об. % (капсулы 100 мг содержат 0,1 г этанола). Следует соблюдать осторожность при использовании циклоспорина у пациентов с заболеваниями печени, эпилепсией или поражением головного мозга, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, беременных женщин и детей.

Циклоспорин обычно не рекомендуется назначать после длительной терапии метотрексатом или ретиноидами.

При наличии соответствующей аппаратуры целесообразно проводить измерение уровня циклоспорина в крови больных, результаты которого являются одним из факторов, определяющих режим дозирования, и рассматриваются во взаимосвязи с клиническими и лабораторными показателями.

Во время лечения циклоспорином следует избегать избыточного поступления калия с пищей, не использовать калийсодержащие препараты и калийсберегающие диуретики.

Эффективность вакцинации во время лечения циклоспорином может быть снижена. Применение живых ослабленных вакцин не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и алкоголя.

Пациенты, применяющие циклоспорин, не должны одновременно получать ПУВА-терапию или средневолновую УФ-терапию. Больных следует предупреждать о необходимости предохранения от прямого воздействия солнечных лучей.

Биологические препараты

Биологические препараты, созданные с помощью генно-инженерных методов, представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью.

В отечественной медицинской практике для лечения псориаза разрешены к медицинскому применению следующие биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт.

1. Инфликсимаб (А) [99—103]

Инфликсимаб — селективный антагонист ФНО- α , представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG, которые на 75% состоят из человеческого и на 25% из мышинного белка.

Инфликсимаб показан для лечения взрослых больных псориазом с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению, а также для лечения активного прогрессирующего псориатического артрита.

Дозы и схемы применения

Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2 часов со скоростью не более 2 мл/мин под наблюдением медицинского персонала. Для лечения псориаза и псориатического артрита начальная доза инфликсимаба составляет 5 мг на кг веса больного. После первого введения препарат вводят в той же дозе через 2, затем 6 недель и далее — каждые 8 недель. При отсутствии эффекта в течение 14 недель (после проведения четырех внутривенных инфузий) продолжать лечение не рекомендуется.

Во время внутривенной инфузии и в течение не менее 1—2 часов после ее окончания пациент должен находиться под наблюдением врача. Во время внутривенного вливания препарата необходимо проводить измерения артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений и температуры тела каждые 30 минут.

Побочные реакции/безопасность

В клинических исследованиях побочные реакции отмечались приблизительно у 60% больных, получавших инфликсимаб, и 40% больных, получавших плацебо.

Инфузионные реакции возникают во время инфузий или в течение 1—2 часов после нее. К ним относят отек глотки/гортани, бронхоспазм, озноб, головную боль, приливы, тошноту, одышку. В клинических испытаниях частота развития инфузионных реакций при применении инфликсимаба составила около 20%, в группе сравнения (плацебо) — около 10%. Примерно 3% пациентов были вынуждены прекратить лечение в связи с развитием инфузионных реакций, которые у всех пациентов были обратимыми (после медикаментозной терапии или без нее).

Реакции гиперчувствительности замедленного типа в виде артралгии, миалгии, лихорадки и сыпи развиваются у 1% больных псориазом в начале курса лечения.

В клинических испытаниях, когда лечение инфликсимабом проводилось повторно спустя 2—4 года после предыдущего курса терапии, у пациентов отмечались побочные реакции (миалгия, артралгия, сопровождающиеся лихорадкой и/или сыпью, зуд, отек лица, губ или рук, дисфагия, крапивница, боль в горле и/или головная боль), которые развивались спустя 3—12 дней после повторной инфузии.

Инфекционные осложнения являются наиболее частыми серьезными побочными эффектами. С ними было связано примерно 50% всех зарегистрированных летальных исходов. Имелись случаи развития туберкулеза, включая милиарный туберкулез с внелегочной локализацией, в некоторых случаях с летальным исходом.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания. Отмечены случаи появления или рецидива злокачественного новообразования. Частота развития лимфомы у пациентов, которым проводилось лечение инфликсимабом, была выше, чем ожидаемая частота развития этого заболе-

вания у населения в целом. Частота развития других форм злокачественных новообразований у больных, которым проводилось лечение инфликсимабом, не превышала регистрируемой частоты их у населения в целом.

Сердечно-сосудистая недостаточность. Описаны случаи прогрессирующая сердечно-сосудистой недостаточности на фоне применения инфликсимаба. Имеются редкие сообщения о впервые выявленной сердечно-сосудистой недостаточности, в том числе у больных, не имевших ранее заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей. Встречаются очень редкие сообщения о появлении желтухи и неинфекционного гепатита, в некоторых случаях имевшего признаки аутоиммунного гепатита, развитии печеночной недостаточности, приведшей к необходимости пересадки печени или фатальному исходу. Причинно-следственной связи между возникновением этих побочных реакций и лечением инфликсимабом не установлено. Наблюдалась случаи обострения гепатита В у больных, являвшихся хроническими вирусоносителями (имевших положительную реакцию на HBsAg).

При лечении инфликсимабом может наблюдаться слабое или умеренное повышение активности аминотрансфераз без развития выраженного повреждения печени. В большинстве случаев повышение содержания аминотрансфераз носит преходящий характер и протекает бессимптомно. Уменьшение или возврат к исходному уровню этих показателей происходит независимо от того, продолжается или прекращается лечение инфликсимабом или меняется сопутствующая терапия. Повышение активности аланинаминотрансферазы до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение верхнего предела нормы, отмечено у 1% пациентов.

При применении инфликсимаба описаны отдельные случаи развития демиелинизирующих заболеваний центральной *нервной системы*, неврита зрительного нерва, эпилептических припадков.

У части больных при лечении инфликсимабом появлялись *антиядерные антитела* в сыворотке крови. Описаны случаи обратимого волчаночно-подобного синдрома.

Беременность/лактация

Инфликсимаб не рекомендуется применять во время беременности. При проведении лечения препаратом и в течение 6 месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. При назначении инфликсимаба следует прекратить кормление грудью. Грудное вскармливание разрешается не ранее чем через 6 месяцев после окончания терапии.

Профилактика и лечение побочных реакций

Для раннего выявления острой инфузионной реакции больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1–2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть прекращено. При проведении инфузий инфликсимаба необходимо иметь соответствующее оборудование и медикаменты

(адреналин, глюкокортикостероиды для парентерального введения, антигистаминные препараты, аппаратуру для искусственной вентиляции легких).

Для предотвращения слабовыраженных и преходящих инфузионных реакций больному перед началом инфузии могут быть назначены антигистаминные препараты.

Противопоказания/ограничения

1. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышечные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата.
2. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция.
3. Сердечная недостаточность — тяжелая или средней степени тяжести.
4. Беременность и грудное вскармливание.
5. Возраст менее 18 лет.

Взаимодействие

Взаимодействие инфликсимаба с другими препаратами не изучалось. Одновременное применение с метотрексатом у больных снижает образование антител к инфликсимабу и повышает его концентрацию в плазме [104, 105].

Передозировка

Однократное введение инфликсимаба в дозах до 20 мг/кг не вызывало прямых токсических эффектов. В случае передозировки необходимы наблюдение и немедленное купирование симптомов.

Особые указания

Инфликсимаб при введении может вызвать развитие *острых аллергических реакций* (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. За больным, получающим инфликсимаб, следует установить наблюдение во время и в течение как минимум 1—2 часов после инфузии препарата.

У некоторых больных могут вырабатываться *антитела к инфликсимабу*, что ассоциируется с более частым развитием инфузионных реакций. У пациентов, страдающих болезнью Крона, отмечена взаимосвязь образования антител и уменьшения продолжительности эффекта от лечения. Больные, прекратившие прием иммунодепрессантов до или во время лечения инфликсимабом, более подвержены риску образования этих антител. При развитии тяжелых реакций следует провести симптоматическую терапию, дальнейшее применение препарата должно быть исключено.

При увеличении интервала между инфузиями повышается вероятность образования антител к инфликсимабу. При повторном назначении инфликсимаба после продолжительного перерыва в лечении необходимо соблюдать осторожность в отношении появления у больного реакции повышенной чувствительности замедленного типа.

При назначении инфликсимаба пациентам, имеющим в анамнезе указания на *злокачественные новообразования*, или при решении вопроса о продолжении лечения инфликсимабом пациентов с впервые выявленными новообразованиями следует соблюдать особую осторожность.

До начала лечения инфликсимабом больного следует тщательно обследовать для выявления как активного, так и латентного *туберкулезного процесса*. Обследование должно включать:

- тщательный сбор анамнеза (наличие в прошлом туберкулеза и/или контакта с больными туберкулезом);
- рентгенологическое исследование грудной клетки в двух проекциях;
- проведение туберкулиновой пробы;
- консультацию фтизиатра.

При подозрении на наличие туберкулезного процесса применение инфликсимаба следует прекратить до установления диагноза и при необходимости провести соответствующую терапию.

Пациента следует информировать о том, что ему необходимо обратиться к врачу в случае появления во время лечения инфликсимабом или после его окончания следующих симптомов: кашель, потеря массы тела, субфебрильная температура тела.

Во время лечения и после его окончания за больным следует вести тщательное наблюдение для выявления признаков возможной *инфекции*. Поскольку элиминация инфликсимаба происходит в течение 6 месяцев, больной в течение этого периода должен постоянно находиться под наблюдением врача. Лечение инфликсимабом следует прекратить в случае развития у больного тяжелой инфекции, в том числе туберкулеза, сепсиса или пневмонии.

Не рекомендуется применять во время лечения инфликсимабом *живые вакцины*.

В редких случаях возможно *развитие аутоиммунного процесса* у генетически предрасположенных больных. В случае появления стойкой сыпи, лихорадки, боли в суставах, утомляемости, наличия в крови антител к ДНК леченные инфликсимабом должны быть прекращены.

Следует тщательно взвешивать соотношение пользы и риска от применения инфликсимаба у пациентов с ранее существовавшим или недавно появившимся демиелинизирующим заболеванием ЦНС.

Больных с умеренно выраженной *недостаточностью кровообращения* следует тщательно наблюдать. В случае нарастания симптомов недостаточности кровообращения инфликсимаб следует отменить.

Пациенты с признаками *нарушения функции печени* должны быть обследованы для выявления заболеваний печени. В случае появления желтухи или повышения активности аланинаминотрансферазы до уровня, превышающего 5-кратное верхнее значение нормы, следует отменить инфликсимаб и провести тщательное обследование.

Вирусоносители гепатита В должны быть обследованы до лечения инфликсимабом и постоянно наблюдаться во время лечения с целью своевременного выявления возможного обострения заболевания.

Эффективность и безопасность лечения инфликсимабом *детей и подростков в возрасте до 18 лет включительно*, страдающих псориатическим артритом и псориазом, не изучены. До получения убедительных данных изменять препарат в этих возрастных группах не следует.

Специальных исследований по применению инфликсимаба у *лиц пожилого возраста*, а также у *лиц с заболеваниями печени и почек* не проводилось.

Имеется ограниченный опыт, свидетельствующий о безопасности лечения инфликсимабом больных, подвергшихся артропластике.

Таблица 9

Контроль лабораторных показателей во время лечения инфликсимабом

	Недели инфузии			
	До	2-я неделя	6-я неделя	Каждые 8 недель
Общий анализ крови ¹	X	X	X	X
Общий анализ мочи	X	X	X	X
АЛТ, АСТ	X	X	X	X
Тест на беременность	X			

Примечание.

¹ Гемоглобин, показатель гематокрита, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты.

2. Адалимумаб (А) [59, 60, 106, 107]

Селективное иммуносупрессивное средство адалимумаб — это полностью идентичные человеческим моноклональные антитела, блокирующие активность ФНО- α — провоспалительного цитокина, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза.

Дозы и схема применения

При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы. Препарат вводят подкожно в область бедра или живота.

Передозировка

Максимальная переносимая доза адалимумаба у человека не установлена. Повторное применение адалимумаба в дозах до 10 мг/кг не сопровождалось токсическими эффектами, требовавшими уменьшения дозы. В случае передозировки необходимо контролировать побочные реакции и немедленно начинать адекватное симптоматическое лечение.

Лекарственное взаимодействие

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29 и 44% соответственно.

Взаимодействие адалимумаба с другими препаратами, помимо метотрексата, в фармакокинетических исследованиях не изучалось.

В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидрохлорохин, лефлуномид и парентеральные препараты золота), ГКС, салицилатами, НПВС и анальгетиками.

Беременность и лактация

Адалимумаб противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Адекватных и строго контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось. Женщинам репродуктивного возраста следует избегать зачатия во время лечения препаратом. Учитывая риск развития серьезных побочных эффектов у новорожденного, целесообразно прекратить кормление грудью или отменить препарат, принимая во внимание его важность для матери.

Побочные действия

По данным клинических исследований, приблизительно у 15% пациентов можно ожидать развитие реакций в месте введения препарата как одних из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при введении адалимумаба в контролируемых клинических исследованиях.

Инфекции: очень часто — инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпесвирусную пневмонию); часто — генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихий, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простой герпес, оральный герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевого тракта (включая пиелонефрит); нечасто — оппортунистические инфекции и туберкулез (включая коксидиомикоз, гистоплазмоз и комплекс инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium*), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаза, бактериальные инфекции, инфекции суставов.

Новообразования: часто — доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчато-клеточную карциному); нечасто — лимфома, паренхиматозные но-

вообразования, новообразования молочной железы, легких и щитовидной железы, меланомы.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; часто — тромбоцитопения, лейкоцитоз; нечасто — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; редко — панцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто — реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия.

Со стороны обмена веществ: очень часто — повышение уровня липидов; часто — гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, патологические изменения содержания натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипопофосфатемия, увеличение уровня калия в крови; нечасто — дегидратация.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — парестезии (включая гиперестезии), мигрень, невралгия седалищного нерва, изменения настроения (включая депрессию), раздражительность, бессонница, головокружение; нечасто — тремор; редко — рассеянный склероз.

Со стороны органов чувств: часто — конъюнктивит, нарушения зрения; нечасто — блефарит, отек века, диплопия, глухота, звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — артериальная гипертензия, приливы, гематомы, тахикардия; нечасто — аритмия, застойная сердечная недостаточность; редко — остановка сердца, артериальная окклюзия, тромбоз, тромбоз вен, аневризма аорты.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, астма, диспноэ; нечасто — хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; часто — диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту (*sicca syndrome*), желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — панкреатит, дисфагия, отек лица, холецистит, холестаза, повышение содержания билирубина, печеночный стеатоз.

Дерматологические реакции: очень часто — сыпь (в т. ч. эксфолиативная); часто — зуд, крапивница, кровоизлияния (в т. ч. пурпура), дерматит и экзема, ломкость ногтей, гипергидроз; нечасто — ночная потливость, рубцы.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — костно-мышечная боль; часто — мышечные спазмы; нечасто — рабдомиолиз; редко — системная красная волчанка.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия, почечная недостаточность; нечасто — никтурия.

Со стороны половой системы: нечасто — никтурия, эректильная дисфункция.

Со стороны лабораторных показателей: часто — нарушения показателей свертывания крови (включая увеличение АЧТВ), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение уровня ЛДГ.

Местные реакции: очень часто — реакции в месте инъекции (включая эритему).

Прочие: часто — боль в грудной клетке, отеки; нечасто — воспаление, ухудшение заживления ран.

Особые указания

Адалимумаб имеет ряд важных особенностей. В частности, у препарата отсутствует риск инфузионных реакций, так как адалимумаб вводится подкожно. Частота формирования антител к адалимумабу — лишь 1,9—8,4%, что, несомненно, как оказывает благоприятное влияние на профиль безопасности длительного применения лекарственного препарата, так и позитивно сказывается на уровне и продолжительности клинического ответа на лечение.

Имеются результаты длительного наблюдения больных псориазом при непрерывном открытом лечении адалимумабом в течение более 3 лет в рамках продленного периода (OLE) из крупного исследования REVEAL [108, 109]. Оценивались эффективность и безопасность непрерывной терапии адалимумабом больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в течение более 3 лет. В исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с клиническими ответами на лечение PASI-75, PASI-90 и PASI-100, отражавшими уменьшение распространенности и тяжести процесса на коже соответственно на 75, 90, 100%, эффективность адалимумаба сохранялась в течение 3 лет. Так, после 160 недель непрерывного лечения с использованием данного биологического агента процент больных с PASI-75 оставался на уровне 76%; PASI-90 — соответственно 50%; PASI-100 — 31%. Полученные данные позволяют говорить о том, что большинство пациентов с псориазом, получавших адалимумаб, хорошо отвечали на проводимое в течение более 3 лет лечение. Более половины наблюдавшихся лиц после 160 недель лечения адалимумабом имели на коже лишь минимальные проявления псориаза, а у одной трети пациентов псориазный процесс разрешился полностью. Наиболее устойчивым ответ на длительное лечение адалимумабом оказался у пациентов с улучшением PASI-100.

Проведенное исследование позволило существенно уточнить данные о возможном снижении эффективности биологического агента при длительном их применении. Удалось установить, что крайне важно оценивать ответ на начальном этапе лечения адалимумабом. Хороший начальный уровень ответа при лечении адалимумабом (PASI-75 и более на 16-й и 33-й неделях), по сути, является предиктором благоприятных отдаленных результатов терапии в сроки наблюдения 3 года и более.

Наконец, в исследовании продемонстрирована высокая безопасность длительного применения адалимумаба. Важно, что среди всех участников исследования (n = 1159) было зарегистрировано только 2 случая туберкулеза. Ни одного случая лимфомы, волчаночноподобного синдрома, демиелинизирующего заболевания выявлено не было.

Согласно анализу безопасности применения адалимумаба при псориазе, где оценка проводилась по данным 13 клинических исследований, а срок ле-

чения препаратом составил вплоть до 5 лет, частота (выраженная как число явлений на 100 ПЛ) серьезных НЯ, тяжелых инфекций, злокачественных новообразований не нарастает или даже уменьшается по мере увеличения длительности лечения.

3. Устекинумаб (А) [110—112]

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23.

Устекинумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Способ применения и дозы

Устекинумаб предназначен для подкожных инъекций. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.

Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель.

Возобновление терапии по предложенной схеме — вторая инъекция через 4 недели после первого применения, а затем каждые 12 недель — было так же эффективно, как и впервые проводимая терапия.

Побочные эффекты

В клинических исследованиях устекинумаба были отмечены следующие побочные эффекты: *инфекции* (одонтогенные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей); *психические нарушения* (депрессия); *со стороны центральной нервной системы* (головокружение, головная боль); *со стороны дыхательной системы* (боль в горле и гортани, заложенность носа); *со стороны желудочно-кишечного тракта* (диарея, рвота); *со стороны кожи и подкожных тканей* (зуд); *со стороны костно-мышечной системы* (боль в спине, миалгия, артралгия); *общие расстройства и реакции в месте введения* (усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения, включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд); *злокачественные новообразования* (немеланомная форма рака кожи, злокачественные новообразования простаты, кишечника, молочных желез и меланомы in situ); *реакции гиперчувствительности* (сыпь, крапивница). *Иммуногенность*: примерно у 6% больных, получавших устекинумаб, формировались антитела к препарату, которые обычно имели низкий титр. Явной корреляции между

формированием антител и наличием реакций в месте инъекции не обнаружено. Большинство пациентов, имевших антитела к устекинумабу, обладали также и нейтрализующими их антителами. При наличии антител к устекинумабу больные чаще имели более низкую эффективность препарата, хотя наличие антител не исключает достижения клинического эффекта.

В пострегистрационном применении устекинумаба были выявлены нежелательные явления *со стороны иммунной системы*: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек); *со стороны кожи и подкожных тканей*: бляшечный псориаз.

Беременность и лактация

Не рекомендуется применять препарат во время беременности, должны быть использованы эффективные методы контрацепции во время и 15 недель после лечения препаратом.

Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.

Противопоказания:

- клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата;
- детский возраст (до 12 лет);
- беременность и лактация;
- серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез;
- злокачественные новообразования.

С осторожностью:

- хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы;
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- пожилой возраст.

Передозировка

Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозолимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания

Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития *инфекций* и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе. В клинических исследованиях при применении устекинумаба у больных наблюдались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные

инфекции. Устекинумаб не следует применять у больных с клинически значимыми, активными инфекциями. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.

Перед началом применения препарата следует провести тестирование больного на наличие *туберкулеза*. Не следует применять устекинумаб у больных с активным туберкулезом. При наличии латентного или активного туберкулеза (в том числе в анамнезе) следует начать его лечение до начала применения устекинумаба. Также следует начать лечение туберкулеза у больных, у которых достаточный эффект от его предыдущего лечения не подтвержден. В период лечения устекинумабом и после этого следует тщательно наблюдать за больными для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза.

Больных следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении признаков и симптомов, позволяющих предположить инфекцию. При развитии серьезной инфекции применение устекинумаба необходимо отменить, пациент должен находиться под контролем медицинского персонала. Не следует применять устекинумаб до окончания лечения инфекции.

Иммунодепрессанты могут повышать риск развития *злокачественных новообразований*. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и некожных форм). Применение устекинумаба не было изучено у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными опухолями в анамнезе, а также при рассмотрении продолжения лечения устекинумабом пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. У всех пациентов в возрасте старше 60 лет, а также у пациентов, ранее получавших длительную терапию иммунодепрессантами или УФ-излучением, необходимо проводить обследование на наличие немеланомного рака кожи.

В пострегистрационном применении устекинумаба известны случаи возникновения серьезных *реакций гиперчувствительности*, включая ангионевротический отек и анафилаксию. При развитии анафилактических и других серьезных реакций гиперчувствительности следует немедленно прекратить применение устекинумаба и назначить соответствующее лечение.

Не следует проводить *вакцинацию* пациента живыми вакцинами в период лечения устекинумабом, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата) и 2 недель после вакцинации. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего устекинумаб, поскольку имеется риск вирус- или бактериовыделения и передачи инфекции от этих лиц больным. Длительное лечение устекинумабом не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид и противостолбнячную вакцину. Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактиви-

рованные микроорганизмы, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия: безопасность и эффективность применения устекинумаба в комбинации с иммунодепрессивными препаратами и фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. В ходе исследований у пациентов с псориатическим артритом совместное применение с метотрексатом не влияло на безопасность и эффективность устекинумаба (В). Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим противопсориазным биологическим препаратом на терапию устекинумабом.

Применение у пожилых больных (старше 65 лет): из 4031 пациента, принимавших устекинумаб, 248 являлись пациентами в возрасте старше 65 лет (183 пациента с псориазом и 65 — с псориатическим артритом). В ходе клинических исследований не было выявлено влияния возраста на клиренс или объем распределения препарата. Несмотря на то что в ходе исследований препарата не было выявлено различий в безопасности и эффективности препарата для пожилых пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, число пожилых пациентов недостаточно для окончательного вывода о влиянии возраста (или об отсутствии влияния) на клиническую эффективность.

Применение у детей: безопасность и эффективность устекинумаба у детей не изучались.

Изучение применения препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводилось.

Особые указания

В настоящее время имеются данные об эффективности и безопасности непрерывной терапии устекинумабом в течение 5 лет больных среднетяжелым и тяжелым псориазом. В многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что эффективность устекинумаба остается высокой при непрерывном применении препарата в течение 5 лет, а наиболее частыми нежелательными явлениями являются инфекции верхних дыхательных путей.

Другие методы

Санаторно-курортное лечение (D) [113—116]

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в стационарную и регрессирующую стадии заболевания, а также в период ремиссии. Лечение сероводородными водами проводится на курортах Горячий Ключ, Ейск, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Серноводск, Сочи, Мацеста, Хоста; кремнистыми водами — на курортах Горячинск, Талая; радоновыми водами — на курортах Белокуриха, Молоковка, Пятигорск.

Критериями эффективности терапии являются сроки наступления клинического эффекта, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Большое значение имеют уровень безопасности терапевтических средств, их переносимость и удобство применения.

Ошибки в терапии

В терапии распространенных форм псориаза, особенно в стадию прогрессирования или в случаях торпидного течения заболевания, нередко используются глюкокортикостероидные препараты системного действия. Назначение глюкокортикостероидов длительными курсами может привести к генерализации кожного процесса с развитием пустулезного псориаза и/или эритродермии, торпидному течению заболевания. Применение системных глюкокортикостероидов показано при лечении псориатического артрита и в редких случаях тяжелого течения заболевания (генерализованный пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия). В этих случаях оправдано назначение единичных инъекций (инфузий) кортикостероидов короткого действия с целью купирования остроты процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордовцев В. Н., Бутов Ю. С., Мордовцева В. В. Псориаз // Клиническая дерматология: В 2 т. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 212—233.
2. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. Т. 2. М.: Медицина, 1999. С. 116—156.
3. Camarasa J. M., Ortonne J. P., Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 8—13.
4. Chuang T. Y., Samson C. R. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis a multicentre, randomized, doubleblinded study. *J Dermatol Treat* 1991; 2 (2): 63—66.
5. Douglas W. S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131—135.
6. Gottlieb A. B., Ford R. O., Spellman M. C. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003; 7 (3): 185—192.
7. Katz H. I., Tanner D. J., Cuffie C. A. et al. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat* 1998; 9: 151—156.

8. Kaufmann R., Bibby A., Bissonnette R. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389—393.
9. Koo J., Cuffie C.A., Tanner D.J. et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20 (2): 283—291.
10. Lowe N., Feldman S. R., Sherer D. et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 158—164.
11. Papp K. A., Guenther L., Boyden B. et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48—54.
12. Jarratt M. T., Clark S. D., Savin R. C. et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque type psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 348—354.
13. Douglas W. S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131—135.
14. Guenther L., van de Kerkhof P. C., Snellman E. et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:316—323.
15. Kragballe K., Noerrelund K. L., Lui H. et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1167—1173.
16. Ortonne P., Kaufmann R., Lecha M., Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology* 2004; 209: 308—313.
17. Костинский Г.Б., Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Лечение легкого и средне-тяжелого папулезно-бляшечного псориаза активированным пиритионом цинка («Скин-кап») и качество жизни пациентов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології* 2012; 46 (3): 49—52.
18. Sadeghian G., Ziaei H., Nilforoushzadeh M.A. Treatment of localized psoriasis with a topical formulation of zinc pyrithione. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2011; 20 (4): 187—190.

19. Coven T. R., Burack L. H., Gilleaudeau R. et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514—1522.
20. Snellman E., Klimenko T., Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 132—137.
21. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol* 2009; 8 (4): 351—357.
22. De Leeuw J., Van Lingen R. G., Both H. et al. A comparative study on the efficacy of treatment with 585 nm pulsed dye laser and ultraviolet BTL01 in plaque type psoriasis. *Dermatol Surg* 2009; 35: 80—91.
23. Leenutaphong V., Nimkulrat P., Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16 (5): 202—206.
24. Yones S. S., Palmer R. A., Garibaldinos T. T. et al. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 836—842.
25. Goldinger S. M., Dummer R., Schmid P. et al. Excimer laser versus narrowband UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213 (2):134—139.
26. Kaur M., Oliver B., H. J., Feldman S. R. Nonlaser UVB-targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 200—203.
27. Grundmann-Kollmann M., Ludwig R., Zollner T. M. et al. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 734—739.
28. Олисова О. Ю., Владимиров В. В., Смирнов К. В. и др. Сравнительная эффективность узкополосной УФВ-терапии 311 нм при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2011; 1: 36—40.
29. Housman T. S., Pearce D. J., Feldman S. R. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 94—97.
30. Katugampola G. A., Rees A. M., Lanigan S. W. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 909—913.
31. Trehan M., Taylor C. R. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 701—708.
32. Feldman S. R., Mellen B. G., Housman T. S. et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 900—906.

33. Kirby B., Buckley D.A., Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 661—666.
34. Buckley D.A., Healy E., Rogers S. A comparison of twice weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995; 133 (3): 417—422.
35. Berg M., Ros A. M. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; 10 (5): 217—220.
36. Cooper E. J., Herd R. M., Priestley G. C., Hunter J. A. A comparison of bath water and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25 (2): 111—114.
37. Amornpinyokeit N., Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 285—289.
38. Asawanonda P., Amornpinyokeit N., Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 50—55.
39. Schiener R., Brockow T., Franke A. et al. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 2007; 143: 586—596.
40. Collins P., Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127 (4): 392—395.
41. Calzavara-Pinton P. G., Ortel B., Honigsmann H. et al. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 256—259.
42. Vongthongsri R., Konschitzky R., Seeber A. et al. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-PUVA therapy for chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 627—631.
43. Волнухин В. А., Самсонов В. А., Кравцова И. В. и др. Эффективность лечения больных псориазом ПУВА-ваннами. *Вестник дерматологии и венерологии* 2006; 5: 56—61.
44. Morison W. L., Baughman R. D., Day R. M. et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 595—598.
45. Racz E., Prens E. P. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79—89.
46. Жилова М. Б., Волнухин В. А., Дворников А. С. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом. *Вестн дерматол и венерол* 2014; 6: 114—120.

47. Archier E., Devaux S., Castela E. et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A Therapy and Narrowband UV-B Therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 22—31.
48. Chuang T. Y., Heinrich L. A., Schultz M. D. et al. PUVA and skin cancer: a historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 173—177.
49. Forman A. B., Roenigk H. H. Jr, Caro W. A., Magid M. L. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol* 1989; 125: 515—519.
50. Hearn R. M., Kerr A. C., Rahim K. F. et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 159: 931—935.
51. Lindelof B. Risk of melanoma with psoralen/ultraviolet A therapy for psoriasis: do the known risks now outweigh the benefits? *Drug Saf* 1999; 20: 289—297.
52. Marcil I., Stern R. S. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358: 1042—1045.
53. Nijsten T. E., Stern R. S. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen 1 ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 252—258.
54. Murase J. E., Lee E. E., Koo J. Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long-term PUVA therapy. *Int J Dermatol* 2005; 44: 1016—1021.
55. Stern R. S., Lunder E. J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): a metaanalysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582—1585.
56. Stern R. S., Nichols K. T., Vakeva L. H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA): the PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041—1045.
57. Archier E., Devaux S., Castela E. et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by Psoralen UV-A therapy or Narrow Band UVB therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 32—35.
58. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. S3 — Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (Suppl.2): S1—95.
59. Revicki D., Willian M. K., Saurat J. H. et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 549—557.
60. Saurat J. H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158 (3): 558—566.

61. van Lingen R. G., de Jong E. M., Berends M. A. et al. Good clinical response to anti-psoriatic treatment with adalimumab and methotrexate does not inflict a direct effect on compartmentalization of T-cell subsets: a pilot study. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 284—287.
62. Flytström I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I. M. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158 (1): 116—121.
63. Heydendael V. M., Spuls P. I., Opmeer B. C. et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349 (7): 658—665.
64. Salim A., Tan E., Ilchyshyn A., Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154 (6): 1169—1174.
65. Chladek J., Simkova M., Vaneckova J. et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (4): 347—355.
66. Ranjan N., Sharma N. L., Shanker V. et al. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2007; 18 (5): 295—300.
67. Kalb R. E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824—837.
68. Paul B. S., Momtaz K., Stern R. S. et al. Combined methotrexate—ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7 (6): 758—762.
69. Morison W. L., Momtaz K., Parrish J. A., Fitzpatrick T. B. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6 (1): 46—51.
70. Asawanonda P., Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (6): 1013—1018.
71. Mahajan R., Kaur I., Kanvar A. J. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis—a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (5): 595—600.
72. Kragballe K., Jansen C. T., Geiger J. M. et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (1): 35—40.

73. Ezquerro G. M., Regana M. S., Millet P. U. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 449—450.
74. van de Kerkhof P. C., Cambazard F., Hutchinson P. E. et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 84—89.
75. Caproni M., Antiga E., Melani L. et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol* 2009; 29: 210—214.
76. Gisondi P., Del Giglio M., Cotena C., Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigatorblinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1345—1349.
77. Caca-Biljanovska N. G., V'Lckova-Laskoska M. T. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J* 2002; 43: 707—712.
78. Gupta A. K., Goldfarb M. T., Ellis C. N., Voorhees J. J. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088—1093.
79. Mittal R., Malhotra S., Pandhi P. et al. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2009; 145: 387—393.
80. Saurat J. H., Geiger J. M., Amblard P. et al. Randomized double-blind multi-center study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988; 177 (4): 218—224.
81. Lauharanta J., Geiger J. M. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 107—112.
82. Ozdemir M., Engin B., Baysal I., Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretinpsoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 589—593.
83. Carlin C. S., Callis K. P., Krueger G. G. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 436—442.
84. Ellis C. N., Fradin M. S., Messina J. M. et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324 (5): 277—284.
85. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; 139: 88—95.

86. Thaci D., Brautigam M., Kaufmann R. et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002; 205 (4): 383—388.
87. Hashizume H., Ito T., Yagi H. et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2007; 34: 430—434.
88. Yoon H. S., Youn J. I. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007; 18 (5): 286—290.
89. Mahrle G., Schulze H. J., Farber L. et al. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 (1): 78—88.
90. Elder C. A., Moore M., Chang C. T. et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (9): 865—875.
91. Finzi A. F., Mozzanica N., Pigatto P. D. et al. Cyclosporine versus etretinate: Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology* 1993; 187 (Suppl 1): 8—18.
92. Gisondi P., Del Giglio M. D., Francesco V. et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigatorblinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1242—1247.
93. Laburte C., Grossman R., Abi-Rached J. et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130 (3): 366—375.
94. Levell N. J., Shuster S., Munro C. S., Friedmann P. S. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75 (1): 65—69.
95. Meffert H., Brautigam M., Farber L., Weidinger G. Low dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; 77 (2): 137—141.
96. Reitamo S., Spuls P., Sassolas B. et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 145: 438—445.
97. Agnew K. L., Bunker C. B. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with cyclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 113—114.
98. Paul C. F., Ho V. C., McGeown C. et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211—216.

99. Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K., Birbara et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150—1157.
100. Gottlieb A. B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 534—542.
101. Reich K., Nestle F. O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366 (9494): 1367—1374.
102. Reich K., Nestle F. O., W. Y. et al. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 381—386.
103. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L. D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842—1847.
104. Lecluse L. L., Piskin G., Mekkes J. R. et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159: 527—536.
105. Maini R., St Clair E. W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932—1939.
106. Gordon K. B., Langley R. G., Leonardi C. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 598—606.
107. Menter A., Tying S. K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106—115.
108. Gordon K., Papp K., Poulin Y. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (2): 241—251.
109. Papp K, Menter A, Poulin Y. et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (5): 634—642.
110. Leonardi C. L., Kimball A. B., Papp K. A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371 (9625): 1665—1674.

111. Papp K. A., Langley R. G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebocontrolled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371 (9625): 1675—1684.
112. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633—640.
113. Маньшина Н. В., Севрюкова В. С., Соловьев А. М., Кулешова Л. М. Санаторно-курортное лечение болезней кожи. *Медицинский совет* 2008; 1—2: 67—75.
114. Некипелова А. В. К эффективности бальнеотерапии у больных хроническими дерматозами. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2014; 1: 56—58.
115. Милявский А. Н. Санаторно-курортное лечение заболеваний кожи. Киев: Здоров'я, 1981. С. 128.
116. Марьясис Е. Д. Курортное лечение кожных болезней. М.: Медицина, 1981. 200 с.
117. Жилова М. Б., Волнухин В. А., Дворников А. С. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом. *Вестн дерматол и венерол* 2014; 6: 114—120.
118. Жилова М. Б., Чикин В. В. Клиническая эффективность ротации методов фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза. *Вестн дерматол и венерол* 2015; 1: 67—75.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Разработано совместно с Ассоциацией ревматологов России

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология» «Ревматология», раздел «Псориатический артрит»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Насонов Евгений Львович — академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Бакулев Андрей Леонидович — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Саратов.

Хобейш Марианна Михайловна — доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Коротчаева Татьяна Викторовна — старший научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.

Логинова Елена Юрьевна — научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва.

Корсакова Юлия Леонидовна — старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СПА), обычно ассоциированное с псориазом.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

M07.0 (L40.5+), M07.2 (L40.5+), M07.3 (L40.5+)

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПсА выявляют у 6,25—42% больных псориазом (Пс). По данным популяционных исследований, в различных странах заболеваемость ПсА составляет 2—8 случаев на 100 000 населения, распространенность — 0,05—1,2%.

В Российской Федерации согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2014 году заболеваемость псориатическим артритом составила 2,3 случая на 100 000 населения, распространенность — 12,6 случая на 100 000 населения. ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто. У большинства больных ПсА развивается постепенно, редко — остро. У 70% больных псориатическое поражение кожи появляется раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов, у 20% — одновременно, у 15—20% больных ПсА возникает до первых клинических проявлений псориаза [1]. Корреляция между тяжестью псориатического поражения кожи и артрита может отсутствовать, однако в когортных наблюдениях отмечена высокая частота случаев ПсА у больных с распространенным псориазом [2].

Таблица 1

Факторы, влияющие на развитие ПсА у больных Пс

Факторы	Описание
Внешние	1. Травма 2. Инфекция 3. Психоэмоциональное перенапряжение, стрессы
Внутренние	1. Генетическая предрасположенность к развитию Пс и ПсА 2. Нарушение нейроэндокринных и иммунных (цитокиновых, хемокиновых) механизмов регуляции 2. Ожирение 3. Табакокурение
В	Ожирение и табакокурение — факторы развития ПсА у больных псориазом, особенно в молодом возрасте [4—6]

Этиология ПсА неизвестна. Заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию как псориаза, так и ПсА: более 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих этими заболеваниями. Псориаз и ПсА считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующими гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкины: ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6, и хемокинов [3] (табл. 1).

КЛАССИФИКАЦИЯ

- M07* Псориатические и энтеропатические артропатии
- M07.0* Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (L40.5+)
- M07.2* Псориатический спондилит (L40.5+)
- M07.3* Другие псориатические артропатии (L40.5+)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют 5 клинических форм ПсА (табл. 2).

Таблица 2

Клинические варианты ПсА [7]

Клинические варианты ПсА	Основная характеристика
Преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей (ДМФС) и стоп (дистальная форма)	Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп наблюдается у 5% больных ПсА. Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто наблюдают при других клинических вариантах ПсА
Асимметричный моно-/олигоартрит	Встречается у большинства больных с ПсА (до 70%). Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также межфаланговые суставы кистей и стоп, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4.
Симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма)	Наблюдается примерно у 15–20% пациентов с ПсА. Характеризуется вовлечением парных суставных областей как при ревматоидном артрите. Часто наблюдают асимметричный полиартрит пяти или более суставов

Клинические варианты ПСА	Основная характеристика
Псориагический спондилит	Характеризуется воспалительным поражением позвоночника как при АС, часто (примерно у 50%) сочетается с периферическим артритом, редко (2—4%) — наблюдают изолированный спондилит
Мутилирующий артрит	Редкая клиническая форма ПСА, наблюдается у 5% больных, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической деформации», укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПСА

К основным клиническим проявлениям ПСА относят периферический артрит, дактилит, спондилит, энтезит [8—10].

Периферический артрит клинически проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки — артрит дистальных межфаланговых суставов кистей/стоп и «редискообразная» деформация, осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца), дактилит и «сосискообразная» деформация пальцев кистей и стоп.

Дактилит (син. — воспаление пальца) возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинически проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком всего пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная для ПСА «сосискообразная» деформация пальца. В ряде случаев наблюдают теносиновит — воспаление сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев кистей и стоп. Клинически проявляется болью, припухлостью по ходу сухожилий, а также ограничением функции (сгибание пальцев).

Энтезит клинически проявляется болью, иногда припухлостью в точках энтезов. Локализация — верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости. Энтезиты пяточных областей часто являются причиной снижения функциональных возможностей больного.

Спондилит — преимущественное поражение позвоночника (псориагический спондилит), часто наблюдается в сочетании с периферическим артритом

том. Изолированный спондилит встречается редко (до 4%). В целом поражение позвоночника при ПсА может наблюдаться при любой клинической форме заболевания и проявляется воспалительной болью в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society, 2009) (см. раздел «Диагностика ПсА») в любом отделе позвоночника, главным образом в шейном и поясничном, скованностью, болью в грудной клетке при дыхании, ограничением подвижности.

С	Факторы неблагоприятного прогноза ПсА — полиартрит, эрозии суставов, потребность в активном лечении при первом обращении к врачу, предшествующий прием глюкокортикостероидных препаратов, увеличение СОЭ/СРБ [11]
Д	Дактилит — прогностически неблагоприятный фактор для развития эрозий суставов [12]

ДИАГНОСТИКА

Общие рекомендации по диагностике ПсА

Псориаз является независимым фактором риска для развития одного или двух аутоиммунных заболеваний, при этом дерматозе может развиваться любое ревматическое заболевание (РЗ).

Диагноз ПсА устанавливают в первую очередь на основании выявления характерных клинических признаков заболевания, специфические лабораторные тесты отсутствуют, у 40—60% больных биомаркеры воспаления (СОЭ, СРБ) остаются нормальными. У трети пациентов выявляют HLA-B27 антиген. Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, иногда выявляют высокий цитоз.

При ПсА в крови пациентов редко обнаруживают РФ (ревматоидный фактор) и АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) (12 и 15% случаев соответственно), главным образом в низких титрах.

Инструментальная диагностика ПсА включает обязательное стандартное рентгенографическое исследование кистей, стоп, таза (в прямой проекции) и переходного отдела позвоночника (нижнегрудного с захватом поясничного в боковой проекции). По показаниям следует выполнять рентгенографические исследования других суставов и других отделов позвоночника, вовлеченных в патологический процесс. Данные исследования проводятся не чаще чем один раз в год.

Характерные рентгенологические изменения при ПсА: сужение суставной щели, костная ремодуляция (резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолит — деформация «карандаш в стакане») и пролиферации (краевые костные разрастания, периоститы, энтезофиты и костные анкилозы), асимметричный двусторонний/односторонний сакроилиит, паравертбральные оссификаты и краевые синдесмофиты [13].

Для ранней диагностики воспалительных изменений в позвоночнике (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сакроилиит), сухожильно-связочного аппарата (энтезит, тендинит), периферического артрита (синовит) используют магнитнорезонансную томографию (МРТ), а также ультразвуковое исследование с энергетическим доплеровским картированием (ЭДК). В ряде случаев для ранней диагностики рекомендуется проведение скинтиграфии скелета [13].

Диагностика периферического артрита

В	Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR [14]
----------	----------------------------------------------------------------

Критерии ПсА CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006).

Согласно критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий:

	Баллы
1. Псориаз: — псориаз в момент осмотра — псориаз в анамнезе — семейный анамнез псориаза	2 1 1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме метода латекс-теста)	1
4. Дактилит: — припухлость всего пальца в момент осмотра — дактилит в анамнезе	1 1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагноз спондилита при ПсА (син. — псориатический спондилит (ПсСп)) устанавливают на основании наличия двух из четырех представленных ниже признаков [15]:

1. Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS (2009) (Assessment of SpondyloArthritis International Society — международное общество по изучению спондилоартритов), а также перемежающейся боли в ягодицах.

2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагитальной и фронтальной плоскостях.

3. Признаки одностороннего сакроилиита 2-й стадии и более (по Kelgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты в позвоночнике.

4. Выявление МРТ-активного сакроилиита (остеит/отек костной ткани в области илиосакральных сочленений в STIR-режиме или T1 с подавлением жира).

Критерии ASAS для воспалительной боли в спине (2009)

Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью, длительностью более 3 месяцев присутствуют 4 из 5 нижеследующих признаков:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Скрининг и ранняя диагностика ПсА у больных псориазом

При отсутствии своевременной диагностики и терапии ПсА у больных псориазом возрастает риск прогрессирования болезни и развития функциональных нарушений. В исследовании D. Kane и соавт. у 47% больных ПсА обнаружили эрозии суставов через 2 года от начала болезни [16].

В	Все пациенты с псориазом при наличии суставных жалоб должны быть осмотрены врачом-ревматологом с целью ранней диагностики ПсА, предупреждения развития деструкций суставов и функциональных нарушений [17]
Д	Врачи-специалисты, осуществляющие лечение и наблюдение за больными с псориазом, должны помнить о возможности развития ПсА [18]
В	Диагностика ПсА у больных псориазом с признаками воспалительного заболевания суставов осуществляется на основе критериев CASPAR [19]

Коморбидность при ПсА

С	У больных ПсА отмечается повышенный риск развития коморбидных заболеваний: артериальная гипертензия, метаболический синдром, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, депрессия [20—24]. При ПсА может выявляться остеопороз, однако его связь с активностью заболевания не доказана
Д	Специалисты, осуществляющие контроль за больными с ПсА, должны помнить о возможности развития у них коморбидных заболеваний, а при их возникновении своевременно направлять пациентов к профильным врачам-специалистам: кардиологу, эндокринологу, психоневрологу
Д	При назначении терапии больным ПсА необходимо учитывать коморбидность [25]

Кардиоваскулярный риск

Псориаз, ПсА являются факторами развития серьезных кардиоваскулярных нарушений. Выявлено повышение стандартного показателя смертности больных ПсА и псориазом по сравнению с популяцией, при этом основными причинами летальных исходов (36,2%) являлись сердечно-сосудистые заболевания. В исследованиях на крупных выборках больных ПсА (более 3000 человек) показана повышенная по сравнению с популяцией распространенность атеросклероза — в 1,4 раза, ИБС — в 1,3 раза, заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения — в 1,6 раза, сахарного диабета 2-го типа — в 1,5 раза, гиперлипидемии — в 1,2 раза, артериальной гипертензии — в 1,3 раза [26]. При ПсА и псориазе у половины пациентов выявляют метаболический синдром, нарушения ритма сердца, субклинический атеросклероз в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение артериальной ригидности, дисфункцию эндотелия магистральных артерий, стеноз аортального клапана [27–31].

D	Больным ПсА целесообразно проводить регулярный скрининг традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курение, ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, скрининг на наличие сахарного диабета [32]. Коррекцию традиционных факторов кардиоваскулярного риска необходимо проводить согласно национальным рекомендациям для общей популяции
D	Всем больным ПсА необходимо придерживаться здорового образа жизни, который включает регулярные физические упражнения в рамках комплекса лечебной физкультуры для больных с заболеванием опорно-двигательного аппарата не менее 30 минут 5 раз в неделю, контроль за индексом массы тела (в пределах 18,5–24,5), снижение потребления алкоголя и отказ от курения [33, 34]

Дифференциальная диагностика

В случае выявления РФ и/или АЦЦП в высоких титрах необходим дифференциально-диагностический поиск для исключения другого иммуноопосредованного заболевания у пациентов с псориазом (например, ревматоидный артрит (РА), смешанное заболевание соединительной ткани и т. п.). Определение АЦЦП является более чувствительным тестом для выявления РА. Данные тесты рекомендуется выполнять на этапе скрининга и диагностики ПсА у больных псориазом. Исследование на РФ следует проводить высокочувствительными методами, например методом иммуноферментного анализа. Не рекомендуется для исследования на РФ использовать метод «латекс-тест».

Также ПсА необходимо дифференцировать с подагрой, реактивным артритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартрозом, реже — с ревматической полимиалгией и системными заболеваниями соединительной ткани (например, с системной склеродермией).

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ПРИ ПсА

Оценка активности и влияния терапии на периферический артрит [35]

Оценивают число болезненных суставов (ЧБС) из 68 и число припухших суставов (ЧПС) из 66, дистальные межфаланговые суставы стоп не учитывают.

Оценивают височно-нижнечелюстные, грудино-ключичные, ключично-акромиальные, плечевые, локтевые, лучезапястные суставы, 1—5-е пястно-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2—5-е проксимальные межфаланговые, 2—5-е дистальные межфаланговые суставы кистей, тазобедренные (оценивают только боль при пассивных движениях), коленные, голеностопные, суставы предплюсны, 1—5-е плюсне-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2—5-е проксимальные межфаланговые.

Для оценки активности ПсА пациентом и врачом, а также выраженности боли используют визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, мм) или 5-балльную шкалу Likert, где:

- «отлично» — 0,
- «хорошо» — 1,
- «удовлетворительно» — 2,
- «плохо» — 3,
- «очень плохо» — 4.

Ответ на терапию оценивают по специально разработанному для ПсА критерию PsARC (**P**soriatic **A**rthritis **R**esponse **C**riteria), а также EULAR.

PsARC.

1. Число болезненных суставов (ЧБС из 68).
2. Число припухших суставов (ЧПС из 66).
3. Общая оценка активности ПсА врачом по 5-балльной шкале Likert: «отлично» — 1, «хорошо» — 2, «удовлетворительно» — 3, «плохо» — 4, «очень плохо» — 5.
4. Общая оценка активности ПсА больным по 5-балльной шкале Likert: «отлично» — 1, «хорошо» — 2, «удовлетворительно» — 3, «плохо» — 4, «очень плохо» — 5.

Улучшение

1. Уменьшение общей оценки активности ПсА пациент/врач на ≥ 1 пункт.
2. Уменьшение ЧБС/ЧПС на $\geq 30\%$.

Ухудшение

1. Увеличение общей оценки активности ПсА пациент/врач на ≥ 1 пункт.
2. Увеличение ЧБС/ЧПС $\geq 30\%$.

Ответ на терапию

1. Улучшение двух из четырех указанных критериев, причем один из них — ЧБС или ЧПС.
2. Не допускается ухудшение ни одного из показателей.

Оценка эффективности предпринятой терапии у больных ПсА осуществляется в сроки, предусмотренные индивидуально для каждого лекарственного препарата (см. раздел «лечение ПсА»).

Модифицированный суставной индекс Ричи (МИР)

Используется для оценки степени выраженности пальпаторной болезненности в 68 суставах, которые указаны выше. В тазобедренных суставах боль определяется при пассивных движениях. Выраженность болезненности оценивается по 4-балльной системе: 0 — отсутствие болезненности, 1 — боль слабая — пациент констатирует боль, 2 — боль умеренная — пациент констатирует боль и морщится, 3 — боль выраженная — пациент отдергивает конечность. Данный индекс не используется самостоятельно, но входит в состав комплексного показателя активности заболевания DAS.

EULAR критерии эффективности терапии — динамика DAS (Disease Activity Score). Формулы DAS

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{(\text{МИР})} + 0,65 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \times (\text{ОЗП}), \quad (1)$$

где МИР — модифицированный индекс Ричи,

ЧПС — число припухших суставов из 66,

СОЭ — скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену),

ОЗП — общая оценка активности ПсА пациентом, ВАШ, мм.

Пороговые значения DAS для определения активности ПсА:

высокая активность — $DAS > 3,7$;

умеренная — $2,4 < DAS \leq 3,7$;

низкая — $DAS \leq 2,4$. $DAS < 1,6$ — ремиссия.

$$DAS28 = 0,56 \times (\sqrt{28\text{ЧБС}}) + 0,28 \times (\sqrt{28\text{ЧПС}}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times (\text{ОЗП}), \quad (2)$$

где ЧБС — число болезненных суставов из 28,

ЧПС — число припухших суставов из 28,

СОЭ — скорость оседания эритроцитов,

ОЗП — общая оценка заболевания пациентом, ВАШ, мм.

Для расчета DAS28 оценивают следующие суставы: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1—5-е пястно-фаланговые, 1-е межфаланговое, 2—5-е проксимальные межфаланговые, коленные.

Пороговые значения DAS28:

высокая активность ПсА — $DAS28 > 5,1$;

умеренная — $5,1 \geq DAS28 > 3,2$;

низкая — $DAS28 \leq 3,2$; $DAS28 < 2,6$ — ремиссия.

Критерии ответа на терапию EULAR

1. Нет ответа — уменьшение DAS по сравнению с исходным на $\leq 0,6$.
2. Удовлетворительный ответ — изменение DAS между $> 0,6$ до $\leq 1,2$.
3. Хороший ответ — уменьшение DAS на $> 1,2$.

D	PsARC используется для мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с преимущественным поражением периферических суставов [36]
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Оценка активности и влияния терапии на дактилит

Для оценки эффективности терапии определяют изменение числа пальцев с дактилитом в процессе наблюдения.

Оценка влияния терапии на энтезис

Оценивают динамику энтезиального индекса LEI (Leeds Enthesitis Index). LEI вычисляют простым суммированием уровня пальпаторной болезненности в баллах в 6 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости. Градации — 0 — «нет боли», 1 — «боль есть», максимально 6 баллов.

Оценка активности и влияния терапии на спондилит

Оценивают на основании изменения индекса активности анкилозирующего спондилита **BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — самопросник из 6 вопросов, для ответа используется числовая рейтинговая шкала от 0 («очень хорошо») до 10 («очень плохо»)). **BASDAI** используют у больных ПсА как для оценки активности поражения позвоночника, так и для эффективности терапии — оценка влияния на спондилит.

BASDAI < 4 без нарушения функции соответствует низкой активности ПсСп;

BASDAI > 4 без нарушения функции и **BASDAI < 4** в сочетании с нарушением функции — умеренной;

BASDAI > 4 в сочетании с нарушением функции соответствует высокой активности.

Уменьшение **BASDAI** на 50% (**BASDAI 50**) свидетельствует о наличии ответа на терапию.

D	BASDAI используется для мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с активным поражением позвоночника [37]
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Оценка функционального индекса качества жизни у больных ПсА проводится с помощью индекса HAQ.

Индивидуальная регистрационная карта для оценки активности ПсА и ответа на терапию представлена в Приложении 1.

Оценка активности псориаза и влияния терапии

Эффективность терапии при псориазическом поражении кожи определяют на основании динамики индекса тяжести и распространенности PASI (Psoriasis Area Severity Index) и общей площади поражения кожи псориазом — **BSA** (Body Surface Area, %). Терапию следует считать эффективной при уменьшении PASI по сравнению с исходным значением не менее чем на 50% (оптимально на 75% или 90%) — ответ PASI 50/75/90 или уменьшение **BSA** [25, 36].

Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени заболевания, 10 и более баллов — среднетяжелой и тяжелой степени псориаза.

Расчет BSA — 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При распространенном псориазе ($BSA \geq 10\%$) рассчитывают PASI (Psoriasis Area Severity Index).

Расчет PASI — композитная оценка эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади (S) псориатической бляшки.

Для расчета PASI тело условно разделяют на четыре области: голова (г), туловище (т), руки (р), ноги (н).

Для каждой из них оценивают:

1. Площадь псориатического поражения кожи — (S) (определяют сначала в % из расчета — на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%, на туловище — 3,3%, на руках — 5%, на ногах — 2,5%, а затем в баллах — 0 — нет псориаза, 1 — псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 — псориазом поражено от 10 до 29%, 3 — от 30 до 49%, 4 — от 50 до 69%, 5 — от 70 до 89%, 6 — от 90 до 100%).

2. Эритему, инфильтрацию и шелушение определяют в баллах: 0 — отсутствие псориаза, 1 — минимальная выраженность, 2 — умеренная, 3 — значительная, 4 — максимальная. Формула расчета:

$$PASI = [0,1 \times (\text{Эг} + \text{Иг} + \text{Шг}) \times S] + [0,2 \times (\text{Эр} + \text{Ир} + \text{Шр}) \times S] + [0,3 \times (\text{Эт} + \text{Ит} + \text{Шт}) \times S] + [0,4 \times (\text{Эн} + \text{Ин} + \text{Шн}) \times S]. \quad (3)$$

Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Расчет PASI доступен в режиме онлайн на <http://www.dermnetnz.org/scaly/pasi.html>, обучающее видео — на сайте GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis): <http://www.grappanetwork.org>.

Для оценки тяжести псориаза и ответа на терапию используют Дерматологический индекс качества жизни — **DLQI** (Dermatology Life Quality Index — Finlay, 1994) в форме самооценки пациентов из 10 вопросов (табл. 3).

Таблица 3

Вопросы анкеты дерматологического индекса качества жизни (DLQI)

1.	Насколько сильно вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?
2.	Насколько неуверенно вы чувствовали себя из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?
3.	Насколько сильно состояние вашей кожи мешало вам при совершении покупок, работе по хозяйству за последнюю неделю?
4.	Насколько сильно состояние вашей кожи влияло на выбор носимой вами одежды за последнюю неделю?
5.	Насколько сильно состояние вашей кожи помешало вашим контактам с окружающими, активному отдыху за последнюю неделю?

6.	Насколько сильно состояние вашей кожи помешало вам в занятиях физкультурой и спортом за последнюю неделю?
7.	Помешало ли вам состояние вашей кожи в работе или учебе за последнюю неделю?
8.	Влияло ли состояние вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последнюю неделю?
9.	Насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло вам интимные отношения за последнюю неделю?
10.	Насколько сильно лечение вашего заболевания изменило порядок вашей жизни (например, вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?

Каждый вопрос оценивается по 3-балльной системе: очень сильно (очень часто) — 3 балла, сильно (часто) — 2 балла, несильно — 1 балл, совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов. На 7-й вопрос при ответе «да» — 3 балла, при ответе «нет» — 0 баллов. Если без ответа остается более двух вопросов, анкета не засчитывается. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение — 0 баллов, максимальное значение — 30 баллов. Чем больше показатель, тем более отрицательное воздействие оказывает заболевание на качество жизни.

D	PASI и DLQI используется как для оценки активности, так и мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с активным псориазом [38, 39]
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Градации клинической активности ПсА

Клинические категории	Низкая	Умеренная	Высокая
Периферический артрит	ЧБС или ЧПС < 5 — отсутствуют рентгенологические деструкции и функциональные нарушения. Минимальные нарушения качества жизни	≥ 5 ЧБС или ЧПС — единичные рентгенологические деструкции, умеренные функциональные нарушения. Умеренное нарушение качества жизни	≥ 5 ЧБС или ЧПС — распространенные рентгенологические деструкции и выраженные функциональные нарушения. Выраженное нарушение качества жизни. Отсутствие ответа на стандартную терапию

Клинические категории	Низкая	Умеренная	Высокая
Псориаз	BSA < 5, PASI < 5, отсутствие симптомов, DIQL < 10	Отсутствие ответа на наружную терапию, DIQL < 10, PASI < 10, BSA < 10	BSA > 10, DIQL > 10, PASI > 10
Поражение позвоночника	Слабая боль в позвоночнике. Отсутствуют функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике BASDAI > 4, функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике BASDAI > 4. Отсутствие ответа на стандартную терапию
Энтезит	Вовлечены 1—2 точки энтезов. Нет ухудшения функции	Вовлечены > 2 точек энтезов или ухудшение функции	Вовлечены > 2 точек энтезов или ухудшение функции и отсутствие ответа на стандартную терапию
Дактилит	Незначительная боль или отсутствие боли. Нормальная функция	Эрозии суставов или ухудшение функции	Отсутствие ответа на стандартную терапию

Активный ПсА — это ≥ 1 ЧБС/ЧПС, и/или болезненный энтезис, и/или дактилит, и/или воспалительная боль в спине (спондилит).

ЛЕЧЕНИЕ

Общие замечания по терапии

С	ПсА — гетерогенное, потенциально тяжелое заболевание, которое сопровождается снижением продолжительности и качества жизни больных, высоким уровнем коморбидных заболеваний и нуждается в мультидисциплинарном подходе к диагностике и терапии [25, 40]
С	Лечение больных ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата осуществляется ревматологом при консультировании дерматовенеролога; при наличии у пациентов с ПсА клинически значимого активного (тяжелого) псориаза диагностика и лечение осуществляются совместно ревматологом и дерматологом в соответствии с порядками оказания медицинской помощи [25]

А, С	Цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний [25]
С	Выбор лечения ПсА основывается на совместном решении врача и пациента [25]

Ремиссия ПсА — это отсутствие любых клинических симптомов заболевания (артрит, дактилит, энтезит, теносиновит, спондилит, минимальная активность псориаза) [41].

Минимальная активность ПсА признается при наличии любых 5 из 7 нижеследующих критериев [42, 43]: ЧБС ≤ 1 ; ЧПС ≤ 1 ; PASI ≤ 1 баллы или BSA $\leq 3\%$; ОБП ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$; число воспаленных энтезисов ≤ 1 , где ЧБС — число болезненных суставов из 68, ЧПС — число припухших суставов из 66, PASI и BSA — индексы тяжести и распространенности псориаза, ОБП — оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0—100 мм), ОЗП — оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (0—100 мм), мм, HAQ [Health Assessment Questionnaire] — функциональный индекс качества жизни.

Медикаментозное лечение ПсА

А	Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные глюкокортикостероиды (в/с ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [3, 25, 40, 44]
D	При ПсА эффективность лечения рекомендуется оценивать каждые 3—6 месяцев, решение об изменении или продолжении лечения принимается в зависимости от достижения ремиссии или минимальной активности ПсА [25, 40, 44]

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

А	НПВП применяются у больных с активным ПсА для уменьшения симптомов артрита, энтезита, дактилита, спондилита. До начала терапии оценивают потенциальные риски от их применения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. НПВП не задерживают образование эрозий суставов [25, 45], обычно их используют совместно с БПВП и в/с ГК
А, D	При ПсА не доказано преимущество какой-либо одной группы НПВП или связи случаев обострения псориаза с их приемом, хотя отдельные наблюдения описаны [25, 40]

Глюкокортикостероидные препараты (ГК)

С	Доказательств эффективности системных ГК и в/с ГК, основанных на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), нет. Системное лечение ГК не проводится в связи с высоким риском обострения (утяжеления) псориаза [44]
D	При моно-/ олигоартрите, контролируемом полиартрите, дактилите, теносиновите, энтезите (в пяточной, локтевой областях) проводят локальное введение ГК в суставы, места прикрепления сухожилий к костям (главным образом пяточные области, локтевые и коленные суставы), а также по ходу сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп [46]

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин

В	У больных с активным ПсА и факторами неблагоприятного прогноза БПВП — метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин или циклоспорин — следует назначать на как можно более ранней стадии (длительность ПсА от нескольких недель до 2 лет) [25]
A	У больных с активными ПсА и псориазом препаратом выбора является метотрексат [25]
С	Перед назначением метотрексата следует оценить факторы риска нежелательных реакций (НР) (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, креатинин, глюкоза, липиды, клинический анализ крови, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатиты В и С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки
С	В начале лечения метотрексатом и при увеличении его дозы необходимо проводить контроль уровня АЛТ и АСТ, гамма-ГТП, щелочной фосфатазы, креатинина, клинического анализа крови — каждые 2 недели в течение 2 месяцев, а затем — каждые 3 месяца; клиническую оценку нежелательных явлений и/или факторов риска следует проводить во время каждого визита пациентов [25]. При появлении признаков инфекции очередной прием препарата следует пропустить до их полного исчезновения
В	Целесообразно назначение парентеральной (внутримышечной или подкожной) формы метотрексата в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения нежелательных явлений [50, 51]
A	На фоне лечения метотрексатом обязателен прием фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг, но не более 25 мг в неделю через 24 часа после приема (введения) метотрексата [50]

А, В	При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для лечения метотрексатом следует назначить другие БПВП с учетом тяжести псориаза и артрита [44, 47, 48]
Д	При ПсА БПВП уменьшают симптомы периферического артрита. БПВП могут уменьшать выраженность дактилита в рамках влияния на периферический артрит. В РКИ не доказана способность БПВП влиять на энтезит и спондилит, а также задерживать образование эрозий в суставах [52]. БПВП применяются совместно с НПВП, в/с ГК, ГИБП. Результаты терапии БПВП оценивают каждые 3—6 месяцев, в эти сроки определяется целесообразность их дальнейшего применения. При ПсА БПВП применяются длительно, при достижении ремиссии заболевания возможны снижение дозы или временная отмена
Д	При ПсА минимальной или умеренной активности в сочетании с распространенными формами псориаза, включая пустулезный псориаз и эритродермию, препаратом выбора является циклоспорин в дозе 2,5—5 мг/кг [53]
Д	Комбинированное лечение метотрексатом и циклоспорином не рекомендуется в связи с высоким риском развития нежелательных явлений [54]

Метотрексат. Лечение метотрексатом следует начинать с дозы 10—15 мг/нед. с увеличением по 5 мг каждые 2—4 недели (не более 25 мг/нед.) в зависимости от эффективности и переносимости (В) [25, 49].

Циклоспорин. Назначают из расчета 2,5—5 мг на кг массы тела в сутки. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. В случае постоянно рецидивирующего течения псориаза и невозможности полной отмены препарата назначают минимально эффективную дозу на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможными кардиоваскулярными рисками и возможностью развития нефросклероза. На фоне лечения рекомендуются оценка нежелательных явлений, контроль за функцией печени и почек, уровнем АД.

Лефлуномид. Начальная доза составляет 100 мг однократно в течение 3 дней, затем переходят на поддерживающее лечение — 10—20 мг 1 раз в день. На фоне лечения рекомендуются оценка нежелательных явлений, контроль за функцией печени и крови.

Сульфасалазин. Препарат применяют в нарастающей дозе. Лечение начинают с 500 мг в сутки, еженедельно прибавляя по 500 мг до лечебной дозы 2 г в сутки. Действие сульфасалазина оценивают через 6—8 недель, наибольший эффект наступает через 12—16 недель. При отсутствии эффекта целесообразно увеличить дозу препарата до 3 г в сутки.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

В настоящее время в Российской Федерации среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаба пегол) и моноклональные антитела к ИЛ-12/23 — устекинумаб [55—61].

Перед назначением всех перечисленных выше ГИБП обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту, или Диаскинтест, или квантифероновый тест, рентгенография легких в двух проекциях или компьютерная томография грудной клетки), который повторяют через каждые 6 месяцев терапии (С) [62]. По результатам проведенного скрининга фтизиатр дает заключение о возможности начала терапии ГИБП или, в случае выявления туберкулезной инфекции, необходимости проведения специфической противотуберкулезной терапии. Характер этой терапии и ее сроки также определяет фтизиатр.

До начала лечения ГИБП больным проводится анализ крови на гепатиты В, С и ВИЧ, а также клинический скрининг на наличие инфекционных заболеваний.

При ПсА все ингибиторы ФНО- α уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита и псориаза, а также задерживают рентгенологическое прогрессирование в суставах и улучшают функциональное состояние больных. Данные о влиянии ингибиторов ФНО- α на спондилит при ПсА экстраполированы из РКИ при анкилозирующем спондилите (АС) и аксиальном спондилоартрите (акс-СпА) [63—66].

В международных РКИ с участием российских пациентов показано, что устекинумаб уменьшает активность основных клинических проявлений ПсА (артрит, дактилит, энтезит, спондилит), псориаза, а также задерживает деструкцию в суставах, улучшает качество жизни пациентов.

Большим ПсА с активным спондилитом в первую очередь назначают ингибиторы ФНО- α . Также в РКИ показано влияние устекинумаба на проявления спондилита при ПсА. Имеются данные наблюдательных исследований у больных с анкилозирующим спондилитом (АС), где продемонстрирована способность устекинумаба уменьшать клиническо-лабораторную активность спондилита, в том числе и по МРТ.

При неэффективности одного ингибитора ФНО- α пациента переводят на лечение другим ингибитором ФНО- α или биологическим препаратом иного механизма действия [67—70].

Эффективность устекинумаба не зависит от предшествующего приема ингибиторов ФНО- α , препарат может быть назначен как больным, ранее не получавшим лечение биологическими препаратами, так и больным с предшествующим применением ингибиторов ФНО- α . Эффективность устекинумаба и оценку целесообразности его дальнейшего применения выполняют на 24-й неделе по критерию PsARC. Эффективность ингибиторов ФНО- α оценивают каждые 12 недель по критерию PsARC [71, 72]. Среди биологических препаратов различных механизмов действия при ПсА наиболее изучена долгосрочная эффективность ингибиторов ФНО- α .

А	При ПсА все ингибиторы ФНО- α высокоэффективны в отношении артрита, дактилита, спондилита, энтезита и псориаза, задерживают рентгенологическое прогрессирование эрозий суставов, а также улучшают функциональные индексы качества жизни. Ингибиторы ФНО- α не отличаются между собой как по клинической эффективности, так и по переносимости при длительном применении. [73, 74]. Ингибиторы ФНО- α используют как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом
А	Ингибиторы ФНО- α рекомендуются больным ПсА с активным периферическим артритом, не достигшим ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения метотрексатом или другим БПВП в течение ≥ 3 –6 месяцев, а также при наличии или появлении эрозий суставов несмотря на прием БПВП [25, 72, 73]
А	Ингибиторы ФНО- α рекомендуются больным с множественными энтезитами с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, в/с ГК [77, 78]
А	Ингибиторы ФНО- α рекомендуются больным с острыми множественными дактилитами (вовлечение 3 пальцев и более) с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, в/с ГК, БПВП [77, 78]
С	Ингибиторы ФНО- α назначают больным ПсА с активным спондилитом (BASDAI > 4) с функциональными нарушениями при отсутствии эффекта от НПВП в течение более 4 недель [79]
D	Ингибиторы ФНО- α назначают больным с активным ПсА при наличии факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, эрозии, повышение уровня С-реактивного белка, предшествующий прием ГК), клинически значимом псориазе (по согласованию с дерматологом) даже без предшествующего назначения БПВП [48, 80]
А	Устекинумаб уменьшает активность артрита, дактилита, энтезита и псориаза, задерживает рентгенологическое прогрессирование эрозий суставов, улучшает качество жизни больных. Устекинумаб применяется как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом [71, 75]
С	Данных о применении ГИБП в сочетании с другими БПВП, кроме метотрексата, в РКИ нет. В единичных открытых наблюдательных исследованиях реальной клинической практики имеются данные о сочетанном применении адалимумаба с сульфасалазином, лефлуномидом или циклоспорином (в дозе до 2,5 мг/кг). У больных с активным ПсА продемонстрировано преимущество комбинированной терапии адалимумабом и циклоспорином по сравнению с монотерапией этими препаратами в отношении артрита и псориаза [81]
А	Устекинумаб назначают больным ПсА с активным периферическим артритом с предшествующей неэффективностью НПВП, в/с ГК, БПВП

А	Устекинумаб рекомендуется больным ПсА с острыми множественными дактилитами (вовлечение 3 пальцев и более) с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, в/с ГК, БПВП
А	Устекинумаб рекомендуется больным ПсА с множественными энтезитами с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, в/с ГК
В	Ожирение, курение, жировой гепатоз, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях (проявление атеросклероза) — предикторы для недостижения минимальной активности заболевания или ремиссии на фоне лечения ГИБП у больных ПсА [4, 82]
С	В любые сроки лечения ГИБП может возникнуть первичная или вторичная неэффективность. Первичная неэффективность — это отсутствие эффекта через 3 месяца терапии, связана с генетическими факторами, активностью ПсА, повышением веса пациента, курением, отсутствием сопутствующего приема БПВП, предпочтительно МТ в подкожной форме. Вторичная неэффективность появляется у больных с предшествующим ответом на терапию и связана с образованием нейтрализующих антител (НА). На фоне применения всех ГИБП, кроме этанерцепта, в большей или меньшей степени существует риск образования НА. Показано, что применение МТ в дозе не менее 15 мг/нед. снижает риск образования НА, улучшает результаты лечения и повышает возможность длительного применения ГИБП [76]
В	При ПсА ингибиторы ФНО- α , особенно в комбинации с метотрексатом, могут снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне лечения устекинумабом частота сердечно-сосудистых осложнений не увеличивается

Рекомендуемые дозы применения ГИБП

Инфликсимаб 5 мг/кг внутривенно капельно на 0—2—6 неделе, далее каждые 6—8 недель, при отсутствии эффекта в течение 6 недель продолжать лечение нецелесообразно.

Адалimumаб 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

Этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю подкожно.

Голimumаб 50 мг 1 раз в 28 дней подкожно. У пациентов с весом более 100 кг голimumаб применяют в дозе 100 мг подкожно с той же частотой.

Цертолизумаб пегол используют сначала в индукционной дозе по 400 мг подкожно на 0—2—4-й неделе, далее по 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 400 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

Устекинумаб 45 мг подкожно, второе введение проводят через 4 недели, далее каждые 12 недель. У пациентов с весом более 100 кг устекинумаб применяют в дозе 90 мг подкожно с той же частотой.

Немедикаментозное лечение ПсА

D	В небольших исследованиях «случай-контроль» показано умеренное и кратковременное анальгезирующее действие иглоукальвания, магнито- и лазеротерапии, гомеопатии, бальнеолечения; влияние на прогноз заболевания не доказано [46]
----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Общие рекомендации по лечению периферического артрита при ПсА

Активность периферического артрита	Лечение	Уровень доказательности
Низкая без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП в/с ГК	A D [25, 46]
Умеренная или высокая и при наличии факторов неблагоприятного прогноза	БПВП: Метотрексат Сульфасалазин Лефлуномид Циклоспорин	A A A B [25, 46, 52, 55]
Умеренная или высокая и при наличии факторов неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНО-α Устекинумаб	A A [25, 54–73]

Общие рекомендации по лечению спондилита при ПсА

Активность спондилита	Лечение	Уровень доказательности
Низкая без выраженных функциональных нарушений	НПВП Физиотерапия Образование пациентов, обезболивание, ЛФК	A D D [25]
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	Ингибиторы ФНО-α Устекинумаб	A (экстраполировано из РКИ по АС) A (данные РКИ, наблюдательные исследования) [25]

Общие рекомендации по лечению энтезита при ПсА

Активность энтезита	Лечение	Уровень доказательности
Низкая без выраженных функциональных нарушений	НПВП в/с ГК Физиотерапия	D D D [25]
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	НПВП БПВП Ингибиторы ФНО- α Устекинумаб	D D A (данные РКИ) [25, 64–73]

Общие рекомендации по лечению дактилита при ПсА

Активность дактилита	Лечение	Уровень доказательности
Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП в/с ГК	D D [25]
Поражение многих пальцев, появление эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП в/с ГК БПВП Ингибиторы ФНО- α Устекинумаб	D D D A (экстраполировано для всех ингибиторов ФНО- α из РКИ по оценке эффективности Голимумаба) [64–73] A (данные соответствующих РКИ) [61, 66–68]

Лечение остеопороза при ПсА проводится по общим принципам для данного заболевания и должно быть направлено на предупреждение снижения минеральной плотности костной ткани и риска возникновения переломов костей скелета.

Карта оценки суставного статуса

Суставы	Слева		Справа	
	Боль	Припух- лость	Боль	Припух- лость
1. Височно-нижнечелюстной				
2. Грудино-ключичный				
3. Ключично-акромиальный				
4. Плечевой				
5. Локтевой				
6. Лучезапястный				
7. I пястно-фаланговый				
8. II пястно-фаланговый				
9. III пястно-фаланговый				
10. IV пястно-фаланговый				
11. V пястно-фаланговый				
12. I межфаланговый кисти				
13. II проксимальный межфаланговый кисти				
14. III проксимальный межфаланговый кисти				
15. IV проксимальный межфаланговый кисти				
16. V проксимальный межфаланговый кисти				
17. II дистальный межфаланговый кисти				
18. III дистальный межфаланговый кисти				
19. IV дистальный межфаланговый кисти				
20. V дистальный межфаланговый кисти				
21. Тазобедренный				
22. Коленный				
23. Голеностопный				
24. Таранно-пяточный				
25. Суставы предплюсны				
26. I плюснефаланговый				

Суставы	Слева		Справа	
	Боль	Припух- лость	Боль	Припух- лость
27. II плюснефаланговый				
28. III плюснефаланговый				
29. IV плюснефаланговый				
30. V плюснефаланговый				
31. I межфаланговый сустав стопы				
32. II проксимальный м/фаланг. сустав стопы				
33. III проксимальный м/фаланг. сустав стопы				
34. IV проксимальный м/фаланг. сустав стопы				
35. V проксимальный м/фаланг. сустав стопы				
36. II дистальный м/фаланг. сустав стопы				
37. III дистальный м/фаланг. сустав стопы				
38. IV дистальный м/фаланг. сустав стопы				
39. V дистальный м/фаланг. сустав стопы				

Оценка пациентом боли по ВАШ

Пожалуйста, укажите силу боли, которую вы испытывали за последнюю неделю в связи с вашим заболеванием, сделав отметку вертикальной чертой на линии:

боли нет	невыносимая боль	заполняется врачом

Оценка пациентом активности псориатического артрита по ВАШ

Учитывая все аспекты влияния вашего заболевания (псориатического артрита) на состояние вашего здоровья, поставьте, пожалуйста, вертикальную отметку в поле, соответствующем вашему состоянию:

очень хорошее	очень плохое	заполняется врачом

Оценка врачом активности псориатического артрита по ВАШ

Оцените активность псориатического артрита у пациента, сделав вертикальную отметку на линии:

_____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
активности	максимальная	заполняется		
нет	активность	врачом		

Оценка пациентом активности псориатического артрита по Likert

Принимая во внимание все возможные неприятные ощущения, которые вызваны вашим заболеванием (псориатическим артритом), поставьте знак «х» в ячейке рядом с оценкой, соответствующей тому, насколько хорошо вы себя чувствуете:

Отлично	0
Хорошо	1
Удовлетворительно	2
Плохо	3
Очень плохо	4

Оценка врачом активности псориатического артрита по Likert

Поставьте знак «х» в ячейке рядом с оценкой, соответствующей активности псориатического артрита у пациента

Отлично	0
Хорошо	1
Удовлетворительно	2
Плохо	3
Очень плохо	4

Оценка врачом активности псориаза по Likert

Поставьте знак «х» в ячейке рядом с оценкой, соответствующей активности псориатического артрита у пациента

Отлично	0
Хорошо	1
Удовлетворительно	2
Плохо	3
Очень плохо	4

BASDAI

1. Как бы вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Как бы вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Как бы вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Как бы вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Как бы вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

_____ 2 часа и более

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Способ расчета BASDAI: 1-й шаг — объединить ответы на вопросы 5 и 6, рассчитать среднюю величину; 2-й шаг — суммировать результаты ответа на вопросы с 1-го по 4-й + средняя величина, полученная в результате шага 1, вычислить среднее путем деления общего значения на 5.

Опросник для оценки состояния здоровья (HAQ)

Ф. И. О. _____ Визит _____

Дата заполнения _____

В этом разделе мы хотим выяснить, как ваше заболевание сказывается на вашей способности выполнять повседневные действия. Вы можете прокомментировать свои ответы на обратной стороне этого листа.

Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ, который наиболее точно отражает вашу способность выполнять повседневные действия ЗА ПРОШЕДУЩУЮ НЕДЕЛЮ:

	Без всякого труда	С некоторым трудом	С большим трудом	Не в состоянии делать этого
<p><i>Одевание и уход за собой</i> Вы были в состоянии: — одеться, в том числе зашнуровать ботинки и застегнуть пуговицы? — вымыть себе голову?</p>				
<p><i>Вставание</i> Вы были в состоянии: — встать с обычного стула (без подлокотников)? — лечь в кровать и встать с кровати?</p>				
<p><i>Прием пищи</i> Вы были в состоянии: — нарезать мясо на куски? — поднести ко рту полную чашку или стакан? — вскрыть картонную упаковку молока или кефира?</p>				
<p><i>Ходьба</i> Вы были в состоянии: — ходить по ровной местности вне дома? — подняться по лестнице на 5 ступенек?</p>				

Пожалуйста, отметьте, используете ли вы обычно какие-либо из указанных вспомогательных средств или приспособлений для выполнения перечисленных выше действий (поставьте крестик):

	Палка		Приспособления для одевания (для застегивания пуговиц или молний, рожок для обуви с длинной ручкой, и т. п.)
	Ходунок		Специальная кухонная утварь (с толстыми ручками)
	Костыли		Специальный стул
	Инвалидная коляска		Другие (укажите какие)

ЛИТЕРАТУРА

1. Olivieri I., Padula A., D'Angelo S., Cutro M.S. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol* 2009; Suppl. 83: 28—29.
2. Gelfand J. M., Gladman D. D., Mease P. J. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 573.
3. Mease P. J. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assesment and management *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (suppl): 77—84.
4. Love T. J., Zhu Y., Zhang Y. et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1273—1277.
5. Soltani-Arabshahi R., Wong B., Feng B. J. et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 721—726.
6. Li W., Han J., Qureshi A. A. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 804—808.
7. Moll J. M., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum.* 1973; 3: 55—78.
8. Gladman D. D., Shuckett R., Russell M. L. et. al. Psoriatic arthritis — clinical and laboratory analysis of 202 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127—141.
9. Gladman D. D., Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 25—31.
10. Love T. J., Gudjonsson, J. E., Valdimarsson H., Gudbjornsson B. Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 299—302.
11. Gladman D. D., Antoni C., Mease P. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 2): 14—17.
12. Oliveri I., Barozzi L., Favaro L. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondyloarthritis. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 1996; 39: 1524—1528.

13. Chandran V., Barrett J., Schentag N. C. et al. Axial Psoriatic Arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36: 2744—2750.
14. Taylor W.J., Gladman D. D., Helliwell P. S. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665—2673.
15. Sieper J., Van der Heijde D., Landewe R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784—788.
16. Kane D., Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31 (4): 641—657.
17. Qureshi A. A., Husni M. E., Mody E. Psoriatic arthritis and psoriasis: need for a multidisciplinary approach. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 46—51.
18. Prey S., Paul C., Bronsard V. et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (Suppl. 2): 31—35.
19. Gottlieb A., Korman N., Gordon K. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851—864.
20. Rapp S. R., Feldman S. R., Exum M. L. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401—407.
21. Mease P. J. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 320—335.
22. Raychaudhuri S. K., Chatterjee S., Nguyen C. et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8: 331—334.
23. Fortune D. G., Richards H. L., Griffiths C. E. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005; 23: 681—694.
24. Li W. Q., Han J. L., Chan T. A., Cureshi A. A. Psoriasis and psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Am J Rheum Dis* 2013; 72 (7): 1200—1205.
25. Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (1): 4—12.
26. Buckley C., Cavill C., Taylor G. et al. Mortality in psoriatic arthritis — a single-center study from the UK. *J Rheumatol* 2010; 37: 2141—2144.
27. Tam L. S., Tomlinson B., Chu T. T. et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls — the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 718—723.

28. Mallbris I., Ritchlin C.T., Stähle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 355—363.
29. Gelfand J. M., Dommasch E. D., Shin D. B. et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (10): 2411—2418.
30. Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296 (14): 1735—1741.
31. Lin H. W., Wang K. H., Lin H. C. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (3): 495—501.
32. Bhole V.M., Choi H.K., Burns L.C. et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 552—556.
33. Gisondi P., Del Giglio M., Di Francesco V. et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1242—1247.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) publication no 121. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adult: a national clinical guideline. October 2010.
35. Mease P.J. Measures of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (Suppl. 11): 64—85.
36. Mease P.J. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1426—1430.
37. Eder L., Chandran V., Shen H. et al. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2160—2164.
38. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis — oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157 (4): 238—244.
39. Gladman D.D., Mease P.J., Strand V. et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1167—1170.
40. Ritchlin C. T., Kavanaugh A., Gladman D. D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387—1394.
41. Saber T.P., N.C.T., Renard G. et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (3): R94.
42. Coates L. C., Helliwell P.S. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 965—969.
43. Coates L. C., Cook R., Lee K.A. et al. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 970—976.

44. Kavanaugh A. F., Ritchlin C. T. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33: 1417—1421.
45. Sarzi-Puttini P., Santandrea S., Boccasini L. et. al. The role of NSADI in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exper Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 22): S17—20.
46. Ritchlin C. T. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1435—1438.
47. Lie E., Van der Heijde D., Uhliq T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 671—676.
48. Ravindran V., Scott D. L., Choy E. H. A systematic review and metaanalysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 855—859.
49. Abu-Shakra M., Gladman D. D., Thorne J. C. et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheum* 1995; 22: 241—245.
50. Kalb R. E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824—837.
51. Муравьев Ю. В., Денисов Л. Н., Алексева А. В. и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2011; 5: 58—61.
52. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274—2282.
53. Madan V., Griffiths C. E. Systemic cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20: 239—250.
54. Fernandez Sueiro J. L., Juanola Roura X., Canete Crespillo J. D. et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Rheumatol Clin* 2011; 7: 179—188.
55. Antoni C. E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1227—1236.
56. Mease P. J., Ory P., Sharp J. T. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (5): 702—709.
57. Gladman D. D.; ACCLAIM Study Investigators, Sampalis J. S., Illouz O., Guérette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis

- who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol* 2010; 37 (9): 1898—1906.
58. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (4): 976—986.
 59. McInnes I., Kavanaugh A., Gottlieb A. et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 107.
 60. Menter A., Gottlieb A., Fedman S. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826—850.
 61. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633—640.
 62. Fonseca J. E., Lucas H., Canhao H. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 77—85.
 63. Vander Heijde D., Kivitz A., Schiff M. H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136—2146.
 64. Sieper J., der Heijde D., Dougados M. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis — Results From a Phase 3 Study. 2011 Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (Presentation 2486A).
 65. Mease P. J., Goffe B. S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9227): 385—390.
 66. Inman R. D., Davis J. C., Jr., Heijde D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402—3412.
 67. Leonardi C., Kimball A., Papp K. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665—1674.
 68. Papp K., Langley R., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675—1678.
 69. McInnes I., Kavanaugh A., Gottlieb A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the

- phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382 (9894): 780—789.
70. Ritchlin C., Gottlieb A., McInnes I. et al. Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1080—1081.
 71. Atteno M., Peluso R., Costa L. et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (4): 399—403.
 72. Saad A. A., Ashcroft D. M., Watson K. D. et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010; 49 (4): 697—705.
 73. Saad A. A., Ashcroft D. M., Watson K. D. et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 52.
 74. NICE technology appraisal guidance 199. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis (available at <http://www.nice.org.uk>, accessed 11 October 2011).
 75. Glintborg B., Ostergaard M., Dreyer L. et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 382—390.
 76. Fagerli K. M., Lie E., van der Heijde D. et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 132—137.
 77. Dougados M., Combe B., Braun J. et al. A randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1430—1435.
 78. Heilwell P. S. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1439—1441.
 79. Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. P. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 905—908.
 80. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) publication no 121. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adult: a national clinical guideline. October 2010.
 81. Salvarany C., Boiardi L., Macchioni P. et al. Multidisciplinary focus on cyclosporin A. *J Rheumatol* 2009; 83: 52—55.
 82. Russolillo A., Iervolino S., Peluso R. et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 1 (52): 62—67.

ПУЗЫРЧАТКА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Махнева Наталия Викторовна — профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, г. Москва.

Знаменская Людмила Федоровна — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Минеева Алина Аркадьевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пузырчатка (син. пемфигус) — группа буллезных дерматозов, при которых патогенетическая роль принадлежит циркулирующим аутоантителам, направленным против антигенов системы десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия (кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевода и других органов).

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

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Развитие пузырчатки наблюдается у генетически предрасположенных лиц. Наиболее значимой является ассоциация с определенными аллелями генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [1]. В разных странах обнаруживается корреляция с различными аллелями генов, кодирующих HLA [2–7]. Заболевание развивается под действием различных факторов (прием лекарственных препаратов, содержащих тиоловые группы; инсоляция; инфекционные агенты; стресс; употребление определенных пищевых продуктов; физические факторы и др.), однако зачастую определить провоцирующий фактор не представляется возможным [8]. В процессе заболе-

вания инициируются распознавание антигенпрезентирующими клетками собственных молекул, входящих в состав десмосом, отмена толерантности Т- и В-клеток к собственным аутоантигенам и синтез аутоантител [9]. Аутоиммунные процессы приводят к разрушению связи между клетками эпидермиса (акантолизу) за счет образования IgG-аутоантител к так называемым пемфигусным антигенам (важнейшими из которых являются десмоглен-1 и -3) и связывания их с гликопротеидами клеточных мембран. Сформировавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем вызывают разрушение десмосом и появление внутриэпидермальных пузырей.

Заболеваемость пузырчаткой в странах Европы и Северной Америки составляет в среднем 0,1 до 0,2 случая на 100 000 населения в год [10].

В Российской Федерации согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2014 году заболеваемость пузырчаткой составила 1,9 случая на 100 000 взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность — 4,8 случая на 100 000 взрослого населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- L10.0 Пузырчатка обыкновенная
 - L10.1 Пузырчатка вегетирующая
 - Герпетиформная пузырчатка
 - L10.2 Пузырчатка листовидная
 - L10.3 Пузырчатка бразильская
 - L10.4 Пузырчатка эритематозная
 - Синдром Сенира — Ашера
 - L10.5 Пузырчатка, вызванная лекарственными средствами
 - L10.8 Другие виды пузырчатки
 - Паранеопластическая пузырчатка
 - IgA-зависимая пузырчатка
 - Субкорнеальный пустулез
 - Внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Все клинические формы пузырчатки характеризуются длительным хроническим волнообразным течением, приводящим в отсутствие лечения к нарушению общего состояния больных, а в некоторых случаях — к летальному исходу.

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

Первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ. Больных беспокоят боли

при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерными признаками являются гиперсаливация и специфический запах изо рта.

Через 3–12 месяцев процесс приобретает более распространенный характер с поражением кожного покрова. Пузыри сохраняются непродолжительное время (от нескольких часов до суток). На слизистых оболочках их появление иногда остается незамеченным, поскольку тонкие крышки пузырей быстро вскрываются, образуя длительно незаживающие болезненные эрозии. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью. Они имеют тенденцию к периферическому росту, возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции, развитием интоксикации и летальным исходом при отсутствии терапии. Одним из наиболее характерных признаков акантолитической пузырчатки является симптом Никольского, который является клиническим проявлением акантолиза и представляет собой отслоение эпидермиса при механическом воздействии на кожу в очагах поражения, расположенную рядом с ними, и, возможно, на отдаленных участках кожного покрова.

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

В начале заболевания на коже появляются эритематозные очаги поражения с четкими границами, на поверхности которых имеются корочки различной толщины желтоватого или буровато-коричневого цвета. Пузыри обычно небольших размеров, быстро ссыхаются в корки, при отторжении которых обнажается влажная эрозированная поверхность. Пузыри имеют очень тонкую, дряблую крышку, сохраняющуюся непродолжительное время, поэтому часто они остаются незамеченными больными и врачами. Симптом Никольского положительный преимущественно в очагах поражения. Заболевание может иметь ограниченный характер в течение многих месяцев и лет. Однако возможно распространение поражения на новые участки кожного покрова и слизистые оболочки (чаще полости рта). При генерализации патологического процесса болезнь приобретает симптоматику вульгарной пузырчатки.

Листовидная пузырчатка характеризуется эритематозно-сквамозными высыпаниями, тонкостенными пузырями, повторно появляющимися на одних и тех же местах, при вскрытии которых обнажаются розово-красные эрозии с последующим образованием пластинчатых корок, иногда довольно массивных за счет постоянного ссыхания отделяющегося экссудата. Поражение слизистых оболочек нехарактерно. Возможно быстрое распространение высыпаний в виде плоских пузырей, эрозий, сливающихся друг с другом, слоистых корок, чешуек с развитием эксфолиативной эритродермии, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции. Симптом

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

Вегетирующая пузырьчатка долгие годы может протекать доброкачественно в виде ограниченных очагов поражения при удовлетворительном состоянии больного. Пузыри чаще появляются на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий (рта, носа, гениталий) и в области кожных складок (подмышечных, паховых, заушных, под молочными железами). На дне эрозий формируются мягкие сочные зловонные вегетации, покрытые серозным и/или гнойным налетом с наличием пустул по периферии. Симптом Никольского положительный только вблизи очагов. В терминальной стадии кожный процесс напоминает вульгарную пузырьчатку.

Герпетиформная пузырьчатка — это редкий атипичный буллезный дерматоз, который в ряде случаев клинически напоминает герпетиформный дерматит Дюринга. Высыпания могут быть представлены в виде бляшек, по периферии которых располагаются папулы и везикулы, или в виде сгруппированных папул, везикул или напряженных пузырей, как при герпетиформном дерматите Дюринга. Для герпетиформной пузырьчатки характерен выраженный зуд кожи. При отсутствии адекватной терапии заболевание может прогрессировать и приобретать признаки вульгарной или листовидной пузырьчатки.

Паранеопластическая пузырьчатка протекает на фоне неоплазии, а также может возникать в течение или вскоре после химиотерапевтического лечения по поводу злокачественных новообразований. В большинстве случаев паранеопластическая пузырьчатка сочетается с лимфопролиферативными неоплазиями, тимомой, саркомой, карциномой и солидными раками различной локализаций. Как правило, клиническая картина паранеопластической пузырьчатки имеет сходство с клиникой вульгарной пузырьчатки с одновременным поражением кожи и слизистых оболочек, но иногда наблюдаются нетипичные для заболевания поражения кожи, сопровождающиеся зудом и напоминающие многоформную экссудативную эритему, буллезный пемфигоид или токсический эпидермальный некролиз.

Лекарственно-индуцированная пузырьчатка (медикаментозная) может напоминать клиническую картину вульгарной, себорейной или листовидной пузырьчатки. Ее развитие чаще всего связано с приемом медикаментов, содержащих сульфгидрильные радикалы (Д-пеницилламин, пиритол, каптоприл), и антибактериальных препаратов группы β-лактамов (пенициллин, ампициллин и цефалоспорины) и вызвано биохимическими, а не аутоиммунными реакциями. В случаях развития лекарственно-индуцированной пузырьчатки после отмены медикамента возможно полное выздоровление.

IgA-зависимая пузырьчатка представляет собой редкую группу аутоиммунных внутриэпидермальных буллезных дерматозов, характеризующихся везикуло-пустулезными высыпаниями, нейтрофильной инфильтрацией, акантолизом и наличием как фиксированных, так и циркулирующих IgA-аутоантител, направленных к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия.

Клиническая картина IgA-зависимой пузырчатки независимо от типа ее проявления представлена вялыми везикулами или пустулами, располагающимися как на гиперемированной, так и на видимо здоровой коже. Пустулы имеют тенденцию к слиянию с формированием очагов в виде кольцевидных форм с корками в центральной части. Высыпания чаще всего локализируются на коже в области подмышечных впадин, мошонки, туловища, верхних и нижних конечностей. Реже в патологический процесс вовлекаются кожа волосистой части головы и заушной области, а также слизистые оболочки. Часто больные предъявляют жалобы на интенсивный зуд. Как правило, IgA-зависимая пузырчатка протекает более доброкачественно по сравнению с IgG-зависимой пузырчаткой.

ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих исследований:

- клинический осмотр больного;
- определение симптома Никольского;
- цитологическое исследование на акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий слизистых оболочек и/или кожи (наличие акантолитических клеток является не патогномичным, но очень важным диагностическим признаком; в начале заболевания, особенно при себорейной пузырчатке, акантолитические клетки могут отсутствовать);
- гистологическое исследование (позволяет обнаружить внутриэпидермальное расположение щелей и/или пузырей);
- метод непрямой иммунофлюоресценции (позволяет выявить циркулирующие IgG-аутоантитела против антигенов межклеточной связывающей субстанции), для проведения анализа используется сыворотка крови больного;
- метод прямой иммунофлюоресценции (позволяет выявить иммуноглобулины класса G в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса в биоптате видимо здоровой кожи, полученном рядом с очагом поражения);
- определение антинуклеарных антител (для дифференциальной диагностики эритематозной пузырчатки).

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

- клинический анализ крови (с обязательным определением уровня тромбоцитов);
- биохимический анализ крови (с определением уровня билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, белка, калия, натрия, кальция);
- клинический анализ мочи;
- определение плотности костной ткани в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению остеопороза [11];
- рентгенография органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование внутренних органов.

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

Дифференциальная диагностика

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

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

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

При хронической доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро — Хейли — Хейли отличительными признаками являются семейный характер поражения, доброкачественное течение, ухудшение кожного процесса в летнее время года, локализация очагов поражения (боковая поверхность шеи, подмышечные, паховые складки, область пупка), наличие мацерации кожи с образованием извилистых трещин по типу «мозговых извилин», патогномичных 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, подэпидермальным расположением пузырей, а также отсутствием при иммуноморфологическом исследовании IgG в межклеточной субстанции эпидермиса.

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

При *себорейном дерматите* отсутствуют акантолиз, поражение слизистых оболочек, гистологические и иммунофлюоресцентные 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 — резко положительный. Возможно поражение слизистых оболочек.

При *многоформной экссудативной эритеме* наряду с пятнами и папулами могут возникать пузырьки, пузыри, волдыри. На слизистых оболочках образуются пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий. По периферии пятен и/или отечных папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Высыпания склонны к слиянию 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.

Хроническая вегетирующая пиодермия помимо признаков, напоминающих вегетирующую пузырчатку, 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 крышкой, 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. Патологический процесс локализуется большей частью на коже в области живота и конечностей (сгибательные поверхности), в области подмышечных впадин и под молочными железами. Из субъективных ощущений в редких случаях 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.

В ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику между различными формами пузырчатки (табл. 1).

Дифференциальная диагностика клинических форм пузырчатки

Признаки/ Методы исследования	Вульгарная пузырчатка	Себорейная пузырчатка	Листовидная пузырчатка	Вегетирующая пузырчатка
Клинические проявления	Поражаются преимущественно слизистые оболочки, чаще полости рта; кожа головы, туловища. Вялые, нестойкие пузыри локализируются на видимо неизменной коже и слизистых, длительно существующие эрозии под корками, гиперпигментированные пятна коричневого цвета на местах эпителизированной кожи	Поражаются в основном кожа лица, волосистой части головы, груди, спины, может поражаться слизистая оболочка полости рта. Высыпания распространяются на эритематозном фоне, покрыты чешуйками и пластинчатыми корками, при снятии которых обнажаются поверхностные влажные эрозии	Поражение кожи чаще носит генерализованный характер. Слизистые оболочки не поражаются. Поверхностные пузыри локализируются на эритематозном фоне, склонны к периферическому росту. Отдельные пузыри покрыты слоистыми чешуйко-корками, при снятии которых обнажаются эрозии	Поражаются слизистые оболочки, чаще полости рта, крупные складки кожи, места перехода кожи в слизистые оболочки. Вялые, нестойкие пузыри локализируются на видимо неизменной коже и слизистых оболочках, длительно существующие эрозии с белесоватой (мацерированной) вегетирующей поверхностью, сливающиеся между собой. По периферии очагов — отсевы в виде пустул
Симптом Никольского	+	++	+++	+

Пузырчатка

Признаки/ Методы исследования	Вульгарная пузырчатка	Себорейная пузырчатка	Листовидная пузырчатка	Вегетирующая пузырчатка
Цитологическое исследование	Акантолитические клетки	Акантолитические клетки обнаруживают редко	Акантолитические клетки обнаруживают не всегда	Акантолитические клетки, эозинофилы
Гистологическая диагностика	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием шелевидных полостей, выстланных акантолитическими клетками	Интраэпидермальный, субкорнеальный акантолиз, воспалительная инфильтрация сосочкового слоя дермы	Интраэпидермальный, субкорнеальный акантолиз, приводящий к образованию шелевидных полостей под роговым слоем на уровне зернистого слоя. Слабый воспалительный инфильтрат в дерме	Интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием шелевидных полостей, выстланных акантолитическими клетками, псевдоэпителиомагозная гиперплазия, многочисленные эозинофилы
Прямая РИФ	Отложение IgG и C3 компонента компонента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса	Отложение IgG и C3 компонента компонента в межклеточных пространствах и непосредственно под эпидермисом	Отложение IgG и C3 компонента компонента в межклеточных пространствах и непосредственно под эпидермисом	Отложение IgG и C3 компонента компонента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

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

Общие замечания по терапии

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

Помимо глюкокортикостероидных препаратов возможно назначение адьювантной терапии (азатиоприн и др.), позволяющей уменьшить их дозу либо преодолеть резистентность к глюкокортикостероидным препаратам. При наличии показаний назначается симптоматическая терапия.

Показания к госпитализации

- появление свежих высыпаний на коже или слизистых оболочках (неэффективность терапии в амбулаторных условиях);
- наличие вторичного инфицирования в очагах поражения.

Схемы лечения

Системная терапия

1. Глюкокортикостероидные препараты (А) [12–16]

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

На первом этапе проводится терапия максимальными дозами системных ГКС (80–100 мг в сутки, но не менее 1 мг на кг массы тела больного) в течение 3 недель, реже — 4 и более недель. При тяжелом состоянии больного назначают и более высокие дозы ГКС — до 200 мг в сутки и выше. Суточную дозу препарата принимают строго в утренние часы (до 11.00). При этом прием высоких доз ГКС можно осуществлять в два этапа: в 7.00–8.00 и 10.00–11.00, но обязательно после каждого приема пищи. Пероральный прием высоких доз ГКС можно частично заменить его парентеральным введением или введением пролонгированных форм препарата (не чаще 1 раза в 7–10 дней).

Критерии оценки положительного эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами аутоиммунной пузырчатки: отсутствие свежих буллезных высыпаний; эпителизация 2/3 очагов поражений с продолжением активной эпителизацией сохраняющихся эрозивных дефектов, в частности располагающихся на слизистой оболочке полости рта; отрицательный феномен Никольского; отсутствие акантолитических клеток.

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

Первоначальное снижение дозы ГКС возможно на 1/4–1/3 от максимальной дозы после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация эрозий). Не рекомендуют снижать дозу при наличии активной инсоляции, острых инфекционных заболеваний и обострений хронических заболеваний.

На третьем этапе доза системных ГКС снижается начиная с 20 мг в сутки (табл. 2).

Таблица 2

Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидных препаратов (преднизолон) начиная с 4 таблеток по дням недели

	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Неделя 1	4	4	4	4	4	4	4
Неделя 2	3,75	4	4	4	4	4	4
Неделя 3	3,75	4	4	3,75	4	4	4
Неделя 4	3,75	4	4	3,75	4	3,75	4
Неделя 5	3,75	4	3,75	3,75	4	3,75	4
Неделя 6	3,75	4	3,75	3,75	4	3,75	3,75
Неделя 7	3,75	4	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Неделя 8	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75

Таким образом, в течение 8 недель отменяется 1/4 таблетки преднизолон, в течение 128 недель достигается поддерживающая доза 6,25–3,75 мг в сутки. Такая схема позволяет избежать рецидива заболевания в период снижения дозы препарата. Предельно допустимая минимальная поддерживающая доза может варьировать от 2,5 до 30 мг в сутки. Иногда при тяжелом течении пузырчатки поддерживающую дозу не удается снизить ниже 40–50 мг в сутки.

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

2. Цитостатические препараты

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

- метотрексат (С) 20 мг (при хорошей переносимости до 25–30 мг) 1 раз в неделю внутримышечно. Длительность терапии определяется индивидуально [15–24].

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

3. Иммунодепрессанты

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

- циклоспорин (С) 5 мг на кг массы тела в сутки перорально в 2 приема до получения клинического эффекта, затем дозу препарата снижают до минимальной поддерживающей. Лечение циклоспорином следует проводить строго под контролем креатинина крови и мочи [25–29] или
- азатиоприн (В) — назначают в суточной дозе 100–200 мг перорально [30–39]. Он легче переносится больными и редко дает осложнения. Лечение азатиоприном следует проводить строго под контролем клинического анализа крови. Аджьювантная терапия азатиоприном при стероидной резистентности проводится курсами:

1-й курс — на фоне начала снижения максимальной дозы системных глюкокортикостероидных препаратов — 150 мг/ в сутки азатиоприна не менее 1,5 месяцев;

2-й курс — начиная с 10–8 таблеток (50–40 мг) в сутки системных глюкокортикостероидных препаратов суточная доза азатиоприна достигает 100 мг;

3-й курс — начиная с 4 таблеток (20 мг) системных глюкокортикостероидных препаратов в сутки суточная доза азатиоприна составляет 50 мг;

4-й курс — при достижении поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидных препаратов азатиоприн назначают дважды в неделю по 50 мг.

Наружная терапия

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

Также назначают анаболические гормоны, препараты калия, кальция, витамины (С, рутин, В₂, пантотеновую и фолиевую кислоты). При развитии вторичной инфекции применяют антибактериальные препараты.

Диета

Рекомендуются частые и дробные приемы пищи [40]. При поражении полости рта в рацион больного включают супы-пюре, а также слизистые каши с целью недопущения полного отказа от пищи. Диета должна предусматривать ограничение поваренной соли, углеводов и при этом содержать белки и витамины.

Требования к результатам лечения

- прекращение появления новых высыпаний;
- эпителизация эрозий;
- устранение инфицирования в очагах поражения.

Тактика амбулаторного ведения пациента и профилактические меры по предупреждению обострения аутоиммунной пузырчатки

При улучшении общего самочувствия, прекращении появления свежих буллезных высыпаний, полной или почти полной (2/3) эпителизации эрозивных дефектов больные пузырчаткой переводятся на амбулаторное лечение. После выписки из стационара такие больные должны постоянно находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога и смежных специалистов.

Доза системных глюкокортикостероидных препаратов в дальнейшем снижается очень медленно до поддерживающей дозы по схемам, представленным выше, строго под контролем врача-дерматовенеролога. В летнее время и периоды эпидемий вирусных инфекций снижать дозу системного глюкокортикостероидного препарата нецелесообразно. Перед проведением хирургических вмешательств, зубного протезирования необходимо повышать дозу системного глюкокортикостероидного препарата на 1/3 от суточной дозы на 3–5 дней или провести курс инъекций бетаметазона в дозе 2 мл в/м за 5 дней до планируемого хирургического вмешательства, перед операцией и через неделю после нее. Обязательно проведение корректирующей терапии.

Клиническое обследование и контроль лабораторных показателей (общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) должны проводиться как минимум 2 раза в год, при необходимости чаще. Ежегодно проводится контроль уровня электролитов в крови, рентгенография легких, денситометрия, ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, щитовидной железы, органов малого таза и маммография (у женщин), простаты (у мужчин), эзофагогастродуоденоскопия, анализы на онкомаркеры, а также консультации смежных специалистов (терапевт, невропатолог, эндокринолог, оториноларинголог, стоматолог и др.).

Больные могут быть допущены к работе, не требующей чрезмерного физического и умственного перенапряжения, а также не связанной с переохлаждением и пребыванием на солнце. Больным со всеми формами пузырчатки противопоказана инсоляция, необходимо постоянно использовать солнцезащитные кремы с максимальной степенью защиты. Больным важно соблюдать режим труда, отдыха и сна. Не допускаются перемена климатических условий и лечение минеральными водами и грязями на курортах, лечебные и косметические массажи.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от проводимой терапии могут быть использованы внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез, экстракорпоральная фотохимиотерапия, для ускорения заживления эрозий — эпидермальный фактор роста нервов (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика лекарственных препаратов и методов, применяемых для лечения резистентной пузырчатки

Препарат	Сила рекомендации	Доказательная база и показания	Основные побочные эффекты	Преимущества	Недостатки
Внутривенные инфузии иммуноглобулинов	B	<p>Положительный эффект может наступать быстро, но носить транзиторный характер несмотря на повторные инфузий [41, 42].</p> <p><i>Возможно применение в качестве адъювантного поддерживающего препарата при резистентности или отсутствии эффекта других препаратов; может применяться в тяжелых случаях для индукции ремиссии в период развития эффекта медленнее действующих препаратов</i></p>	<p>Во время инфузии часто развиваются озноб, тахикардия, артериальная гипертензия, боль в мышцах, лихорадка, тошнота и головная боль; симптомы самостоятельно но регрессируют после уменьшения скорости инфузии; анафилактические реакции наблюдаются редко</p>	<p>Сообщается о быстром развитии эффекта в некоторых случаях</p>	<p>Внутривенный путь введения, высокая стоимость, теоретически имеется риск заражения вирусными инфекциями</p>
Плазмаферез	C	<p>В некоторых описаниях случаев и серий случаев сообщается о положительном эффекте при резистентности к терапии [43, 44]. В одном рандомизированном исследовании не было выявлено положительного эффекта при назначении плазмафереза [45].</p> <p><i>Не рекомендуется для применения в рутинной практике; может использоваться в комбинации с ГКС и иммуносупрессантами</i></p>	<p>Септицемия; нарушение водно-электролитного обмена.</p>	<p>Прямое удаление IgG и тем самым самым пемфигусных антител из крови</p>	<p>Центральный венозный доступ, специальное оборудование, обученный персонал, ограниченная доступность, трудоемкость, высокая стоимость, усиление продукции антител после процедуры</p>

Препарат	Сила рекомендаций	Доказательная база и показания	Основные побочные эффекты	Преимущества	Недостатки
Экстракорпоральная фотохимическая терапия	В	В немногочисленных выборках описаны улучшение состояния больных и стероид-сберегающий эффект [46, 47]. <i>Может применяться при резистентной пузырчатке, не поддающейся традиционной терапии</i>	Симптомы гиповолемии во время процедуры	Можно проводить через периферический венозный доступ	Специальное оборудование, обученный персонал, ограниченная доступность, трудоемкость, высокая стоимость, ограниченные данные по результатам применения, в день лечения пациенту необходимо использовать УФ-защитные солнцезащитные очки, венозный доступ может быть затруднен
Наружный препарат эпидермального фактора роста	В	Проведено одно РКИ эффективности и безопасности препарата, назначавшегося на фоне системных глюкокортикостероидных препаратов, в сравнении с плацебо (n = 20); установлено ускорение эпителизации эрозий в среднем на 6 дней [48]	Аллергические реакции, характерные для сульфаниламидных препаратов и препаратов, содержащих серебро; появление чувства жжения, боли, стягивания и дискомфорта (обычно проходят самостоятельно через 5–10 мин)	Наружное применение	Возможен риск развития новообразований кожи

ЛИТЕРАТУРА

1. Wucherpfennig K.W., Yu B., Bhol K. et al. Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: Charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA Immunology* 1995; 92: 11935–11939.
2. Lombardi M. L., Mercurio O., Ruocco V. et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (1): 107–110.
3. Birol A., Anadolu R. Y., Tutkak H. et al. HLA-class I and class II antigens in Turkish patients with pemphigus. *Int J Dermatol* 2002; 41 (2): 79–83.
4. Tunca M., Musabak U., Sagkan R. I. et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population. *J Dermatol* 2010; 37 (3): 246–250.
5. Yamamoto T., Ikeda K., Sasaoka S. et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol* 2011; 38 (7): 711–716.
6. Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M. et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol* 2009; 161: 522–527.
7. Lee E., Lendas K. A., Chow S. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotype, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol* 2005; 66 (12): 1213–1222.
8. Давиденко Е. Б., Махнева Н. В. Триггерные факторы и аутоиммунная пузырчатка. *Клиническая дерматология и венерология* 2012; 6: 16–23.
9. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. ИПК «Коста» 2012, 144 с.
10. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd Ed. Springer Wien New York 2011. P. 593.
11. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Рос. ассоц. по остеопорозу ; под ред. проф. Л. И. Беневоленской и проф. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 171 с.
12. Harman K. E., Albert S., Black M. M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926–937.
13. Werth V. P. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435–1439.
14. Цурова З. С., Свирищевская Е. В., Вискова Н. Ю. и др. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки. *Вестн дерматол и венерол* 1997; 5: 5–7.
15. Chrysomallis F., Dimitriades A., Chaidemenos G. C. et al. Steroid pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995; 34: 438–442.

16. Цурова З. С., Свирищевская Е. В., Вискова Н. Ю. и др. Клинико-иммунологический анализ применения дипроспана для лечения вульгарной пузырчатки. *Вестн дерматол венерол* 1997; 5: 4–7.
17. Lever W. F., Goldberg H. S. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. *Arch Dermatol* 1969; 100: 70–78.
18. Jablonska S., Chorzelski T., Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 1970; 83: 315–323.
19. Ryan J. G. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971; 104: 14–20.
20. Lever W. F. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. *Arch Dermatol* 1972; 106: 491–7.
21. Smith T. J., Bystryn J. C. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1275–1276.
22. Gürcan H. M., Ahmed A. R. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009; 161 (4): 723–731.
23. Baum S., Greenberger S., Samuelov L. et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012; 22 (1): 83–87.
24. Tran K. D., Wolverson J. E., Soter N. A. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol* 2013; 169 (4): 916–921.
25. Lapidoth M., David M., Ben-Amitai D. et al. The efficacy of combined treatment with prednisolone and cyclosporin in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 752–757
26. Barthelemy H., Frappaz A., Cambazard F. et al. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1262–1266.
27. Alijotas J., Pedragosa R., Bosch J., Vilardell M. Prolonged remission after cyclosporin therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 701–703.
28. Chrysomallis F., Ioannides D., Teknetzis A. et al. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994; 33: 803–807.
29. Ioannides D., Chrysomallis F., Bystryn J. C. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 868–872.
30. Wolff K., Schreiner E. Immunosuppressive Therapie bei Pemphigus vulgaris. *Arch Klin Exp Dermatol* 1969; 235: 63–77.
31. van Dijk T. J., van Velde J. L. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine. *Dermatologica* 1973; 147: 179–185.
32. Aberer W., Wolff-Schreiner E. C. Stingl G., Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 527–533.

33. Krakowski A., Covo J., Rozanski Z. Pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1969; 100: 117.
34. Burton J. L., Greaves M. W., Marks J., Dawber R. P. Azathioprine in pemphigus vulgaris. *Br Med J* 1970; 3: 84–86.
35. Bystryń J. C., Steinman N. M. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203–212.
36. Carson P. J., Hameed A., Ahmed A. R. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 645–652.
37. Wolf R., Landau M., Tur E., Brenner S. Early treatment of pemphigus does not improve the prognosis. A review of 53 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 4: 131–136.
38. Beissert S., Werfel T., Frieling U. et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447–1454.
39. Chams-Davatchi C., Esmaili N., Daneshpazhooh M. et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2007; 57: 622–628.
40. Теплюк Н. П., Теплюк Д. А., Шарафетдинов Х. Х. Современные подходы к комплексной терапии истинной акантолитической пузырчатки. *Клин дерматол венерол* 2011; 4: 37–41.
41. Harman K. E., Black M. M. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999; 140: 865–874.
42. Ahmed A. R. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679–690.
43. Jing L., Shan Z., Yongchu H. et al. Successful treatment of a paraneoplastic pemphigus in a teenager using plasmapheresis, corticosteroids and tumour resection. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 (7): 752–754.
44. Sagi L., Baum S., Gendelman V. et al. The role of therapeutic plasma exchange in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (1): 82–86.
45. Guillaume J. C., Roujeau J. C., Morel P. et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659–1663.
46. Кильдюшевский А. В., Молочков В. А., Карзанов О. В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Рос журн кож вен бол* 2008; 4: 71–76.
47. Wollina U., Lange D., Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999; 198: 140–144.
48. Tabrizi M. N., Chams-Davatchi C., Esmaeeli N. et al. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 79–84.

РАЗНОЦВЕТНЫЙ ЛИШАЙ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Утц Сергей Рудольфович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Саратов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Разноцветный лишай (*pityriasis versicolor*, *tinea versicolor*) — поверхностное грибковое заболевание кожи, относящееся к группе кератомикозов.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
V36.0

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание распространено повсеместно, однако наиболее часто встречается в регионах с жарким и влажным климатом. Болеют в основном лица молодого и среднего возраста, крайне редко — дети и пожилые люди.

Возбудителями разноцветного лишая являются диморфные липофильные дрожжи рода *Malassezia* — представители типичной кожной микрофлоры. Наиболее часто обнаруживаются *Malassezia globosa*, *M. sympodialis* и *M. urfur*, реже — *M. slooffiae*, *M. restricta* и *M. obtusa*. Установлено, что около 90% здоровых людей являются носителями сапрофитной формы гриба. Под влиянием предрасполагающих факторов эндогенной и/или экзогенной природы возбудитель трансформируется из непатогенной формы почкующейся бластоспоры в патогенную мицелиальную.

Контагиозность заболевания невысокая. Предрасполагающими факторами могут являться повышенная потливость, изменение химического состава пота, уменьшение физиологического шелушения эпидермиса. Разноцветный лишай чаще развивается у людей с сопутствующими заболеваниями: эндокринной патологией, хроническими болезнями легких и желудочно-кишечного тракта, вегетативно-сосудистыми нарушениями, иммунодефицитами различной природы и др. Способствуют развитию заболевания алиментарная недостаточность, прием оральных контрацептивов, системных глюкокортикостероидных препаратов и иммунодепрессантов. Возможно, имеется генетическая (мульти-

факториальная) предрасположенность к развитию болезни. В патогенезе могут принимать участие иммунные факторы, однако их сложно интерпретировать. Больные разноцветным лишаем не имеют клеточноопосредованного иммунодефицита к мицелиальным антигенам *Malassezia spp.*

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Высыпания чаще всего локализуются на коже туловища и верхних конечностей, может поражаться кожа волосистой части головы и полового члена. К атипичной локализации разноцветного лишая можно отнести: лицо, ушные раковины, заушные складки, кисти, голени, паховую и подмышечную области, сосок и периареолярную область. У детей заболевание нередко начинается с кожи волосистой части головы, но волосы не поражаются. Разноцветный лишай не наблюдается на ладонях, подошвах и слизистых оболочках. Отмечается тропизм возбудителя к участкам кожного покрова, имеющим большое количество сальных желез.

Заболевание первоначально характеризуется появлением мелких пятен без воспалительных явлений, нерезко очерченных, сначала розового, затем желтовато-розового, позже коричневого или красно-коричневого цвета; на их поверхности наблюдается мелкопластинчатое шелушение, похожее на отруби (отрубевидный лишай), легко определяемое при поскабливании. Пятна часто бывают множественными, могут сливаться, образуя крупные очаги с полициклическими очертаниями, размеры пятен варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Иногда при осмотре крупных очагов в их центре можно определить легкую атрофию. В результате центральной инволюции очаги могут принимать кольцевидную форму. Субъективных ощущений обычно не бывает, но иногда может появляться легкий зуд. После загара в результате усиления шелушения в очагах поражения остаются депигментированные участки кожи.

Выделяют особую форму заболевания — *tinea versicolor alba*, или белый отрубевидный лишай. При этом может иметь место полная депигментация при отсутствии какого-либо шелушения. Депигментация в данном случае не связана напрямую с экранирующими свойствами колоний гриба и может возникать на участках кожного покрова, не подвергавшихся солнечному излучению.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз в большинстве случаев устанавливается на основании типичной клинической картины: характерных высыпаний на участках кожного покрова туловища и верхних конечностей.

При стертых формах и/или атипичной локализации диагноз устанавливается на основании результатов осмотра в лучах люминесцентной лампы

Вуда по характерному желтому или золотисто-бурому свечению. Свечение в лучах лампы Вуда наблюдается в основном в тех случаях, когда этиологическим агентом выступает *M. furfur* (около 1/3 заболевших).

При *микроскопическом исследовании* чешуек, обработанных 10—20% раствором КОН с 20-минутной экспозицией, обнаруживают элементы гриба (короткие изогнутые нити мицелия (гифы) от 2 до 4 мкм в диаметре и крупные круглые и овальные споры с двухконтурной оболочкой в виде скоплений, напоминающих гроздь винограда).

При постановке диагноза может быть использована *проба Бальцера* (йодная проба): при смазывании участков 5% настойкой йода пятна разноцветного лишая окрашиваются йодом более интенсивно за счет пропитывания отрубевидных чешуек.

При *гистологическом исследовании* пораженных участков кожи с помощью ШИК-реакции можно обнаружить мицелий и округлые споры гриба в роговом слое эпидермиса.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать заболевание в острой стадии следует с розовым лишаем Жибера, сифилитическими розеолами, себорейным дерматитом, экзематидами, эритразмой; при длительном течении — с пигментацией, наблюдающейся после разрешения различных дерматозов, невусом Беккера. При наличии депигментированных пятен — с сифилитической лейкодермой, сухой стрептодермией, витилиго, депигментированными экзематидами.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- клиническое излечение;
- отрицательные результаты микроскопического исследования.

Общие замечания по терапии

Лечение отрубевидного лишая основано на применении противогрибковых препаратов местного и системного действия, а также кератолитических средств.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы терапии

Наружная терапия

При ограниченных формах заболевания:

- бифоназол, 1% крем или 1% раствор (В) 1 раз в сутки до разрешения клинических проявлений (в течение 2—3 недель) [1, 2],

- или
- кетоконазол, крем (В) 1 раз в сутки до разрешения клинических проявлений (в течение 2—3 недель) [4],
- или
- клотримазол, крем или раствор (В) 1—2 раза в сутки до разрешения клинических проявлений (в течение 1—3 недель) [5—6],
- или
- миконазол, крем (А) 2 раза в сутки до разрешения клинических проявлений (в течение 3 недель) [7—8],
- или
- тербинафин, крем и раствор (А) 1—2 раза в сутки до разрешения клинических проявлений (в течение 3 недель) [3, 9—10],
- или
- оксиконазол, крем (С) 1—2 раза в сутки до разрешения клинических проявлений (в течение 2 недель) [11].

При поражении кожи волосистой части головы:

- кетоконазол, шампунь (В) 1 раз в сутки (нанести на 5 минут, затем смыть) ежедневно в течение 5 дней [12].

Системная терапия

При распространенных и атипичных формах разноцветного лишая, а также неэффективности местной терапии при ограниченном поражении назначают системные антимикотические препараты:

- кетоконазол (А) 200 мг перорально 1 раз в сутки ежедневно в течение 3—5 недель [13—15],
- или
- итраконазол (А) 200 мг перорально 1 раз в сутки ежедневно в течение 1 недели или 100 мг перорально 1 раз в сутки ежедневно после еды в течение 15 дней (при сохранении единичных высыпаний после 2-недельного перерыва рекомендуют проведение повторного курса лечения в той же дозе) [16—17],
- или
- флуконазол (А) 300 мг перорально 1 раз в неделю в течение 2 недель или 150 мг 1 раз в неделю перорально в течение 4 недель [14—18].

Требования к результатам лечения

- полное разрешение клинических проявлений;
- отрицательные результаты микроскопического исследования.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- корригирующая патогенетическая терапия (иммуномодуляторы, средства, нормализующие эндокринную патологию и др.);
- замена антимикотического средства.

ПРОФИЛАКТИКА

Во время лечения необходимо проводить дезинфекцию одежды больного, головных уборов, нательного и постельного белья кипячением в 1% мыльно-содовом растворе и 5-кратным проглаживанием горячим утюгом во влажном виде с двух сторон. Следует также рекомендовать лечение членам семьи, если у них выявлено заболевание.

В целях профилактики разноцветного лишая у лиц, предрасположенных к рецидивам заболевания, целесообразен прием кетоконазола в дозе 400 мг в месяц или 200 мг 3 дня подряд в течение месяца (В) [19] или итраконазола 400 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев (В) [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Soyinka F. Bifonazole in the treatment of fungal skin infections in the tropics: a clinical and mycological study. *Curr Med Res Opin* 1987; 10: 390—6.
2. Hernandez-Perez E. A comparison between one and two weeks' treatment with bifonazole in pityriasis versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 561—4.
3. Aste N., Pau M., Pinna A. L., Colombo M. D., Biggio P. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine in patients with pityriasis versicolor. *Mycoses* 1991; 34: 353—7.
4. Savin R. C., Horwitz S. N. Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 500—3.
5. Alchorne M. M. A., Paschoalick R. C., Foraz M. H. Comparative study of tioconazole and clotrimazole in the treatment of tinea versicolor. *Clin Ther* 1987; 9: 360—7.
6. Gip L. The topical therapy of pityriasis versicolor with clotrimazole. *Postgrad Med* 1974; 50 (Suppl 1): 59—60.
7. Tanenbaum L., Anderson C., Rosenberg M. J., Akers W. 1% sulconazole cream versus 2% miconazole cream in the treatment of tinea versicolor: a double-blind, multicenter study. *Arch Dermatol* 1984; 120: 216—9.
8. Fredriksson T. Treatment of dermatomycoses with topical tioconazole and miconazole. *Dermatologica* 1983; 166: 14—9.
9. Faergemann J., Hersle K., Nordin P. Pityriasis versicolor: clinical experience with Lamisil cream and Lamisil DermGel. *Dermatology* 1997; 194 (suppl 1): 19—21.
10. Vermeer B. J., Staats C. C. G. The efficacy of a topical application of terbinafine 1% solution in subjects with pityriasis versicolor: a placebo-controlled study. *Dermatology* 1997; 194 (suppl 1): 22—4.
11. Jegasothy B. V., Pakes G. E. Oxiconazole nitrate: pharmacology, efficacy, and safety of a new imidazole antifungal agent. *Clin Ther* 1991; 13: 126—41.

12. Lange D. S., Richards H. M., Guarnieri J. et al. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAAD* 1998; 39: 6, 944–50.
13. Hay R. J., Adriaans B., Midgley G., English J. S., Zachary C. B. A single application of bifonazole 1% lotion in pityriasis versicolor [letter]. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 315.
14. Farshchian M., Yaghoobi R., Samadi K. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 73–6.
15. Savin R. C. Systemic ketoconazole in tinea versicolor: a double-blind evaluation and 1-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 824–30.
16. Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with itraconazole: a double-blind, placebo-controlled study. *Mycoses* 1988; 31: 377–9.
17. Hickman J. G. A double-blind, randomized, placebocontrolled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 785–7.
18. Amer M. A. et al. Fluconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1997; 36: 938–46.
19. Faergemann J., Djarv L. Tinea versicolor: treatment and prophylaxis with ketoconazole. *Cutis* 1982; 30: 542–50.
20. Faergemann J., Gupta A. K., Al Mofadi A. et al. Efficacy of Itraconazole in the Prophylactic Treatment of Pityriasis (Tinea) Versicolor *Arch Dermatol* 2002; 138 (1): 69–73.

РОЗАЦЕА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Аравийская Елена Роеальдовна — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Розацеа — хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L71

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Розацеа представляет собой ангионевроз, локализующийся преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва и обусловленный различными причинами, которые можно объединить в следующие группы: сосудистые нарушения; изменения в соединительной ткани дермы; микроорганизмы; дисфункция пищеварительного тракта; иммунные нарушения; изменения сально-волосяного аппарата; оксидативный стресс; климатические факторы; психовегетативные расстройства.

В развитии розацеа определенную роль играют такие факторы, как конституциональная ангиопатия; эмоциональные стрессы; нарушения гормонального равновесия; воздействие химических агентов.

В последние годы большое внимание уделяется роли кателицидинов в развитии розацеа. Кателицидины — семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелиоциты и иммунитет. У больных розацеа в коже лица в 10 раз повышен уровень кателицидинов и в 10 000 раз в роговом слое повышен уровень протеаз, которые активируют кателицидины.

Lacey и соавт. (2007) была выделена бактерия (*Bacillus oleronius*) из клеща рода *Demodex*, которая, воздействуя на пептиды, стимулирует воспалительные реакции у больных папуло-пустулезной розацеа. В патогенезе пустулезной и глазной розацеа имеет этиологическое значение эпидермальный стафилококк, что, возможно, связано с реализацией его патогенных свойств из-за повышения температуры лица вследствие расширения сосудов. Обсуждается также взаимосвязь розацеа с *Helicobacter pylori*.

Заболевание чаще развивается у лиц женского пола в возрасте 30—50 лет, имеющих определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже — шеи и так называемой зоны декольте. Считают, что дерматозу чаще подвержены лица 1-го и 2-го фототипов, однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи. В странах Европы заболеваемость розацеа составляет от 1,5 до 10%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют 4 основных подтипа розацеа (соответствующих эритематозной, папуло-пустулезной, гипертрофической стадиям и офтальморозацеа в прежних классификациях) и один вариант — гранулематозную розацеа.

Подтипы розацеа:

- подтип I — эритемато-телеангиэктатический;
- подтип II — папуло-пустулезный;
- подтип III — фиматозный;
- подтип IV — глазной.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа характеризуется возникновением сперва транзиторной, усиливающейся приливами, а затем превращающейся в стойкую эритемы, локализуемой преимущественно на щеках и боковых поверхностях носа. Цвет эритемы может варьировать от ярко-розового до синюшно-красного в зависимости от продолжительности болезни. На фоне эритемы у больных появляются телеангиэктазии различного диаметра и отечность кожи. Большая часть больных предъявляет жалобы на ощущения жжения и покалывания в области эритемы. Проявления заболевания усиливаются при воздействии низких и высоких температур, алкоголя, острой пищи и психоэмоционального напряжения. Характерна повышенная чувствительность кожи к наружным лекарственным препаратам и ультрафиолетовому облучению. Даже индифферентные кремы и солнцезащитные препараты могут вызывать усиление воспалительных проявлений.

Папуло-пустулезный подтип розацеа характеризуется аналогичной клинической картиной, однако больные, как правило, не отмечают субъективных ощущений со стороны эритемы, а предъявляют жалобы на папулезные высыпания. Высыпания характеризуются яркой красной окраской и пери-

фолликулярным расположением. Отдельные папулы могут быть увенчаны небольшой округлой пустулой. Шелушение обычно отсутствует. Возможно формирование стойкого отека по месту распространенной эритемы, что чаще встречается у мужчин.

Фиматозный, или гипертрофический, подтип розацеа характеризуется значительным утолщением ткани и неравномерной бугристостью поверхности кожи. Возникновение таких изменений на коже носа называют ринофимой, на коже лба — метафимой, на коже подбородка — гнатофимой, на коже ушных раковин (бывают монолатеральными) — отофимой. Значительно реже процесс распространяется на кожу век (блефарофима). Различают 4 гистопатологических варианта шишковидных образований: glandулярный, фиброзный, фиброангиоматозный и актинический.

Окулярный подтип, или офтальморозацеа, клинически преимущественно представлен сочетанием блефарита и конъюнктивита. Клиническая картина заболевания часто сопровождается рецидивирующим халязионом и мейбомииом. Нередко наблюдаются конъюнктивальные телеангиэктазии. Жалобы пациентов неспецифичны, часто отмечаются жжение, зуд, светобоязнь, ощущение инородного тела. Офтальморозацеа может осложниться кератитом, склеритом и иритом, но на практике такие изменения встречаются редко. В редких случаях развитие глазных симптомов опережает кожную симптоматику.

Гранулематозную розацеа рассматривают как вариант розацеа, характеризующийся плотными желтыми, коричневыми или красными папулами, которые по разрешении могут оставлять рубцы. При этом состоянии воспалительная реакция выражена существенно меньше, чем при классической розацеа, или может быть совсем незначительной. Преимущественная локализация заболевания — щеки и периорифициальная область. Размеры папул варьируют, однако у одного больного они одинаковы. Данный вариант заболевания можно заподозрить при диаскопии: папулы, располагающиеся на фоне эритемы, желтят. Однако для постановки окончательного диагноза необходимо провести гистологическое исследование [1, 16].

Для практической работы также важно определять тяжесть течения каждого из подтипов (табл. 1—4) [1—3].

Таблица 1

Характеристика тяжести течения эритемато-телеангиэктатического подтипа

Клинические проявления	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Эритема	Незначительная, сначала нестойкая, позднее — стойкая	Умеренная стойкая	Выраженная
Приливы (эпизоды внезапного покраснения)	Редкие	Частые	Частые продолжительные

Таблица 2

Характеристика тяжести течения папуло-пустулезного подтипа

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Малое количество папул/пустул	Умеренное количество папул/пустул	Множественные папулы/пустулы, могут сливаться в бляшки

Таблица 3

Характеристика тяжести течения фиматозного подтипа

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Легкая эритема Незначительный отек Расширенные устья сально-волосяного аппарата («поры»)	Умеренная эритема Умеренный отек и увеличение носа Умеренная гиперплазия тканей носа	Выраженная эритема Выраженное увеличение носа Значительное разрастание тканей носа

Таблица 4

Характеристика тяжести течения окулярного подтипа

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Незначительные сухость/зуд Незначительное конъюнктивальное инъецирование	Жжение/пощипывание Блефарит, халязион или гордеолум Умеренное конъюнктивальное инъецирование	Боль/светобоязнь Выраженный блефарит, эписклерит Конъюнктивальное и перикорнеальное инъецирование

Клинические проявления	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Телеангиэктазии	Мелкие, едва заметные	Заметные	Множественные заметные

ДИАГНОСТИКА

Единственным критерием диагностики розацеа является стойкая эритема центральной части лица, существующая в течение как минимум 3 месяцев, без поражения периокулярных участков. Такие симптомы, как приливы, папулы, пустулы и телеангиэктазии являются дополнительными признаками, не обязательными для постановки диагноза.

Критерии диагностики розацеа у взрослых

Основные:

- нестойкая эритема;
- стойкая эритема;
- телеангиэктазии;
- папулы/пустулы.

Дополнительные:

- жжение/покалывание/отек лица;
- сухость кожи лица;
- воспалительные бляшки;
- «глазные» симптомы;
- формирование фиматозных изменений.

Для диагностики заболевания необходимо наличие как минимум двух критериев [1].

Розацеа у детей наблюдается редко и выявляется у представителей 1—2-го фототипов. У детей длительность покраснения лица свыше 30 минут после школьных физических нагрузок расценивается как риск развития розацеа в более старшем возрасте.

Критерии диагностики розацеа у детей

- рецидивирующая или постоянная эритема;
- телеангиэктазии;
- папулы и пустулы без комедонов;
- преимущественная локализация на выступающих участках лица;
- поражение глаз (один из следующих признаков: рецидивирующий халязион, гиперемия, кератит) [1, 17].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика розацеа проводится с истинной полициемией, болезнями соединительной ткани, карциноидом и мастоцитозом. Кроме того, необходимо дифференцировать розацеа с периоральным (розацеаподобным) или стероидным дерматитом и контактными дерматитами, в том числе и фотодерматитом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Розацеа может поддаваться коррекции, но не является полностью излечимым заболеванием. Ключевыми целями лечения являются:

- уменьшение выраженности симптомов заболевания;
- профилактика обострений заболевания;
- продление сроков ремиссии.

Признаки клинической прогрессии розацеа (Berth-Jones J., 2004):

- ранние: учащение эпизодов внезапного покраснения лица, появление умеренных телеангиэктазий, транзиторная отечность лица;
- «развернутые»: папулы, пустулы, стойкая отечность лица, множественные телеангиэктазии;
- поздние: уплотнение, ринофима [17].

Общие замечания по терапии

Терапевтическая тактика в большой степени зависит от клинического типа заболевания. Однако в основе успеха лечения розацеа лежат совместные усилия врача и пациента по определению провоцирующих факторов, которые строго индивидуальны. Чаще всего к ним относят метеорологические факторы: воздействие солнечного излучения, высоких и низких температур, ветра и связанного с ним абразивного воздействия; алиментарные: употребление горячих и газированных напитков, алкоголя, острых блюд и избыточного объема пищи; нейроэндокринные: эмоциональные воздействия, климактерический синдром, эндокринопатии, сопровождающиеся усилением кровообращения в бассейне сонных артерий; ятрогенные, включающие как препараты системного применения, вызывающие эритему лица, так и наружные препараты, в том числе косметические препараты и моющие средства, обладающие раздражающим действием (водостойкая косметика и тонирующие препараты, удаление которых требует применения растворителей, а также моющие средства, содержащие мыло). Исключение или уменьшение влияния этих факторов существенно влияет на течение болезни и сокращает затраты на медикаментозную терапию [1].

В основе лечебных мероприятий лежит обеспечение адекватного ежедневного ухода за кожей. В первую очередь он включает солнцезащитные препараты. Они должны подбираться с учетом повышенной чувствительности кожи больных розацеа. Наименьшим раздражающим действием обладают индифферентные препараты (диоксид титана, оксид цинка), блокирующие ультрафиолетовое облучение кожи за счет своих физических свойств. Препараты, содержащие химические фильтры ультрафиолета, которые можно рекомендовать пациентам с розацеа, не должны содержать лаурилсульфата натрия, ментола и камфоры и, напротив, должны включать в себя силиконы (диметикон, циклометикон), значительно уменьшающие раздражающее действие солнцезащитных препаратов, обеспечивающие водостойкость и низкую комедогенность [18].

В рекомендациях по ежедневному уходу за кожей следует учитывать применение легких по консистенции маскирующих препаратов для ежедневного использования. Желательно наносить их тонким слоем 1–2 раза в день и в качестве основы для макияжа, который предпочтительно представлен в форме пудры или взбалтываемой смеси. Показано, что применение маскирующих средств не ухудшает течения розацеа и может позитивно влиять на качество жизни пациентов [1, 18]. Важной составляющей терапии розацеа является восстановление барьерных функций кожи.

Наружное лечение является предпочтительным для всех типов розацеа, за исключением гипертрофического, при котором наиболее эффективными оказываются хирургическое лечение и системные синтетические ретиноиды.

При *эритематотелеангиэктатическом подтипе* применяются азелаиновая кислота, а также лазерные технологии.

При *папуло-пустулезном подтипе от легкой до умеренной степени тяжести* рекомендуются азелаиновая кислота, метронидазол или короткий курс антибактериальных препаратов.

При *тяжелом течении папуло-пустулезной розацеа* рекомендуют 4-недельный курс доксициклина с последующим уменьшением дозы на 50%. Показаны также низкие дозы изотретиноина.

При начальных проявлениях *фиматозного подтипа розацеа* наиболее эффективна монотерапия изотретиноином, в дальнейшем требуется хирургическое иссечение пораженных тканей.

При *офтальморозацеа* рекомендуют препараты фузидиевой кислоты и метронидазола на края век, системные тетрациклины, препараты «искусственной слезы» [2, 16, 17, 18].

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Системная терапия

1. *Антибактериальные препараты (А)* [19—22, 39—42]:

- доксициклин (препарат выбора) 100—200 мг в сутки перорально в течение 14—21 дня, поддерживающая доза — 100 мг в сутки в течение 12 недель, или
- эритромицин (альтернативный препарат) 0,25 мг 4 раза в сутки перорально в течение 14—21 дня (возможно до 28 дней), или
- кларитромицин (альтернативный препарат) 500 мг в сутки перорально в течение 14—21 дня (возможно до 28 дней).

2. *Препараты группы 5-нитроимидазолов* (альтернативные препараты при непереносимости или неэффективности антибактериальной терапии) (D) [18, 23, 24, 43]:

- метронидазол 1,0—1,5 г в сутки перорально в течение 4—6 недель (возможно до 8 недель) или
- орнидазол 0,5 г в сутки перорально в течение 10 дней.

3. *Системные ретиноиды* (при тяжелой, резистентной к лечению розацеа) (C) [17, 25, 26, 44, 45]:

- изотретиноин 0,1—0,3 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки последние в течение 4—6 месяцев.

Перед назначением препарата и на протяжении всего курса лечения обязательен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза).

Препарат является потенциальным тератогеном и обладает побочными эффектами. Имеющиеся данные по безопасности изотретиноина позволили сформулировать следующие основные положения:

- стандартный 20-недельный курс лечения изотретиноином обычно хорошо переносится и безопасен;
- побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают часто, являются обратимыми, хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата;
- побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы являются редкими;
- иногда наблюдаются небольшие отклонения при лабораторных исследованиях, не требующие отмены препарата. Показатели функции печени и липидного обмена необходимо анализировать через 2—4 недели;
- контрацептивный период после лечения составляет 1 месяц [26].

При приеме изотретиноина мужчинами влияние на сперматогенез не оказывается.

4. *Ангиостабилизирующие средства (D)* [27]:

- белладонны алкалоиды + фенобарбитал + эрготамин по 1 таблетке перорально 2 раза в сутки в течение 4 недель (при эритематотелеангиэктатической розацеа лицам в возрасте старше 40 лет с частыми обострениями заболевания, у которых базовый кровоток в области розацеа и непораженной кожи лица изначально выше нормальных показателей) или
- ксантинола никотинат 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 4 недель (при эритематотелеангиэктатической розацеа лицам моложе 40 лет, у которых отмечается выраженный прирост показателей кровотока).

Наружная терапия

1. *Метронидазол (A)* [2, 16, 17, 28—32, 46—48]:

- метронидазол, гель 0,75%, крем 1% наносят на предварительно очищенную кожу тонким слоем 2 раза в сутки, утром и вечером, в течение 3—9 недель. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать. Средняя продолжительность лечения составляет 3—4 месяца.

2. *Азелаиновая кислота (A)* [1—3, 16—17, 33—35, 48—51]:

- азелаиновую кислоту, крем 15%, гель наносят на все пораженные участки кожи и слегка втирают 2 раза в сутки (утром и вечером). Приблизительно 2,5 см крема достаточно для всей поверхности лица. Улучшение обычно наблюдается через 4 недели лечения. Однако для достижения лучших результатов рекомендуется продолжить применение препарата в течение нескольких месяцев.

3. *Антибактериальные препараты (C)* [2, 17, 20, 52—53]:

- клиндамицина фосфат, гель 1%

или

- клиндамицина гидрохлорид, раствор для наружного применения 1%. Тонкий слой геля или раствора наносят на пораженную область кожи, предварительно очищенную и сухую, 2 раза в день. Курс лечения не более 6–8 недель.

4. *Топические ингибиторы кальциневрина (D) [2, 17]*

Такролимус при папуло-пустулезной розацеа приводит к уменьшению эритемы, но не папуло-пустулезных высыпаний: 0,03% или 0,1% такролимус в виде мази, а также 1% пимекролимус в виде крема эффективны при стероидной зависимости:

- такролимус, мазь 0,03%, 0,1% наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Лечение необходимо начинать с применения мази 0,1% 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения состояния кожи уменьшают частоту нанесения мази или переходят на использование мази 0,03%. Как правило, улучшение наблюдается в течение одной недели с момента начала терапии. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение с использованием мази 0,1% 2 раза в сутки. По мере улучшения состояния кожи следует снизить частоту применения препарата либо использовать мазь 0,03%. Если признаки улучшения на фоне терапии отсутствуют в течение двух недель, следует рассмотреть вопрос о смене терапевтической тактики

или

- пимекролимус, крем 1%. Крем наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в сутки и осторожно втирают до полного впитывания. Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения крема. Однако после водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема.

5. *Бензоилпероксид (D) [2, 17]*

- бензоилпероксид, 2,5–5–10% гель равномерно наносить на пораженную поверхность 2 раза в сутки (утром и вечером) на чистую сухую кожу. Терапевтический эффект развивается после 4 недель лечения, стойкое улучшение после 3-месячного курса лечения.

6. *Топические ретиноиды (D) [2]*

- адапален, 0,1% крем, гель наносить 1 раз в день на чистую сухую кожу на ночь на всю пораженную поверхность, избегая попадания в глаза и на губы. Терапевтический эффект развивается после 4–8 недель лечения, стойкое улучшение — после 3-месячного курса лечения. При необходимости курс терапии может быть увеличен.

В некоторых случаях из-за кратковременного раздражения кожи может быть сокращено число аппликаций или лечение приостановлено до исчезновения признаков раздражения.

Немедикаментозная терапия

В терапии розацеа используются источники некогерентного интенсивного светового излучения (IPL) и диодные, КТР, александритовые и наиболее современные длинноимпульсные неодимовые лазеры на алюмо-иттриевом гранате (Nd:YAG-лазеры). В лечении гипертрофического типа розацеа лазерная дермабразия занимает одну из ведущих позиций в силу своей безопасности [36—38].

В качестве физиотерапевтического лечения широко используется также метод микротоковой терапии [16, 18].

Применяют криотерапию, которая может оказывать противовоспалительное, сосудосуживающее, антидемодекозное действие. Процедуру проводят 2—3 раза в неделю, на курс 10 процедур. Указанная рекомендация подтверждается лишь отдельными клиническими наблюдениями и мнениями отдельных экспертов [18].

В целом исследования эффективности физических методов лечения розацеа носят в основном описательный характер и к настоящему моменту могут носить характер открытых рекомендаций [2].

Поддерживающая терапия розацеа

Учитывая то, что розацеа является хроническим воспалительным дерматозом, после основного курса лечения показана поддерживающая терапия:

- метронидазол, гель 0,75% (D) 2 раза в неделю наружно в течение 6 месяцев [54]
или
- азелаиновая кислота, гель 15% (D) 2 раза в день наружно в течение 6 месяцев [55].

Особые ситуации

Лечение беременных

Рекомендуется наружное применение азелаиновой кислоты в комбинации с топическим эритромицином, при тяжелых формах розацеа — системный эритромицин.

Требования к результатам лечения

- уменьшение выраженности эритемы — при подтипе I;
- уменьшение численности папуло-пустулезных элементов — при подтипе II;
- уменьшение выраженности эритемы, отека и гипертрофии ткани (носа) — при подтипе III;
- уменьшение выраженности глазных симптомов — при окулярном подтипе.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от наружной терапии при тяжелом течении розацеа показана системная терапия тетрациклинами или изотретиноином.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика обострений розацеа заключается в ограничении/исключении воздействия триггерных факторов: метеорологических факторов, инсоляции, продуктов питания, напитков и фармакологических препаратов, индуцирующих эритему лица, агрессивных косметологических процедур (физические и химические пилинги, дермабразия, растирающие процедуры, термоактивные маски и др.).

Пациентам рекомендуют бережный уход за кожей с использованием мягкого очищения, увлажняющих и фотопротективных средств, предназначенных для чувствительной кожи [16, 18]. Показана поддерживающая терапия наружным метронидазолом или азелаиновой кислотой [54, 55]. Важную роль играет лечение сопутствующей эндокринной патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта [16, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Elewsky B., Draelos Z., Dreno B. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *JEADV* 2011; 25: 188—200.
2. Crawford G. H., Pelle M. T., James W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004 Sep; 51 (3): 327—41.
3. Powell F. C. Rosacea. *N. Engl J Med* 2005; 352: 793—803. 2 Baldwin H.E. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007; 12: 1—5, 9.
4. Garnis-Jones S. Psychological aspects of rosacea. *J Cutan Med Surg* 1998; 2 (Suppl. 4): 4—9.
5. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 419—423.
6. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K. et al. Mite related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474—481.
7. Frank S. et al. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 1995; 270: 12607—12613.
8. Goma A., Yaar M., Eyada M. et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatosis rosacea. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 748—753.
9. Whitfield M., Gunasingam N., Leow L. et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 49—59.
10. Moran A. P. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. *Scan J Gastroenterol* 1996; 31; 215; 22—31.
11. Wolf R. Acne rosacea and Helicobacter pylori betrothed. *Int J Dermatol* 1996; 35; 4: 302—303.

12. Rebora A., Drago F., Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologist. *Dermatology* 1995; 191; 6—8.
13. Diaz C., Ocallaghan C. J., Khan A., Ilchysyn A. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Result of a pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003; 4: 282—286.
14. Bamford J. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 199—206. Zuber T. Rosacea. *Prim Care* 2000; 27: 309—318.
15. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002 Apr; 46 (4): 584—7.
16. Самцов А. В. Акне и акнеиформные дерматозы. Монография. М.: ЮТКОМ, 2009. 208 с.: ил.
17. Powell F. C. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352: 793-803.
18. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е. Р. Аравийской и Е. В. Соколовского СПб.: Фолиант, 2008. 632 с.
19. van Zuuren E. J., Graber M. A., Hollis S. et al. Interventions for rosacea *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Jul 20: CD003262.
20. Del Rosso J. Q., Gallo R. L., Tangheiti E., Webster G., Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis*. 2013 Mar; 91 (3 Suppl): 1—8.
21. Sneddon I. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966; 78: 649—653.
22. Thiboutot D. Efficacy and safety of subantimicrobial-dose doxycycline for the treatment of rosacea *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 3-P 17.
23. Saihan E. M., Burton J. L. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980; 102: 443—445.
24. Pye R. J., Burton J. L. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976; 1: 1211—1212.
25. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013 Aug; 54 (3): 157—62.
26. Gollnick H., Blume-Peytavi U., Szabó E. L., Meyer K. G. et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea — doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 Jul; 8 (7): 505—15.
27. Панкина Е. С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции. Автореф. канд. дис. СПб., 2008, 20 с.
28. Nielsen P. G. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983 Jul; 109 (1): 63—5.

29. Nielsen P.G. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1983 Mar; 108 (3): 327–32.
30. Gupta A. K., Chaudhry M. Topical metronidazole for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2002 Jan; 7 (1): 1–3, 6.
31. Tan J. K., Girard C., Krol A., Murray H. E., Papp K. A., Poulin Y., Chin D. A., Jeandupeux D. Randomized placebo-controlled trial of metronidazole 1% cream with sunscreen SPF 15 in treatment of rosacea. *J Cutan Med Surg* 2002 Nov-Dec; 6 (6): 529–34.
32. Wagner N., Berthaud C., Laffet G., Caron J.-C. Differential penetration of skin by topical metronidazole formulations. *Advances in therapy* 1998; 4: 197–205.
33. Gupta A. and Gover M. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J of Dermatol* 2007; 1–6.
34. Liu S. et al. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1047–1052.
35. Gollnick H. and Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9 (15): 2699–2706.
36. Tan S. R., Tope W. D. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 592–599.
37. Railan D., Parlette E. C., Uebelhoer N.S. et al. Laser treatment of vascular lesions. *Clin Dermatol* 2006; 24: 8–15.
38. Schroeter C. A., Haaf-von Below S., Neumann H.A. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1285–1289.
39. Marks R., Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. *Lancet* 1971; 2: 1049–1052.
40. Bartholomew R. S., Reid B.J., Cheesebrough M.J., MacDonald M., Galloway N.R. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double-blind trial. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 386–388.
41. Berman B., Perez O., Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43: 27–34.
42. Del Rosso J. Q., Webster G. F., Jackson M. et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 791–802.
43. Baldwin H. E. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007; 12: 1–5, 9.
44. Hofer T. Continuous ‘microdose’ isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 204–205.
45. Gollnick H. Optimal Isotretinoin Dosing for Rosacea, 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Berlin 2009.

46. Dahl M. V., Jarratt M., Kaplan D. et al. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 723–30.
47. Yoo J., Reid D. C., Kimball A. B. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 317–9.
48. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20 % cream and topical metronidazole 0.75 % cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 961–5.
49. Bjerke R., Fyrand O., Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999 Nov; 79 (6): 456–9.
50. Elewski B. E., Fleischer A. B. Jr, Pariser D. M. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003 Nov; 139 (11): 1444–50.
51. Frampton J. E., Wagstaff A. J. Azelaic acid 15% gel: in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5 (1): 57–64.
52. Wilkin J. K. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol* 1993; 32: 65–67.
53. Breneman D., Savin R., VandePol C. et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once daily benzoyl peroxide / clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol* 2004; 43: 381–387.
54. Dahl M. V., Katz H. I., Krueger G. G., Millikan L. E., Odom R. B. et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 1998 Jun; 134 (6): 679–83.
55. Thiboutot D. M., Fleischer A. B., Del Rosso J. Q., Rich P. et al. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009 Jul; 8 (7): 639–48.

РОЗОВЫЙ ЛИШАЙ ЖИБЕРА

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Розовый лишай Жибера»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Хобейш Марианна Михайловна — доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Монахов Константин Николаевич — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Розовый лишай Жибера (пityриаз розовый, болезнь Жибера, розеола шелушащаяся, *pityriasis rosea*) — острый воспалительный самостоятельно разрешающийся дерматоз, для которого характерны типичные овальные или монетоовидные пятнисто-папулезные и эритематозно-сквамозные очаги, первично располагающиеся на туловище и проксимальной поверхности конечностей.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L42

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Причина заболевания неизвестна. Общепризнанной является гипотеза инфекционного, в первую очередь вирусного, происхождения. В последние годы особое внимание уделяется роли герпесвирусов 6 и 7 типов в развитии заболевания, однако этиологический агент до настоящего времени не выявлен. Косвенными свидетельствами инфекционной природы заболевания являются его сезонные колебания, наличие продромальных симптомов у некоторых больных, а также характер течения.

Заболевание наблюдается преимущественно у подростков и молодых людей, лица пожилого возраста и дети младшего возраста болеют редко. Как правило, возникает один эпизод заболевания, два и более встречаются редко. Заболевание чаще развивается весной и осенью.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У 80% больных в начале заболевания появляется яркая овальная слегка приподнятая над уровнем кожи бляшка, диаметром от 2 до 5 см, которая локализуется, как правило, на туловище. В центре бляшки наблюдается нежное шелушение. Через 1—2 недели появляются множественные отечные, розоватого цвета эритематосквамозные пятна диаметром до 2—3 см, округлых или овальных очертаний, расположенные вдоль линий Лангера. Центр их нежно-складчатый, иногда пигментированный с шелушением. Шелушение более характерно на границе центральной и периферической зон в виде характерного «воротничка». Высыпания появляются не одновременно, что обуславливает эволюционный полиморфизм. Элементы начинают разрешаться с центральной части, которая пигментируется, теряет яркие тона, отшелушивается. Постепенно исчезает венчик эритемы, оставляя нерезко выраженную гиперпигментацию.

Заболевание может сопровождаться легким зудом, который нередко вызывается избыточным раздражением при лечении антисептическими препаратами, противогрибковыми средствами.

Иногда материнская бляшка отсутствует или имеются несколько материнских бляшек. Могут наблюдаться так же атипичные формы розового лишая: уртикарная, везикулезная, папулезная, возникающие из-за раздражения кожи вследствие трения, потливости, нерациональной наружной терапии. Однако и в этих случаях элементы располагаются вдоль линий Лангера. Заболевание обычно не рецидивирует. Спонтанное выздоровление происходит на 4—5-й неделе заболевания. Остаточные клинические проявления наблюдаются редко. В ряде случаев встречается гипо- или гиперпигментация, которая чаще появляется или становится более выраженной под воздействием солнца или ультрафиолетовой терапии.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на данных анамнеза (связь с недавно перенесенной инфекцией, переохлаждение, нарушение общего состояния) и клинической картине заболевания (наличие «материнской» бляшки, эритематосквамозных элементов, расположенных по линиям Лангера).

Лабораторные исследования:

- клинические анализы крови и мочи;
- серологические исследования для исключения сифилиса;
- микроскопическое исследование соскоба с кожи для исключения микоза.

При затруднении диагностики проводится гистологическое исследование биоптатов кожи.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с следующими заболеваниями:

1. *Себорейная экзема*. При экземе не наблюдается характерного расположения элементов по линиям Лангера, отсутствует материнская бляшка, в очагах имеются более крупные сальные чешуйки.
2. *Псориаз*. При псориазе отсутствует материнская бляшка, кожные высыпания не пятнистого, а папулезного характера. Характерна локализация высыпаний на волосистой части головы, лице, кистях и стопах. Имеются типичные псориазные элементы.
3. *Каплевидный парapsoriasis*. При парapsориазе элементы папулезные, характерны симптомы скрытого шелушения, шелушения в виде облатки, точечные геморрагии; цвет высыпаний более темный, коричневатый.
4. *Сифилис*. Для сифилитической розеола характерна более бледная окраска высыпаний. Папулезный сифилид характеризуется присутствием плотного инфильтрата в основании, цвет высыпаний медно-красный. Результаты серологического обследования на сифилис положительные.
5. *Микоз гладкой кожи*. При микроскопическом исследовании обнаруживаются возбудители микоза.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Регресс высыпаний.

Общие замечания по терапии

Обычно самопроизвольное выздоровление наступает через 4—5 недель от начала заболевания. Неосложненное течение розового лишая лечения не требует. Больным рекомендуется ограничить прием водных процедур, пользование мочалкой, растирание жестким полотенцем. Важно не вызывать раздражения кожи обильным потоотделением, не пропускающей воздуха одеждой из шерсти или синтетики.

При генерализации процесса, выраженном экссудативном характере высыпаний, аллергических проявлениях, экзематизации, наличии зуда показана терапия.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

При распространенном поражении кожи, сопровождающемся выраженным зудом:

1. *Топические глюкокортикостероидные препараты*:

- гидрокортизона бутират крем, мазь 0,1% (С) 1—2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 5—7 дней [1—2],

или

- алклометазона дипропионат крем, мазь 0,05% (С) 1—2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 5—7 дней [1—2],
или
- метилпреднизолона ацепонат крем, мазь 0,1% (С) 1—2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 5—7 дней [1—2],
или
- мометазона фуоат крем, мазь 0,1% (С) 1—2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 5—7 дней [1—2].

2. Антигистаминные препараты

- цетиризина гидрохлорид (С): взрослым и детям в возрасте старше 6 лет суточная доза 10 мг перорально, взрослым — в 1 прием, детям — 5 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7—10 дней [2, 4],
или
- лоратадин (С): взрослым и детям в возрасте старше 12 лет — 10 мг перорально 1 раз в сутки; детям в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела менее 30 кг — 5 мг перорально 1 раз в сутки, с массой тела более 30 кг — 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней [2, 4],
или
- хлоропирамин (С): детям в возрасте от 1 года до 6 лет — 8,3 мг перорально 2—3 раза в сутки, детям в возрасте от 6 до 14 лет — 12,5 мг перорально 2—3 раза в сутки, взрослым — 25 мг перорально 3—4 раза в сутки в течение 7—10 дней [2, 4],
или
- клемастин (С): детям в возрасте старше 7 лет — 0,5—1 мг перорально 2 раза в сутки, взрослым — 1 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7—10 дней [2, 4].

При осложненных формах заболевания назначают системные глюкокортикостероидные препараты:

- преднизолон (А) 15—20 мг в сутки перорально до купирования основной клинической симптоматики [2—5].

Немедикаментозная терапия

Ультрафиолетовая средневолновая терапия с длиной волны 280—320 нм 5 раз в неделю в течение 1—2 недель (С) [2, 4]. При этом виде терапии возможно появление поствоспалительной гиперпигментации.

Требования к результатам лечения

- исчезновение субъективных ощущений;
- отсутствие появления новых высыпных элементов;
- разрешение высыпаний.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Убедиться в полной элиминации экзогенных провоцирующих факторов. Возможен короткий курс системных глюкокортикостероидных препаратов: преднизолон 15—20 мг в сутки перорально до купирования основной клинической симптоматики (А) [2—5].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика вирусной и бактериальной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. С. 1244.
2. Drago F., Rebora A. Treatments for Pityriasis Rosea. *Skin Therapy Letter* 2009. 14 (3).
3. Кацамбас А. Д., Лотти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: Медпресс-информ, 2008. С. 727.
4. Stulberg D. L., Wolfrey J. Pityriasis rosea. *Am. Fam. Physician.* 2004 Jan 1; 69 (1): 87—91.
5. Фицпатрик Т. Дерматология атлас-справочник. М.: ПРАКТИКА, 1999. С. 1044.
6. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней.

САРКОМА КАПОШИ КОЖИ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Дубенский Валерий Викторович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Тверь.

Дубенский Владислав Валерьевич — доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Тверь.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Саркома Капоши — это заболевание, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8 типа (HHV-8) и характеризующееся множественными кожными и внекожными новообразованиями эндотелиальной природы.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
C46.0, B21.0

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8) относится к семейству *γ-herpesviridae*, роду *Rhadinovirus*. Как и при других герпесвирусах, экспрессия гена HHV-8 связана с вирусной латентностью или лизирующей вирусной репликацией.

Частота распространения классической формы саркомы Капоши (СК) значительно варьирует в различных географических областях от 0,14 на 1 млн жителей (как мужчин, так и женщин) до 10,5 на 1 млн мужчин и 2,7 на 1 млн женщин. Мужчины болеют в 3 раза чаще. Начало заболевания СК регистрируется в возрасте 35—39 лет у мужчин и в возрасте 25—39 лет у женщин.

Большая частота встречаемости СК наблюдается в странах, расположенных на побережье Средиземного моря и в Центральной Африке (*эндемическая саркома Капоши*). В развитых странах у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, частота встречаемости HHV-8 наиболее высока среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации. Саркома Капоши является самой распространенной СПИД-ассоциированной опухолью у мужчин, практикующих сексуальные отношения с мужчинами, и наблюдается у 20% больных СПИДом.

Трансплантационная СК наблюдается преимущественно при пересадке почки. Возможно развитие СК у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию при лечении аутоиммунных заболеваний.

Одним из основных путей передачи ННВ-8 является *половой*, риск инфицирования повышается с увеличением числа сексуальных партнеров и практикой нетрадиционных видов половых контактов.

Ротоглотка является местом наиболее выраженной репликации вируса; в слюне находится большое число копий вируса ННВ-8. Неполовой механизм передачи вируса через слюну является общепризнанным и имеет важное значение в заражении детей в эндемических областях.

Вертикальный путь передачи ННВ-8 от матери к плоду во время беременности и родов не имеет большого значения для распространения вируса.

Вирус ННВ-8 также может передаваться через кровь, продукты крови, донорские органы после трансплантаций. Вирусный геном ННВ-8 обнаруживается во всех элементах СК при всех стадиях заболевания, независимо от клинического варианта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют четыре типа СК:

- классический (идиопатический, спорадический, европейский);
- эндемический (африканский);
- эпидемический, связанный со СПИДом;
- иммуносупрессивный (ятрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатиками и иммунодепрессантами).

При **классической (идиопатической) СК** (С 46.0) на коже дистальных отделов нижних конечностей появляются одно- или двухсторонние синюшно-красные пятна диаметром 1—5 см с четкими границами, напоминающие гематому. Далее элементы медленно растут, трансформируясь в плотные узелки (при слиянии формируют бляшки) и узлы. Крупные узлы на нижних конечностях темнеют (из-за отложения гемосидерина) и изъязвляются, вызывая отторжение некротизированных тканей. По периферии узелков наблюдаются выраженные отеки с явлениями лимфостаза (в дальнейшем образуются участки фиброза).

Классическая СК обычно имеет доброкачественное течение, медленно распространяясь в проксимальном направлении; иногда пациенты могут жить с медленно прогрессирующей болезнью в течение десятков лет. Распространение высыпаний на другие участки тела, лимфатические узлы (С46.3), слизистую оболочку полости рта (С46.2) и гениталий, внутренние органы (часто с бессимптомным течением) (С46.7; С 46.8) происходит через 2—3 года. Леталь-

ный исход при классической СК чаще наступает от других причин, т. к. болезнь наблюдается у лиц пожилого возраста и заболевание развивается медленно.

Эндемическая (африканская) СК проявляется узловым, «цветистым», инфильтративным и лимфаденопатическим вариантами. «Цветистый», вегетирующий и инфильтративный варианты характеризуются более агрессивным течением с глубоким поражением дермы, подкожной клетчатки, мышц и костей. Лимфаденопатическая африканская СК преимущественно поражает детей и молодых людей и может иметь молниеносное течение с очень быстрым прогрессированием. Кожа и слизистые оболочки поражаются в меньшей степени.

Саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом (эпидемический тип) (B21.0)

Для СК у больных СПИДом характерно быстрое течение с мультифокальным диссеминированием. Первичные проявления СК на лице отмечаются чаще на коже носа, век, ушных раковин, на туловище — вдоль линий наименьшего напряжения кожи. При отсутствии лечения диссеминированные элементы могут сливаться с образованием крупных бляшек, распространяющихся на кожу лица, туловища или конечностей, что нередко приводит к нарушениям функции органов.

Слизистая оболочка полости рта поражается у 10—15% больных. Наиболее типично расположение высыпаний в области твердого и мягкого нёба и корня языка, где они быстро изъязвляются. Также часто наблюдается поражение глотки, которое может приводить к затруднению приема пищи, речи и дыхания. Кроме того, в воспалительный процесс вовлекаются лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт и легкие. Желудок и двенадцатиперстная кишка представляют собой места излюбленной локализации СК, и заболевание нередко сопровождается кровотечением и непроходимостью кишечника. При легочной форме СК могут наблюдаться респираторные симптомы: бронхоспазм, кашель и прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Иммуносупрессивный тип СК чаще развивается после трансплантации внутренних органов и обусловлен ятрогенным воздействием иммуносупрессивных препаратов. Кожные проявления вначале имеют ограниченный характер, затем распространяются и напоминают высыпания при СПИД-ассоциированной СК. Снижение дозы или отмена иммуносупрессивных препаратов приводит к полному регрессу кожных и висцеральных проявлений СК у 24—80% больных, однако возобновление их применения ведет к рецидиву заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика СК основана на результатах физикального обследования (характерные клинические проявления на коже и слизистых оболочках).

Для верификации диагноза используют *гистологическое исследование* биоптатов кожи и идентификацию HHV-8 с помощью *молекулярно-биологических методов исследования*.

Учитывая высокую частоту ассоциации заболевания со СПИДом, необходимо проведение серологического исследования на ВИЧ.

При морфологическом исследовании выделяют ангиоматозный, фибробластический и смешанный варианты СК. В *пятнистых элементах* определяется увеличение числа дермальных сосудов, окруженных эндотелиальными клетками, в прилегающих участках — отложения гемосидерина и экстравазальные эритроциты с умеренным периваскулярным инфильтратом. В *бляшках* при СК выявляется выраженная сосудистая пролиферация во всех структурах дермы, включая коллагеновые волокна. Характерным является наличие плотных тяжей и веретенообразных клеток между зубренными сосудистыми клетками. В *узлах* больших СК определяются преимущественно веретеновидные клетки, участки ангиоматоза и плотные саркоматозные волокна. Воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов, гистиоцитов и плазмоцитов.

Дифференциальная диагностика

В начальной стадии заболевания и при его локализованных формах необходимо проводить дифференциальную диагностику с гематомой, бактериальным ангиоматозом, пиогенной гранулемой, дифференцированной ангиосаркомой. В поздней стадии СК дифференциальная диагностика проводится с акроангиодерматитом (псевдосаркома Капоши типа Мали), бактериальным ангиоматозом. Поражения на слизистых оболочках полости рта и глотки дифференцируют с неходжкинской лимфомой, плоскоклеточным раком, бактериальным ангиоматозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- уменьшение выраженности симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания;
- ремиссия опухоли;
- продление жизни и работоспособности больного;
- улучшение качества жизни пациента.

Общие замечания по терапии

Методы лечения саркомы Капоши зависят от клинической формы заболевания, размера поражений и вовлеченных в патологический процесс органов и/или систем.

Несмотря на огромное число данных в пользу того, что онкогенная герпесвирусная инфекция, вызываемая HHV-8, играет в патогенезе саркомы Капоши центральную роль, применение *специфических антигерпетических препаратов неэффективно!*

Показания к госпитализации

Диссеминированные формы СК (в т. ч. с поражением внутренних органов).

Методы лечения

1. Локализованная форма СК

- хирургическое иссечение (А) [1];
- криодеструкция (А) [1];
- топические средства с 9-цис-ретиноевой кислотой (А) [1];
- лучевая терапия (А) [1].

2. Диссеминированные формы СК (в т. ч. с поражением внутренних органов) Терапия классической СК:

- липосомальный доксорубин 20—40 мг/м² каждые 2—4 недели, 6—8 введений на курс (А) [2];
- винбластин 6 мг внутривенно 1 раз в неделю. После достижения эффекта назначают поддерживающую дозу 0,15 мг/кг (каждые 7—14 дней до полного устранения симптомов) (В) [3];
- доксорубин/блеомицин/винкристин 20—30 мг/м²/1—2 мг каждые 2—4 недели до достижения эффекта (А) [1];
- интерферон-α 3—30 млн ЕД ежедневно внутривенно в течение 3 недель (В) [3].

Терапия СК, ассоциированной со СПИДом:

Начальная высокоактивная антиретровирусная терапия (А) [2].

При отсутствии эффекта — системная цитостатическая терапия (А) [2].

Терапия СК у больных, получающих иммуносупрессивную терапию:

- изменение схемы приема иммуносупрессивных препаратов (А) [2];
- липосомальный доксорубин 20—40 мг/м² каждые 2—4 недели, 6—8 введений на курс (А) [2,4];
- паклитаксел 100 мг/м² каждые 2 недели до достижения эффекта под контролем лабораторных и функциональных показателей (А) [2, 3, 4].

Требования к результатам лечения

- предотвращение развития осложнений;
- клиническое выздоровление.

ПРОФИЛАКТИКА

Особое внимание уделяется пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, с выявлением лиц, инфицированных HHV-8, и повышением их иммунного статуса.

Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение за больными в целях предотвращения рецидива заболевания, осложнений после лечения и их реабилитацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review. Régnier-Rosenthal E., Guillot B., Dupin N. *J. Am Acad Dermatol* 2013 Feb; 68 (2): 313—331.
2. Cianfrocca M., Lee S., Von Roenn J., Tulpule A., Dezube B.J., Aboulafia D.M. et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. Aug 15 2010; 116 (16): 3969—3977.
3. Di Lorenzo G., Konstantinopoulos P.A., Pantanowitz L. et al. Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol* Feb 2008; 8 (2): 167—176.
4. Brinkhof M. W., Pujades-Rodriguez M., Egger M. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 13: e5790. doi: 10.1371.

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Минеева Алина Аркадьевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Москва.

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Себорейный дерматит (СД) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, связанное с повышенной секрецией кожного сала, изменением его качественного состава и характеризующееся локализацией в областях скопления сальных желез — на волосистой части головы, лице, верхней части туловища, складках.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L21*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Причина возникновения СД неясна. Развитию СД способствуют активизация липофильного дрожжевого гриба *Malassezia spp.*, повышенная секреция кожного сала и изменение его качественного состава на фоне психоэмоционального перенапряжения, стрессовых ситуаций, гормональных, иммунных и нейроэндокринных нарушений, приема некоторых лекарственных препаратов. Заболевание часто наблюдается у ВИЧ-инфицированных лиц, при поражениях центральной и вегетативной нервной системы. Имеются данные, указывающие на появление высыпаний, имитирующих себорейный дерматит, при дефиците цинка и никотиновой кислоты.

Распространенность себорейного дерматита в мире составляет 1–3% среди взрослых и 70% среди детей первых 3 месяцев жизни. Отмечаются два

возрастных пика заболеваемости СД — в детском возрасте (первые месяцы жизни) и в 40–70 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- L21.0 Себорея головы
«Чепчик младенца»
- L21.1 Себорейный детский дерматит
- L21.8 Другой себорейный дерматит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К клиническим формам СД относят:

1. Себорейный дерматит взрослых:

- СД волосистой части головы;
- СД лица;
- СД туловища;
- генерализованная форма СД.

2. Себорейный дерматит детей:

- СД волосистой части головы («чепчик новорожденного»);
- СД туловища;
- болезнь Лейнера.

Высыпания при себорейном дерматите располагаются на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, верхней части туловища, преимущественно в области грудины и лопаток, и в крупных складках.

У взрослых лиц на коже волосистой части головы одним из самых ранних признаков заболевания может быть перхоть, позднее появляется покраснение, усиливается шелушение. В дальнейшем формируются четко отграниченные бляшки, часто сливающиеся и занимающие большую площадь с распространением на кожу лба. Иногда могут отмечаться серозно-гнойные корки, после снятия которых обнаруживается мокнущая поверхность.

На лице высыпания локализуются в области скул, крыльев носа, лба, носогубных складок, надпереносья, бровей и обычно сочетаются с поражением волосистой части головы. Высыпания представлены очагами эритемы округлой или кольцевидной формы; возможна инфильтрация, шелушение и образование корок. Кожа в области поражения приобретает серовато-белый или желтовато-красный оттенок, резко выражены фолликулярные отверстия. Возможно развитие блефарита с появлением корок вдоль края века и скоплением масс роговых клеток вокруг ресниц.

На туловище и конечностях высыпания представлены овальной, округлой или неправильной формы желтовато-розовыми пятнами, бляшками с шелушением и четкими границами, в центре могут быть мелкоузелковые элементы. В складках кожи часто возникают эритема, отек, мокнутие, болезненные трещины, чешуйко-корки. Возможно вторичное инфицирование и распространение вторичной пиодермии за пределы первоначальных очагов поражения кожи.

Себорейный дерматит грудных детей появляется на 1—2-й неделе жизни, иногда в конце 1-го месяца и под влиянием рациональной терапии разрешается не позднее 3-го месяца жизни.

У детей кожный процесс локализуется в области волосистой части головы, лба, в заушных областях, кожных складках и представлен эритемой, бляшками, жирными чешуйками и корками, выпадения волос не отмечается. Краснота и шелушение распространяются на туловище и конечности, а на видимо здоровой коже появляются отсевы пятнисто-папулезных шелушащихся элементов по периферии основных очагов. На волосистой части головы наблюдается гиперемия, инфильтрация, скопление плотных жирных корко-чешуек.

Слияние очагов, приводящее к эритродермии, описано как болезнь Лейнера — Муссу и характеризуется тремя основными симптомами: генерализованная сыпь в виде универсальной эритродермии с шелушением; диарея; гипохромная анемия. Заболевание, как правило, развивается в период новорожденности, реже — в возрасте старше 1 месяца жизни. Возможно присоединение вторичной инфекции. Заболевание сопровождается изменением общего состояния больного.

Больных себорейным дерматитом беспокоит зуд разной интенсивности.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз себорейного дерматита обычно не вызывает затруднений и основывается на данных характерной клинической картины, однако в ряде случаев необходимо проведение *гистологического исследования* биоптата кожи. При гистологическом исследовании отмечают периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов, умеренный спонгиоз. Обнаруживаются фолликулярные пробки вследствие ортокератоза и паракератоза, а также скопления нейтрофилов в устьях фолликулов. При использовании красителей возможна визуализация клеток дрожжей.

Дифференциальная диагностика

Себорейный дерматит необходимо дифференцировать с псориазом, дерматофитиями волосистой части головы, лица, туловища, аллергическим дерматитом, атопическим дерматитом, бляшечным парапсориазом, розацеа; также необходимо исключить демодекоз.

Псориазические высыпания обычно ярко-розового или насыщенно красного цвета, значительно утолщены, с выраженным шелушением серо-белого цвета, имеются положительные признаки феномена стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения. Возможны высыпания на других участках кожного покрова, поражение ногтей пластинок.

При дифференциальной диагностике СД и атопического дерматита у детей следует учитывать локализацию очагов поражения кожи: при атопическом дерматите высыпания располагаются в области предплечий и голеней. Результаты аллергических проб, а также высокий уровень иммуноглобулина Е свидетельствуют в пользу атопического дерматита.

При проведении дифференциальной диагностики с грибковыми заболеваниями необходимо провести микроскопическое исследование для обнаружения элементов гриба.

При подозрении на аллергический дерматит требуется проведение на-кожных тестов.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- элиминация грибковой инфекции;
- профилактика вторичной инфекции;
- устранение зуда.

Общие замечания по терапии

Выбор тактики лечения при СД зависит от степени выраженности клинических проявлений, длительности заболевания, сведений об эффективности ранее проводимой терапии.

Заболевание требует регулярного лечения с использованием системной и топической терапии на протяжении длительного времени.

Для наружного лечения применяются средства, обладающие противовоспалительным, противозудным, противогрибковым, а в случае вторичного инфицирования — антибактериальным и антисептическим действием.

В острой стадии процесса при выраженном зуде, нарушениях сна целесообразно применение антигистаминных препаратов и седативных средств.

Показания к госпитализации

Болезнь Лейнера.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Наружное лечение

1. Топические глюкокортикостероидные препараты

При выраженном воспалении с гиперемией, мокнутием целесообразно применение глюкокортикостероидных препаратов со средней или высокой степенью противовоспалительной активности. По мере уменьшения выраженности воспаления используют глюкокортикостероидные препараты со слабой или средней степенью противовоспалительной активности:

- бетаметазона валерат 0,1%, крем, мазь, 1 раз в сутки наружно в течение 7–14 дней (С) [1],
или
- бетаметазона дипропионат 0,025%, крем, мазь, 1 раз в сутки наружно в течение 7–14 дней (С) [2],

- или
 - гидрокортизона бутират 0,1%, крем, мазь, 2 раза в сутки наружно в течение 7–14 дней (С) [22],
 - или
 - метилпреднизолон ацепонат 0,1%, крем, мазь, наружно 1 раз в сутки в течение 7–14 дней (С) [23],
 - или
 - мометазона фураат 0,1%, крем, мазь, 1 раз в сутки наружно в течение 7–14 дней (С) [3].
2. Чтобы избежать риска развития нежелательных явлений, свойственных длительному использованию кортикостероидных препаратов, возможно применение *пиритиона цинка или топических ингибиторов кальциневрина*:
- пиритион цинка 0,2% аэрозоль, крем 2 раза в сутки наружно в течение 10–14 дней, шампунь — 3 раза в неделю в течение 2 недель, далее — при необходимости (С) [4];
 - такролимус 0,03%, 0,1% мазь, 2 раза в день до 6 недель, поддерживающая терапия — 2 раза в неделю при необходимости (В) [5]
 - или
 - пимекролимус 1% крем, 2 раза в день до 6 недель, поддерживающая терапия — 2 раза в неделю при необходимости (С) [6].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению такролимуса и пимекролимуса себорейный дерматит не включен в показания к применению препарата.

3. *Противовоспалительные средства для местного применения* (в виде примочек):

- резорцинол, 1% раствор 1–2 раза в сутки наружно в течение 4–7 дней (D) [7],
- или
- борная кислота, 2% раствор 1–2 раза в сутки наружно в течение 4–7 дней (D) [7],
- или
- калия перманганат, 0,01–0,1% раствор 1–2 раза в сутки наружно в течение 4–7 дней (D) [7].

4. В качестве *антисептических средств* наружно используют 1–2% спиртовые растворы анилиновых красителей (бриллиантовый зеленый, фуорцин) (D) [7].

5. *Топические противогрибковые препараты*

Для лечения больных СД могут применяться кетоконазол, бифоназол и циклопироксоламин в форме крема и шампуня. Применение кетоконазола в профилактических целях способствует поддержанию ремиссии. Бифоназол и циклопироксоламин могут назначаться в форме шампуня 3 раза в неделю. Шампунь следует наносить на кожу головы и на область бороды. Время экспозиции 5–10 минут перед полосканием. После снятия обострения и достижения ремиссии частота использования шампуня может быть уменьшена до двух раз в неделю или по мере необходимости (В) [8–10].

6. При присоединении вторичной инфекции используют мази или, по показаниям, *аэрозоли, содержащие антибактериальные препараты*:

- окситетрациклина гидрохлорид/гидрокортизона ацетат, аэрозоль, 2 раза в сутки наружно в течение 7–14 дней, или
- окситетрациклина гидрохлорид/гидрокортизона ацетат, мазь, 2 раза в сутки наружно в течение 7–14 дней, или
- гидрокортизон + неомицин + натамицин, крем/мазь, 2–4 раза в сутки наружно в течение 7–14 дней, или
- триамцинолона ацетонид/тетрациклина гидрохлорид, аэрозоль, 2 раза в сутки наружно в течение 7–14 дней, или
- гидрокортизон + фузидиевая кислота, крем, 2 раза в сутки наружно в течение 7–14 дней.

В дальнейшем используют глюкокортикостероидные препараты со слабой и средней степенью противовоспалительной активности и пасты, содержащие 2–3% березового дегтя, нефти нафталанской, 0,5–1% серы.

Системное лечение

1. *При выраженном зуде — антигистаминные препараты (D) [24]:*

- акривастин 8 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14–20 дней, или
- лоратадин 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10–20 дней, или
- фексофенадин 120–180 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10–20 дней, или
- терфенадин 60 мг перорально 1–2 раза в сутки в течение 10–20 дней, или
- цетиризин 4 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10–20 дней.

2. *При наличии экссудации рекомендовано применение:*

- кальция глюконата, раствор для инъекций 10% 10 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней или
- кальция пантотената 100 мг перорально 3 раза в сутки в течение 10–20 дней.

Немедикаментозная терапия

Селективная фототерапия 20–25 процедур 4–5 раз в неделю (B) [11].

Особые ситуации

Тактика терапии СД у *детей* включает удаление корок, устранение мокнутия, профилактику грибковой инфекции и надлежащий уход.

При легкой форме себорейного дерматита достаточно проведения наружного лечения дезинфицирующими, кератопластическими средствами: 3% нафталановой, 2% ихтиоловой, 5% дерматоловой мазями, а в местах мацерации — пастами, с предварительным смазыванием пораженных участков в складках 1% водным раствором бриллиантового зеленого или метиленового синего (D). Волосистую часть головы обрабатывают 2% салициловой мазью (D). При купании ребенка используют шампуни с кетоконазолом (A), цинком (D), дегтем (D). Внутрь назначают витамины (аскорбиновую кислоту, тиамин, пиридоксин, кальция пантотенат).

При тяжелой и среднетяжелой формах применяется комплексное лечение с использованием коротких курсов антибактериальных препаратов (ампициллин, оксациллин), вливания солевых растворов и глюкозы с 5% аскорбиновой кислоты, введений иммуноглобулина. Назначаются внутримышечные инъекции витаминов B1, B6. Внутрь применяют витамины C, B1, B2. Для устранения диспептического синдрома назначают ферменты желудочно-кишечного тракта (абомин, панкреатин, мезим-форте и др.). При контроле за питанием ребенка, больного себорейным дерматитом, учитывается вид вскармливания. Необходим подбор адаптированной молочной смеси при искусственном вскармливании и назначение полноценной, сбалансированной по белкам, жирам и микроэлементам диеты матерям детей, находящихся на грудном вскармливании.

Требования к результатам лечения

- улучшение общего состояния больного;
- уменьшение выраженности воспаления;
- прекращение экссудации и зуда.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При тяжелой форме течения СД или резистентности к наружной терапии возможно назначение пероральных антимикотических препаратов:

- итраконазол 200 мг перорально 1 раз в сутки в течение 1-й недели лечения, затем 200 мг перорально 1 раз в сутки в течение первых 2 дней последующих 2–11 месяцев лечения (B) [12, 13],
или
- тербинафин 250 мг перорально 1 раз в сутки непрерывно в течение 4–6 недель или 12 дней в месяц непрерывно в течение 3 месяцев (C) [14–16],
или
- флуконазол 50 мг перорально 1 раз в сутки в течение 2 недель или 200–300 мг 1 раз в неделю в течение 2–4 недель (B) [17–19],
или
- кетоконазол 200 мг перорально 1 раз в сутки в течение 4 недель (D) [20–21].

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Milani M., Di Molfetta A. S., Gramazio R. et al. Efficacy of betamethasone valerate 0.1% thermophobic foam in seborrhoeic dermatitis of the scalp: an open-label, multicentre, prospective trial on 180 patients. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 342–345.
2. Ortonne J. P., Lacour J. P., Vitetta A., Le Fichoux Y. Comparative study of ketoconazole 2% foaming gel and betamethasone dipropionate 0.05% lotion in the treatment of seborrhoeic dermatitis in adults. *Dermatology* 1992; 184 (4): 275–280.
3. Prakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998; 55 (1): 145–163.
4. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Decroix J., Piérard G. E. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 434–441.
5. Meshkinpour A., Sun J., Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 145–147.
6. Rigopoulos D., Ioannides D., Kalogeromitros D. et al. Pimecrolimus cream 1% vs. beta-methasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1071–1075.
7. Клиническая дерматовенерология: руководство. В 2 т. Том 2. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Глава 16. Болезни волос, сальных и потовых желез. С. 469–475.
8. Faergemann J. Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum orbiculare: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1986; 114: 695–700.
9. Piérard–Franchimont C., Piérard G. E. A double-blind placebo-controlled study of ketoconazole + desonide gel combination in the treatment of facial seborrheic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 344–7.
10. Taieb A., Legrain V., Palmier C. et al. Topical ketoconazole for infantile seborrheic dermatitis. *Dermatologica* 1990; 181: 26–32.
11. Pirkhammer D., Seeber A., Honigsmann H., Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 964–968.

12. Khondker L., Choudhury A. M., Wahab M.A., Khan M.S. Efficacy of oral itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Bangl Coll Phys Surg* 2012; 29: 201–206.
13. Dartmouth Kose O., Erbil H., Gur A. R. Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 172–175.
14. Cassano N., Amoruso A., Loconsole F., Vena G. A. Oral terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Int J Dermatol* 2002; 41: 821–822.
15. Scaparro E., Quadri G., Virno G. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil®) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 854–857.
16. Vena G.A., Micali G., Santoianni P. et al. Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoeic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 745–753.
17. Zisova L. G. Fluconazole and its place in the treatment of seborrheic dermatitis – new therapeutic possibilities. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48: 39–45.
18. Cömert A., Bekiroglu N., Gürbüz O., Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 235–238.
19. Zisova L. G. Treatment of *Malassezia* species associated seborrheic blepharitis with fluconazole. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51: 57–59.
20. Conti-Diaz I. A., Civila E., Asconegui F. Treatment of superficial and deep-seated mycoses with oral ketoconazole. *Int J Dermatol* 1984; 23: 207–210.
21. Ford G. P., Farr P. M., Ive F. A., Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol* 1984; 111: 603–607.
22. Wannanukul S., Chiabuncana J. Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 (Suppl. 2): S68–S71.
23. Cicek D., Kandi B., Bakar S., Turgut D. Pimecrolimus 1% cream, methylprednisolone aceponate 0.1%, and metronidazole 0.75% gel in treatment of seborrhoeic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2009; 20 (6): 344–349.
24. Metz M., Wahn U., Gieler U. et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24 (6): 527–539.

СИНДРОМ СТИВЕНСА — ДЖОНСОНА/ ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Синдром Стивенса — Джонсона»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Горланов Игорь Александрович заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор г. Санкт-Петербург.

Самцов Алексей Викторович — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Хайрутдинов Владислав Ринатович — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Стивенса — Джонсона/токсический эпидермальный некролиз — эпидермолитические лекарственные реакции (ЭЛР) — острые тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся обширными поражениями кожи и слизистых оболочек, индуцированные приемом лекарственных препаратов.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

Синдром Стивенса — Джонсона — L51.1

Токсический эпидермальный некролиз — L51.2

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наиболее часто синдром Стивенса — Джонсона развивается при приеме лекарственных препаратов, однако в некоторых случаях причину заболевания выявить не удается. Среди лекарственных препаратов, при приеме которых чаще развивается синдром Стивенса — Джонсона, выделяют: сульфаниламиды, аллопуринол, фенитонин, карбамазепин, фенибутазол, пи-

роксикам, хлормазанон, пенициллины. Реже развитию синдрома способствует прием цефалоспоринов, фторхинолонов, ванкомицина, рифампицина, этамбутола, теноксикама, тиапрофеновой кислоты, диклофенака, сулиндака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, тиабендазола.

Заболеваемость ЭЛР оценивается как 1–6 случаев на миллион человек. ЭЛР могут возникать в любом возрасте, риск развития заболеваний возрастает у лиц в возрасте старше 40 лет, у ВИЧ-позитивных лиц (в 1000 раз), больных системной красной волчанкой и онкологическими заболеваниями. Чем старше пациент, серьезнее сопутствующее заболевание и обширнее поражение кожи, тем хуже прогноз заболевания. Смертность от ЭЛР составляет 5–12%.

Для заболеваний характерен скрытый период между приемом препарата и развитием клинической картины (от 2 до 8 недель), необходимый для формирования иммунного ответа. Патогенез ЭЛР связан с массовой гибелью базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек, вызванных Fas-индуцированным и перфорин/гранзимопосредованным апоптозом клеток. Программируемая гибель клеток происходит в результате иммуноопосредованного воспаления, важную роль в развитии которого играют цитотоксические Т-клетки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от площади пораженной кожи выделяют следующие формы ЭЛР:

- синдром Стивенса — Джонсона (ССД) — менее 10% поверхности тела;
- токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, синдром Лайелла) — более 30% поверхности тела;
- промежуточная форма ССД/ТЭН (поражение 10–30% кожи).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При синдроме Стивенса — Джонсона отмечается поражение слизистых оболочек как минимум двух органов, площадь поражения достигает не более 10% всего кожного покрова.

Синдром Стивенса — Джонсона развивается остро, поражение кожи и слизистых оболочек сопровождается тяжелыми общими расстройствами: высокой температурой тела (38...40 °С), головной болью, коматозным состоянием, диспепсическими явлениями и др. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица и туловища. Клиническая картина характеризуется появлением множественных полиморфных высыпаний в виде багово-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 об-

ширные ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности, окаймленные обрывками покрывшейся 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, носа, половых органов, 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. Пациенты отказываются от приема пищи, предъявляют жалобы на боль, жжение, повышенную чувствительность при глотании, парестезии, светобоязнь, болезненное мочеиспускание.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз синдрома Стивенса — Джонсона основывается на результатах анамнеза заболевания и характерной клинической картине.

При проведении клинического анализа крови выявляются анемия, лимфопения, эозинофилия (редко); нейтропения является неблагоприятным прогностическим признаком.

При необходимости проводят гистологическое исследование биоптата кожи. При гистологическом исследовании наблюдаются некроз всех слоев эпидермиса, образование щели над базальной мембраной, отслойка эпидермиса, в дерме воспалительная инфильтрация выражена незначительно или отсутствует.

Дифференциальная диагностика

Синдром Стивенса — Джонсона следует дифференцировать с вульгарной пузырчаткой, синдромом стафилококковой ошпаренной кожи, токсическим эпидермальным некролизом (синдромом Лайелла), для которого характерна отслойка эпидермиса более чем 30% поверхности тела; реакцией «трансплантат против хозяина», многоформной экссудативной эритемой, скарлатиной, термическим ожогом, фототоксической реакцией, эксфолиативной эритродермией, фиксированной токсидермией.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- улучшение общего состояния пациента;
- регресс высыпаний;
- предупреждение развития системных осложнений и рецидивов заболевания.

Общие замечания по терапии

Лечение синдрома Стивенса — Джонсона проводит врач-дерматовенеролог, терапию более тяжелых форм ЭЛР осуществляют другие специалисты, врач-дерматовенеролог привлекается в качестве консультанта.

При выявлении эпидермолитической лекарственной реакции врач, независимо от его специализации, обязан оказать больному неотложную медицинскую помощь и обеспечить его транспортировку в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение.

Немедленная отмена приема препарата, спровоцировавшего развитие ЭЛР, увеличивает выживаемость при коротком периоде его полувыведения. В сомнительных случаях следует отменить прием всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми, и в особенности тех, прием которых был начат в течение последних 8 недель.

Необходимо учитывать неблагоприятные прогностические факторы течения ЭЛР:

1. Возраст > 40 лет — 1 балл.
 2. ЧСС > 120 в мин — 1 балл.
 3. Поражение > 10% поверхности кожи — 1 балл.
 4. Злокачественные новообразования (в т. ч. в анамнезе) — 1 балл.
 5. В биохимическом анализе крови:
 - уровень глюкозы > 14 ммоль/л — 1 балл;
 - уровень мочевины > 10 ммоль/л — 1 балл;
 - бикарбонаты < 20 ммоль/л — 1 балл.
- Вероятность летального исхода: 0—1 баллов (3%), 2 балла (12%), 3 балла (36%), 4 балла (58%), > 5 баллов (90%).

Показания к госпитализации

Установленный диагноз синдрома Стивенса — Джонсона/токсического эпидермального некролиза.

Схемы лечения

Системная терапия

1. *Глюкокортикостероидные препараты системного действия:*
 - преднизолон (В) 90—150 мг в сутки внутримышечно или внутривенно [1] или
 - дексаметазон (В) 12—20 мг в сутки внутримышечно или внутривенно [2].
2. *Инфузионная терапия (допустимо чередование различных схем):*
 - калия хлорид + натрия хлорид + магния хлорид (С) 400,0 мл внутривенно капельно, на курс 5—10 вливаний,
 - или
 - натрия хлорид 0,9% (С) 400 мл внутривенно капельно на курс 5—10 вливаний,

или

- кальция глюконат 10% (С) 10 мл 1 раз в сутки внутримышечно в течение 8–10 дней;
- тиосульфат натрия 30% (С) 10 мл 1 раз в сутки внутривенно на курс 8–10 вливаний.

Также является оправданным проведение процедур гемосорбции, плазмафереза (С) [3].

3. При возникновении инфекционных осложнений назначают *антибактериальные препараты* с учетом выделенного возбудителя, его чувствительности к антибактериальным препаратам и тяжести клинических проявлений.

Наружная терапия

Заключается в тщательном уходе и обработке кожных покровов путем очищения, удаления некротической ткани. Не следует проводить обширное и агрессивное удаление некротически измененного эпидермиса, поскольку поверхностный некроз не является преградой для реэпителизации и может ускорять пролиферацию стволовых клеток посредством воспалительных цитокинов.

Для наружной терапии используют растворы антисептических препаратов (D): раствор перекиси водорода 1%, раствор хлоргексидина 0,06%, раствор перманганата калия (D).

Для обработки эрозий применяют раневые покрытия, анилиновые красители (D): метиленовый синий, фукоцин, бриллиантовый зеленый.

При поражении глаз требуется консультация офтальмолога. Не рекомендуется использовать глазные капли с антибактериальными препаратами в связи с частым развитием синдрома «сухого глаза». Целесообразно использовать глазные капли с глюкокортикостероидными препаратами (дексаметазоном), препараты искусственной слезы. Требуется механическая деструкция ранних синехий в случае их формирования.

При поражении слизистой оболочки полости рта проводят полоскания несколько раз в день антисептическими (хлоргексидин, мирамистин) или противогрибковыми (клотримазол) растворами.

Особые ситуации

Лечение детей

Требует интенсивного междисциплинарного взаимодействия педиатров, дерматологов, офтальмологов, хирургов:

- контроль за жидкостным балансом, электролитами, температурой и артериальным давлением;
- асептическое вскрытие еще упругих пузырей (покрышку оставляют на месте);
- микробиологический мониторинг очагов на коже и слизистых оболочках;

- уход за глазами и полостью рта;
- антисептические мероприятия, для обработки эрозий у детей применяют анилиновые красители без спирта: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый;
- неадгезивные раневые повязки;
- помещение больного на специальный матрац;
- адекватная обезболивающая терапия;
- осторожная лечебная гимнастика для предупреждения контрактур.

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- предупреждение развития рецидивов.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика рецидивов синдрома Стивенса — Джонсона заключается в исключении препаратов, вызвавших данное заболевание. Рекомендуется носить опознавательный браслет с указанием препаратов, вызвавших синдром Стивенса — Джонсона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fine J. D. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med* 1995; 333: 1475–1484.
2. Kardaun S. H., Jonkman M. F. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 144–148.
3. Kamanbroo D., Schmitz-Landgraf W., Czarnetski B. M. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1548–1549.

ТОКСИДЕРМИИ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Хобейш Марианна Михайловна — доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Монахов Константин Николаевич — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Токсидермия (син.: токсикодермия, токсико-аллергический дерматит) — острое воспалительное заболевание кожных покровов, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся под действием гематогенного распространения аллергена, поступившего в организм пероральным, ингаляторным, внутривенным, подкожным, внутримышечным, интравагинальным путями.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L27

ЭТИОЛОГИЯ

Токсидермии чаще развиваются как побочное действие лекарственных средств. Развитие патологической реакции возможно на любой лекарственный препарат, включая антигистаминные и глюкокортикостероидные средства. Однако в большинстве случаев развитие токсидермий ассоциировано с поступлением в организм антибактериальных препаратов: пенициллинов и цефалоспоринов, а также сульфаниламидов, противоэпилептических средств и аллопуринола. Развитие таких высыпаний ассоциируется с преобладанием CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, гиперчувствительностью замедленного типа.

Алиментарные (пищевые) токсидермии могут быть обусловлены как аллергическими (достаточно часто выявляются у детей и редко — у взрослых), так и неаллергическими механизмами, и, по данным современных исследований, они составляют 12% от всех видов заболевания.

Волдырные высыпания и отек Квинке обычно связаны с IgE-ассоциированными реакциями и могут быть ассоциированными с приемом лекарственных средств, чаще всего — бета-лактамовых антибактериальных препаратов.

Фиксированные высыпания, как правило, обусловлены гиперчувствительностью замедленного типа. Развитие высыпаний происходит через несколько часов после поступления в организм аллергена. В качестве причины таких высыпаний чаще всего выступают тетрациклины, нестероидные противовоспалительные, сульфаниламидные и противоэпилептические средства (карбамазепин).

Пустулезные высыпания в настоящее время наблюдаются редко, т. к. ассоциируются с поступлением в организм редко используемых в настоящее время производных галогенов.

Буллезные высыпания, включая медикаментозную пузырчатку, также встречаются нечасто, но являются тяжелыми вариантами токсидермий. Развитие их связано с активизацией ферментов и цитокинов и образованием аутоантител, способствующих акантолизу или эпидермолизу. Среди причин таких реакций следует прежде всего указать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фуросемид, пенициллин и сульфасалазин.

Полиморфная экссудативная эритема медикаментозного происхождения наиболее часто ассоциирована с приемом сульфаниламидов.

Наиболее частой причиной пятнистых эритематозных и геморрагических высыпаний являются антибактериальные препараты пенициллиновой и цефалоспориновой групп. Геморрагические высыпания также возникают после приема антипирина, салицилатов, белладонны, хинина, эрготамина и некоторых других препаратов. Кроме того, причиной пурпурозных высыпаний способны стать интоксикация, переутомление, инфекционные болезни, кахексия, болезни желудочно-кишечного тракта, ревматизм, введение антитоксических сывороток, укусы ядовитых змей.

Профессиональные токсидермии возникают при действии производственных химических веществ, особенно тех, в структуре которых имеется бензольное кольцо с хлором или аминогруппой (имеют высокую антигенную активность). Путь поступления веществ в организм чаще ингаляторный.

Список лекарств, вызывающих фотохимические токсидермии, превышает 100 наименований и постоянно пополняется. Чаще других ими являются: антибактериальные средства (амоксциллин, гризеофульвин, дапсон, сульфаниламиды, окситетрациклин, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, сульфаниламиды, ципрофлоксацин), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, пирок-

сикам, фенилбутазон), противоопухолевые средства (винбластин, метотрексат, фторурацил), диуретические средства (амилорид, гидрохлортиазид, фуросемид, хлортиазид), гипотензивные и сердечно-сосудистые средства (бета-адреноблокаторы, каптоприл, кордарон, метилдофа, нифедипин), антидиабетические пероральные средства (толбутамид, хлорпропамид), а также амитриптилин, бензоилпероксид, изотретиноин, третиноин, этретинат, прометазин, препараты золота, пероральные контрацептивы, циметидин, хлорпромазин, хинидин, эфиры пара-аминобензойной кислоты и другие.

Время появления реакции на фармакологическое средство составляет от 1 до 21 дня и зависит от предшествующих контактов с этим препаратом (или с препаратами со сходной химической структурой при перекрестной аллергии). Ранняя реакция возникает через 1–3 суток от начала лечения, поздняя — чаще на 9–10-е сутки у несенсибилизированных пациентов. Реакция на пенициллин иногда наблюдается через 2 недели и более после прекращения его введения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

L27.0 Генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами

L27.1 Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами

L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей

L27.8 Дерматит, вызванный другими веществами, принятыми внутрь

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По этиологическому принципу выделяют медикаментозные, алиментарные (пищевые) и профессиональные токсидермии.

Также при описании токсидермий используют морфологические признаки (пятнистая, папулезная, макулопапулезная, везикулезная, буллезная, узловатая, пигментная, пурпурозная, буллезно-геморрагическая токсидермия) или сравнение с клиническими проявлениями других дерматозов (по типу аллергического васкулита, по типу многоформной экссудативной эритемы).

Клинические проявления лекарственной аллергии очень разнообразны и представлены почти всеми первичными морфологическими элементами: пятнистыми, папулезными, уртикарными, везикулезными, буллезными, пустулезными, узловатыми. Высыпания чаще мономорфные, реже — полиморфные: пятнисто-папулезные, пятнисто-везикулезные, везикуло-буллезные и др.

Пятнистая токсидермия в виде эритематозных, пигментных или геморрагических (пурпурозных) элементов встречается чаще других и обычно локализуется на туловище, лице, конечностях. В крупных кожных складках (паховых, подмышечных, под молочными железами) сыпь нередко сливает-

ся. Распространенность высыпаний варьирует от единичных элементов до эритродермии. Поверхность элементов гладкая, позднее может отмечаться шелушение. Иногда центр растущего пятна становится бледнее периферии, тогда элементы приобретают вид колец. Характерен кожный зуд различной интенсивности. Одновременно можно наблюдать инъекцию склер, слезотечение, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и повышение температуры тела до умеренных показателей. Высыпания появляются через различное время после приема лекарства, иногда очень короткое, если к данному фармакологическому средству ранее развилась гиперчувствительность. Элементы появляются сразу или постепенно, толчками, достигая максимального развития в течение 2–3 дней, и через несколько дней исчезают, не оставляя следов. При поражении ладоней и подошв наступает полное отторжение рогового слоя.

Пятнистые эритематозные и геморрагические элементы, сходные с таковыми при скарлатине, встречаются реже. Процесс длится достаточно долго и заканчивается пластинчатым шелушением.

Пигментная токсидермия начинается с появления слабо выраженных эритематозных пятен преимущественно на коже лица, шеи, разгибательных поверхностей верхних конечностей. Затем на фоне эритемы появляются отрубевидное шелушение, сетчатая пигментация и фолликулярный кератоз. Пятна приобретают более насыщенный цвет, клинически напоминая картину меланоза Рилиа.

Фиксированная эритема проявляется одним или несколькими крупными ярко-красными пятнами, достигающими в диаметре 10 см. В процессе инволюции цвет становится синюшно-багровым, возможно формирование бляшки и пузыря, после стихания воспалительных явлений остается гиперпигментация, коричневое пятно с аспидным или фиолетовым оттенком. В таком виде пятно или пятна сохраняются долго, постепенно бледнея, но после приема лекарственного препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, элементы рецидивируют на прежнем месте. Типичная локализация — половые органы, слизистая оболочка рта.

Папулезные высыпания как проявление токсидермии регистрируются нечасто. Обычно сопровождаются кожным зудом.

Более редкими являются буллезная, везикулезная, пустулезная и узловая токсидермии.

Буллезная токсидермия характеризуется появлением крупных пузырей, локализующихся преимущественно в складках кожи и на шее. Образующиеся после вскрытия пузырей вегетирующие эрозии клинически сходны с элементами при вегетирующей пузырчатке.

Везикулезная токсидермия может характеризоваться поражением только ладоней и подошв, имитируя дисгидроз, но высыпания также способны занимать значительные пространства кожного покрова, вплоть до эритродермии с обильным мокнутием и последующим крупнопластинчатым шелушением.

Пустулезная токсидермия обычно наблюдается при использовании галогенных препаратов (йод, бром, фтор, хлор). Так как важным путем выделения галогенов из организма являются сальные железы, то и локализация высыпаний имеет тропизм к участкам кожного покрова, богатым этими железами: лицо, грудь, межлопаточная область. Йодистые угри — мелкие и обильные, бромистые — крупнее.

Крапивница и отек Квинке относятся к аллергическим реакциям немедленного типа. Крапивница проявляется быстро возникающими и быстро исчезающими волдырями, отек Квинке — отеком кожи, подкожной клетчатки, значительным увеличением губ, языка. Больные ощущают зуд или жжение ладоней и подошв, онемение языка, давящую боль за грудиной, сердцебиение, слабость. При угрозе развития анафилактического шока наблюдаются бронхоспазм, тошнота, рвота, понос, артралгии.

Токсидермия по типу многоформной экссудативной эритемы, в том числе буллезной, может быть клиническим проявлением непереносимости различных лекарственных средств, в том числе антигистаминных. Такие проявления наблюдаются при отравлении угарным газом и бензином, при алиментарных расстройств. Самыми тяжелыми осложнениями токсидермии по типу многоформной экссудативной эритемы являются синдром Стивенса — Джонсона и синдромом Лайелла.

Алиментарные (пищевые) токсидермии могут быть обусловлены аллергическими и неаллергическими механизмами. К последним относятся: прием продуктов с высоким содержанием гистамина и гистаминоподобных веществ (томаты, баклажаны, авокадо, сыры, рыба свежая и замороженная, саями, сосиски, красное вино, консервированная пища, пиво, квашеная капуста, бананы) или продуктов, способствующих высвобождению гистамина (алкоголь, какао, шоколад, белок яйца, хлебные злаки (особенно пшеница), ананас, свиная печень, креветки, клубника).

ДИАГНОСТИКА

Тщательно собранный анамнез имеет особое значение в диагностике лекарственной токсидермии, при этом выясняется: наличие сходных симптомов в анамнезе; наличие профессиональных факторов риска развития заболевания; прием лекарственных препаратов и др. Многие больные не считают медикаментами средства, которые они давно принимают (капли в нос или в глаза, контрацептивные препараты). В перечень лекарств больные также обычно не включают препараты, прием которых закончился 1–2 недели тому назад. Необходимо иметь в виду и возможность перекрестной аллергической реакции: некоторые диуретические средства (фуросемид, тиазид) — с сульфаниламидами; пенициллин — с полусинтетическими антибиотиками, отличающимися от исходного препарата боковыми цепями.

Аллергологические тесты имеют ограниченную достоверность, т. к. истинным аллергеном часто является неизвестный метаболит. Тесты могут быть

как ложноотрицательными, так и ложноположительными: например, после курса лечения пенициллином часто выявляют гемагглютинирующие антитела без признаков гемолитического процесса. Провокационные пробы с лекарственными средствами связаны с опасностью тяжелых аллергических реакций, так как летальные реакции возможны от самых незначительных доз подозреваемого препарата. Подъязычные, внутрикожные, внутримышечные тесты с постепенным повышением дозы лекарства может проводить врач-аллерголог только в условиях стационара.

Скарификационные тесты служат исключительно для обнаружения аллергии замедленного типа. Их достоверность низка из-за того, что причиной развившейся гиперчувствительности нередко бывает не сам препарат, а его метаболиты.

Лабораторные тесты: реакция дегрануляции базофилов, гемагглютинация (агглютинация сывороткой больного эритроцитов, нагруженных аллергеном), обнаружение преципитинов, иммуноглобулины IgE, IgG, IgM, торможение миграции лейкоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов и др. могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными. Лабораторная диагностика осложняется еще и тем, что антигенспецифические IgE можно определять только к небольшому числу лекарственных препаратов. Отсутствие специфических IgE к препарату не исключает аллергической реакции на его введение.

Подтверждением диагноза лекарственной токсидермии служит и ее ослабление или исчезновение после прекращения приема подозреваемого лекарства. Этот признак также имеет относительную ценность, так как кожные высыпания могут долго сохраняться и после отмены препарата.

Гистологические признаки не имеют характерных для токсидермии особенностей. В эпидермисе встречаются рассеянные микронекрозы отдельных эпидермоцитов, вакуольная дистрофия клеток базального слоя, иногда — образование пузыря. Чаще отмечаются межклеточный и внутриклеточный отек, выраженный экзоцитоз и недержание пигмента. Вокруг сосудов наблюдаются инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика из-за полиморфизма лекарственных сыпей проводится со многими дерматозами и рядом инфекционных заболеваний — с корью, скарлатиной, краснухой, ветряной оспой.

Розеолоподобная токсидермия отличается от розеолезных сифилидов зудом и шелушением, от розового лишая Жибера — отсутствием «материнского пятна», овальных пятнистых высыпаний в виде медальонов, обильными высыпаниями на лице и конечностях, связью с приемом лекарственного средства, от болезни кошачьих царапин (фелиноза) — отсутствием характерного для него регионарного лимфаденита, от пятнистого псориаза — отсутствием симптомов стеаринового пятна, терминальной пленки и кровавой росы.

Папулезную токсидермию дифференцируют с красным плоским лишаем, псориазом, псориазиформным сифилидом.

Дисгидротическая (везикулезная) токсидермия, особенно на кистях, клинически не отличается от эпидермофитидов при эпидермофитии стоп, от аллергического дерматита или экземы. Лишь исключение этих заболеваний и установление связи с предшествующим приемом лекарственных препаратов поможет установить правильный диагноз.

Буллезная токсидермия может быть похожа на многоформную экссудативную эритему. Однако преимущественная локализация на кистях и стопах, отсутствие указаний на предшествующий прием лекарств, возникновение высыпаний на фоне простудного заболевания, сезонность рецидивов свидетельствуют в пользу многоформной экссудативной эритемы.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие замечания по терапии

Следует прекратить прием всех медикаментов, кроме жизненно необходимых, которые невозможно заменить препаратами иной группы.

Объем медикаментозной терапии зависит от тяжести заболевания, критериями чего являются:

- характер высыпаний (локализованный или генерализованный);
- тенденция к развитию эритродермии;
- поражение слизистых оболочек;
- наличие геморрагических высыпаний;
- наличие полостных высыпаний;
- наличие симптомов общей интоксикации (общая слабость, недомогание, головная боль, головокружение, повышение температуры тела);
- вовлечение в процесс внутренних органов;
- изменение общего анализа крови (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения).

Больному назначают щадящую диету, обильное питье, энтеросорбенты (полифепан, лактофильтрум, энтеросгель) (С) [1] в средней терапевтической дозировке 3 раза в сутки в промежутках между приемами пищи или лечебных средств.

Показания к госпитализации

- распространенные геморрагические и/или буллезные высыпания;
- угроза развития тяжелых форм лекарственной аллергии (отек Квинке, синдром Лайелла или Стивенса — Джонсона);
- упорный и распространенный процесс, резистентный к проводимому в амбулаторных условиях лечению;
- наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, лихорадка, артралгия, низкое артериальное давление, лимфоцитоз с атипическими лимфоцитами.

Схемы лечения

Системная терапия

1. При нормальных показателях артериального давления назначают *диуретические средства* в том случае, если гидрохлортиазид или фуросемид не были причиной аллергической реакции или не вызовут перекрестную аллергию (С) [1–2].

В процессе лечения режим дозирования этих средств корректируют индивидуально в зависимости от величины диуретического ответа и динамики состояния пациента.

2. При преобладании пятнистых, уртикарных или папулезных высыпаний назначают *антигистаминные препараты*:

■ цетиризина гидрохлорид (С): детям в возрасте старше 6 лет — 5 мг 2 раза в сутки перорально; взрослым — 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7–10 дней [1–3],

или

■ лоратадин (С): детям в возрасте от 3 до 12 лет и/или с массой тела менее 30 кг — 5 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7–10 дней; взрослым и детям в возрасте старше 12 лет и/или с массой тела более 30 кг — 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7–10 дней [1–3],

или

■ хлоропирамин (С): детям в возрасте от 1 года до 6 лет — 8,3 мг 2–3 раза в сутки перорально в течение 7–10 дней, детям в возрасте от 6 до 14 лет — 12,5 мг 2–3 раза в сутки перорально в течение 7–10 дней, взрослым — 25 мг 3–4 раза в сутки перорально в течение 7–10 дней [1–3],

или

■ клемастин (В): детям в возрасте старше 7 лет — 0,5–1 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7–10 дней, взрослым — 1 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7–10 дней [1–3].

3. В качестве *детоксикационной терапии* показано внутривенное введение 30% раствора тиосульфата натрия по 10 мл (С) [1].

4. При тяжелых формах заболевания назначают глюкокортикостероидные препараты перорально и/или парентерально (В) [1–2, 4–6]. Дозы зависят от тяжести клинических проявлений, но составляют не менее 30–35 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Наружная терапия

Применяется в случае буллезной токсидермии — туширование эрозий анилиновыми красителями.

Требования к результатам лечения

- отсутствие субъективных ощущений;
- нормализация общего состояния;
- прекращение появления новых элементов;
- разрешение существующих высыпаний.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При преобладании пятнистых, уртикарных или папулезных высыпаний возможна замена антигистаминного препарата. При отсутствии эффекта и в этом случае — назначение системных глюкокортикостероидов перорально и/или парентерально (В) [1, 2, 4, 5, 6]. Дозы зависят от тяжести клинических проявлений, но составляют не менее 30–35 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика рецидивов заболевания заключается в информировании пациента о причине заболевания для исключения этого фактора из рациона питания или из разрешенных к применению фармакологических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самцов В. И. Токсидермии // Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина и В. Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. С. 790—803.
2. Емельянов А. В. Анафилактический шок. Пособие для врачей. СПб., 2010. 31 с.
3. Акимов В. Г. Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергических реакций // Consillium Medicum. 2005. Т. 7. № 3. С. 168—172.
4. Greenberger P. A. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol, 2006; 117. Suppl. 2; 464—470.
5. Callen J. P. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. Dermatol Clin 2007; 25 (2): 255—261.
6. Knowles S. R., Shear N. H. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. Dermatol Clin 2007; 25 (2): 245—253.

ТРИХОФИТИЯ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Мишуллин Искандер Кагапович — главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Приволжского федерального округа, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Казань.

Абдрахманов Расим Миндрахманович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Казань.

Юсупова Луиза Афгатовна — заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ДПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Казань.

Бильдюк Евгения Владимировна — заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» по медицинской части, г. Казань.

Вафина Гузель Гакильевна — заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» по поликлинической работе, г. Казань.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Трихофития — высококонтагиозная дерматофития кожи, волос и ногтей, вызываемая грибами рода *Trichophyton*.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
V35.0

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Различают поверхностную трихофитию, вызываемую антропофильными грибами (*Trichophyton violaceum* и *Trichophyton tonsurans*), паразитирующими на человеке, и инфильтративно-нагноительную (зооантропонозную), обусловленную зоофильными грибами (*Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* и *Trichophyton verrucosum*), паразитирующими на животных.

При антропофильной трихофитии заражение происходит при контакте с больным человеком, а также его вещами (головные уборы, расчески, ножницы, постельные принадлежности, полотенце, белье, машинки для стрижки и т. д.). Возможна передача возбудителя заболевания при несоблюдении санитарно-гигиенических требований в парикмахерских, детских садах, интернатах, школах, спортивных залах.

Зооантропонозной трихофитией чаще болеют сельские жители. Основным источником заражения этим микозом являются животные: крупный рогатый скот — при фавиформной трихофитии; мелкие дикие, домашние и лабораторные животные — при гипсовидной трихофитии. Более подвержены заражению молодые особи животных, являющиеся частым источником заражения. Заражение происходит при непосредственном контакте как с больными животными, так и с миконосителями. В последние годы возросла частота инфицирования зооантропонозной трихофитией от человека при внутрисемейном распространении заболевания.

Для возникновения трихофитии имеет значение общее состояние макроорганизма. Как поверхностная, так и инфильтративно-нагноительная формы микоза чаще развиваются у детей и взрослых, страдающих различными соматическими заболеваниями, со сниженным иммунитетом и эндокринной патологией.

При поверхностной трихофитии грибы могут распространяться гематогенным путем и поражать любой орган. При отсутствии терапии заболевание переходит в хроническую форму.

Пик заболеваемости наблюдается в зимнее время года, что связано с эпизоотиями у домашних животных, прежде всего у крупного рогатого скота.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- поверхностная трихофития гладкой кожи;
- поверхностная трихофития волосистой части головы;
- хроническая трихофития гладкой кожи;
- хроническая трихофития волосистой части головы;
- инфильтративно-нагноительная трихофития гладкой кожи;
- инфильтративно-нагноительная трихофития волосистой части головы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при антропонозной трихофитии составляет от 5 до 7 дней, при зооантропонозной — от 1–2 недель до 1,5–2 месяцев.

Клинические особенности трихофитии зависят от вида возбудителя, состояния соматического здоровья человека, возраста больного, локализации очагов поражения, глубины проникновения гриба.

Антропофильные грибы обычно вызывают поверхностную и хроническую трихофитию, зоофильные — поверхностную, инфильтративную и нагноительные формы, которые последовательно переходят одна в другую и рассматриваются как различные стадии одного и того же процесса.

Антропонозную трихофитию можно условно разделить на:

- поверхностную трихофитию волосистой кожи головы, гладкой кожи головы, гладкой кожи туловища и конечностей, с возможным вовлечением в патологический процесс как пушковых, так и жестких волос ресниц, бровей, верхней губы и подбородка у мужчин, а также подмышечных, паховых областей и области лобка;

- хроническую трихофитию волосистой кожи головы, гладкой кожи туловища, конечностей и ногтей.

При зооантропонозной трихофитии выделяют поверхностные, инфильтративные и нагноительные формы, а по локализации — зооантропонозную трихофитию волосистой кожи головы, гладкой кожи лица, туловища, конечностей, редко встречающиеся онихомикозы.

Различают, кроме того, типичные и атипичные варианты той и другой трихофитии.

При *поверхностной антропонозной трихофитии* волосистой кожи головы выделяют мелкоочаговую и крупноочаговую формы. При мелкоочаговой поверхностной трихофитии наблюдаются мелкие шелушащиеся очаги округлых или неправильных очертаний с расплывчатыми нечеткими границами. Воспалительные явления выражены незначительно. Поверхность очагов покрыта белесоватыми чешуйками. Здоровые волосы в очагах разрезаны за счет того, что больные волосы обломаны на высоте 1—2 мм над кожей. Пораженные волосы тусклые, серого цвета. Могут обламываться на уровне кожи, и тогда имеют вид «черных точек». Иногда очаги поверхностной трихофитии имеют более крупные размеры.

Поверхностная антропонозная трихофития гладкой кожи. Очаги могут локализоваться на любых участках кожи, но чаще — на открытых: лице, шее, предплечьях и плечах. Они обычно представлены эритематозными пятнами округлых или овальных очертаний, четко очерченными за счет периферического гиперемированного валика с наличием узелков, пузырьков и корочек, центральные части очагов обычно бледнее и шелушатся. Очаги нередко сливаются в фигуры причудливых очертаний. Зуд отсутствует или незначительный. При локализации очагов поверхностной трихофитии в области бровей, ресниц, верхней губы, подбородка очаги обычно мелкие, шелушащиеся, с небольшими воспалительными явлениями и наличием коротко обломанных серых волос.

Хроническая антропонозная трихофития волосистой кожи головы. Для всех больных характерно наличие участков атрофии различной величины и формы и основного симптома заболевания — обломанных волос в области поражения. Чаще всего волосы обламываются на уровне кожи, напоминая комедоны (симптом «черных точек»). Однако иногда пораженные волосы обламываются в глубине волосяного фолликула.

Различают три типа поражения волосистой кожи головы: а) мелкие шелушащиеся очаги четких очертаний, почти без воспалительных явлений с обилием мелких атрофических плешинок и обломанных волос либо на высоте 1—2 мм над уровнем кожи, либо на уровне кожи в виде «черных точек»; б) диффузное шелушение волосистой кожи головы, симулирующее себорею и маскирующее атрофические очаги и обломанные волосы, включенные в чешуйки; в) отсутствие каких-либо видимых изменений кожи волосистой части головы с наличием небольшого количества атрофических очагов и единичных «черных точек».

Хроническая антропонозная трихофития гладкой кожи. Очаги микоза располагаются чаще всего симметрично, представлены эритематозными пятнами с синюшным оттенком, шелушащимися по всей поверхности, зудящими, без четких границ, периферического валика, пузырьков, гнойничков, корочек. Пушковые волосы поражаются часто.

Поверхностная форма зооантропонозной трихофитии начинается с появления одного или нескольких эритемато-сквамозных пятен округлой или овальной формы, резко отграниченных от окружающей кожи. В несколько инфильтрированном и приподнятом крае очагов располагаются фолликулярные узелки, мелкие везикулы, быстро ссыхающиеся в поверхностные корочки. В свежих очагах обломанные волосы не всегда обнаруживаются. Постепенно очаги увеличиваются в размерах за счет периферического роста, в них наблюдаются воспалительные явления и инфильтрация, и процесс переходит в инфильтративную форму. Изредка микотический процесс длительно протекает по типу пятнистой формы, приобретая черты хронической трихофитии.

Инфильтративная форма. Для этой формы трихофитии характерны резко очерченные, возвышающиеся над уровнем кожи очаги поражения округлой или овальной формы, единичные или множественные, склонные к слиянию в обширные участки поражения с причудливыми, фестончатыми, гирляндобразными очертаниями. В пределах очагов кожа гиперемирована, отечна, инфильтрирована, покрыта фолликулярными папулами, везикулами, быстро превращающимися в пустулы, содержимое которых ссыхается в корочки. При выраженной пустулизации пораженные участки кожи полностью покрываются гнойно-кровянистыми корочками. Часто вовлекаются пушковые волосы, при этом окружающая их перифолликулярная ткань воспаляется и образуются остеофолликулярные пустулы. В очагах поражения, локализованных на волосистой части головы, области верхней губы и подбородка, пораженные волосы обламываются в виде «пеньков», при расположении очагов микоза в области бровей и на веках могут поражаться волосы бровей и ресниц, также обламываясь в виде «пеньков». Диссеминация микоза чаще наблюдается у детей, особенно обширные очаги локализуются обычно на коже спины. Диссеминации способствует мытье с растиранием очагов мочалкой. На границе крупных сливных очагов поражения располагаются мелкие и крупные «отсевы» поверхностной или инфильтративной формы трихофитии.

Нагноительная форма трихофитии волосистой кожи головы характеризуется усилением гиперемии в очагах поражения, появлением множественных фолликулитов и перифолликулитов, которые сливаются в один общий массивный инфильтрат. Очаги микоза нагноительной трихофитии локализуются на волосистой части головы, верхней губе и подбородке в виде опухолевидных образований (фолликулярный абсцесс) правильных округлых очертаний, рельефно поднимающихся над уровнем кожи с бугристой мокнущей поверхностью, покрытой гноем и корками. Консистенция вначале плотноватая, затем тестовато-мягкая. Кожа в очаге резко воспалена, насыщенно-красного или багрово-синюшного цвета, болезненна при пальпации. Устья волосяных фолликулов расширены, из них выделяется гной,

склеивающий волосы. Поверхность очага покрыта грубыми гнойно-кровянистыми корками. Волосы в очагах поражения расшатаны и легко удаляются. Нередко вокруг основного очага появляются единичные фолликулиты, дающие начало новым очагам. Из-за слияния и периферического роста очаги нагноительной трихофитии могут достигать значительной величины.

Нагноительная трихофития гладкой кожи. На гладкой коже, преимущественно тыла кистей, предплечий и шеи, появляются круглые или овальные очаги резко выраженного воспалительного характера, покрытые фолликулярными пустулами, возвышающимися над уровнем кожи. Массивные инфильтраты развиваются быстро и сопровождаются значительной болезненностью. При надавливании на очаги поражения из них выделяется обильный гной. При нагноительной трихофитии нередко наблюдается увеличение регионарных лимфоузлов, недомогание, головные боли, снижение аппетита, лихорадка, лейкоцитоз, ускорение СОЭ и другие симптомы интоксикации, связанные с всасыванием гноя, продуктов жизнедеятельности грибов и бактерий. Примерно у 5—7% больных появляются аллергические высыпания — трихофитиды в виде пятнистых, мелкопапулезных или скарлатиноподобных сыпей. Чаще они группируются вблизи очагов и лишь в особенно тяжелых случаях распространяются по всему кожному покрову.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз трихофитии устанавливается на основании комплекса клинических данных, подтвержденных лабораторными исследованиями:

- микроскопическим исследованием на грибы (не менее 5 раз);
- культуральным исследованием для идентификации вида возбудителя.

Дополнительная диагностика при назначении системных антимикотических препаратов:

- общего клинического анализа крови (1 раз в 10 дней);
- общего клинического анализа мочи (1 раз в 10 дней);
- биохимического исследования сыворотки крови (до начала лечения и через 3—4 недели) — АЛТ, АСТ, билирубин общий.

Дифференциальная диагностика

Трихофитию дифференцируют с микроспорией, руброфитией, розовым лишаем Жибера, псориазом, себореей, вульгарным сикозом.

При дифференциальной диагностике с микроспорией обращают внимание на высоко обломанные волосы, имеющие муфтообразные чехлики, покрывающие обломки волос, асбестовидное шелушение. Решающее значение в диагностике имеет флюоресценция изумрудным цветом в лучах лампы Вуда пораженных волос при микроспории, обнаружение элементов патогенного гриба и выделение возбудителя при культуральном исследовании.

Для розового лишая Жибера характерно более выраженное воспаление, розовый оттенок очагов, отсутствие резких границ, шелушение в виде «смятой папиросной бумаги», наличие «материнской бляшки», отсутствие выяв-

ления элементов патогенного гриба при микроскопическом исследовании и выделения возбудителя при культуральном исследовании.

Для псориаза более характерна четкость границ, сухость в области поражения, серебристый характер чешуек, отсутствие обломанных волос в очагах, отсутствие выявления элементов патогенного гриба при микроскопическом исследовании и выделения возбудителя при культуральном исследовании.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- клиническое излечение;
- отрицательные результаты микроскопического исследования на грибы.

Общие замечания по терапии

При лечении трихофитии гладкой кожи без поражения пушковых волос применяются наружные антимикотические препараты.

При множественных очагах на коже, особенно с вовлечением в патологический процесс пушковых волос, а также при поражении волосистой части головы необходимо комплексное лечение, включающее системный противогрибковый препарат, наружные антимикотические средства, сбривание волос 1 раз в 7—10 дней.

При выраженных воспалительных явлениях применяют комбинированные препараты, содержащие антимикотические и глюкокортикостероидные средства.

Схемы лечения

Рекомендованные схемы лечения взрослых

Гризеофульвин (В) перорально с чайной ложкой растительного масла 12,5 мг на кг массы тела в сутки в 3 приема (не более 1,0 г в сутки) ежедневно до второго отрицательного микроскопического исследования на наличие грибов (обычно 3—4 недели), затем через день в течение 2 недель, далее 2 недели 1 раз в 3 дня [13, 18, 20, 22, 26, 27, 31, 32].

Лечение считается законченным при трех отрицательных результатах микроскопического исследования на грибы, проводимого с интервалами 5—7 дней.

Дополнительно проводится терапия местнодействующими препаратами:

- циклопирокс, крем (В) 2 раза в сутки наружно в течение 4—6 недель [15], или
- кетоконазол крем, мазь (В) 1—2 раза в сутки наружно в течение 4—6 недель [15], или
- изоконазол, крем (D) наружно 1 раз в сутки в течение 4—6 недель [34], или

- бифоназол крем (D) наружно 1 раз в сутки в течение 4—6 недель [34],
или
- 10% серная мазь (A) местно вечером + йод 3% спиртовая настойка местно
утром [27, 35];
- серно (5%)-дегтярная (10%) мазь (D) местно вечером [35].

При *хронической форме* поверхностной трихофитии волосистой части головы до назначения антимикотических препаратов проводят отслойку рогового слоя эпидермиса (кислота салициловая 12,0 г, кислота молочная или бензойная 6,0 г, вазелин до 100,0 г) наружно на очаг поражения под компресс на 2 суток, затем салициловая мазь 2% наружно под компресс на 24 часа, после снятия повязки проводится чистка и эпиляция волос. После отслойки рогового слоя назначают антимикотические лекарственные средства по схемам, описанным выше.

При *инфильтративно-нагноительной форме* трихофитии до назначения антимикотических препаратов применяют антисептические и противовоспалительные препараты (в виде примочек или мази) (D):

- ихтиол, мазь 10% 2—3 раза в сутки местно в течение 2—3 дней,
или
- калия перманганат, раствор 1:6000 2—3 раза местно в сутки в течение
1—2 дней,
или
- этакридин, раствор 1:1000 2—3 раза в сутки местно в течение 1—2 дней,
или
- фурацилин, раствор 1:5000 2—3 раза в сутки местно в течение 1—2 дней,
затем — серно-дегтярная мазь 10% местно 2 раза в сутки до разрешения
инфильтраций [27].

Далее назначают антимикотические лекарственные средства по схемам, описанным выше.

При *поражении пушковых волос* на гладкой коже до назначения антимикотических препаратов проводят отслойку рогового слоя эпидермиса 10% молочно-салициловым коллодием (кислота салициловая 10,0 г, кислота молочная или бензойная 10,0 г, коллодий эластический до 100,0 г) 2 раза в сутки наружно в течение 3—4 дней.

Затем производят ручную эпиляцию пушковых волос и продолжают лечение антимикотическими лекарственными средствами по схемам, описанным выше.

Альтернативные схемы лечения

- тербинафин (B) 250 мг перорально 1 раз в сутки после еды ежедневно в течение 5—6 недель [13, 14, 17, 18, 22, 25—27]
или
- итраконазол (C) 100 мг перорально 1 раз в сутки после еды ежедневно в течение 4—6 недель [27].

Особые ситуации

Беременность и лактация

Применение системных антимикотических препаратов во время беременности и лактации противопоказано.

Лечение всех форм трихофитии во время беременности проводится только местнодействующими препаратами.

Волосы в очаге сбривают 1 раз в 5—7 дней или эпилируют.

Лечение детей

Рекомендованные схемы лечения

Гризеофульвин (В) перорально с чайной ложной растительного масла 18 мг на кг массы тела в сутки в 3 приема ежедневно до второго отрицательного микроскопического исследования на наличие грибов (3—4 недели), затем через день в течение 2 недель, далее 2 недели 1 раз в 3 дня [13, 18, 20, 22, 26, 27, 31, 32].

Лечение считается законченным при трех отрицательных результатах исследования, проводимого с интервалами 5—7 дней.

При *хронической форме* поверхностной трихофитии волосистой части головы до назначения антимикотических препаратов проводят отслойку рогового слоя эпидермиса: кислота салициловая 6,0 г, кислота молочная или бензойная 3,0 г, вазелин до 100,0 г) наружно на очаги поражения под компресс на 2 суток, затем салициловая мазь 2% наружно под компресс на 24 часа, после снятия повязки проводится чистка и эпиляция волос. После отслойки рогового слоя назначают гризеофульвин по схеме, описанной выше.

Альтернативные схемы лечения

- тербинафин (В): детям с массой тела > 40 кг — 250 мг 1 раз в сутки перорально после еды, детям с массой тела от 20 до 40 кг — 125 мг 1 раз в сутки перорально после еды, детям с массой тела < 20 кг — 62,5 мг 1 раз в сутки перорально после еды ежедневно в течение 5—6 недель [13, 14, 17, 18, 22, 25—27] или
- итраконазол (С): детям в возрасте старше 12 лет — 5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки перорально после еды ежедневно в течение 4—6 недель [27].

Требования к результатам лечения

- разрешение клинических проявлений;
- три отрицательных контрольных результата микроскопического исследования (трихофития волосистой части головы — 1 раз в 5—7 дней, трихофития гладкой кожи 1 раз в 3 дня).

Ввиду возможности рецидивов после окончания лечения пациент должен находиться на диспансерном наблюдении: при трихофитии волосистой части головы — 3 месяца, при трихофитии гладкой кожи — 1 месяц.

Контрольные микроскопические исследования при диспансерном наблюдении необходимо проводить: при трихофитии волосистой части головы — 1 раз в месяц, при трихофитии гладкой кожи — 1 раз в 10 дней.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия при трихофитии включают санитарно-гигиенические, в т. ч. соблюдение мер личной гигиены, и дезинфекционные (профилактическая и очаговая дезинфекция).

Очаговая (текущая и заключительная) дезинфекция проводится в местах выявления и лечения больного: на дому, в детских учреждениях и учреждениях здравоохранения и др.

Профилактические санитарно-гигиенические и дезинфекционные мероприятия проводятся в парикмахерских, банях, саунах, санитарных пропускниках, спортивных комплексах, гостиницах, общежитиях и т. д.

Противоэпидемические мероприятия

1. На больного трихофитией, выявленного впервые, в 3-дневный срок подается извещение в отделение учета и регистрации инфекционных заболеваний ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» и его филиалов, в территориальные кожно-венерологические диспансеры.

Каждое новое заболевание следует рассматривать как впервые диагностированное.

2. При регистрации заболевания в медицинских организациях, организованных коллективах и других учреждениях сведения о заболевшем вносятся в журнал учета инфекционных заболеваний.

Журнал ведется во всех медицинских организациях, медицинских кабинетах школ, детских дошкольных учреждений и других организованных коллективах. Служит для персонального учета больных инфекционными заболеваниями и регистрации обмена информацией между учреждениями здравоохранения и органами государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

3. Проводится изоляция больного.

При обнаружении в детских учреждениях больного трихофитией немедленно изолируют и до перевода в больницу или домой проводят текущую дезинфекцию.

До выздоровления больного трихофитией ребенка не допускают в дошкольное образовательное учреждение, школу; взрослого больного не допускают к работе в детские и коммунальные учреждения. Больному запрещается посещение бани, бассейна.

В целях максимальной изоляции больному выделяют отдельную комнату или ее часть, предметы индивидуального пользования (белье, полотенце, мочалку, расческу и др.).

В первые 3 дня после выявления больного в дошкольных образовательных учреждениях, школах, высших и средних специальных образовательных учреждениях и других организованных коллективах медицинским персоналом данных учреждений проводится осмотр контактных лиц. Осмотр контактных лиц в семье проводится врачом-дерматовенерологом. Осмотр проводится до проведения заключительной дезинфекции.

Дальнейшее медицинское наблюдение с обязательным осмотром кожных покровов и волосистой части головы производится 1—2 раза в неделю в течение 21 дня с отметкой в документации (ведется лист наблюдения).

4. Ответственность за выполнение текущей дезинфекции в организованных коллективах и медицинских организациях возлагается на его медицинский персонал. Текущую дезинфекцию до госпитализации, выздоровления проводит либо сам больной, либо ухаживающее за ним лицо.

Ответственность за выполнение текущей дезинфекции в организованных коллективах и учреждениях здравоохранения возлагается на его медперсонал. Текущая дезинфекция считается своевременно организованной, если население начинает выполнять ее не позднее, чем через 3 часа с момента выявления больного.

5. Заключительная дезинфекция проводится в очагах трихофитии после выбытия больного из очага для госпитализации или после выздоровления больного, лечившегося дома, независимо от сроков госпитализации или выздоровления.

В некоторых случаях заключительную дезинфекцию проводят дважды (например, в случае изоляции и лечения больного ребенка в изоляторе школы-интерната: после изоляции — в помещениях, где находился больной и после выздоровления — в изоляторе). Если заболевает ребенок, посещающий детское дошкольное учреждение или школу, заключительную дезинфекцию проводят в детском дошкольном учреждении (или школе) и дома. В общеобразовательной школе заключительную дезинфекцию проводят по эпидемиологическим показаниям. Заключительную дезинфекцию в очагах проводит дезинфекционная станция. Камерной дезинфекции подлежат постельные принадлежности, верхняя одежда, обувь, головные уборы, ковры, мягкие игрушки, книги и др.

В очагах зоонозной трихофитии, обусловленной *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*, в обязательном порядке проводятся мероприятия по уничтожению грызунов.

6. Заявка на заключительную дезинфекцию в домашних очагах и единичных случаях в организованных коллективах подается медицинским работником медицинской организации дерматовенерологического профиля.

7. При регистрации 3 и более случаев в организованных коллективах, а также по эпидемиологическим показаниям организуется выход медицинского работника медицинской организации дерматовенерологического профиля и эпидемиолога органов государственного санитарно-эпидемиологического надзора. По указанию эпидемиолога назначается заключительная дезинфекция, определяется объем дезинфекции.

8. При зооантропонозной трихофитии медицинским работником, установившим заболевание, проводится работа по выявлению источника заражения (наличие контакта с больными животными). Принимаются меры по выявлению инфекции на фермах и личных хозяйствах среди крупного рогатого скота совместно с ветеринарной службой. Животных обследуют в учреждениях ветеринарии с последующим представлением справки по месту лечения и наблюдения за больным трихофитией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нурматов У. В., Туляганов А. Р. VIII Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тезисы научных работ. Ч 1 // Дерматология. 2001. С. 154—155.
2. Дерматовенерология: национальное руководство / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бугова. М., 2011.
3. Кубанова А. А., Потекаев Н. С., Потекаев Н. Н. Руководство по практической микологии. М.: ФИД «Деловой экспресс», 2001. С. 92—104.
4. Овсянникова Е. В., Потекаев Н. Н. Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. М., 2001. 50 с.
5. Справочник миколога / Под ред. Э. А. Баткаева М.: РМАПО, 2008.
6. Урманов Д. Х. Клиническое течение и эффективность специфической терапии дерматофитий волос головы у детей с сопутствующими гельминтозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1985. RU 2058141 С1, 20.04.1996.
7. Скрипкин Ю. К. и др. Микроспория // Российский медицинский журнал. 1997. № 2. С. 37—40.
8. Рукавишникова В. М., Самсонов В. А. Лечение дерматофитий с преимущественным поражением волос // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 3. С. 17—20.
9. Рукавишникова В. М., Федоров С. М. О терапевтической эффективности ламизила у больных дерматофитиями и некоторыми недерматофитными микозами // Вестник дерматологии и венерологии 1997. № 2. С. 19—23.
10. Степанова Ж. В. К вопросу о хронической трихофитии у детей. // Успехи медицинской микологии. Т. II // Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 177—178.
11. Open-label, Multicenter Study Of Diflucan (Fluconazole) Given Once Daily To children With Tinea Capitis for 6 weeks» NCT00645242.
12. Randomized, single-blind study of efficacy and safety of Terbinafine compared to Griseofulvin in children with Tinea Capitis.
13. Terbinafine Compared to Griseofulvin in Children With Tinea Capitis Intervention Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Single Blind Primary Purpose: Treatment NCT00117754.
14. Single-Dose Food In Vivo Bioequivalence Study of Terbinafine Hydrochloride Tablets (250 mg; Mylan) and Lamisil® (250 mg; Novartis) in Healthy Volunteers NCT00648713.
15. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Observing the Efficacy of Selenium Sulfide 1% Shampoo, Ketoconazole 2% Shampoo, and Ciclopirox 1% Shampoo as Adjunctive Treatments for Tinea Capitis in Children NCT00127868.

16. A Randomized, Open Label, Single-Dose, three-period, Crossover study to evaluate the relative bioavailability of 250 mg terbinafine given orally either as one 250 mg Lamisil tablet(MF), Two 125 mg Lamisil tablet(MF) or as sixty minitables in healthy subjects.
17. Open-label study of efficacy and tolerability of Terbinafine in children with Tinea Capitis caused by *Microsporum Canis* for 8 weeks.
18. Руководство по детской дерматовенерологии / Под ред. Ю. К. Скрипкина. М.: Медицина, 1983. С. 135–143.
19. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем / Под ред. Ю. С. Бутова. М.: Медицина, 2002.
20. Степанова Ж. В. Современные методы терапии микозов у детей В кн.: Успехи медицинской микологии. Т. II / Под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 178–179.
21. Аравийский Р. А., Горшкова Г. И. Практикум по медицинской микологии. СПб.: СПбМАПО, 1995. 40 с.
22. Бондаренко В. В. Современные особенности эпидемиологии, клинического течения и терапии микроспории и трихофитии у детей и подростков; канд. дисс., 2002.
23. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания. Диагностика, современные методы лечения, профилактика. М.: Крон-Пресс, 1996. 164 с.
24. Rassa Aly, PHD *Pediatr Infect Disease J.* 1999 18180-5.
25. Jones T. C. *British Journal of Dermatology* 1995, 132: 683–689.
26. Saceres Rhos H., Rueda M., Ballona R., Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan, 42:1 Pt 1, 80–84.
27. Базавев В. Т., Дашевская О. В., Фидаров А. А., Царуева М. С., Фидаров А. В. Трихомикозы (микроспория, трихофития, фавус): Методическое пособие. Владикавказ, 2007.
28. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. А. А. Кубановой, В. И. Кисиной. М., 2005. Т. VIII. С. 336–338.
29. Томас П., Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение / Под ред. А. А. Кубановой. М., 2008. С. 266–268.
30. Рубинс А. *Дерматовенерология* / Под общ. ред. А. А. Кубановой. М., 2011. С. 70–72.
31. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней. Руководство для врачей. М., 2015. С. 222–235.
32. Медведева Т. В., Леина Л. М., Чилина Г. А., Богомолова Т. С. Трихомикозы: история изучения, современные представления об эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечении. *Клиническая дерматология и венерология.* 2011. № 6. С. 4–9.
33. *Дерматовенерология* / Под ред. А. В. Самцова, В. В. Барбинова. Спец-Лит., 2008. С. 118–131.
34. *Справочник кожные и венерические болезни* / Под ред. О. Л. Иванова. М.: Медицина, 1997.

ФОТОТОКСИЧЕСКИЕ И ФОТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Фототоксические и фотоаллергические реакции»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Волнухин Владимир Анатольевич — ведущий научный сотрудник отделения разработки физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Жилова Марьяна Борисовна — заведующий отделением физиотерапии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственная фототоксическая реакция — воспалительная реакция, возникающая в коже при взаимодействии солнечного или ультрафиолетового излучения с лекарственным препаратом или химическим веществом, в результате которого развивается фотохимическое повреждение клеточных структур.

Лекарственная фотоаллергическая реакция — аллергическая реакция, возникающая в коже при взаимодействии солнечного или ультрафиолетового излучения с лекарственным препаратом или химическим веществом, обладающим фотосенсибилизирующими свойствами.

Фотоконтактный дерматит (син. контактный фотодерматит) — дерматит, обусловленный контактом кожи с лекарственным препаратом или химическим веществом, индуцирующим под действием солнечного или ультрафиолетового излучения фототоксические или фотоаллергические реакции.

Лекарственная фототоксическая реакция

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L56.0

Лекарственная фотоаллергическая реакция

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L56.1

Фотоконтактный дерматит (Berloque dermatitis)

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:

L56.2

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Выделяют 2 типа лекарственных реакций повышенной чувствительности к свету — фототоксические и фотоаллергические реакции. Официальные данные по их распространенности среди населения отсутствуют.

По результатам современных исследований установлено, что фототоксические реакции наблюдаются чаще, чем фотоаллергические реакции (у 5—15% больных и у 4—8% больных соответственно) [1].

Фототоксические и фотоаллергические реакции встречаются у представителей всех рас независимо от пола и чаще у взрослых, чем у детей. Обычно они развиваются под действием длинноволнового ультрафиолетового излучения (УФА), реже — средневолнового ультрафиолетового излучения (УФВ) или видимого света [2].

Фототоксические реакции могут возникнуть у любого человека и имеют дозозависимый характер. В результате взаимодействия фотонов света с лекарственным препаратом или химическим веществом в коже развивается фотохимическая реакция с формированием свободных радикалов или активных форм кислорода, вызывающих повреждение клеточных структур. Выраженность фототоксической реакции зависит от свойств лекарственного средства, таких как абсорбция, метаболизм, стабильность и растворимость.

Фотоаллергические реакции возникают у сенсibilизированных лиц при повторном взаимодействии фотосенсибилизирующего лекарственного препарата или химического вещества с солнечным или ультрафиолетовым излучением. Лекарственные препараты, химические вещества или их метаболиты, поглощая фотоны света, образуют в коже фотоактивные соединения, которые приобретают иммуногенные свойства и инициируют клеточноопосредованные иммунные реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Фотоконтактный дерматит подразделяют на фотоирритантный контактный дерматит (возникает после однократного контакта кожи с лекарственным препаратом или химическим веществом без участия иммунных реакций гиперчувствительности) и фотоаллергический контактный дерматит (развивается после повторного контакта кожи с лекарственным препаратом или химическим веществом в результате сенсибилизации больного к фотоаллергену) [6].

Наиболее часто фототоксические и фотоаллергические реакции вызывают следующие лекарственные препараты и химические вещества [3—5]:

- *лекарственные средства системного действия, вызывающие фототоксические реакции*, — антибактериальные препараты (тетрациклины, хинолоны), антиаритмические препараты (амиодарон, хинидин), диуретики (фуросемид, тиазиды), алпрозолам, противогрибковые средства (гризеофульвин, итраконазол, вориконазол), фурокумариновые препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (пироксикам, напроксен, кетопрофен), фенотиазины, производные сульфаниламочевина, изотретиноин, сульфаниламидные препараты, блокаторы кальциевых каналов, гиперцин, препараты для проведения фотодинамической терапии (фотофрин, фоскан);

- *наружные лекарственные средства, химические соединения и растения, вызывающие фототоксические реакции*, — кетопрофен, красители (метилновый синий, эозин), деготь и его компоненты, фурукумариновые препараты, бензокаин, бензоила пероксид, ингредиенты солнцезащитных средств (бензофеноны, производные парааминобензойной кислоты), компоненты косметических средств (ароматические вещества, бергамотовое, лаймовое, сандаловое, лимонное и кедровое эфирные масла), консерванты, борщевик, зверобой, петрушка, сельдерей, пастернак, лайм, лимон, инжир, некоторые луговые травы;
- *лекарственные средства системного действия, вызывающие фотоаллергические реакции*, — антиаритмические препараты (хинидин), фенотиазины, хинолоны, нестероидные противовоспалительные средства (кетопрофен, пироксикам), противогрибковые средства (гризеофульвин, итраконазол), налидиксовая кислота, сульфаниламидные препараты, хинин;
- *наружные лекарственные средства и химические соединения, вызывающие фотоаллергические реакции*, — ингредиенты солнцезащитных средств (бензофеноны, производные парааминобензойной кислоты), ароматизаторы, нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен, мелоксикам, пироксикам), фенотиазины, салицилаты, хлоргексидин, гексахлорофен, триклозан.

Большинство реакций повышенной фоточувствительности, развивающихся при использовании лекарственных средств системного действия, являются фототоксическими реакциями [2], хотя многие препараты вызывают как фототоксические, так и фотоаллергические реакции, которые могут проявляться одновременно. Фотоаллергические реакции чаще развиваются при лечении наружными лекарственными средствами [2].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Фототоксические реакции развиваются в течение нескольких часов или суток после взаимодействия лекарственного вещества с солнечным (ультрафиолетовым) излучением и длятся несколько дней или недель.

Клиническая картина фототоксических реакций обычно напоминает проявления острого солнечного дерматита: на облученных участках тела появляются эритема, отек, реже — везикулы или пузыри, которые могут сопровождаться зудом, чувством жжения, покалывания или болезненностью кожи. После разрешения воспалительных явлений развивается шелушение и/или стойкая гиперпигментация кожи.

Применение таких препаратов, как амиодарон и трициклические антидепрессанты, может привести к появлению серо-голубой пигментации кожи.

В ряде случаев в результате десквамации эпидермиса возникает дисхромия кожи.

Фототоксические реакции, вызванные доксициклином, тетрациклином, фторхинолонами, хинином, фурукумаринами и некоторыми другими лекарственными средствами, могут проявляться в виде помутнения ногтевых пластин, подногтевого гиперкератоза и онихолизиса. Реже наблюдается псевдопорфирия, клиническая картина которой напоминает проявления поздней кожной порфирии. Описаны лихеноидные фототоксические реакции, а также реакции, проявляющиеся образованием телеангиэктазий.

Фотоаллергические реакции по клинической картине похожи на аллергический дерматит или экзему и характеризуются появлением на коже пятен, папул, везикул, серозных корочек и шелушения, сопровождающихся интенсивным зудом. Патологический процесс развивается через 24—48 часов после облучения кожи солнечным (ультрафиолетовым) светом. Высыпания локализуются на открытых участках кожи, подвергшихся действию света, хотя могут распространяться и на закрытые одеждой области тела. При фотоаллергических реакциях, в отличие от фототоксических реакций, границы очагов поражения более расплывчатые, а их разрешение не сопровождается образованием гиперпигментации кожи.

Фотоконтактный дерматит возникает в течение 24—48 часов после контакта кожи с лекарственным препаратом или химическим веществом и облучения ее солнечным (ультрафиолетовым) светом. Клиническая картина характеризуется появлением в местах контакта кожи с лекарственным препаратом или химическим веществом эритемы, отека, папулезных, везикулезных или буллезных высыпаний, сопровождающихся зудом, жжением или болевыми ощущениями. Очаги поражения нередко имеют линейную или неправильную форму, четкие границы. После разрешения элементов сыпи часто наблюдается развитие гиперпигментации в виде причудливых узоров, сохраняющихся на протяжении нескольких недель или месяцев. В ряде случаев возможно развитие гиперпигментации без предшествующих воспалительных явлений.

Вариантами фотоконтактного дерматита являются брелоковый дерматит, фотофитодерматит и луговой дерматит.

Брелоковый дерматит (berloque dermatitis) возникает при нанесении на кожу духов (обычно в области шеи, декольте, за ушами, на запястьях) и последующем облучении ее солнечным или ультрафиолетовым излучением. Клиническая картина характеризуется появлением в местах нанесения на кожу духов гиперпигментированных пятен, сохраняющихся в течение нескольких недель.

Фотифитодерматит, или луговой дерматит, развивается при контакте кожи с растениями, способными под действием солнечного или ультрафиолетового света вызывать фототоксические реакции. В зонах контакта кожи с растением появляются эритематозные очаги полосовидной формы в виде отпечатков листьев и стеблей, реже — везикулы или пузыри с прозрачным содержимым. Высыпания разрешаются в течение 7—10 дней, оставляя после себя фигурные пигментированные пятна.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на данных анамнеза (указаниях больного на применение лекарственного препарата или химического вещества с последующим пребыванием на солнце или облучением кожи искусственным ультрафиолетовым светом, появление высыпаний на открытых участках кожного покрова), клинической картине, результатах фототестирования и лабораторных исследований.

Фототестирование

- определение минимальной эритемной дозы при облучении кожи ультрафиолетовым светом УФА- и УФВ-диапазонов [7, 8]: в ряде случаев при наличии повышенной фоточувствительности кожи индивидуальная биодоза больного оказывается значительно ниже биодозы, свойственной данному типу кожи; при проведении повторного фототестирования после отмены препарата величина индивидуальной биодозы возрастает;
- кожные фотоаппликационные пробы (*photopatch-tests*) [9—11]: проводят с целью выявления лекарственного препарата или химического вещества, вызывающего повышенную чувствительность кожи к свету; применение данного метода фототестирования наиболее эффективно для выявления наружных лекарственных средств, обладающих фотосенсибилизирующим действием [2].

Лабораторные исследования

- клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови;
- исследование в крови уровня аутоантител: антинуклеарного фактора, антител к двухспиральной (нативной) ДНК, Sm, Ro/SS-A и La/SS-B антигенам и др. (проводят для исключения красной волчанки);
- исследование содержания порфиринов в плазме крови, эритроцитах и моче (проводят для исключения порфирии).

Гистологическое исследование кожи проводят с целью верификации диагноза [12]. При фототоксических реакциях при гистологическом исследовании выявляется дискератоз, вакуольная дегенерация кератиноцитов, субэпидермальные пузыри, отек сосочкового слоя дермы, поверхностные лимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами. При фотоаллергических реакциях в эпидермисе наблюдаются спонгиоз, очаговый паракератоз, экзцитоз лимфоцитов, в дерме — периваскулярные и интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с эозинофилами.

Дифференциальная диагностика

Проводится с солнечным дерматитом, простым контактным дерматитом, аллергическим контактным дерматитом, экземой, красной волчанкой, порфирией, другими фотодерматозами, заболеваниями, ухудшение течения которых может быть спровоцировано солнечным или ультрафиолетовым светом (атопический дерматит, себорейный дерматит, многоформная эритема и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- устранение отрицательных субъективных ощущений;
- предотвращение появления новых высыпаний;
- улучшение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Основным в лечении является устранение воздействия лекарственного препарата или химического вещества, вызвавшего нежелательный эффект, и ограничение солнечного (ультрафиолетового) облучения. При невозможности полной отмены лекарственного средства рекомендуется применять его вечером для того, чтобы уменьшить концентрацию препарата в коже в дневное время. Больным следует избегать пребывания на солнце, особенно в наиболее активные часы инсоляции. Рекомендуется регулярное нанесение на открытые участки кожи солнцезащитных средств широкого спектра действия с высоким фактором защиты [4, 13], а также ношение одежды и головных уборов, защищающих от солнечного света.

Следует иметь в виду, что повышенная чувствительность к свету в некоторых случаях может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев после отмены фотосенсибилизирующего препарата.

Для купирования высыпаний назначают симптоматическую терапию. При наличии пузырей производят их вскрытие. На очаги эритемы и отека кожи применяют холодные компрессы или влажно-высыхающие повязки (D) [4, 14, 15].

Рекомендуется применение увлажняющих средств и топических глюкокортикостероидных препаратов (D) [1, 16—18], однако строгие доказательства их эффективности отсутствуют. При лечении острых воспалительных явлений глюкокортикостероиды назначают в форме эмульсии, лосьона или крема (D) [19, 20].

В некоторых случаях могут быть рекомендованы антигистаминные препараты (D) [4, 13, 21, 22] или анальгетики [18].

При тяжелых реакциях применяют глюкокортикостероидные средства системного действия (D) [14, 17, 21].

Показания к госпитализации

- тяжелое течение заболевания;
- отсутствие эффекта от лечения в амбулаторных условиях.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Системная терапия

1. Антигистаминные препараты

- лоратадин 5—10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней, или
- цетиризин 5—10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней, или
- эбастин 5—20 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней, или
- левоцетиризин 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7—10 дней.

2. Глюкокортикостероидные препараты системного действия (D) [21]

- преднизолон 60—80 мг в сутки перорально в течение нескольких дней с последующим снижением дозы препарата до полной отмены.

Наружная терапия

1. Влажно-высыхающие повязки

- влажно-высыхающие повязки с 1% раствором танина, 2% раствором борной кислоты наружно 2—3 раза в сутки в течение 3—7 дней.

2. Топические глюкокортикостероидные препараты

- мометазона фуроат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - метилпреднизолона ацепонат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - алклометазона дипропионат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - бетаметазона валерат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - бетаметазона дипропионат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - флутиказона пропионат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - гидрокортизона бутират наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций, или
 - клобетазола пропионат наружно 1—2 раза в сутки в виде аппликаций.
- Курс лечения — 2—4 недели.

Требования к результатам лечения

- регресс высыпаний;
- прекращение появления новых высыпаний;
- устранение отрицательных субъективных ощущений;
- улучшение качества жизни больных.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от наружной терапии назначают глюкокортико-стероидные препараты системного действия.

ПРОФИЛАКТИКА

Больным необходимо избегать применения лекарственных препаратов и химических веществ, вызывающих фототоксические и фотоаллергические реакции.

При невозможности отмены лекарственного средства следует свести до минимума пребывание больных на солнце, защищать кожу от солнечных лучей одеждой и пользоваться солнцезащитными средствами широкого спектра действия с высоким фактором защиты.

Пациенты должны быть информированы о способности ультрафиолетового излучения УФА-диапазона проникать через оконное стекло.

Лиц, занятых на уборке сельскохозяйственных культур, необходимо информировать о растениях, способных вызвать фотоконтактный дерматит. При выполнении сельскохозяйственных работ не рекомендуется проводить уборку растений непосредственно после дождя или утренней росы, следует защищать кожу солнцезащитными средствами и спецодеждой (рукавицами, нарукавниками, брюками и чулками).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gill L., Lim H.W. Drug-induced photosensitivity. In: Hall J.C., Hall B.J. (eds). *Cutaneous Drug Eruptions: Diagnosis, Histopathology and Therapy*. London: Springer-Verlag; 2015. P. 107—121.
2. Dawe R.S., Ibbotson S.H. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin* 2014; 32 (3): 363—368.
3. Gould J.W., Mercurio M.G., Elmetts C.A. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (4): 551—573.
4. Stein K.R., Scheinfeld N.S. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6 (4): 431—443.
5. Lim H.W. Патологические реакции на ультрафиолетовое излучение: фоточувствительность к экзогенным факторам // *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 т. / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац и др. Пер. с англ. / Под ред. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. 2. С. 904—911.*
6. Ferguson J., DeLeo V.A. Drug and chemical photosensitivity: exogenous. In: Lim H.W., Hönigsmann H., Hawk J.L. (eds). In: *Photodermatology*. New York, London: Informa Healthcare USA Inc. 2007. P. 199—217.

7. Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 (11): 965—975.
8. De Argila D., Aguilera J., Sánchez J., García-Díez A. Study of idiopathic, exogenous photodermatoses, part II: photobiologic testing. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (3): 233—242.
9. Bruynzeel D.P., Ferguson J., Andersen K. et al.; European Taskforce for Photopatch Testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (6): 679—682.
10. European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012; 166 (5): 1002—1009.
11. Gonçalves M., Ferguson J., Bonevalle A. et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis* 2013; 68 (4): 239—243.
12. Hölzle E. [Histopathology of photodermatoses]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2 (11): 940—950.
13. Moore D.E. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25 (5): 345—372.
14. Santoianni P., Procaccini E. М. Лекарственная фоточувствительность // Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Пер. с англ. / Под ред. А.Д. Кацамбаца, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 289—292.
15. Horio T. Photosensitivity Diseases. In: Krieg T., Bickers D.R., Miyachi Y. (eds.). *Therapy of Skin Diseases. A Worldwide Perspective on Therapeutic Approaches and Their Molecular Basis*. Dordrecht, London, New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. P. 285—296.
16. Акимов В.Г. Фотодерматозы // Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 923—943.
17. Drucker A.M., Rosen C.F. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34 (10): 821—837.
18. Choi D., Kannan S., Lim H.W. Evaluation of patients with photodermatoses. *Dermatol Clin* 2014; 32 (3): 267—275.
19. Смирнов К.В. Эмульсия адвантана в лечении фотодерматитов. *Рос журн кож вен бол* 2003; 2: 33—35.
20. Hölzle E., Lehmann P., Neumann N. Phototoxic and photoallergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7 (7): 643—648.
21. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. Пер. с нем. / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
22. Trakatelli M., Charalampidis S., Novakovic L.B., Patsatsi A., Kalabalikis D., Sotiriadis D. Photodermatoses with onset in the elderly. *Br J Dermatol* 2009; 161 Suppl 3: 69—77.

ЧЕСОТКА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Соколова Татьяна Вениаминовна — профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВПО МГУПП «Медицинский институт усовершенствования врачей», доктор медицинских наук, г. Москва.

Малярчук Александр Петрович — доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВПО МГУПП «Медицинский институт усовершенствования врачей», кандидат медицинских наук, г. Москва.

Гладько Виктор Владимирович — директор ФГБОУ ВПО МГУПП «Медицинский институт усовершенствования врачей», заведующий кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Лопатина Юлия Владимировна — доцент кафедры энтомологии биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФБУ науки «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, кандидат биологических наук, г. Москва.

Онипченко Виктория Викторовна — главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер», г. Новосибирск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Чесотка (скабиес) — распространенное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei* (L.).

Заболевание, возникающее у человека при инфекации чесоточными клещами животных, называется псевдосаркоптозом.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
V86

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель — чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei* (L.). По типу паразитизма чесоточные клещи являются постоянными паразитами, большую часть жизни проводящими в коже хозяина и лишь в короткий период расселения ведущими эктопаразитический образ жизни на поверхности кожи.

Суточный ритм активности чесоточного клеща объясняет усиление зуда вечером, преобладание прямого пути заражения при контакте в постели в вечернее и ночное время, эффективность назначения противочесоточных препаратов на ночь.

Интенсивный показатель заболеваемости чесоткой в Российской Федерации в 2011 году составлял 45,9 случая на 100 000 населения. Фактический уровень заболеваемости значительно выше.

Заражение чесоткой происходит преимущественно при тесном телесном контакте, обычно при совместном пребывании в постели и интимной связи. Инвазионными стадиями являются самки и личинки клеща.

Очаг при чесотке определяется как группа людей, в которой имеются больной — источник заражения и условия для передачи возбудителя. В иррадиации очага решающую роль играет контакт с больным в постели в ночное время в период максимальной активности возбудителя (прямой путь передачи инфекции).

Второе место по эпидемической значимости занимают инвазионно-контактные коллективы — группы лиц, проживающие совместно, имеющие общую спальню (общежития, детские дома, интернаты, дома престарелых, казармы, «надзорные» палаты в психоневрологических стационарах и др.) при наличии тесных бытовых контактов друг с другом в вечернее и ночное время.

Непрямой путь заражения (через предметы обихода, постельные принадлежности, одежду и т. п.) реализуется при высоком паразитарном индексе (обычно 48–60), определяемом числом чесоточных ходов у одного больного (потенциальный очаг) или суммарно в очаге на всех больных (иррадирующий). Псевдоиррадиацией обозначаются случаи наличия двух и более больных в одном очаге, заражение которых произошло вне этого коллектива и независимо друг от друга. Внеочаговые случаи заражения чесоткой (транзиторная инвазия) в банях, поездках, гостиницах редки и реализуются непрямым путем при последовательном контакте потока людей, с предметами (постельные принадлежности, предметы туалета), которыми пользовался больной чесоткой.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при заражении самками чесоточного клеща практически отсутствует. При инвазии личинками можно говорить об инкубационном периоде, который соответствует времени метаморфоза клещей (около 2 недель).

Выделяют следующие клинические разновидности чесотки:

- типичная;
- чесотка без ходов;

- «чесотка чистоплотных», или «инкогнито»;
- скабиозная лимфоплазия кожи;
- скабиозная эритродермия;
- норвежская чесотка;
- осложненная чесотка (вторичной пиодермией, аллергическим дерматитом, реже — микробной экземой и крапивницей);
- псевдосаркоптоз.

Типичная чесотка встречается наиболее часто, ее клиническая картина представлена различными вариантами чесоточных ходов, фолликулярными папулами на туловище и конечностях, невоспалительными везикулами вблизи ходов, расчесами и кровянистыми корочками, диссеминированными по всему кожному покрову. Для типичной чесотки характерно отсутствие высыпаний в межлопаточной области.

Зуд — характерный субъективный симптом чесотки, обусловленный сенсибилизацией организма к возбудителю. При первичном заражении зуд появляется через 7–14 дней, а при реинвазии — через сутки после заражения. Усиление зуда в вечернее и ночное время связано с суточным ритмом активности возбудителя.

Высыпания при чесотке обусловлены деятельностью клеща (чесоточные ходы, фолликулярные папулы, невоспалительные везикулы), аллергической реакцией организма на продукты его жизнедеятельности (милиарные папулы, расчесы, кровянистые корочки), пиогенной микрофлорой (пустулы).

Чесоточные ходы являются основным клиническим симптомом чесотки. Выделяют три группы ходов, включающих их различные клинические варианты:

- исходный (интактный) тип хода и варианты ходов, образование которых связано со способностью кожи реагировать возникновением тех или иных первичных морфологических элементов на внедрение самки клеща;
- ходы, образующиеся из клинических вариантов ходов первой группы в процессе естественного регресса самих ходов и/или превращения приуроченных к ним первичных морфологических элементов во вторичные;
- ходы, обусловленные присоединением вторичной инфекции к экссудату полостных элементов ходов первой группы.

Типичные ходы имеют вид слегка возвышающейся линии беловатого или грязно-серого цвета, прямой или изогнутой, длиной 5–7 мм. Так называемые парные элементы нельзя отождествлять с ходами и рассматривать как диагностический признак заболевания.

Практически у всех больных ходы можно обнаружить на кистях, несколько реже они локализируются на запястьях, стопах и половых органах у мужчин. Наличие чесоточных ходов на стопах типично для пациентов с большой давностью заболевания, лиц, контактирующих с нефтепродуктами, а также при первичном внедрении самки клеща в кожу подошв, что чаще происходит в банях и душевых, если незадолго до этого их посещали больные чесоткой с высоким паразитарным индексом.

Папулы, везикулы, расчесы и кровянистые корочки нередко преобладают в клинической картине заболевания. Неполовозрелые стадии развития чесоточного клеща, молодые самки и самцы обнаруживаются в 1/3 папул и везикул. Для папул с клещами характерны фолликулярное расположение и небольшие размеры (до 2 мм). Везикулы обычно мелкие (до 3 мм), без признаков воспаления, располагаются изолированно преимущественно на кистях, реже — на запястьях и стопах.

Диагностическими симптомами при чесотке являются:

- симптом Арди — пустулы и гнойные корочки на локтях и в их окружности;
- симптом Горчакова — кровянистые корочки в области локтей и в их окружности;
- симптом Михаэлиса — кровянистые корочки и импетигинозные высыпания в межъягодичной складке с переходом на крестец;
- симптом Сезари — обнаружение чесоточного хода пальпаторно в виде легкого полосовидного возвышения.

Чесотка без ходов регистрируется реже типичной чесотки, выявляется преимущественно при обследовании лиц, бывших в контакте с больными чесоткой, возникает при заражении личинками, существует в первоначальном виде не более 2 недель, клинически характеризуется единичными фолликулярными папулами и невоспалительными везикулами.

«*Чесотка чистоплотных*», или «*инкогнито*», возникает у лиц, часто принимающих водные процедуры, особенно в вечернее время, соответствует по своей клинической картине типичной чесотке с минимальными проявлениями.

Скабиозная лимфоплазия кожи клинически проявляется сильно зудящими лентиккулярными папулами, локализуется на туловище (ягодицы, живот, подмышечная область), половых органах мужчин, молочных железах женщин, локтях. Скабиозная лимфоплазия кожи персистирует после полноценной терапии чесотки от 2 недель до 6 месяцев. Соскоб эпидермиса с ее поверхности ускоряет разрешение. При реинвазии она рецидивирует на прежних местах.

Скабиозная эритродермия возникает в случаях длительного (2–3 месяца) использования системных и топических кортикостероидов, антигистаминных препаратов, психотропных средств. Зуд слабый и диффузный. Больные, как правило, не расчесывают, а растирают кожу ладонями. Основным симптомом заболевания является выраженная эритродермия. Чесоточные ходы возникают не только в местах типичной локализации, но и на лице, шее, волосистой части головы, в межлопаточной области. В этом случае они, как правило, короткие (2–3 мм). В местах, подверженных давлению (локти и ягодицы), выражен гиперкератоз.

Норвежская (корковая, крустозная) чесотка — редкая и очень контагиозная форма заболевания. Она возникает при иммуносупрессивных состояниях, длительном приеме гормональных и цитостатических препаратов, нарушении периферической чувствительности, конституциональных аномалиях ороговения, у больных сенильной деменцией, болезнью Дауна,

СПИДом и т. п. Основным симптомом заболевания является эритродермия, на фоне которой образуются массивные серовато-желтые или буро-черные корки толщиной от нескольких миллиметров до 2–3 см, ограничивающие движения и делающие их болезненными. Между слоями корок и под ними обнаруживается огромное количество чесоточных клещей. На кистях и стопах наблюдается множество чесоточных ходов. Нередко поражаются ногти, увеличиваются лимфатические узлы, выпадают волосы, повышается температура тела. От больных исходит неприятный запах. Часто в окружении таких больных возникают микроэпидемии — заражаются члены семьи, медицинские работники, больные, находящиеся в одной палате.

Осложненная чесотка. Чесотка часто осложняется вторичной пиодермией и дерматитом, реже — микробной экземой и крапивницей. Среди нозологических форм пиодермии преобладают стафилококковое импетиго, остиофолликулиты и глубокие фолликулиты, реже возникают фурункулы и вульгарные эктимы. Импетиго преобладает в местах частой локализации ходов (кисти, запястья, стопы), остиофолликулиты — в местах метаморфоза клещей (переднебоковая поверхность туловища, бедра, ягодицы). Микробная экзема чаще наблюдается в местах локализации скабиозной лимфоплазии кожи, особенно в области ягодиц.

Чесотка у детей характеризуется большей распространенностью процесса с вовлечением кожи лица и волосистой части головы. Преобладают реактивные варианты чесоточных ходов вблизи экссудативных морфологических элементов, часто встречается скабиозная лимфоплазия кожи, нередки осложнения заболевания. В процесс, особенно у грудных детей, могут вовлекаться ногтевые пластинки.

Чесотка у лиц пожилого возраста имеет определенные особенности: чесоточные ходы — единичные, преобладают их интактные варианты; везикулы и папулы малочисленны. Среди высыпаний часто встречаются кровянистые корочки и расчесы. Из осложнений чаще развиваются аллергический дерматит и микробная экзема.

Особенности течения чесотки при сочетании с другими дерматозами. При чесотке на фоне атопического дерматита, вульгарного ихтиоза (выраженная сухость кожи) наблюдаются единичные чесоточные ходы; на фоне гипергидроза, дисгидротической экземы, эпидермофитии (повышенная влажность кожи) — множественные. При чесотке на фоне псориаза и красного плоского лишая, как правило, резко выражена изоморфная реакция Кебнера.

Псевдосаркоптоз — заболевание, возникающее у человека при инфекации чесоточными клещами животных (собак, свиней, лошадей, кроликов, волков, лисиц и др.). Инкубационный период заболевания составляет несколько часов, чесоточные ходы отсутствуют, так как клещи не размножаются на несвойственном им хозяине и лишь частично внедряются в кожу, вызывая сильный зуд. Высыпания локализуются на открытых участках кожного покрова, представлены уртикарными папулами, волдырями, кровянистыми корочками и расчесами. От человека к человеку заболевание не передается.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз чесотки устанавливается на основании комплекса клинических и эпидемиологических данных, подтвержденных инструментальными и лабораторными исследованиями, направленными на обнаружение возбудителя.

Диагноз чесотки должен подтверждаться обнаружением возбудителя.

Метод прокрашивания применяют для верификации чесоточных ходов. Подозрительный на чесоточный ход элемент смазывают спиртовым раствором йода или анилиновыми красителями.

Метод масляной витропрессии позволяет быстро обнаружить чесоточный ход. За счет обескровливания капиллярного русла при надавливании предметным стеклом улучшается визуализация поверхностных кожных включений. Просветляющий эффект усиливается после предварительного нанесения минерального масла на предполагаемый чесоточный ход.

Метод извлечения клеща иглой. Для этой цели используют стерильные одноразовые инъекционные иглы. Иглой вскрывают слепой конец хода на месте буроватого точечного включения, соответствующего локализации самки чесоточного клеща. Острые иглы продвигают по направлению хода. Клеща, который своими присосками фиксируется к игле, извлекают и помещают на предметное стекло в каплю воды или 40% молочной кислоты, накрывают покровным стеклом и проводят микроскопическое исследование.

Метод соскобов позволяет обнаружить содержимое чесоточного хода, папул и везикул. Каплю 40% молочной кислоты наносят на чесоточный ход, папулу, везикулу или корочку. Через 5 минут разрыхленный эпидермис скальпелем до появления капли крови. Материал переносят на предметное стекло в каплю той же молочной кислоты, накрывают покровным стеклом и проводят микроскопическое исследование. Результат лабораторной диагностики считается положительным, если в препарате обнаруживают самку, самца, личинку, нимфу, яйца, опустевшие яйцевые оболочки, линечные шкурки. Наличие экскрементов свидетельствует о необходимости исследования соскобов с других участков кожного покрова.

Дерматоскопия является обязательным методом при обследовании больного чесоткой. При типичной чесотке дерматоскопия позволяет получить положительный результат во всех случаях, при чесотке без ходов — в 1/3 случаев, при этом выявляемость чесоточных ходов повышается на треть в сравнении с осмотром большого без оптических приборов. При наличии разрушенных ходов и отсутствии в них самок чесоточного клеща проводится осмотр внешне неизменной кожи вблизи хода на площади не менее 4 см².

Дифференциальная диагностика

Чесотку дифференцируют с псевдосаркоптозом, контактным аллергическим дерматитом, крапивницей, токсикодермией, крысиным клещевым дерматитом, педикулезом, флеботодермией, дисгидротической экземой, атопическим дерматитом, кожным зудом, у детей — с почесухой, ветряной оспой и т. п. Для проведения дифференциального диагноза следует учитывать все указанные выше клинические, эпидемиологические и лабораторные критерии диагностики чесотки.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- уничтожение возбудителя на всех стадиях его развития;
- устранение клинических проявлений заболевания;
- предупреждение развития осложнений;
- предупреждение заражения других лиц.

Неспецифические методы терапии используют для лечения осложнений, сопутствующих чесотке, и снижения интенсивности кожного зуда.

Общие замечания по терапии

Лечение при чесотке подразделяется в зависимости от цели, которую преследует врач. Выделяют три вида терапии:

- специфическое;
- профилактическое;
- пробное (*ex juvantibus*).

Специфическое лечение проводится при наличии у больного чесотки, диагноз которой подтвержден клинически и лабораторно путем обнаружения возбудителя.

Профилактическое лечение проводится по эпидемиологическим показаниям в очагах чесотки лицам, у которых клинические проявления заболевания отсутствуют.

1. *Члены семейных очагов (родители, дети, бабушки, дедушки, прочие родственники), а также няни, гувернантки, сиделки:*

- при наличии условий для передачи возбудителя (тесный телесный контакт, половой контакт, совместное пребывание в постели в вечернее и ночное время и т. п.);
- при наличии больных чесоткой детей младшей возрастной группы, с которыми обычно контактирует большинство членов семьи;
- при выявлении в очаге двух и более больных (иррадиирующий очаг).

2. *Члены инвазионно-контактных коллективов:*

- лица, имеющие общие спальни, при наличии тесного телесного контакта с больным чесоткой;

- все члены групп/классов/подразделений, где зарегистрировано несколько случаев заболевания чесоткой или в процессе наблюдения за очагом выявляются новые больные.

Пробное лечение (ex juvantibus) проводится только в тех случаях, когда врач по клиническим данным подозревает наличие чесотки, но диагноз не подтвержден обнаружением возбудителя. При положительном эффекте от использования скабицидов проводится регистрация случая чесотки.

Принципы терапии должны соблюдаться врачом независимо от скабицида, выбранного для лечения чесотки:

- одновременное лечение всех больных, выявленных в очаге, для предотвращения реинвазии;
- нанесение противочесоточных препаратов в вечернее время для повышения эффективности терапии, что связано с ночной активностью возбудителя;
- нанесение противочесоточных препаратов, разрешенных к применению у детей в возрасте до 3 лет, на весь кожный покров, у остальных больных исключение составляют лицо и волосистая часть головы;
- нанесение скабицидов голыми руками, а не салфеткой или тампоном, особенно тщательно препараты втирают в кожу ладоней и подошв;
- если после нанесения препарата возникла необходимость вымыть руки, то их необходимо повторно обработать скабицидом;
- проведение мытья перед первым нанесением скабицида и после завершения лечения; смена нательного и постельного белья — после курса терапии;
- экспозиция препарата на коже должна быть не менее 12 часов, включая весь ночной период, утром его можно смыть;
- проведение лечения осложнений одновременно с лечением чесотки;
- персистирующая скабиозная лимфоплазия кожи не является показанием для продолжения специфической терапии;
- при наличии постскабиозного зуда вопрос о повторной обработке скабицидом решается в индивидуальном порядке после тщательного обследования больного;
- после завершения терапии необходимо провести дезинсекцию нательного и постельного белья, полотенец, одежды и обуви, провести влажную уборку в помещении, где находился больной.

Показания к госпитализации

- пациенты с психическими, неврологическими или иными заболеваниями, при которых пациент при отсутствии ухаживающего за ним лица не может самостоятельно полностью выполнить все необходимые назначения;
- больные из организованных коллективов при отсутствии возможности изоляции их от здоровых лиц (например, при наличии чесотки у лиц, проживающих в интернатах, детских домах и т. д.).

Показанием для направления в стационар также может служить чесотка, осложненная вторичной пиодермией с множественными, чаще глубокими пустулами (фурункулы, карбункулы, эктимы), особенно у детей, а также чесотка, сопровождающаяся лимфаденопатией, высокой температурой и т. п.

При выявлении чесотки у больного в соматическом отделении перевод в специализированный дерматовенерологический стационар не требуется. Лечение проводят в отделении, где пациент находится в связи с основным заболеванием. Пациент теряет контагиозность после первой обработки скабицидом. При распространенном процессе, норвежской чесотке и скабиозной эритродермии необходима временная изоляция больного в отдельной палате на время лечения чесотки (4 дня). В этих случаях профилактическому лечению подлежат все больные, находящиеся в одной палате с больным чесоткой.

Поступающий на лечение из приемного отделения (либо выявленный в отделении) больной чесоткой изолируется в отдельную палату (изолятор). После консультации врача-дерматовенеролога и подтверждения диагноза больному (взрослые лица и дети старше 1 года) проводится лечение и выдаются предметы индивидуального пользования (полотенце, мочалка, мыло в мелкой фасовке). Прием пищи организуется в палате. Нательное и постельное белье больного подвергается обработке.

Манипуляции в отношении больных чесоткой, а также уборка помещений проводятся с использованием средств индивидуальной защиты — резиновых перчаток, отдельных халатов. Резиновые перчатки и уборочный инвентарь после окончания уборки подвергаются дезинфекции.

Схемы лечения

1. *Эмульсия (С) и мазь бензилбензоата (С)* — препараты на основе бензилового эфира бензойной кислоты [1–7].

Для детей в возрасте от 3 до 7 лет применяют 10% эмульсию и мазь, для лиц старших возрастных групп — 20% эмульсию и мазь бензилбензоата. Перед началом лечения больному рекомендуется вымыться с мылом. Эмульсия перед употреблением взбалтывается. Препараты наносят на кожу двукратно — в 1-й и 4-й дни лечения. После 12-часовой экспозиции на коже препарат можно смыть. Смену нательного и постельного белья проводят на 5-й день. При нанесении на кожу нередко возникает жжение, которое проходит через несколько минут, о чем следует предупредить больного. Следует избегать попадания бензилбензоата на слизистые оболочки. Бензилбензоат противопоказан беременным и детям до 3 лет.

2. *Перметрин 5% концентрат эмульсии в этаноле (С)* [6–13].

Водная 0,4% эмульсия готовится ex tempore путем разбавления 8 мл 5% концентрата эмульсии перметрина водой комнатной температуры до объема 100 мл. Втирание препарата проводится 1 раз в день на ночь 3 дня подряд или в 1-й и 4-й дни курса. Не рекомендуется при лактации, детям в возрасте до 1 года, пожилым людям с недостаточностью функции печени, почек.

3. *Серная мазь (С)* — препарат на основе осажденной серы (33% серы) (*sulphur praecipitatum*) [2, 3, 6, 7].

Серная мазь наносится на кожу после мытья с мылом 1 раз в день на ночь в течение 5–7 дней. Препарат тщательно втирают в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы. Не рекомендуется применять во время беременности и детям до 3 лет.

4. *Пиперонилбутоксид + эсбиол аэрозоль для наружного применения (С)* [6, 7, 11–16].

После мытья больного препарат распыляют на расстоянии 20–30 см от кожи. Обработку кожи проводят, начиная с верхней части тела. Детям на лицо препарат наносят ватным тампоном, смоченным препаратом. Через 12 часов больной моется и меняет постельное и нательное белье. При чесотке без ходов и отсутствии осложнений проводят однократную обработку, при осложненной чесотке обработку повторяют через 3–5 суток. Следует избегать попадания лекарственного препарата на слизистые оболочки. Метод рекомендуется при лечении чесотки на фоне atopического дерматита.

Особые ситуации

Лечение беременных

Для лечения чесотки у беременных с осторожностью используют аэрозоль для наружного применения пиперонилбутоксид + эсбиол и раствор перметрина, приготовленный из 5% концентрата эмульсии в этаноле.

Лечение детей

Для лечения детей в возрасте до 1 года применяют аэрозоль для наружного применения пиперонилбутоксид + эсбиол; для лечения детей в возрасте от 1 года до 3 лет — аэрозоль для наружного применения пиперонилбутоксид + эсбиол и 5% концентрат эмульсии перметрина в этаноле; для лечения детей в возрасте от 3 до 7 лет кроме указанных средств можно использовать 10% эмульсия и мазь бензилбензоата, 5% серная мазь; терапия детей в возрасте старше 7 лет проводится по схемам лечения взрослых лиц [18].

Лечение скабиозной лимфоплазии кожи (СЛК) может быть длительным. После полноценного курса любым скабицидом клещи погибают. СЛК разрешается значительно быстрее, если перед началом специфической терапии эпидермис с поверхности папул соскоблить стерильным скальпелем до появления капелек крови. Дефект кожи обрабатывают антисептическими препаратами (анилиновые красители, 5% раствор перманганата калия, раствор повидон-йода, хлоргексидина биглюконат и т. п.). Специфическое лечение скабицидами (в вечернее время) сочетают с втиранием в папулы (утром и днем) топических комбинированных глюкокортикостероидных препаратов: дифлукорталон + изоконазол, бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон + неомицин + натамицин, клиохинол + флуметазон и др.

Если после разрешения основных клинических проявлений чесотки наблюдается СЛК, лечение продолжают однокомпонентными топическими

кортикостероидами под окклюзионную повязку: метилпреднизолон ацепонатом, гидрокортизона бутиратом, мометазона фууроатом и др. Можно использовать фоно- или фотофорез с данными препаратами, за исключением случаев, когда СЛК локализуется на половых органах. Также применяют поверхностную криодеструкцию очагов СЛК с последующим нанесением топических комбинированных глюкокортикостероидных препаратов.

Лечение чесотки, осложненной вторичной пиодермией, начинают с втирания скабицида для устранения зуда, способствующего нарушению целостности кожных покровов. Предпочтение отдается скабицидам, нанесение которых не требует интенсивного втирания и не способствует распространению инфекции по коже (аэрозоль для наружного применения пиперонилбутоксид + эсбиол и раствор перметрина, приготовленный из 5% концентрата эмульсии в этаноле). Скабицид втирают в 1-й и 4-й дни курса, при этом во 2-й и 3-й дни проводят лечение пиодермии. Вопрос о мытье больного перед втиранием скабицида решается врачом индивидуально, учитывая возможность диссеминации инфекции.

При поверхностной пиодермии (импетиго, остеофолликулиты, турниоль и др.) применяют наружную терапию. Пустулы тушируют растворами анилиновых красителей, 5% раствором перманганата калия, раствором повидон-йода и другими антисептическими препаратами. При наличии импетиго его покрывку прокалывают стерильной иглой. После подсыхания пустул назначают мази/кремы с антибактериальным действием: бацитрацин + неомицин, мупироцин, фузидовая кислота; с антисептиками: повидон-йод, сульфатазол серебра, хлоргексидина биглюконат и др.; комбинированные препараты: диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол и др. Показаны топические комбинированные глюкокортикостероидные препараты: гидрокортизон + неомицин + натамицин, гидрокортизон + фузидовая кислота, бетаметазон + гентамицин + клотримазол, клиохинол + флуметазон и др.

При глубоких формах пиодермии (вульгарная эктима, глубокие фолликулиты, фурункулы) лечение дополняется назначением системных антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Лечение чесотки, осложненной аллергическим дерматитом. Перед началом специфической терапии целесообразно рекомендовать больному мытье с мылом для улучшения доступа противочесоточного препарата в ходы. Лечение начинают с втирания скабицида для устранения деятельности чесоточного клеща, продуцирующего аллергены. Предпочтение отдается скабицидам, нанесение которых не требует интенсивного втирания и не способствует распространению инфекции по коже (аэрозоль для наружного применения пиперонилбутоксид + эсбиол и раствор перметрина, приготовленный из 5% концентрата эмульсии в этаноле). Скабицид втирают в 1-й и 4-й дни курса, а во 2-й и 3-й дни проводят лечение аллергического дерматита.

При ограниченном процессе целесообразна только местная терапия. Для этой цели используются комбинированные топические глюкокортикостероидные препараты, например, флукорталон + изоконазол, бетаметазон +

гентамицин + клотримазол, гидрокортизон + неомицин + натамицин, клиохинол + флуметазон и др.

При распространенном аллергическом дерматите обязательно назначение антигистаминных препаратов внутрь (левоцетиризин, хлоропирамина гидрохлорид, клемастин, цетиризин, дезлоратадин и др.). Наружную терапию в этом случае начинают водной взбалтываемой смесью, циндолом и другими индифферентными средствами, включая средства для ухода за сухой раздраженной кожей. После трансформации распространенного процесса в локальный лечение можно продолжить однокомпонентными топическими глюкокортикостероидными препаратами: метилпреднизолона ацепонатом, гидрокортизона бутиратом, мометазона фураатом.

Лечение чесотки, осложненной микробной экземой. Учитывая, что микробная экзема чаще развивается на участках кожного покрова, где локализуется СКЛ, ее лечение включает три этапа:

- лечение чесотки одним из скабицидов;
- лечение микробной экземы по общепринятой схеме, после разрешения инфильтрации и отхождения корок на ее месте обычно остаются лентикулярные папулы (СЛК), чаще множественные;
- лечение СЛК по схеме, указанной выше.

Лечение норвежской чесотки имеет специфические особенности. Вечером больного обрабатывают скабицидом для уничтожения активных стадий возбудителя и снижения контагиозности пациента, утром — одним из кератолитических препаратов — средствами с салициловой кислотой (5% серно-салициловая мазь, 5–10% салициловая мазь) и с мочевиной. Такое лечение проводят до полного отхождения корок. Далее больного в течение 2–3 дней обрабатывают в вечернее время только скабицидом. После завершения специфической терапии для устранения сухости кожного покрова используют смягчающие или увлажняющие средства. Важным условием является регулярное исследование соскобов эпидермиса для выявления чесоточного клеща. При обнаружении подвижных особей курс специфической терапии повторяется со сменой скабицида.

Лечение скабиозной эритродермии проводится так же, как норвежской чесотки, но без использования кератолитических средств.

Постскабиозный зуд (ПЗ) — сохранение зуда у больных после полноценной специфической терапии одним из скабицидов. Основной объективный клинический симптом ПЗ — наличие чесоточных ходов, длина которых достигает нескольких сантиметров. Отсутствие отверстий в крыше таких ходов затрудняет проникновение в них скабицида. Продолжительность ПЗ соответствует продолжительности жизни самок и зависит от их возраста на момент начала терапии. При сохранении ПЗ на фоне лечения антигистаминными и топическими глюкокортикостероидными препаратами в течение недели (время, необходимое для отшелушивания эпидермиса с погибшими клещами) необходима повторная обработка скабицидом, проводимая после тщательного мытья пациента с мылом и мочалкой. Другой причиной ПЗ может быть сухость кожных покровов. В этом случае назначают эмоленты.

Лечение чесотки в жаркое время года. Предпочтение отдается препаратам в жидкой лекарственной форме (аэрозоль для наружного применения пиперонилбутоксид + эсбиол и раствор перметрина, приготовленный из 5% концентрата эмульсии в этаноле), не требующим интенсивного втирания. Использование мази при высокой температуре воздуха может привести к перегреванию больного, возникновению дерматита или появлению пиодермии.

Требования к результатам лечения

- уничтожение возбудителя на всех стадиях его развития;
- устранение зуда и исчезновение клинических проявлений заболевания.

Сроки наблюдения за больными индивидуальны и зависят от его клинической формы. При чесотке без ходов, типичной чесотке, чесотке «инкогнито» после полноценного курса терапии и проведения полного комплекса профилактических мероприятий в очаге срок наблюдения за больными составляет 2 недели. Длительность диспансерного наблюдения увеличивается при чесотке, осложненной пиодермией, дерматитом, микробной экземой, при скабиозной лимфопазии кожи, скабиозной эритродермии и норвежской чесотке. Больной снимается с учета после полного разрешения всех клинических проявлений. Прогноз при чесотке благоприятный.

Причины неэффективности лечения

1. Несоблюдение схем лечения:

- использование препаратов в заниженных концентрациях;
- несоблюдение кратности и сроков обработки;
- нанесение препарата без учета суточного ритма активности чесоточного клеща;
- частичная обработка кожного покрова;
- использование скабицидов с просроченным сроком годности.

2. Реинвазия при отсутствии или неполном объеме противоэпидемических мероприятий в очаге.

3. Резистентность клещей к скабицидам.

Медикаментозные осложнения от скабицидов, проявляющиеся зудом и дерматитом, нередко ошибочно расценивают как персистенцию чесотки.

ПРОФИЛАКТИКА

Выявление больных чесоткой осуществляют медицинские работники всех организаций здравоохранения, независимо от организационно-правовых форм и форм собственности (в том числе в дошкольных и общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального, среднего и высшего профессионального образования, в период призыва и т. д.), а также лица, занимающиеся частной медицинской практикой, при обращении, предварительных при поступлении на работу и периодических, плановых, профилактических медицинских осмотрах и по эпидемиологическим показаниям.

Профилактика чесотки включает несколько направлений:

1. Регистрация всех выявленных больных чесоткой.
2. Осуществление диспансерного наблюдения за переболевшими и контактными лицами.
3. Выявление источника заражения и контактных лиц, в том числе половых партнеров.
4. Выявление очагов чесотки и работа по их ликвидации. Члены организованных коллективов осматриваются медицинскими работниками на местах.
5. Определение групп людей, подлежащих обязательному профилактическому лечению (см. выше).
6. Активное выявление больных при профилактических медицинских осмотрах различных групп населения (декретированные контингенты, детские коллективы, лица призывного и приписного возраста, школьники в начале учебного года, абитуриенты, военнослужащие и т. п.).
7. Осмотр на чесотку больных, обратившихся в поликлиники, амбулатории, медсанчасти, госпитализированных в медицинские организации любого профиля и т. п.
8. При обнаружении чесотки у детей, посещающих детские ясли, сады и школы, их не допускают в детские коллективы на время проведения полноценного лечения. Скабиозная лимфоплазия кожи не является противопоказанием для допуска детей в организованные коллективы, так как пациент после качественной терапии утрачивает контагиозность для окружающих.

Медицинские работники амбулаторно-поликлинических учреждений, стационаров, детских домов, домов ребенка, детских дошкольных учреждений, учреждений общего и профессионального образования, учреждений системы социального обеспечения, медицинских предприятий независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности обязаны осуществлять активное выявление больных чесоткой при оказании медицинской помощи и проведении профилактических осмотров. Осмотру на чесотку подлежат:

1. Учащиеся учреждений общего и профессионального образования — не реже 4 раз в год после каждых каникул, ежемесячно — выборочно (не менее четырех—пяти классов) и за 10—15 дней до окончания учебного года. Осмотры проводит медицинский персонал учреждений с возможным привлечением преподавателей.
2. Учащиеся школ-интернатов, дети, проживающие в детских домах, домах ребенка и т. п. — еженедельно. Осмотр проводит медицинский персонал с привлечением воспитателей.
3. Дети, выезжающие в детские оздоровительные учреждения, лагеря труда и отдыха, до выезда осматриваются медицинским персоналом поликлиники по месту жительства. Во время пребывания в местах отдыха осмотр детей проводит медицинский персонал лагеря перед каждой

помывкой (не реже 1 раза в неделю) и перед возвращением в город (за 1–3 дня).

4. Дети, посещающие дошкольные учреждения, ежемесячно осматриваются медицинскими работниками учреждения (врачом, медсестрой).
5. Работники предприятий, в том числе в сельской местности, осматриваются медицинскими работниками предприятия или поликлиники при медицинских осмотрах, диспансеризациях.
6. Лица, находящиеся в учреждениях системы социального обеспечения, осматриваются медицинским персоналом учреждения 2 раза в месяц.
7. Больные, поступившие на стационарное лечение, осматриваются медицинской сестрой приемного отделения, а при длительном лечении — медицинской сестрой лечебного отделения не реже 1 раза в 7 дней.
8. Лица, проживающие в общежитиях, осматриваются при заселении, в дальнейшем ежеквартально. Осмотр проводят медицинские работники с привлечением воспитателей, коменданта и др.
9. Медицинские работники лечебно-профилактических учреждений проводят осмотр пациентов на чесотку при обращении за медицинской помощью. Особое внимание обращают на лиц, направляемых на стационарное лечение, в организованные коллективы (санатории, дома отдыха, детские учреждения), проживающих в общежитиях, одиноких престарелых, хронических больных, инвалидов, лиц без определенного места жительства и т. п.

Противоэпидемические мероприятия

1. Проведение полноценного лечения каждого выявленного больного с учетом показаний для госпитализации. Дети дошкольного и школьного возраста на время проведения лечения отстраняются от посещения организованных коллективов. Они могут быть допущены только после завершения комплекса лечебно-профилактических мероприятий с подтверждающей справкой от врача.
2. Определение круга контактных лиц, включая контакты в организованных коллективах (спортивные секции, учреждения дополнительного образования и т. д.).
3. Осуществление медицинского наблюдения за контактными лицами: в организациях, где профилактическое лечение контактных лиц не проводилось, осмотр кожных покровов осуществляется трижды с интервалом в 10 дней.
4. Организация дезинфекции в очагах: при обнаружении чесотки у детей, посещающих дошкольные образовательные и общеобразовательные организации, у одиноких, престарелых, инвалидов, лиц, проживающих в общежитиях, членов многодетных семей, мигрантов, лиц без определенного места жительства заключительная дезинфекция (дезинсекция) проводится специализированными организациями, имеющими лицензию по дезинфектологии, по заявкам медицинских работников ЛПУ,

- организаций и лиц, в том числе с камерной обработкой нательного и постельного белья, постельных принадлежностей.
5. Обследование семейного очага и организованного инвазионноконтрактного коллектива проводится при выявлении первого больного и через 2 недели после завершения терапии последнего выявленного больного чесоткой при условии, что были своевременно осмотрены все члены очага и в соответствии с показаниями проведено профилактическое лечение контактными лицами. В организованных коллективах, где профилактическое лечение контактными лицами не проводилось, осмотр осуществляется трижды с интервалом 10 дней.
 6. Проведение текущей дезинсекции в очагах. Текущая дезинсекция направлена на уничтожение клещей на постельных принадлежностях, одежде и предметах личной гигиены больного. Методику проведения текущей дезинфекции объясняет лечащий врач, а проводит ее сам больной или ухаживающий за ним член семьи. У каждого пациента обязательно должны быть отдельная кровать, постельные принадлежности и предметы индивидуального пользования (полотенце, мочалка, тапочки, халат).
 7. Обеззараживание постельных принадлежностей, нательного белья, полотенца осуществляется путем стирки при температуре 70–90 °С либо замачивания на час в хлорсодержащих растворах. Верхнюю одежду обеззараживают, проглаживая вещи с обеих сторон горячим утюгом, обращая особое внимание на карманы. Для дезинсекции текстильных изделий, обуви, детских игрушек используются препараты на основе перметрина и малатиона. Часть вещей, не подлежащих термической обработке, может быть вывешена на открытый воздух на 3 дня. Для дезинфекции ряда вещей (детские игрушки, обувь, одежда) можно применять способ временного исключения из пользования, для чего их помещают на 3 дня в герметически завязанные полиэтиленовые пакеты.
 8. При массовых вспышках чесотки в организованных коллективах, при наличии нескольких больных в семейных очагах, при поступлении больных чесоткой в стационар в приемном отделении проводится дезинсекция помещения.
 9. В стационарах и скабиозориях матрасы, подушки, постельное и нательное белье, одежду поступающих больных подвергают обработке в дезинфекционной камере. Таким же способом обрабатывают после выписки из стационара постельные принадлежности, которыми пользовались больные чесоткой.
 10. Особое значение дезинсекционные мероприятия имеют при выявлении больных скабиозной эритродермией и норвежской чесоткой. Вокруг таких больных нередко возникают микроэпидемии. В связи с этим профилактическое лечение должно быть проведено медицинскому персоналу, ухаживающим лицам, соседям по палате. Таких больных изолируют в отдельной палате, где ежедневно проводят текущую, а при выписке — камерную дезинсекцию.

11. В «надзорных палатах» психиатрических больниц при выявлении больного чесоткой профилактическое лечение проводится всем больным, находящимся в одной палате. При наличии зудящего дерматоза у пациента, поступающего в стационар психиатрической больницы, необходимы консультация дерматолога и профилактическая обработка скабицидом в приемном отделении. При неблагоприятной эпидемиологической ситуации в целях предотвращения заноса и распространения чесотки в больших организованных коллективах (армия, флот, тюрьмы) профилактической обработке скабицидами подлежат все вновь прибывающие в карантинную зону. Для этой цели подходят препараты в жидкой форме (перметрин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколова Т. В. Особенности клиники, совершенствование диагностики и лечения чесотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11. М., 1985. 16 с.
2. Соколова Т. В., Федоровская Р. Ф., Ланге А. Б. Чесотка. М.: Медицина, 1989. 179 с.
3. Соколова Т. В., Лопатина Ю. В. Паразитарные дерматозы: чесотка и крысиный клещевой дерматит. М.: Бином, 2003. 120 с.
4. Альбанова В. И. Опыт лечения больных чесоткой. Вестн дерматол венерол 1999; (2): 39–42.
5. Соколова Т. В. Чесотка и крысиный клещевой дерматит (новое этиологии, эпидемиологии, клинике, лечении и профилактике): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11. М. 1992. 34 с.
6. Малярчук А. П. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики чесотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10. М., 2010. 16 с.
7. Малярчук А. П., Соколова Т. В., Лопатина Ю. В., Киселева А. В. Противочесоточные препараты: критерии выбора. Клин дерматол 2011; (2): 53–59.
8. Рязанцев И. В. Совершенствование комплекса лечебно-профилактических мероприятий при чесотке в ВС РФ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.000.11. М. 2004. 24 с.
9. Олифер В. В. Новые подходы к разработке скабицидных средств и совершенствование дезинфекционных мероприятий в очагах чесотки: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.0019, 03.00.09. М., 2006. 24 с.
10. Бондарев И. М., Харахордин О. Е. Медифокс — акарицидный многоцелевой отечественный препарат нового поколения. Воен-мед журн 2002; (8): 54–57.
11. Соколова Т. В., Малярчук А. П. Модели лечения чесотки, осложненной вторичной пиодермией и аллергически дерматитом. Современ пробл дерматовенерол, иммунол врачеб косметол 2012; (4): 41–48.

12. Hausteин U., Management of endemic outbreaks of scabies with allethrin, permethrin, and ivermectin. *Int J Dermatol* 2000; 39: 463–470.
13. Paasch U., Hausteин U. F. Treatment of endemic scabies with allethrin, permethrin and ivermectin. Evaluation of a treatment strategy. *Hautarzt*. 2001; 52 (1): 31–37.
14. Малярчук А. П., Соколова Т. В., Гладько В. В. Оценка эффективности скабицида при различных вариантах чесотки. *Клин дерматол венерол* 2013; (5): 58–64.
15. Баткаев Э. А., Шеварова В. Н., Рюмин Д. В. Спрегаль в лечении чесотки. *Вестн последипл мед обр* 2003; (3–4): 57–58.
16. Федоров С. М., Шеклакова М. Н. Чесотка. *Рус мед журн* 2001; 9 (11): 467–470.
17. Соколова Т. В., Малярчук А. П. Лечение чесотки. *Клин дерматол венерол* 2009; (6): 64–67.
18. Суворова К. Н., Опарин Р. Б., Сысоева Т. А. и др. Чесотка у детей. *Вопр практ педиатр* 2006; (4): 117–123.
19. Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. профессоров Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. Глава «Паразитарные дерматозы». М.: ГОЭТАР, 2011. С. 414–442.
20. Приказ № 163 от 24.04.2003 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка». М. 65 с.
21. Соколова Т. В., Гладько В. В., Рязанцев И. В. *Sarcoptes scabiei* и доброкачественная лимфоплазия кожи. *Рос журн кожн вен бол* 2004; (5): 9–12.
22. Roberts L. J., Huffam S. E., Walton S. F., Currie, B. J. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect* 2006; 50 (5): 375–381.
23. Соколова Т. В., Малярчук А. П., Лопатина Ю. В. Современные представления о патогенезе постскабиозного зуда. *Рос журн кожн вен бол* 2009; (4): 32–35.
24. СанПиН 3.2.3215-15 «Профилактика паразитарных болезней на территории РФ».
25. МУ 3.2.1756-03 «Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями».

ЭКЗЕМА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Охлопков Виталий Александрович — заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор, г. Омск.

Правдина Ольга Валерьевна — доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук, г. Омск.

Зубарева Елена Юрьевна — доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук, г. Омск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Экзема (*от греч. ekzeo — вскипаю*) — острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи, и сильным зудом.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L30*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Экзема развивается в результате комплексного воздействия этиологических и патогенетических факторов, в том числе нейроэндокринных, метаболических, инфекционно-аллергических, вегетососудистых и наследственных. Заболевание вызывается экзогенными (бактериальными и грибковыми инфекционными агентами, химическими веществами, физическими факторами, лекарственными средствами, пищевыми продуктами и др.) и эндогенными факторами (антигенными детерминантами микроорганизмов из очагов хронической инфекции).

Генетическая предрасположенность определяет нарушение иммунной регуляции, функции нервной и эндокринной систем. При экземе отмечают полигенное мультифакториальное наследование с выраженной экспрессивностью и пенетрантностью генов. При заболевании одного из родителей (преимущественно матери) вероятность развития экземы у ребенка составляет около 40%, при наличии заболевания у обоих родителей — 50–60%.

Важное патогенетическое значение в развитии и дальнейшем течении экземы, особенно у детей, имеет патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, сопровождающаяся ферментопатиями, дискинезиями, нарушением мембранного пищеварения и всасывания. Несостоятельность кишечного барьера, наиболее характерная для детей раннего возраста, приводит к всасыванию в кровь недостаточно переваренных продуктов, в том числе нерасщепленного белка.

В структуре кожной патологии экзема составляет 30—40%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

L30.0 Монетовидная экзема

L30.1 Дисгидроз (помфоликс)

L30.2 Кожная аутоенсибилизация (экзематозная)

L30.3 Инфекционная экзема

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от особенностей клинической картины выделяют следующие формы заболевания:

- экзема истинная (идиопатическая, дисгидротическая, пруригинозная, роговая (тилотическая));
- экзема микробная (нумулярная, паратравматическая, микотическая, интертригинозная, варикозная, сикозиформная, экзема сосков и околососкового кружка молочной железы женщин);
- экзема себорейная;
- экзема детская;
- экзема профессиональная.

Каждая из них может протекать остро, подостро или хронически.

Острая стадия заболевания характеризуется появлением на эритематозной и отечной коже везикул, точечных эрозий с мокнутием («серозные колодцы»), серозных корочек, эскориаций, реже — папул и пустул (со стерильным содержимым). Наряду с инволюцией сыпи происходит образование новых элементов, поэтому для истинной экземы типичен полиморфный характер высыпаний. В зависимости от эволюции морфологических элементов выделяют ряд стадий экземы: эритематозную (*erythematosa*), папулезную (*papulosa*), везикулезную (*vesikulosa*), мокнущую (*madidans*), корковую (*crustosa*).

Подострая стадия заболевания характеризуется эритемой, лихенификацией, чешуйками и эскориациями.

Хроническая стадия заболевания характеризуется инфильтрацией и усилением кожного рисунка пораженного участка, поствоспалительной гипопигментацией и гиперпигментацией.

Постоянными признаками экземы являются зуд, усиливающийся при обострении заболевания, жжение, болезненность в очагах поражения.

Истинная экзема (идиопатическая). В острой стадии характеризуется везикулами, гиперемией, точечными эрозиями с мокнутием, серозными корочками, эксфолиациями, реже — папулами и пустулами. Границы очагов при истинной экземе нечеткие. Процесс симметричный, чаще локализуется на лице и конечностях с чередованием участков здоровой и пораженной кожи («архипелаг островов»). Может распространяться на другие участки кожного покрова вплоть до эритродермии. Наблюдается зуд умеренной интенсивности. При переходе в хроническую стадию заболевания нарастают явления инфильтрации, гиперемия становится застойной, появляются лихенификация и трещины. Нередко процесс осложняется пиогенной инфекцией (экзема импетигиозная).

Дисгидротическая экзема (разновидность истинной экземы) характеризуется появлением на боковых поверхностях пальцев кистей и стоп, на коже ладоней и подошв зудящих пузырьков, везикул, иногда многокамерных, с плотной крышкой, величиной с булавочную головку. Располагаясь глубоко в эпидермисе, пузырьки просвечивают сквозь него, напоминая зерна сваренного риса. После вскрытия плотных крышек пузырьков образуются эрозии с мокнутием и серозные корки, трещины и шелушение.

Пруригиозная экзема характеризуется мелкими, зудящими папуло-везикулами на плотном основании, не вскрывающимися и не образующими корок, локализующимися на лице, разгибательных поверхностях конечностей, локтевых и коленных сгибах, половых органах. Течение процесса хроническое с развитием на фоне высыпаний инфильтрации и лихенификации.

Роговая (тилотическая) экзема проявляется гиперкератозом ладоней и подошв, иногда — глубокими, болезненными трещинами. Течение хроническое, часто резистентное к лечению.

Микробная экзема проявляется ассиметричными очагами поражения, центральная часть которых покрыта гнойными и серозными корками, после снятия которых обнажается эрозивная поверхность с мокнутием в виде «колдцев». Границы очагов четкие, ограничены бордюром из отслаивающегося эпидермиса. Высыпания сопровождаются интенсивным зудом.

Монетовидная экзема (нумулярная) — разновидность микробной экземы, очаги которой почти всегда имеют округлую форму, четкие границы и локализируются обычно на верхних и нижних конечностях, значительно реже на туловище. Бляшки представляют собой скопление мелких папул, везикул, серозно-гнойных корок, шелушения на фоне эритемы.

Паратравматическая (околораневая) экзема развивается в области послеоперационных рубцов, при переломах костей, остеосинтезе, местах неправильного наложения гипсовых повязок. Характеризуется возникновением островоспалительной эритемы, экссудативных папул и/или пустул, образованием корок. Возможно поверхностное склерозирование кожи и отложение гемосидерина в тканях.

Варикозная экзема возникает на фоне варикозной болезни. Развитию заболевания способствуют травмы, мацерация кожи, нерациональная наружная терапия варикозных язв. Очаги поражения локализируются на нижних конечностях, преимущественно в области нижней трети голени, часто в непосредственной близости с варикозными язвами, участками склерозирования кожи.

Сикозиформная экзема развивается на фоне вульгарного сикоза, при этом процесс распространяется за пределы области оволосения, отмечаются «серозные колодцы», мокнутие и зуд, со временем появляется лихенификация кожи. Процесс, как правило, локализуется на верхней губе, подбородке, подмышечной области, лобке.

Экзема сосков часто является следствием травмы при вскармливании ребенка или осложнением чесотки, но в некоторых случаях причина заболевания остается неизвестной. Экзема сосков характеризуется развитием на фоне незначительной эритемы слабовыраженной инфильтрации, мокнутия с наличием серозно-геморрагических корок, шелушения, возможно появление трещин и пустул. Экзема сосков обычно имеет двусторонний характер и не сопровождается уплотнением соска.

Себорейная экзема чаще начинается на волосистой части головы. Очаги поражения обычно локализируются в заушных областях и на шее, не имеют четких границ, сопровождаются экссудацией и образованием себорейных корок желтоватого или грязно-серого цвета, выраженным зудом. Процесс развивается на фоне жирной себореи. Характерные признаки заболевания — появление желтовато-розовых эритематозных инфильтрированных пятен с четкими или расплывчатыми границами, мелкопластинчатого шелушения в виде чешуек желтого цвета жирной консистенции. Возможна серозно-гнойная экссудация, когда образуются серозно-гнойные влажные жирные корки. В области волосистой части головы волосы склеены экссудатом, имеются чешуйки и корки.

Экзема у детей проявляется клиническими признаками истинной, себорейной и микробной экземы. Признаки экземы у детей чаще возникают в возрасте 3—6 месяцев. В клинической картине преобладают процессы экссудации: ярко выражены гиперемия, отечность, мокнутие, наложение серозных корок. Появляется так называемый молочный струп или молочные корки. Эритематозные очаги имеют блестящую поверхность, горячие на ощупь. Дети страдают от бессонницы и зуда. Течение экземы хроническое, рецидивирующее, нередко с трансформацией в атопический дерматит.

Профессиональная экзема развивается при изменении аллергической реактивности организма под воздействием производственных аллергенов (химических, бактериологических и др.). Профессиональными аллергенами являются аминные отвердители, синтетические клеи, парафенилендиамин, динитрохлорбензол, эпоксидные смолы, фенолформальдегид, пенициллин и полусинтетические антибактериальные препараты, соли тяжелых металлов, скипидар и его производные, соединения ртути, сплавы драгоценных

и полудрагоценных металлов и др. При профессиональной экземе развивается реакция замедленного типа к веществу, которое применяется в производстве и является профессиональным аллергеном. Профессиональное заболевание развивается только у тех рабочих, у которых наблюдается изменение реактивности организма. Чаще всего профессиональная экзема развивается на открытых участках кожи, т. е. в местах контакта с раздражителем (лицо, шея, область грудины, тыл кистей, предплечья, голени). При исчезновении этиологического фактора заболевание достаточно быстро разрешается. При развитии поливалентной сенсibilизации устранение этиологического фактора не предупреждает развитие рецидивов. Профессиональная экзема часто сопровождается респираторными изменениями, бронхоспазмом, аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом. Заболевание может являться продолжением профессионального аллергического дерматита, токсикодермии. Больным профессиональной экземой проводится экспертиза трудоспособности и определяется степень инвалидности по профессиональному заболеванию.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картины заболевания. По показаниям и с целью проведения дифференциальной диагностики назначаются следующие *лабораторные исследования*:

- клинические анализы крови и мочи;
- биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, триглицериды, общий белок, азот мочевины, креатинин, общий билирубин, глюкоза и др.);
- определение уровня общего IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом;
- аллергологическое исследование сыворотки крови — определение специфических IgE/IgG антител к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения;
- при вторичном инфицировании — культуральное исследование с целью идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам;
- определение антител к антигенам лямблий, аскарид, описторхий, токсокар и других в сыворотке крови.

Гистологическое исследование биоптатов кожи проводится по показаниям с целью дифференциальной диагностики. При остром процессе наблюдается спонгиоз, большое количество мелких пузырьков в эпидермисе; внутриклеточный отек в клетках шиповатого слоя; в дерме — расширение сосудов поверхностной сосудистой сети, отек сосочков и лимфоидно-клеточная инфильтрация вокруг сосудов. При хроническом процессе в дерме наблюдается периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов, эозинофилов; в эпидермисе — акантоз, гиперкератоз, паракератоз, незначительный отек.

Диагноз профессиональной экземы подтверждается кожными пробами с предполагаемыми профессиональными раздражителями, аллергологическими, иммунологическими тестами, методами функциональной диагностики.

По показаниям назначаются *консультации других специалистов*: гастроэнтеролога, психоневролога, аллерголога, терапевта, эндокринолога.

Дифференциальная диагностика

При истинной экземе клиническая картина заболевания типична; в редких случаях истинную экзему необходимо дифференцировать от атопического дерматита, токсидермий, пиодермий, аллергического контактного дерматита.

Дисгидротическую экзему следует дифференцировать от ладонно-подошвенного псориаза, пустулезного бактерида (синдром Эндрюса), дерматомикозов, дисгидроза, эпидермофитии стоп, пустулезного псориаза ладоней и подошв, пустулезного бактерида Эндрюса, хронического акродерматита Аллопо, в исключительных случаях — от буллезного пемфигоида.

Дифференциальный диагноз пруригинозной экземы проводят с чесоткой, детской почесухой, стойкой папулезной крапивницей, герпетиформным дерматитом Дюринга.

Дифференциальный диагноз роговой экземы проводят с псориазом ладоней и подошв, рубромикозом, эпидермофитией стоп, кератодермией.

Дифференциальный диагноз монетовидной экземы проводят с бляшечным парapsoriasisом, розовым лишаем, себорейной экземой.

Дифференциальный диагноз паратравматической (околораневой) экземы проводят с контактным дерматитом, псориазом, гипертрофической формой красного плоского лишая, болезнью Шамберга.

Дифференциальный диагноз сикозиформной экземы проводят с вульгарным и паразитарным сикозом.

Себорейную экзему следует дифференцировать от фолликулярного дискератоза Дарье, болезни Девержи, себорейной пузырчатки Сенира — Ашера, псориаза и парapsoriasisа.

При микробной экземе может потребоваться дифференциальная диагностика со стрептодермией и контактным аллергическим дерматитом, субкорнеальным пустулезом, дерматитом Дюринга, лейшманиозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- прекращение прогрессирования заболевания;
- уменьшение зуда;
- разрешение высыпаний;
- профилактика рецидивов.

Общие замечания по терапии

Лечение экземы начинают с ограничения контактов с выявленными и потенциальными аллергенами и ирритантами. При всех формах экземы назначают общую гипосенсибилизирующую терапию, включающую антигистаминные препараты.

При локализации высыпаний на нижних конечностях и выраженной отечности по согласованию с терапевтом возможно назначение мочегонных препаратов, при нарушении периферического кровообращения: антиагрегантов и веноotonиков, при эндотоксемии с целью удаления из кишечника аллергенов, нерасщепленных компонентов пищи и патологических метаболитов, образующихся при дисбиозе, — энтеросорбентов.

Показания к госпитализации

Наличие островоспалительных явлений, приводящих к утрате трудоспособности.

Схемы лечения

Медикаментозное лечение

Системная терапия

1. Антигистаминные препараты

В острой стадии экземы применяют антигистаминные препараты I поколения:

- акривастин (С) 8,0 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—20 дней [9, 14],
или
- клемастин (С) 1,0 мг перорально 2 раза в сутки или 2,0 мг внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10—20 дней [3, 9],
или
- мебгидролин (С) 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—20 дней [9, 14],
или
- хлоропирамин (В) 25 мг перорально 3—4 раза в сутки или 20—40 мг внутривенно или внутримышечно 1—2 раза в сутки в течение 10—20 дней [3, 9, 14],
или
- хифенадин (А) 25 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10—20 дней [9],
или
- диметинден (С) 4 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10—20 дней [3, 6, 9, 14].

В дальнейшем используются препараты II и III поколений:

- лоратадин (А) 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10—20 дней [3, 9],
или
- цетиризин (А) 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10—20 дней [3, 9, 14],

- или
- левоцетиризин (А) 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10—20 дней [3, 14],
- или
- дезлоратадин (А) 5 мг 1 раз в сутки перорально в течение 10—20 дней [3, 9],
- или
- фексофенадин (А) 120—180 мг перорально 1 раз в сутки в течение 10—20 дней [14].

2. Глюкокортикостероидные препараты применяют при наличии выраженного воспаления:

- бетаметазон динатрия фосфат + бетаметазона дипропионат (В) 2,0 мг/5,0 мг (1,0 мл) внутримышечно однократно (при необходимости повторяют через 10 суток, но не более 2 инъекций) [1, 2],
- или
- преднизолон (В) 25—30 мг в сутки перорально в течение 5—25 дней; назначение более 7 дней с дальнейшим снижением дозы на 5,0 мг каждые 5 дней до полной отмены препарата [1, 2],
- или
- дексаметазон (В) 0,004—0,008 мг (1,0—2,0 мл) в сутки в течение 3—7 дней [1, 2].

3. При выраженном кожном зуде назначают транквилизатор с антигистаминным действием:

- гидроксизин (В) 25 мг перорально 2—4 раза в сутки в течение 3—4 недель [9, 11].

4. При наличии выраженной экссудации назначают детоксикационную терапию:

- натрия хлорид (С) 200—400 мл 2—3 раза в неделю внутривенно капельно со скоростью 40—60 капель в минуту, на курс 3—5 вливаний [9]
- или
- натрия хлорид + меглюмина натрия сукцинат + калия хлорид + натрия гидроксид + магния хлорид (С) 200—400 мл 2—3 раза в неделю внутривенно капельно со скоростью 40—60 капель в минуту, на курс 3—5 вливаний [9].

5. При наличии микробной экземы, вторичного инфицирования, лимфангоита, лимфаденита, повышения температуры применяют антибактериальные препараты:

- амоксицилин + клавулановая кислота (А) 875 мг + 125 мг перорально 2 раза в сутки или 500 мг + 125 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7—10 дней [3, 5],
- или
- доксицилин (А) 200 мг однократно, затем 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7—10 дней [5],

- или
- левофлоксацин (А) 250 мг или 500 мг перорально 1—2 раза в сутки в течение 5—7 дней [3, 4],
- или
- офлоксацин (А) 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5—7 дней [4],
- или
- цефазолин (А) 1,0 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение 7—10 дней [3, 5],
- или
- цефотаксим (А) 1,0 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 7—10 дней [7],
- или
- цефтриаксон (А) 1,0—2,0 г внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7—10 дней [4, 5],
- или
- ципрофлоксацин (А) 250—500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5—7 дней [5].

6. При тилотической экземе в случаях выраженной инфильтрации, гиперкератоза и/или торпидности к проводимой терапии рекомендуется назначение *ретиноидов*:

- ацитретин (В) 10—25 мг в сутки перорально в течение 8—12 недель [5].

Наружная терапия

1. *Примочки* с 1% раствором танина, 2% раствором борной кислоты, 0,25% раствором серебра нитрата, ванночки с 0,01—0,1% раствором калия перманганата, раствором циндола 1—2 раза в сутки в течение 4—7 дней (D).

2. *Антисептические наружные препараты (B)* [4]:

- раствор бриллиантового зеленого спиртовой 1% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 5—14 дней,
- или
- фукорцин спиртовой раствор наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 5—14 дней,
- или
- метиленовый синий водный раствор 1% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 5—14 дней,
- или
- хлоргексидина биглюконат водный раствор 0,05% наружно на область высыпаний 2—3 раза в сутки в течение 5—14 дней.

3. *Глюкокортикостероидные препараты*:

- окситетрациклин + гидрокортизон, аэрозоль (B) 2 раза в сутки наружно в течение 5—7 дней [1, 2, 5],

- или
- оксикиклозол, аэрозоль (B) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [1],
- или
- бетаметазона валерат, крем, мазь 0,1% (A) 1 раз в сутки наружно в течение 7—20 дней [10, 11],
- или
- бетаметазон дипропионат, крем, мазь 0,025%, 0,05% (A) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [10, 11],
- или
- гидрокортизона 17-бутират, крем, мазь 0,1% (A) 2 раза в сутки наружно в течение 2—4 недель [11],
- или
- клобетазола пропионат, крем, мазь 0,05% (A) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [2, 11],
- или
- метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь 0,1% (A) 1 раз в сутки наружно в течение в течение 2—4 недель [10, 11],
- или
- мометазона фураат, крем, мазь 0,1% (A) 1 раз в сутки наружно в течение 2—4 недель [10, 11],
- или
- алклометазона дипропионат, крем, мазь 0,05% (A) 2—3 раза в сутки наружно в течение 10—20 дней [1, 2].

4. По мере стихания острых воспалительных явлений используют *пасты*, содержащие 2—3% ихтаммол, березовый деготь, нафталанскую нефть, 0,5—1% серу, 2—5% борно-цинко-нафталановую пасту, 2—5% дегтярно-нафталановую пасту (D) [5]. Пасты назначают как самостоятельно, так и в сочетании с глюкокортикостероидами наружного применения.

5. Комбинированные лекарственные средства:

- гентамицин + бетаметазон + клотримазол (A) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [2, 10],
- или
- бетаметазон + гентамицин (A) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [2, 11],
- или
- неомицин + натамицин + гидрокортизон (A) 2—4 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [9, 11],
- или
- окситетрациклин + гидрокортизон (A) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [9, 11],
- или

- флуметазон + клиохинол (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [10, 11],
или
- флуоцинола ацетонид + неомицин (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [9, 11],
или
- бетаметазон + фузидовая кислота (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [8, 9],
или
- гидрокортизон + фузидовая кислота (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—14 дней [10, 11].

6. При микробной экземе эффективны лекарственные средства, содержащие только *антибактериальные препараты*:

- гентамицин, мазь 0,1% (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [3, 5],
или
- клиндамицин, гель 1% (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [5, 8],
или
- фузидин натрий, гель 2% (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [5, 8],
или
- мупироцин 2% (А) 3 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [4],
или
- неомицин, аэрозоль (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [4],
или
- тетрациклин, мазь 3% (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [4],
или
- эритромицин, мазь 10000 ЕД/г (А) 2 раза в сутки наружно в течение 7—10 дней [4].

Немедикаментозное лечение

Физиотерапевтическое лечение

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм, 4—5 раз в неделю, на курс от 25 до 30 процедур (С) [12].

В качестве лечебного фактора также используется низкоинтенсивное лазерное излучение красного спектра с длиной волны 0,632 мкм и инфракрасного с длиной волны 0,8—1,2 мкм, на курс 15—20 процедур при ограниченных формах (С) [5].

ПУВА-терапия (С) 4 раза в неделю на курс 15—20 сеансов (в тяжелых случаях при распространенных высыпаниях) [12].

Режим охранительный: исключение контактов с возможными аллергенами и гистаминолибераторами, ограничение стрессовых ситуаций, водных процедур, сон не менее 8 часов.

Диета: из рациона больных экземой исключаются яйца, цитрусовые, мясо птицы, жирные сорта рыбы, мясные бульоны, цельное молоко, орехи, газированные напитки, красные вина, морепродукты, бобовые, грибы, томаты, шпинат, шоколад, какао, кофе, приправы, майонез, острые блюда.

Критерии эффективности лечения

При своевременно начатой и адекватной терапии через 5—7 суток уменьшается выраженность воспаления, прекращаются зуд и экссудация, прекращают появляться новые элементы, а старые начинают регрессировать. Клиническое выздоровление наступает на 20—25 сутки с момента начала лечения.

Экзема относится к хроническим дерматозам с частыми рецидивами, поэтому целью поддерживающей терапии служит продление состояния клинической ремиссии и уменьшение частоты развития рецидивов. При достаточной эффективности лечения и профилактики ремиссия может продлиться в течение нескольких лет, а в ряде случаев — пожизненно.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Консультации других специалистов, выявление и лечение соматической патологии.

ПРОФИЛАКТИКА

Режим больного экземой является охранительным: исключение контактов с возможными аллергенами, ограничение стрессовых ситуаций, водных процедур, соблюдение диеты, профилактическое использование смягчающих кремов, эмолиентов, корнеопротекторов, нейтральных моющих средств. Одежда не должна вызывать перегрева, не содержать шерстяных и синтетических компонентов, воздух в помещении должен быть увлажнен. В профилактике экземы важнейшими задачами являются правильный уход за кожей, а также сведение к минимуму причин, приводящих к рецидивам. Больные с экземой должны находиться на диспансерном учете у дерматолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy* 2001; 56. Supp. 10: P. 928—936.
2. Barnes P.J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Resp Rev* 2001; 11: 78: 15—22.

3. Apfelbacher C. J., van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Jupiter A., Matteredne U., Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.
4. Garritsen F. M., Brouwer M. W., Limpens J., Spuls P. I. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with the use of GRADE and implications for practice and research // *British Journal of Dermatology* 2013: epub.
5. Halometasone 0.05% Cream in Eczematous Dermatoses // *J Clin Aesthet Dermatol* 2013 Nov; 6 (11): 39—44.
6. Pantling L. Topical treatments // *Cambridgeshire Community Services NHS Trust*. 2013 Nov 20; 28 (12): 61.
7. Zomer-Kooijker K., van der Ent C. K., Ermers M. J., Rovers M. M. Lack of Long Term Effects of High Dose Inhaled Beclomethasone for RSV Bronchiolitis — A Randomized Placebo-Controlled Trial // *J Pediatr Infect DS*. 2013 Oct 28.
8. Baumer J. H. Atopic eczema in children, NICE // *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010 Dec; 95 (12): 1071.
9. Chang C., Keen C. L., Gershwin M. E. Treatment of eczema. // *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 Dec; 33 (3): 204—25.
10. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA) a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat* 1992; 3 (Suppl. 2): 13—15.
11. Rombold S., Lobisch K., Katzer K., Grazziotin T. C., Ring J., Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008 Feb; 24 (1): 19—23.
12. Kaditis A. G., Winnie G., Syrogiannopoulos G. A. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007 May; 42 (5): 407—20.
13. Matsuyama T., Ozawa A., Kusakabe Y., Kurihara S., Hayashi M., Kato R., Kanno S., Nakamori M. Which anti-histamines dermatological specialists select in their therapies for common skin diseases? A practical analysis from multiple clinics. *Tokai J Exp Clin Med*. 2005 Jul; 30 (2): 89—95.
14. Drago L., Toscano M., Pigatto P. D. Probiotics: immunomodulatory properties in allergy and eczema. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013 Oct; 148 (5): 505—14.
15. De Waure C., Cadeddu C., Venditti A., Barcella A., Bigardi A., Masci S., Virno G., Cammisa A., Ricciardi W. Non steroid treatment for eczema: results from a controlled and randomized study. // *G Ital Dermatol Venereol* 2013 Oct; 148 (5): 471—7.

ЭРИТРАЗМА

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Чикин Вадим Викторович — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Кожичкина Наталья Владимировна — старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эритразма (*erythrasma*) — бактериальное заболевание кожи, возбудителем которого является *Corynebacterium minutissimum*.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
L08.1

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель эритразмы — грамположительная палочка *Corynebacterium minutissimum*, которая определяется в составе нормальной микрофлоры кожных покровов человека, однако под влиянием предрасполагающих к развитию заболевания факторов микроорганизм проявляет патогенные свойства. Предрасполагающими факторами являются: повышенная потливость, повышенная влажность, нарушения иммунитета, сахарный диабет, ожирение, несоблюдение мер личной гигиены.

Заболевание распространено повсеместно, однако наиболее часто встречается в регионах с жарким и влажным климатом. Болеют чаще мужчины.

Контагиозность заболевания невысокая.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Высыпания чаще всего локализуются на коже пахово-бедренных складок, примыкающей к ним коже бедер и в подмышечной области, возможно поражение кожи складок под молочными железами, кожи живота и межпальцевых складок стоп.

Высыпания имеют вид красновато-коричневых и кирпично-красных пятен с четкими границами, которые, сливаясь, образуют крупные очаги поражения с фестончатыми очертаниями. В межпальцевых складках отмечаются длительно существующие мацерация, шелушение, трещины.

Заболевание может сопровождаться зудом.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, обнаружения возбудителя при микроскопическом исследовании чешуек кожи (грамположительные изогнутые коринебактерии), кораллово-красного или кирпично-красного свечения под лампой Вуда.

Культуральное исследование не проводится.

Гистологическое исследование обычно не требуется.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференцировать заболевание следует с разноцветным лишаем, паховой эпидермофитией, стертыми формами руброфитии, псориазом, кандидозом, себорейным дерматитом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- клиническое излечение;
- отрицательные результаты микроскопического исследования.

Общие замечания по терапии

Лечение эритразмы основано на применении препаратов с антимикробной активностью.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы терапии

При поражении гладкой кожи назначается *системная антибактериальная терапия*:

- эритромицин (С) 0,25 г перорально 4 раза в сутки в течение 14 дней [1, 2] или
- тетрациклин (D) 0,25 г перорально 4 раза в сутки в течение 14 дней [2].

- При локализации очагов поражения в складках:
- фузидовая кислота, крем 2% (С) наружно 2 раза в сутки в течение 2 недель [1],
или
 - 5% эритромициновая мазь (D) 2 раза в сутки наружно, втирать в очаги поражения в течение 7 дней [3],
или
 - бифоназол крем 1% (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 3 недель [4],
или
 - циклопирокс крем (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 2 недель [5],
или
 - изоконазол крем (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 2 недель [5].

При зуде в очагах поражения назначают наружно комбинированные препараты, обладающие антибактериальным и противозудным действием:

- дифлукортолон + изоконазол крем (D) 2 раза в сутки наружно на очаги поражения в течение 5–7 дней [6], затем — изоконазол крем 2 раза в день на очаги поражения в течение 7 дней.

Требования к результатам лечения

- полное разрешение клинических проявлений;
- отрицательные результаты микроскопического исследования.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Назначение лекарственного препарата другой фармакологической группы.

ПРОФИЛАКТИКА

Устранение потливости, соблюдение правил личной гигиены. Во время лечения необходимо проводить дезинфекцию одежды больного, нательного и постельного белья кипячением в 1% мыльно-содовом растворе и проглаживанием горячим утюгом во влажном виде с двух сторон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avci O., Tanyildizi T., Kusku E. A comparison between the effectiveness of erythromycin, single-dose clarithromycin and topical fusidic acid in the treatment of erythrasma. *J Dermatol Treat* 2013; 24: 70–74.
2. Holdiness M. R. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs* 2002; 62 (8): 1131–1141.

3. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. В 2 т. Т. 1 / Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. С. 305–306.
4. Lackner T. E., Clissold S. P. Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs* 1989; 38 (2): 204–225.
5. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания. Диагностика и лечение. М.: Миклош, 2005. С. 97–99.
6. Piergiorgio M. Effective treatment of erythrasma-associated inflammation and pruritus with isoconazole nitrate and diflucortolone valerate combination therapy. *Mycoses* 2013; 56 (Suppl. 1): 38–40.

**ИНФЕКЦИИ,
ПЕРЕДАВАЕМЫЕ
ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ (ВЕНЕРИЧЕСКИЕ) БОРОДАВКИ

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Аногенитальные (венерические) бородавки»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Перламутров Юрий Николаевич — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Чернова Надежда Ивановна — доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аногенитальные (венерические) бородавки — вирусное заболевание, обусловленное вирусом папилломы человека и характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A63.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания — вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к роду папилломавирусов (*Papillomavirus*), который, в свою очередь, принадлежит к семейству папававирусов (*Papavaviridae*). Вирусы папилломы человека высокотканеспецифичны и поражают клетки эпителия кожи и слизистых оболочек. К настоящему времени идентифицировано и описано более 190 типов ВПЧ, которые классифицируются на группы высокого и низкого онкогенного риска в соответствии с их потенциалом индуцировать рак.

Международное агентство по изучению рака выделяет 12 типов ВПЧ высокого риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), которые могут потенцировать развитие рака и предраковых поражений различной локализации: шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, пениса, шеи, гортани, ротовой полости.

Аногенитальные бородавки являются наиболее распространенным клиническим проявлением папилломавирусной инфекции, при этом до 90% всех случаев заболевания у мужчин и женщин вызывается 6 и 11 типами ВПЧ. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием аногенитальных бородавок составляет 11—12 месяцев у мужчин и 5—6 месяцев у женщин.

Папилломавирусная инфекция наиболее часто регистрируется у лиц молодого возраста, имеющих большое число половых партнеров. По данным ВОЗ, 50—80% населения инфицировано ВПЧ, но лишь 5—10% инфицированных лиц имеют клинические проявления заболевания.

Выявляемость ВПЧ значительно варьирует в различных этнико-географических регионах и определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими, гигиеническими факторами. Географическая вариабельность характерна не только для частоты выявляемости вируса, но и для распределения генотипов ВПЧ. Согласно систематизированному анализу мировых данных заболеваемость аногенитальными бородавками мужчин и женщин (включая новые случаи и рецидивы заболевания) варьирует от 160 до 289 случаев на 100 000 населения со средним значением 194,5 случая на 100 000 населения, а средний ежегодный уровень выявляемости новых случаев аногенитальных бородавок составляет 137 случаев на 100 000 населения среди мужчин и 120,5 случая на 100 000 населения среди женщин.

В Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2014 году составил 21,8 случая на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,6 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15—17 лет — 28,3 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 25,9 случая на 100 000 населения. Однако данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У взрослых лиц:

- половой контакт.

У детей:

- трансплацентарный (редко);
- перинатальный;
- половой контакт;
- контактно-бытовой, однако возможность аутоинокуляции и передачи ВПЧ через бытовые предметы остается недостаточно изученной.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют несколько клинических разновидностей аногенитальных бородавок:

- остроконечные кондиломы;
- бородавки в виде папул;
- поражения в виде пятен;
- внутриэпителиальная неоплазия;
- бовеноидный папулез и болезнь Боуэна;
- гигантская кондилома Бушке — Левенштайна.

Субъективные симптомы:

- наличие одиночных или множественных образований в виде папул, папиллом, пятен на кожных покровах и слизистых оболочках наружных половых органов;
- зуд и парестезии в области поражения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- при локализации высыпаний в области уретры — зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); при обширных поражениях в области уретры — затрудненное мочеиспускание;
- болезненные трещины и кровоточивость кожных покровов и слизистых оболочек в местах поражения.

Объективные симптомы:

- *остроконечные кондиломы* — пальцеобразные выпячивания на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, имеющие типичный «пестрый» и/или петлеобразный рисунок и локализующиеся в области внутреннего листка крайней плоти, головки полового члена, наружного отверстия мочеиспускательного канала, малых половых губ, входа во влагалище, влагалища, шейки матки, паховой области, промежности и анальной области;
- *бородавки в виде папул* — папулезные высыпания без пальцеобразных выпячиваний, локализующиеся на кератинизированном эпителии наружного листка крайней плоти, тела полового члена, мошонки, латеральной области вульвы, лобка, промежности и перианальной области;
- *поражения в виде пятен* — серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна на коже и/или слизистой оболочке половых органов;
- *бовеноидный папулез и болезнь Боуэна* — папулы и пятна с гладкой или бархатистой поверхностью; цвет элементов в местах поражения слизистой оболочки — бурый или оранжево-красный, а поражений на коже — пепельно-серый или коричневатого-черный;
- *гигантская кондилома Бушке — Левенштайна* — мелкие бородавчатоподобные папилломы, сливающиеся между собой и образующие очаг поражения с широким основанием.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз аногенитальных бородавок устанавливается на основании клинических проявлений. Для улучшения визуализации аногенитальных бородавок проводится проба с 5% раствором уксусной кислоты, после обработки которым образования некоторое время сохраняют серовато-белую окраску, а сосудистый рисунок усиливается.

Для верификации диагноза могут использоваться *лабораторные исследования*:

- исследование молекулярно-биологическими методами, позволяющими идентифицировать генотип ВПЧ, определять степень вирусной нагрузки и прогнозировать течение заболевания [1];
- цитологическое и морфологическое исследования, позволяющие исключить онкологическую патологию [2].

В связи с применением в терапии аногенитальных бородавок деструктивных методов дополнительно проводится серологическое исследование на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — с целью диагностики фоновых и диспластических процессов шейки матки, вульвы и влагалища; при ведении беременных, больных аногенитальными бородавками;
- уролога — при внутриуретральной локализации аногенитальных бородавок;
- проктолога — при наличии обширного процесса в анальной области;
- иммунолога — при наличии иммунодефицитных состояний и рецидивировании заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с сифилисом и заболеваниями кожи (контагиозным моллюском, фиброэпителиальной папилломой, себорейным кератозом и др.).

У мужчин также необходимо дифференцировать аногенитальные бородавки с «папулезным ожерельем» полового члена, которое проявляется 1—3 рядами отдельных, не сливающихся папул диаметром 1—2 мм, расположенных по окружности венца головки полового члена и/или симметрично около уздечки крайней плоти.

У женщин аногенитальные бородавки необходимо дифференцировать с микропапилломатозом вульвы — физиологическим вариантом, представляющим собой несливающиеся папулы правильной формы, расположенные симметрично на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища.

Сальные железы в области крайней плоти и вульвы у здоровых лиц также часто выглядят как отдельные или множественные папулы серовато-желтого цвета, расположенные на внутренней поверхности крайней плоти и малых половых губах.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является наличие клинических проявлений заболевания.

При отсутствии аногенитальных бородавок или цервикальных плоскоклеточных интродермальных поражений лечение субклинической генитальной папилломавирусной инфекции не проводится.

Обследование и лечение половых партнеров проводятся при наличии у них клинических проявлений заболевания.

Цели лечения

- деструкция аногенитальных бородавок;
- улучшение качества жизни пациентов.

Общие замечания по терапии

Основным направлением в лечении является деструкция клинических проявлений заболевания. Вне зависимости от применяемого метода деструкции аногенитальных бородавок у 20—30% больных могут развиваться новые поражения на коже и/или слизистых оболочках аногенитальной области.

Показания к госпитализации

Госпитализация показана больным с обширным поражением кожи и слизистых оболочек вследствие деструктивного роста гигантской кондиломы Бушке — Левенштайна с целью хирургического иссечения пораженных тканей.

Методы деструкции аногенитальных бородавок

1. Цитотоксический метод

Подофиллотоксин, крем 0,15%, раствор 0,5% (А) 2 раза в сутки наружно на область высыпаний в течение 3 дней с 4-дневным интервалом. Крем 0,15% рекомендуется применять в терапии аногенитальных бородавок, расположенных в анальной области и области вульвы; раствор 0,5% рекомендуется применять в терапии аногенитальных бородавок, расположенных на коже полового члена. Курсовое лечение (не более 4—5 курсов) продолжают до исчезновения клинических проявлений заболевания [3—9].

Подофиллотоксин не рекомендуется применять в терапии аногенитальных бородавок, расположенных на слизистой оболочке прямой кишки, влагалища, шейки матки, уретры.

2. Химические методы

- 1,5% раствор цинка хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте, раствор для наружного применения (С) наносится с помощью деревянного шпателя с заостренным наконечником (на аногенитальные

бородавки диаметром от 0,1 до 0,5 см) или стеклянным капилляром (на аногенитальные бородавки диаметром свыше 0,5 см). Перед нанесением препарата обрабатываемую поверхность предварительно обезжиривают 70% спиртовым раствором для лучшего проникновения препарата. Раствор наносят на высыпания однократно до изменения окраски тканей на серовато-белый. В ряде случаев для достижения полной мумификации ткани аногенитальных бородавок требуется проводить до 3 сеансов нанесения кратностью 1 раз в 7—14 дней [10, 11];

- комбинация азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди, раствор для наружного применения (С) наносится однократно непосредственно на аногенитальные бородавки при помощи стеклянного капилляра или пластмассового шпателя, не затрагивая здоровых тканей. Не рекомендуется обрабатывать поверхность, превышающую 4—5 см², перерыв между процедурами составляет 1—4 недели [12].

3. Иммуномодуляторы для местного применения

- имихимод, крем (А) наносится тонким слоем на аногенитальные бородавки на ночь (на 6—8 часов) 3 раза в неделю (через день). Утром крем необходимо смыть с кожи теплой водой с мылом. Курсовое лечение (не более 16 недель) продолжают до исчезновения аногенитальных бородавок [9, 13—15];
- внутриочаговое введение препаратов α -интерферона (В) [16—18].

Применение интерферонов системного действия (интерферона гамма) рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания (А) [18—23].

4. Физические методы

- электрокоагуляция (В) [24];
- лазерная деструкция (С) [25];
- радиохирургическая деструкция (С) [26—31];
- криодеструкция (С) [7, 8, 28—31].

Деструкция проводится с предварительной поверхностной или инфильтративной анестезией кожи [32].

5. Хирургическое иссечение (С) показано при обширных поражениях кожи и слизистых оболочек вследствие деструктивного роста гигантской кондиломы Бушке — Левенштайна [28—31].

Особые ситуации

Лечение беременных

Во время беременности возможна активная пролиферация аногенитальных бородавок.

Лечение беременных осуществляется в сроке до 36 недель беременности с использованием криодеструкции, лазерной деструкции или электрокоагуляции при участии акушеров-гинекологов. При обширных генитальных кондиломах показано оперативное родоразрешение (с целью профилактики кондиломатоза гортани новорожденного) [33].

Лечение детей

Методами выбора лечения аногенитальных бородавок у детей являются физические методы деструкции, не вызывающие токсических побочных реакций.

Требования к результатам лечения

Клиническое выздоровление.

При отсутствии клинических проявлений заболевания пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При рецидивировании клинических проявлений рекомендуется повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения неспецифических противовирусных препаратов:

- инозин пранобекс 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 20 дней (А) [34—36]
или
- интерферон гамма 500 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки через день, на курс 5 инъекций (А) [18—23].

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в Российской Федерации зарегистрированы вакцины: двухвалентная, содержащая антигены ВПЧ 16 и 18 типов, и четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов. Вакцины с использованием рекомбинантной технологии получены из очищенных капсидных белков L1, которые путем самосборки образуют ВПЧ-типоспецифические пустые оболочки или вирусоподобные частицы. Вакцинацию рекомендуется проводить до начала половой жизни [37].

Двухвалентная вакцина используется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища у женщин в возрасте от 9 до 45 лет.

Четырехвалентная вакцина используется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, анального рака и аногенитальных кондилом у женщин, а также для профилактики анального рака и аногенитальных кондилом у мужчин в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцина исключительно профилактическая, лечебным эффектом не обладает.

Исследования по эффективности вакцины продемонстрировали, что среди лиц, неинфицированных ВПЧ, четырехвалентная вакцина обеспечивает почти 100%-ю защиту от аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ 6 и 11 типов, и примерно 83%-ю в отношении всех аногенитальных бородавок (А) [38, 39].

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахматулина М. Р., Большенко Н. В. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. *Вестн дерматол венерол* 2014; 3: 95—105.
2. Рахматулина М. Р., Кицак В. Я., Большенко Н. В. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией. *Вестн дерматол венерол* 2013; 6: 40—49.
3. Von Krogh G., Szpak E., Andersson M. et al. Self-treatment using 0,25—0,5% podophyllotoxin ethanol solutions against penile condylomata acuminata—a placebocontrolled comparative study. *Genitourin Med* 1994; 70: 105—9.
4. Claesson U., Lassus A., Happonen H. et al. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD & AIDS* 1996; 7: 429—34.
5. Strand A., Brinkeborn R. M., Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med* 1995; 7: 387—90.
6. Lacey C. J., Goodall R. L., Tennvall G. R., Maw R., Kinghorn G. R., Fisk P. G. et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Inf* 2003; 79: 270—5.
7. Gilson R. J., Ross J., Maw R., Rowen D., Sonnex C., Lacey C. J. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2009; 85: 514—9.
8. Sherrard J., Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD & AIDS* 2007; 18: 365—8.
9. Komericki P., Akkicic-Materna M., Strimitzer T., Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 216—8.
10. Ламоткин И. А., Ушаков И. И., Марди Ш. И., Селезнева Е. В., Хлебникова А. Н. Опыт применения препарата Мардил Цинк® Макс в лечении доброкачественных новообразований кожи. *Воен-мед журн* 2015; 11: 58—60.
11. Shalva Mardi, Tzib A. F., Calderon M., Kiselevsky M. V., Smirnova Z. S., Gagua R., Mardi R. S., Davidovitch P., Shanava K., Selezneva E. Novel pharmaceutical product MC—Mardil for the intraoperative devitalisation of primary internal neoplasmas to prevent postsurgery recurrences and metastases *Int J Immunorehabilitation* 2011; 13: 142—144.

12. Godley M.J., Bradbeer C.S., Gellan M. et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390–2.
13. Garland S.M., Waddell R., Mindel A., Denham I.M., McCloskey J.C. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD & AIDS* 2006; 17: 448–52.
14. Schofer H., Van Ophoven A., Henke U., Lenz T., Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 642–8.
15. Arican O., Guneri F., Bilgic K., Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004; 31: 627–31.
16. Sherrard J., Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD & AIDS* 2007; 18: 365–8.
17. Panici P.B., Scambia G., Baiocchi G. et al. Randomised controlled trial treatments for external anogenital warts Interferons and diathermocoagulation. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 393–7.
18. Yang J., Pu Y., Zeng Z., Yu Z. Huang N., Deng Q. Interferons for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 156.
19. Iwasaka T.I., Hayashi Y., Yokoyama M., Hachisuga T., Sugimori H. Interferon gamma treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990 Apr; 37 (1): 96–102.
20. Tian Y.P., Yao L., Malla P., Li S.S. Successful treatment of giant condiloma acuminatum with combination retinoid and interferon- γ therapy *International Journal of STD and AIDS* 2012; 23: 445–447.
21. Рахматулина М.Р. Современные возможности терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путем. *Акушерство и гинекология* 2015; 7: 14–19.
22. Trizna Z., Evans T., Bruce S., Hatch K., Tying S.K. A randomized phase II study comparing four different interferon therapies in patients with recalcitrant condylomata acuminata. *Sex Transm Dis* 1998 Aug; 25 (7): 361–5.
23. Zouboulis C.C., Büttner P., Orfanos C.E. Systemic interferon gamma as adjuvant therapy for refractory anogenital warts: a randomized clinical trial and meta-analysis of the available data. *Arch Dermatol* 1992 Oct; 128 (10): 1413–4.
24. Khawaja H.T. Treatment of condyloma acuminatum. *Lancet*.1986; i: 208–9
25. Yang C.J., Liu S.-X., Liu L.-B. et al. Holmium Laser Treatment of Genital Warts: an Observational Study of 1500 Cases. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 136–8.

26. Прилепская В. Н., Карелов А. К. Отчет о клиническом испытании радиохирургического прибора «Сургитрон» // Сб. статей и отзывов по радиохирургии. М., 1998.
27. Оперативная гинекология — хирургические энергии: Руководство / Под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян, О. А. Мындаева. М.: Медицина—Антидор, 2000. 860 с.
28. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Treatment of external genital warts and pre-invasive neoplasia of the lower tract. In: Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. 2007. Available at URL: Last access 6, Mar 2012.
29. Buck H.J. Warts (genital). Clinical evidence 2010.
30. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 MMWR. June 5, 2015. Vol. 64. No. 3.
31. Von Krogh G., Lacey C.J.N., Gross G., Barasso R., Schneider A. European Course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000; 76: 162–8.
32. Кацамбас А. Д., Логти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 235.
33. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий).
34. Georgala S., Katoulis A. C., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. BJOG 2006; 113 (9): 1088–91 (a).
35. Hicks D. Re: oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. BJOG 2007; 114 (4): 509.
36. Kodner C. M., Nasraty S. Management of genital warts. Am Fam Physician 2004; 70 (12): 2335–42.
37. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014, № 43, 2014, 89, 465–492, <http://www.who.int/wer>.
38. Schiller J. T., Castellsagué X., Garland S. M. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine 2012; 30 Suppl 5: F123–38.
39. Muñoz N., Kjaer S. K., Sigurdsson K., Iversen O. E., Hernandez-Avila M., Wheeler C. M. et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Nat Cancer Inst 2010; 102 (5): 325–339.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Разработано совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Малова Ирина Олеговна — заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Савичева Алевтина Михайловна — заведующий лабораторией микробиологии Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Аполихина Инна Анатольевна — заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, г. Москва.

Мелкумян Алина Грантовна — научный сотрудник отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — это инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, связанный с дисбиозом вагинальной микробиоты, который характеризуется количественным снижением или полным исчезновением лактобацилл, особенно перекись-продуцирующих, и значительным увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
N89.0*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БВ является полимикробным заболеванием, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микрофлоры (протективных лактобацилл) микроаэрофильными (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробными (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Atopobium vaginae* и др.) микроорганизмами.

По данным мировой статистики, бактериальный вагиноз занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Частота его распространения в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин. БВ выявляется у 80—87% женщин с патологическими вагинальными выделениями; частота выявления заболевания у беременных достигает 37—40%.

БВ выявляют преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Заболевание не представляет непосредственной опасности для жизни женщины, однако является фактором риска развития осложнений беременности: самопроизвольных абортов, внутриамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. У женщин с БВ могут развиваться эндометрит и сепсис после кесарева сечения. В настоящее время БВ рассматривается как одна из причин развития инфекционных осложнений после гинекологических операций и абортов, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), перитонита, абсцессов органов малого таза при введении внутриматочных контрацептивов [1—4]. Длительное течение БВ является одним из факторов риска развития неоплазий шейки матки, а также повышенной восприимчивости к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), особенно к ВИЧ-инфекции и генитальному герпесу [5—9].

К эндогенным факторам риска развития БВ относятся гормональные изменения (возрастные — в пубертатном периоде и менопаузе; при патологии беременности; в послеродовом и послеабортном периодах), гипотрофия и атрофия слизистой оболочки влагалища, наличие кист и полипов стенок влагалища, гименальной области, нарушения рецепторной функции вагинального эпителия, антагонизм между вагинальными микроорганизмами, снижение концентрации перекиси водорода в вагинальной среде за счет уменьшения концентрации лактобацилл и др.

К экзогенным факторам риска развития БВ относятся инфицирование возбудителями ИППП и колонизация половых путей генитальными микоплазмами, лекарственная терапия (антибактериальными, цитостатическими, глюкокортикостероидными, антимикотическими препаратами), лучевая терапия; присутствие инородных тел во влагалище и матке; пороки развития половых органов или их деформации после родов и хирургических вмешательств; нарушение гигиены половых органов, в том числе частое применение спринцеваний и вагинальных душей; использование спермицидов.

БВ не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако заболевания выявляют преимущественно у женщин, ведущих половую жизнь с частой сменой половых партнеров.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Субъективные симптомы:

- гомогенные беловато-серые выделения из половых путей, часто с неприятным «рыбным» запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта, проведения гигиенических процедур с использованием мыла, после менструации;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- редко — зуд и/или жжение в области половых органов;
- редко — зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия).

Объективные симптомы:

- гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища.

У большинства больных симптомы воспалительной реакции со стороны половых органов отсутствуют.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3 из 4 критериев (критерии Amsel):

- выделения из влагалища — густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;
- значение pH вагинального отделяемого $> 4,5$;
- положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле вагинального отделяемого с 10% раствором КОН в равных пропорциях);
- обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

Лабораторные исследования

1. *Микроскопическое исследование* вагинального отделяемого является наиболее информативным, достоверным и доступным методом диагностики бактериального вагиноза.

Для диагностики БВ необходимо отмечать наличие/отсутствие следующих признаков:

- уменьшение количества или исчезновение лактобацилл — грамположительных палочек различной длины и толщины;
- увеличение количества смешанной микробной (не лактобациллярной) микрофлоры;
- наличие «ключевых» клеток — поверхностных клеток вагинального эпителия с адгезированными на них бактериями, за счет чего эпителиальная клетка имеет «зернистый» вид. Края «ключевых» клеток выглядят нечеткими или «пунктирными» вследствие адгезии мелких грамотрицательных или грамвариабельных палочек, кокков, коккобацилл и других бактерий;
- отсутствие местной лейкоцитарной реакции (у большинства пациенток количество полиморфноядерных лейкоцитов в вагинальном отделяемом не превышает 10—15 клеток в поле зрения).

Для оценки результатов исследования препаратов, полученных из отделяемого влагалища и окрашенных по Граму, R. Nugent предложил стандартную 10-балльную систему, которая основана на определении трех бактериальных морфотипов: 1) крупные грамположительные бактерии (лактобациллы); 2) небольшие грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (*G. vaginalis* и анаэробные бактерии); 3) изогнутые грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (например, *Mobiluncus*). Эта система позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, проявляющихся в исчезновении нормальных лактобацилл и доминировании *G. vaginalis* и анаэробов, а также *Mobiluncus*. Состояние первого морфотипа оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, второго — от 0 до 4, третьего — от 0 до 2, далее баллы суммируются. Если количество баллов в сумме по всем трем морфотипам варьирует в пределах от 7 до 10, по результату микроскопического исследования можно диагностировать наличие БВ.

2. *Культуральное исследование.* Рутинное культуральное исследование для верификации диагноза БВ не используется, однако может применяться для определения видового и количественного состава микробиоты влагалища, в том числе:

- выделения и идентификации *G. vaginalis*;
- выделения и идентификации других факультативных и/или облигатных анаэробов;
- выделения и идентификации лактобацилл (при БВ наблюдается отсутствие роста лактобацилл или резкое снижение их количества ($< 10^4$ КОЕ/мл));
- выделения и идентификации *M. hominis* и *Ureaplasma spp.*

Для оценки результатов микроскопического и культурального исследования используется комплексная система выявления нарушения микрофлоры влагалища «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических инфекций» (Анкирская А. С., Муравьева В. В., 2011).

3. *Молекулярно-биологические методы исследования,* направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК микроорганизмов, с исполь-

зованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации, используются для выявления лактобацилл, *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* и других, в том числе труднокультивируемых бактерий.

Консультации других специалистов (гинеколога-эндокринолога, эндокринолога, гастроэнтеролога) рекомендованы в случае частого рецидивирования бактериального вагиноза с целью исключения сопутствующих заболеваний (состояний), которые могут способствовать нарушению нормальной вагинальной микробиоты.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику бактериального вагиноза следует проводить с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (дрожжеподобными грибами рода *Candida*, генитальными микоплазмами, факультативно-анаэробными и аэробными микроорганизмами).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз бактериального вагиноза.

По мнению отечественных акушеров-гинекологов, лечение БВ без клинических симптомов, но с результатом микроскопического исследования вагинального отделяемого, свидетельствующим о наличии выраженного вагинального дисбиоза, необходимо проводить перед введением внутриматочных средств; перед оперативными вмешательствами на органах малого таза, в том числе медицинскими абортами; беременным, имеющим в анамнезе преждевременные роды либо поздние выкидыши (С) [1—4].

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей;
- предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, патологией плода, послеродовым периодом, послеоперационным периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур.

Общие замечания по терапии

Основным направлением в лечении БВ должна являться элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается с помощью применения этиотропных препаратов группы 5-нитроимидазола или клиндамицина. Клиндамицин и метронидазол имеют сопоставимую

эффективность в терапии БВ (А), однако при применении клиндамицина побочные эффекты развиваются реже [10, 11, 13].

Во избежание развития тяжелых побочных реакций (дисульфирамоподобная реакция) пациентов следует предупреждать о необходимости избегать приема алкоголя и содержащих его продуктов как во время терапии метронидазолом, так и в течение 24 часов после ее окончания.

При непереносимости перорального метронидазола его интравагинальное назначение также противопоказано.

Клиндамицин крем изготовлен на масляной основе и может повредить структуру латексных презервативов и диафрагм.

Учитывая, что *A. vaginalis*, часто выявляемый при длительном рецидивирующем течении БВ, в большей степени чувствителен к клиндамицину, при таких формах БВ предпочтение нужно отдавать местной терапии клиндамицином (С) [12, 14].

По мнению отечественных акушеров-гинекологов, одним из этапов лечения БВ должно быть восстановление окислительно-восстановительного потенциала влагалища ($\text{pH} \leq 4,5$) с помощью препаратов молочной или аскорбиновой кислоты с последующей нормализацией микрофлоры влагалища с использованием живых лактобацилл (С) [3, 4, 15]. В нескольких зарубежных исследованиях также оценили клиническую и микробиологическую эффективность вагинального применения лактобацилл для восстановления нормальной микрофлоры (D) [16]. Однако эти методы лечения не входят в клинические рекомендации международных сообществ вследствие недостаточности доказательной базы.

Частота рецидивов БВ у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров (В) [10, 11]. При наличии у половых партнеров клинических признаков баланопостита, уретрита и других заболеваний урогенитальной системы целесообразно проведение их обследования и при необходимости — лечения.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Рекомендованные схемы лечения

- клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней (А) [10, 13, 17—19],
или
- метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 5 дней (А) [10, 13, 17, 12—23],
или
- метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (А) [10, 13, 20, 21, 24—27],
или
- тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней (А) [28—30].

Альтернативные схемы лечения

- клиндамицин, овули 100 мг интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 3 дней (В) [31],
или
- клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (В) [10, 14],
или
- тинидазол 1,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (А) [32].

Особые ситуации

Лечение беременных

- метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней, назначается со второго триместра беременности (А) [10—36],
или
- метронидазол 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней, назначается со второго триместра беременности (А) [33—36],
или
- клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (А) [37, 38].

Лечение детей

- метронидазол 10 мг на кг массы тела перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (D) [39].

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей.
Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Назначение иных препаратов или методик лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 3-е изд., испр. и доп. / Г. М. Савельева, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. М.: ГЭОТАРМедиа, 2009. 880 с.
2. Гинекология. Национальное руководство/ В. И. Кулаков, Г. М. Савельева, И. Б. Манухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1072 с.
3. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // Клинические рекомендации / Под ред. В. Н. Прилепской и соавт. М., 2013. 50 с.

4. Ефимов Б. А., Тютюнник В. Л., Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // РМЖ. 2008. Т. 16, № 1. С. 18–22.
5. Atashili J., Poole C., Ndumbe P. M. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies // AIDS. 2008. N 22. P. 1493–1501.
6. Chohan V. H., Baeten J., Benki S. et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus Type 2 Acquisition among highrisk HIV1 Sero negative Kenyan Women // Sex Transm. Infect. 2009. N 85. P. 489–492.
7. Gallo M. F., Warner L., Macaluso M. et al. Risk factors for incident herpes simplex type 2 virus infection among women attending a sexually transmitted disease clinic // Sex Transm. Dis. 2008. N 35. P. 679–685.
8. Kaul R., Nagelkerke N. J., Kimani J. et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections // J. Infect. Dis. 2007. N 196. P. 1692–1697.
9. Schwebke J. R. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases // J. Infect. Dis. 2005. N 192. P. 1315–1317.
10. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // Int. J. STD AIDS. 2011. N 22. P. 421–429.
11. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections: Overviews and Estimates. WHO/HIV_AIDS/2001.02. Geneva: World Health Organization 2001.
12. Burton J. P., Devillard E., Cadieux P. A., Hammond J. A., Reid G. Detection of Atopobium vaginae in postmenstrual women by cultivation-independent methods warrants further investigation. Journal of clinical microbiology. Apr. 2004. P. 1829–1931.
13. Ferris D. G. et al. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream // JAMA. 1992. V. 268, N 1. P. 92–95.
14. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. Sex transmitted infections. 2004 Feb; 80 (1): 8–11.
15. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Календжян А. С. и др. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне и во время беременности: почему это важно и что нового? // Доктор.Ру. (Гинекология). 2010. № 7 (58). Ч. 1. С. 20–26.
16. Mastromarino P. et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis// Clin Microbiol Infect. 2009. N 15. P. 67–74.

17. Nyirjesy P. et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with BV // *Am Journ of Obstetr and Gynecol.* 2006. V. 194. P. 1277—1282.
18. Workowski K., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // *MMWR.* 2010. Vol. 59 (RR12). P. 1—110. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>.
19. Рахматулина М.Р. Опыт применения 5-нитроимидазолов в терапии бактериального вагиноза // *Российский вестник акушера-гинеколога* 2015. № 6. С. 92—97.
20. Hanson J. M. et.al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy // *J Fam Pract.* 1995. V. 41, №. 5. P. 443—449.
21. Lugo-Miro V.I. et al. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis. A meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol.* 1993. V. 169, N 2, Pt 2. P. 446—449.
22. Sanchez S. et al. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nistatin ovules for BV: a randomized controlled trial // *Amer Journ of Obstetr and Gynecol.* 2004. V. 191. P. 1898—1906.
23. Sobel J., Ferris D., Schwabke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. № 194. P. 1283—1289.
24. Cardamakis E. et al. Prospective randomized trial of ornidazole versus metronidazole for BV therapy // *International Journal of Experimental and Clinical Chemotherapy.* 1992. Vol. 5, №. 3. P. 153—157.
25. Larsson P. G., PlatzChristensen J. J., Thejls H. et al. Incidence of pelvic inflammatory disease after firsttrimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a doubleblind, randomized study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. N 166 (1 Pt. 1). P. 100—103.
26. Рахматулина М.Р. Диагностические и терапевтические аспекты ведения пациенток с бактериальным вагинозом // *Гинекология.* 2012. Т. 14. № 4. С. 27—32.
27. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atopobium vaginae* // *Акушерство и гинекология.* 2012. № 3. С. 88—92.
28. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol* 2012 Mar; 44 (2): 243—5.
29. Martinez R. C., Franceschini S. A., Patta M. C., Quintana S. M., Gomes B. C., De Martinis E. C., Reid G. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol* 2009 Feb; 55 (2): 133—8.

30. Patel Y., Gopalan S., Bagga R., Sharma M., Chopra S., Sethi S. A randomized trial comparing a polyherbal pessary (a complementary and alternative medicine) with Ginlac-V pessary (containing clotrimazole, tinidazole and lactobacilli) for treatment of women with symptomatic vaginal discharge. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Oct; 278 (4): 341–7. doi: 10.1007/s00404-008-0568-9. Epub 2008 Jan 31.
31. Sobel J., Peipert J. F., McGregor J.A. et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 9–15.
32. Livengood C. H., Ferris D. G., Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Soper D. E., Nyirjesy P., Marrazzo J., Chatwani A., Fine P., Sobel J., Taylor S. N., Wood L., Kanalas J. J. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007 Aug; 110 (2 Pt 1): 302–9.
33. Hauth J. C., Goldenberg R. L., Andrews W. W. et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732–6.
34. Morales W. J., Schorr S., Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345–9.
35. Yudin M. H., Landers D. V., Meyn L. et al. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 527–34.
36. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (2 Pt 1): 525–9.
37. Ugwumadu A., Reid F., Hay P. et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 114–9.
38. Lamont R. F., Nhan-Chang C. L., Sobel J. D. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 177–90.
39. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Перламутров Юрий Николаевич — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Чернова Надежда Ивановна — доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Генитальный герпес — хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса II и/или I типа.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A60*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель генитального герпеса — вирус простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа.

Генитальный герпес — наиболее распространенное эрозивно-язвенное заболевание гениталий. Сероэпидемиологические исследования указывают на повсеместное распространение генитальной герпетической инфекции. Ежегодно генитальным герпесом заболевают около 500 000 человек. У большинства из них инфекция остается недиагностированной следст-

вие частых субклинических и атипичных форм заболевания. Генитальный герпес вызывается ВПГ как I, так и II типа, при этом частота выявления ВПГ II типа выше.

В эпидемиологии генитального герпеса важное значение имеет бессимптомное вирусывыделение: до 70% случаев передачи генитального ВПГ происходит при бессимптомном течении инфекционного процесса у больного.

Частота инфицирования вновь приобретенным ВПГ II типа составляет 5,1 случая на 100 человек в год. В Российской Федерации показатель заболеваемости генитальным герпесом в 2014 году составил 14,2 случая на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,1 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15—17 лет — 8,5 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 17,2 случая на 100 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта

A60.1 Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У взрослых лиц:

- половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным герпетической инфекцией как при наличии клинической симптоматики герпетической инфекции у партнера, являющегося источником заболевания, так и при ее отсутствии, но в период выделения вируса);
- аутоинокуляция.

У детей:

- трансплацентарный (редко);
- перинатальный;
- половой контакт;
- контактно-бытовой (при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми);
- аутоинокуляция.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В клинической практике различают:

- первый клинический эпизод генитального герпеса;
- рецидивирующий генитальный герпес.

Субъективные симптомы:

- болезненные высыпания в области половых органов и/или в перианальной области;

- зуд, боль, парестезии в области поражения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- при локализации высыпаний в области уретры — зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- при вагинальной локализации высыпаний — слизисто-гнойные вагинальные выделения;
- общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушения сна), возникающие чаще при первом эпизоде заболевания, чем при его рецидиве.

Тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах генитального герпеса менее выражены, чем при первом эпизоде заболевания.

Рецидивы при инфицировании ВПГ II типа возникают раньше и чаще, чем при инфицировании ВПГ I типа.

Объективные симптомы:

Манифестная (типичная) форма генитального герпеса:

- гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек в области поражения: у мужчин — в области полового члена, мошонки, лобка, промежности, перианальной области; у женщин — в области вульвы, клитора, влагалища, шейки матки, лобка, промежности, перианальной области;
- единичные или множественные везикулезные элементы полициклической фестончатой формы с прозрачным содержимым, нередко билатеральные, на гиперемированном основании, локализующиеся в области поражения;
- после вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2—4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия с гладким дном и неподрытыми краями, окруженными ярко-красным ободком. При присоединении вторичной инфекции отмечается появление гнойного экссудата;
- увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов.

Атипичные формы генитального герпеса:

- гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний;
- рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, которые самостоятельно эпителизируются в течение 4—5 дней;
- единичные или множественные везикулезные элементы с геморрагическим содержимым (геморрагическая форма);
- очаг поражения в виде зудящего пятна или папулы при отсутствии везикулезных элементов (абортивная форма);
- кратковременное появление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений.

Лабораторные методы исследования используются для уточнения этиологии заболевания, при атипичных формах заболевания, а также с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

Содержимое везикул, смывы с тканей и органов, мазки-отпечатки, соскобы, биологические жидкости и секреты организма (слизь, моча, секрет предстательной железы) исследуются молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

С целью выявления циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител (IgM, IgG) может использоваться метод иммуноферментного анализа (ИФА).

При частоте рецидивов более 6 раз в год показано обследование для исключения ВИЧ-инфекции.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — при ведении беременных, больных генитальным герпесом;
- неонатолога и педиатра — при ведении новорожденных, больных герпетической инфекцией;
- иммунолога — при наличии иммунодефицитных состояний и рецидивировании заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися эрозивно-язвенными высыпаниями на половых органах (сифилисом, мягким шанкром, паховой гранулемой, трихомонадным баланопоститом, плазмоклеточным баланитом Зуна, болезнью Крона, болезнью Бехчета), а также некоторыми дерматозами (чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, шанкриформной пиодермией).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению эпизодического лечения генитального герпеса является наличие клинических проявлений заболевания.

Показаниями к назначению супрессивной терапии являются: тяжелое, с частыми рецидивами (более 6 раз в год) и осложнениями течение заболевания; тяжелые продромальные симптомы; выраженная иммуносупрес-

сия; нарушение психоэмоционального состояния в связи с возможностью передачи ВПГ.

Наличие циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител не является показанием для назначения терапии.

Цели лечения

- купирование клинических симптомов генитального герпеса;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания и улучшение качества жизни пациентов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера или новорожденного.

Общие замечания по терапии

Основным направлением в лечении является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов — ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ.

Ни один из препаратов не имеет преимуществ в эффективности воздействия на течение заболевания (А) [1—3].

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает выраженность симптомов. Однако лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем.

Показания к госпитализации

Диссеминированная герпетическая инфекция у новорожденных.

Схемы лечения

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7—10 дней (А) [1, 4], или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7—10 дней (В) [1, 4—5], или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7—10 дней (А) [2, 5], или
- фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7—10 дней (А) [3, 8].

Лечение рецидива генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней (А) [1,5],
или
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (В) [5],
или
- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней (В) [7],
или
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А) [7—11],
или
- валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В) [2],
или
- фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (А) [3,
12, 13],
или
- фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня (В) [12].

Супрессивная терапия:

- валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально (А) [16],
или
- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально (А) [15],
или
- ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально (В) [16, 17].

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность супрессивной терапии оценивают, как минимум, по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

**Профилактика инфицирования генитальным герпесом
здорового полового партнера**

- валацикловир 500 мг перорально 1 раз в сутки в течение 12 месяцев при регулярных половых контактах (А) [18].

Особые ситуации***Лечение беременных***

Беременным с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) и тем, у кого в I или во II триместре возник первичный клинический эпизод, рекомендован прием ацикловира в последние 4 недели беременности. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания [19—24].

Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо планировать всем беременным, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, т. к. в этом случае существует значительный риск вирусовыделения во время родов. Если родоразрешение че-

рез естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение у матери и ребенка:

- ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально в течение 5—10 дней (А) [25] или
- ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 5—10 дней (А) [25].

Лечение герпеса в периоде новорожденности

- ацикловир 20 мг на кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки в течение 10—21 дней (А) [26].

Требования к результатам лечения

- ускорение разрешения клинических проявлений;
- уменьшение частоты рецидивов генитального герпеса.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Рекомендуется назначение других препаратов или методик (курсовых) лечения.

При рецидивирующем течении заболевания рекомендовано применение интерферона системного действия — интерферона гамма 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций (В) [28—30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nilsen A. E., Aasen T., Halsos A. M. et al. Efficacy of oral aciclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982; ii: 571—3.
2. Spruance S. L., Tyring T. K., DeGregorio B., Miller C., Beutner K. and the Valaciclovir study group. A large-scale, placebo controlled, dose ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1729—35.
3. Sacks S. L., Aoki F. Y., Diaz-Mitoma F., Sellors J., Shafraan S. D. For the Canadian Famciclovir Study. Patient-initiated, twice daily, oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial. *JAMA* 1996; 276: 44—9.
4. Corey L., Benedetti J., Critchlow C. et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with aciclovir: results of topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (suppl B): 79—88.
5. Fife K. H., Barbarash R. A., Rudolph T., DeGregorio B., Roth R. Valaciclovir versus aciclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481—6.

6. Mertz G.J. Management of genital herpes. *Adv Exp Med Biol* 1996; 394: 1—10. Review.
7. Wald A., Carrell D., Remington M. et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002 34 (7): 944—8.
8. Aoki F. Y., Tying S., Diaz-Mitoma F., Gross G., Gao J., Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 8—13.
9. Abudalu M., Tying S., Koltun W., Bodsworth N., Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valaciclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 651—8.
10. Leone P.A., Trottier S., Miller J.M. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 958—62.
11. Strand A., Patel R., Wulf H. C., Coates K. M. and The International Valaciclovir Study Group. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 435—9.
12. Bodsworth N., Bloch M., McNulty A. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study, *Sexual Health* 2008; 5 (3): 219—225.
13. Рахматулина М. Р. Эпизодическая терапия рецидивирующей герпетической инфекции: результаты проспективного постмаркетингового исследования. *Вестн дерматол венерол* 2009; 5: 120—124.
14. Lebrun-Vignes B. et al. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *JAm Acad Dermatol* 2007; 57: 238—46.
15. Geretti A. M. Genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006; 82 Suppl 4: iv 31—4.
16. Mertz G.J., Jones C. C., Mills J. et al. Long-term aciclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988; 260: 201—6.
17. Mindel A., Faherty A., Carney O., Patou G., Freris M., Williams P. Dosage and safety of longterm suppressive aciclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet* 1988; 331: 926—8.
18. Corey L., Wald A., Patel R. et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11—20.
19. Sheffield J. S., Hollier L. M., Hill J. B., Stuart G. S., Wendel G. D. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (6): 1396—1403.

20. Watts D.H., Brown Z.A., Money D. et al. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of Herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (3): 836–843.
21. Scott L.L., Hollier L.M., McIntire D., Sanchez P.J., Jackson G.L., Wendel G.D. Jr. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10 (2): 71–77.
22. Brocklehurst P., Kinghorn G., Carney O. et al. A randomised placebo-controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (3): 275–280.
23. Scott L.L., Sanchez P.J., Jackson G.L., Zeray F., Wendel G.D. Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (1): 69–73.
24. Braig S., Luton D., Sibony O. et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (1): 55–58.
25. Hollier L.M., Wendel G.D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
26. Kesson A.M. Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatric Drugs* 2001; 3 (2): 81–90. View at Scopus.
27. Cantin E., Tanamachi B., Openshaw H. Role for gamma interferon in control of herpes simplex virus type 1 reactivation. *J. Virol.* 1999; 73: 3418–3423.
28. Sainz B. Jr., Halford W.P. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol* 2002; 76 (22): 11541–11550.
29. Рахматулина М.Р. Интерферон-гамма в терапии генитального герпеса // *Инфекционные болезни*. 2007. № 3. С. 76–79.
30. Sundmacher R., Mattes A., Neumann-Haefelin D. et al. The potency of interferon-alpha 2 and interferon-gamma in a combination therapy of dendritic keratitis. A controlled clinical study. *Curr Eye Res* 1987; 6 (1): 273–276.

ГОНОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Соломка Виктория Сергеевна — ученый секретарь ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат биологических наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гонококковая инфекция — инфекционное заболевание человека, вызываемое гонококками (*Neisseria gonorrhoeae*) — граммотрицательными диплококками, представляющими собой бобовидной формы, неподвижные, не образующие спор гноеродные бактерии.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A54

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания — *Neisseria gonorrhoeae*.

Гонококковое воспаление приводит к развитию инфильтративных и дегенеративных процессов слизистой оболочки органов урогенитальной и репродуктивной систем, прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы. Патоморфологически при гонококковом процессе наблюдаются диффузные экссудативные изменения в эпителии: инфильтрация субэпителиального слоя полиморфноядерными лейкоцитами, резкое расширение сосудов стромы и т. д. При хроническом течении заболевания наряду с экссудативными изменениями определяются пролиферативные изменения: воспалительные инфильтраты в субэпителиальном слое приобретают очаговый характер,

цилиндрический эпителий на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский и нередко в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия ткани.

Гонококковая инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Ежегодно в мире регистрируется около 60 миллионов случаев заболевания. В Российской Федерации начиная с 2001 года и по настоящее время отмечается снижение заболеваемости гонококковой инфекцией. В 2014 году ее уровень составил 23,9 случая на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,5 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15—17 лет — 22,1 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 28,7 случая на 100 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A54.0 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез

Гонококковый:

уретрит;
цистит;
вульвовагинит;
цервицит

A54.1 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез

Гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез

A54.2 Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов

Гонококковый(ое):

эпидидимит (N51.1);
орхит (N51.1);
простатит (N51.0);
воспалительное заболевание органов малого таза у женщин (N74.3)

A54.3 Гонококковая инфекция глаз

Гонококковый:

конъюнктивит (H13.1);
иридоциклит (H22.0);
гонококковая офтальмия новорожденных

A54.4 Гонококковая инфекция костно-мышечной системы

Гонококковый:

артрит (M01.3);
бурсит (M73.0);

остеомиелит (М90.2);
синовит (М68.0);
теносиновит (М68.0)

А54.5 Гонококковый фарингит

А54.6 Гонококковая инфекция аноректальной области

А54.8 Другие гонококковые инфекции

Гонококковый(ая/ое):

абсцесс мозга (G07);
эндокардит (I39.8);
менингит (G01);
миокардит (I41.0);
перикардит (I32.0);
перитонит (K67.1);
пневмония (J17.0);
сепсис;
поражение кожи.

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У взрослых лиц:

- половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным гонококковой инфекцией).

У детей:

- перинатальный;
- половой контакт;
- контактно-бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез

Женщины

Более чем у 50% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- гнойные или слизисто-гнойные выделения из уретры и/или половых путей;
- зуд, жжение в области наружных половых органов;

- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в области нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные или гнойные уретральные выделения;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища; слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;
- отечность, гиперемия и эрозии слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные или гнойные выделения из цервикального канала.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- гнойные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боль в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- гнойные выделения из уретры.

Для детей характерны выраженная клиническая картина заболевания и многоочаговость поражения.

Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез

Женщины — гонококковый вульвит

Субъективные симптомы:

- незначительные гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- болезненность и отечность в области вульвы.

Объективные симптомы:

- гиперемия наружных отверстий протоков вульварных желез;
- незначительные гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- болезненность и отечность в области протоков вульварных желез при пальпации.

Гонококковое поражение парауретральных желез

У лиц обоих полов

Субъективные симптомы:

- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- гнойные или слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- болезненность в области наружного отверстия уретры.

Объективные симптомы:

- гнойные или слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;
- наличие плотных болезненных образований величиной с просыное зерно в области выводных протоков парауретральных желез.

Гонококковая инфекция аноректальной области

У лиц обоих полов, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- при локальном поражении прямой кишки: зуд, жжение в аноректальной области, незначительные выделения желтоватого или красноватого цвета;
- при локализации процесса выше анального отверстия: болезненные тенезмы, болезненность при дефекации, гнойные выделения из прямой кишки, нередко с примесью крови, вторичные запоры.

Объективные симптомы:

- гиперемия кожных покровов складок анального отверстия;
- слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из прямой кишки.

Гонококковый фарингит

У лиц обоих полов, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- чувство сухости в ротоглотке;
- боль, усиливающаяся при глотании;
- осиплость голоса.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки ротоглотки и миндалин с зернистой поверхностью и пленчатыми наложениями.

Гонококковая инфекция глаз

У лиц обоих полов

Субъективные симптомы:

- резкая болезненность пораженного глаза;
- слезотечение;
- отечность век;
- светобоязнь;
- обильное гнойное отделяемое в углах пораженного глаза.

Объективные симптомы:

- отечность век;
- гиперемия кожных покровов и слизистых оболочек пораженного глаза;
- обильное гнойное отделяемое в углах пораженного глаза.

При перинатальном инфицировании *N. gonorrhoeae* развитие гонококковой офтальмии регистрируется более чем у 40% новорожденных.

Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин)

Заболевания, как правило, сопровождаются симптомами общей интоксикации:

- повышением температуры тела;
- общей слабостью, утомляемостью;
- повышением СОЭ при клиническом исследовании крови.

Женщины

Субъективные симптомы:

- сальпингофорит: боль в нижней части живота схваткообразного характера, гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;
- эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются пост- и межменструальные скудные кровянистые выделения;
- пельвиоперитонит: резкая боль в животе, тошнота, рвота, нарушение дефекации, слабость, тахикардия.

Объективные симптомы:

- сальпингофорит: при остром течении воспалительного процесса — увеличенные, резко болезненные маточные трубы и яичники, укорочение

сводов влагалища, гнойные или слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания — незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;

- эндометрит: при остром течении воспалительного процесса — болезненная, увеличенная матка мягковатой консистенции, гнойные или слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания — плотная консистенция и ограниченная подвижность матки;
- пельвиоперитонит: характерный внешний вид — *facies hypocratica*, гектическая температура тела, гипотензия, олигурия, резкая болезненность в нижних отделах живота при поверхностной пальпации, напряжение мышц брюшной стенки и положительный симптом раздражения брюшины.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- эпидидимоорхит: гнойные выделения из мочеиспускательного канала, дизурия, диспареуния, резкая болезненность в области мошонки, придатка яичка и паховой области, боль в промежности с иррадиацией в область прямой кишки, в нижней части живота; боль может распространяться на семенной канатик, паховый канал, область поясницы, крестца;
- простатит: боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, дизурия.

Объективные симптомы:

- эпидидимоорхит: гнойные выделения из мочеиспускательного канала, гиперемия и отек мошонки в области поражения, при пальпации определяются увеличенные, плотные и болезненные яичко и его придаток;
- простатит: при пальпации определяется болезненная, уплотненная предстательная железа.

При диссеминированной гонококковой инфекции у больных обоих полов могут развиваться эндокардит, перикардит, менингит, артрит, абсцесс мозга, пневмония, перигепатит, перитонит, сепсис, остеомиелит, синовит, не имеющие патогномичных симптомов.

ДИАГНОСТИКА

Диагностику гонококковой инфекции рекомендовано проводить:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы, при наличии показаний — прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы;
- при предгравидарном обследовании;

- при обследовании женщин во время беременности (тремякратно: при постановке на учет по поводу беременности, при сроке беременности 27—30 недель и 36—40 недель);
- беременным, поступающим на роды без документов о результатах обследования на ИППП;
- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое исследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3—6—9 месяцев.

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, влагалища, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний — отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, больших вестибулярных и парауретральных желез, слизистой оболочки конъюнктивы глаз;

у мужчин: отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний — секрет предстательной железы, отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, слизистой оболочки конъюнктивы глаз;

у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, — отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал — отделяемое цервикального канала, при наличии показаний — отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований к которым относятся:

- 1) сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации *N. gonorrhoeae* культуральным методом и методом амплификации РНК (NASBA) — не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, методами амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) — не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;
- 2) получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15—20 минут после мочеиспускания;
- 3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- 4) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики гонококковой инфекции нецелесообразно.

Верификация диагноза гонококковой инфекции базируется на результатах *лабораторных исследований* — обнаружении *N. gonorrhoeae* или генетического материала возбудителя с помощью одного из методов:

- микроскопического исследования препарата, окрашенного 1% раствором метиленового синего и по Граму. Метод обладает высокой чувствительностью (90—100%) и специфичностью (90—100%) при исследовании уретрального отделяемого у мужчин с манифестными проявлениями гонококковой инфекции. Характеризуется низкой чувствительностью (45—64%) при исследовании цервикальных, фарингеальных и ректальных проб, а также при бессимптомной инфекции [1—4];
- культурального исследования с использованием селективных питательных сред и определением ферментативных свойств *N. gonorrhoeae* (оксидазный тест и тесты ферментации сахаров). Метод позволяет определять чувствительность гонококков к антибактериальным препаратам [4—5];
- молекулярно-биологических методов исследования, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *N. gonorrhoeae*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [6—10].

У детей диагноз гонококковой инфекции устанавливается на основании результатов культурального и/или молекулярно-биологических методов исследования.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных, больных гонококковой инфекцией;
- уролога — с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы, при длительном течении и неэффективности ранее проводимой терапии эпидидимоорхита, простатита;
- офтальмолога, оториноларинголога, проктолога, ревматолога, у детей — неонатолога, педиатра — с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования.

Дифференциальная диагностика

Следует проводить дифференциальный диагноз с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*), условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

Дифференциальный диагноз гонококкового эпидидимоорхита проводят с водянкой яичка, инфекционным эпидидимоорхитом иной этиологии (туберкулезным, сифилитическим, хламидийным и др.), опухолью органов мошонки, с перекрутом ножки яичка и др.

Дифференциальный диагноз гонококковой инфекции верхних отделов половой системы женщин проводят с внематочной беременностью, эндометриозом, осложненной кистой яичника, заболеваниями органов брюшной полости (панкреатитом, холециститом и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является идентификация *N. gonorrhoeae* при микроскопическом и/или культуральном исследованиях и/или исследовании молекулярно-биологическими методами у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Цели лечения

- эрадикация *N. gonorrhoeae*;
- исчезновение клинических симптомов заболевания;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Общие замечания по терапии

Антибактериальное лечение больному гонококковой инфекцией назначается после установления диагноза, в ряде случаев — по эпидемиологическим показаниям до получения результатов лабораторных исследований с дальнейшим подтверждением диагноза одним из методов.

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами неэффективно.

Согласно данным о профиле резистентности гонококка в Российской Федерации наблюдаются однонаправленные тенденции роста устойчивости к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, азитромицину. Лечение гонококковой инфекции препаратами, не вошедшими в клинические рекомендации (пенициллинами, тетрациклинами, фторхинолонами, азитромицином) возможно только при доказанной чувствительности выделенного клинического изолята к ним.

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Показания к госпитализации

Диссеминированная гонококковая инфекция (артрит, остеомиелит, абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, сепсис).

Схемы лечения

Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (A54.0), гонококкового фарингита (A54.5) и гонококковой инфекции аноректальной области (A54.6):

- цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно (A) [12—15, 18, 19] или
- цефиксим 400 мг перорально однократно (A) [12—19].

Альтернативный препарат:

- спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно (B) [12, 19, 20].

Лечение гонококковой инфекции глаз (A 54.3) у взрослых:

- цефтриаксон 500 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3 дней (C) [12—15, 19, 21].

Лечение гонококковой инфекций нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (A54.1), гонококкового пельвиоперитонита и другой гонококковой инфекции мочеполовых органов (A54.2):

- цефтриаксон 1,0 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 часа в течение 14 дней (C) [13—14, 19, 22—25] или
- цефотаксим 1,0 г внутривенно каждые 8 часов в течение 14 дней (C) [15].

Альтернативный препарат:

- спектиномицин 2,0 г внутримышечно каждые 12 часов (C) [13, 19, 22—25].
Через 24—48 часов после начала парентеральной антибактериальной терапии при условии исчезновения клинических симптомов заболевания возможно продолжение терапии по схеме:

- цефиксим 400 мг перорально 2 раза в сутки с общей продолжительностью терапии 14 дней (C) [13—14, 19, 22—25].

При осложненном течении заболеваний дополнительно рекомендуется назначение патогенетической терапии и физиотерапии.

Особые ситуации

Лечение беременных

- цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно (А) [26, 27] или
- цефиксим 400 мг перорально однократно (А) [26, 27].

Альтернативный препарат:

- спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно (В) [20].

Лечение беременных, больных гонококковой инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушеров-гинекологов.

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг)

- цефтриаксон 125 мг внутримышечно однократно (D) [13—15, 29].

Альтернативный препарат:

- спектиномицин 40 мг на кг массы тела (не более 2,0 г) внутримышечно однократно (D) [31—33].

Лечение гонококковой инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами лечения взрослых.

Лечение офтальмии новорожденных

- цефтриаксон 25—50 мг на кг массы тела (не более 125 мг) внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 дней (С) [29, 30].

Альтернативный препарат:

- спектиномицин 40 мг на кг массы тела (не более 2,0 г) внутримышечно однократно (С) [29, 30].

Лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных гонококковой инфекцией, проводится при участии неонатологов. Рекомендуется проводить профилактическое лечение даже при отсутствии у них гонококковой инфекции.

Профилактика гонококковой офтальмии новорожденных

Профилактику офтальмии следует проводить всем новорожденным сразу же после рождения одним из нижеуказанных препаратов:

- нитрат серебра, водный раствор 1% однократно (D) [31] или
- эритромицин, глазная мазь 0,5% однократно (С) [27—29].

Профилактическое лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных гонококковой инфекцией:

- цефтриаксон 25—50 мг на кг массы тела (но не более 125 мг) внутримышечно однократно (D) [29—31].

Требования к результатам лечения

- эрадикация *N. gonorrhoeae*;
- клиническое выздоровление.

Установление излеченности гонококковой инфекции проводится на основании культурального метода исследования или метода амплификации РНК (NASBA) через 14 дней после окончания лечения на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- исключение реинфекции;
- определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам;
- назначение антибактериальных препаратов других фармакологических групп согласно результатам определения чувствительности выделенных изолятов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hook E.W. III, Handsfield H.H. Gonococcal infections in the adult. In Holmes K.K., Sparling P.F. et al (eds.), Sexually Transmitted Diseases 4th ed. New York, NY. McGraw Hill 2008; 627—45.
2. Sherrard J., Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med 1996; 72: 422—6.
3. Taylor S.N., DiCarlo R.P., Martin D.H. Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men. Sex Trans Dis 2011; 38: 995—6.
4. Jephcott A.E. Microbiological diagnosis of gonorrhoea. Genitourin Med 1997; 73: 245—52.
5. Van Dyck E., Ieven M., Pattyn S., Van Damme L., Laga M. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by enzyme immunoassay, culture and three nucleic acid amplification tests. J Clin Microbiol 2001; 39: 1751—6.
6. Cook R.L., Hutchison S.L., Østergaard L., Braithwaite R.S., Ness R.B. Systematic Review: Non-invasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Ann Intern Med 2005; 142: 914—25.
7. Van der Pol B., Ferrero D.V., Buck-Barrington L., Hook E.W. 3rd, Lenderman C., Quinn T.C. et al. Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET system for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens, female endocervical and male urethral swabs. J Clin Microbiol 2001; 39: 1008—16.

8. Walsh A., Rourke F.O., Crowley B. Molecular detection and confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital and extragenital specimens using the Abbott CT/NG RealTime assay and an in-house assay targeting the *porA* pseudogene. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Apr; 30 (4): 561–7.
9. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Hjelmevoll S.O. et al. Evaluation of six nucleic acid amplification tests used for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in Russia compared with an international strictly validated real-time *porA* pseudogene polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Nov; 23 (11): 1246–53.
10. Цеслюк М.В., Гушин А.Е., Савочкина Ю.А., Быков А.С., Шипулин Г.А. Сравнение методов лабораторной диагностики гонореи с применением «расширенного золотого стандарта». *Клин лабораторн диагн* 2008 (7): 48–53.
11. Moran J.S., Levine W.C. Drugs of choice in the treatment of uncomplicated gonococcal infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1): S. 47–65.
12. Bignell C., Fitzgerald M. BASHH Guideline Development Group. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 541–7.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. *MMWR* 2010; 59 (No. RR–12): 49–55.
14. CDC. Sexually Transmitted Diseases Surveillance 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services 2015; available at: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>.
15. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 *MMWR* / June 5, 2015 / Vol. 64 / No. 3.
16. Yu R.X., Yin Y., Wang G.Q. et al. Worldwide susceptibility rates of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cefixime and cefpodoxime: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e87849.
17. Yokoi S., Deguchi T., Ozawa T. et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhea. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1275–7.
18. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 340–7.
19. Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям. 2015. № 2. С. 41–48.
20. European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults 2012; available at: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf.
21. Haimovici R., Roussel T.J. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 511–4.

22. Bleich A. T., Sheffield J. S., Wendel G. D. Jr, Sigman A., Cunningham F. G. Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 597—602.
23. O'Brien J. P., Goldenberg D. L., Rice P. A. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine* 1983; 62: 395—406.
24. Wise C. M., Morris C. R., Wasilaukas B. L., Salzer W. L. Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Presentations and outcomes in 41 recent cases (1985—1991). *Arch Intern Med* 1994; 154: 2690—5.
25. Thompson S. E. Treatment of disseminated gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 1979; 6 (Suppl 1): 181.
26. Ramus R. M., Sheffield J. S., Mayfield J. A., Wendel G. D. A randomised trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 629—32.
27. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000098.
28. CDC. CDC Guidance on shortage of erythromycin (0,5%) ophthalmic ointment-September 2009. Atlanta, GA2010.
29. MacDonald N., Mailman T., Desai S. Gonococcal infections in newborns and in adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2008; 609: 108—30.
30. Laga M., Meheus A., Piot P. Epidemiology and control of gonococcal ophthalmia neonatorum. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 471—7.
31. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
32. Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция у несовершеннолетних: социально-эпидемиологические особенности и анализ уровня антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*. *Вестн дерматол венерол* 2008; 1: 51—53.
33. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. К вопросу о резистентности *N. gonorrhoeae* у несовершеннолетних. *Вестн последипломн мед образ* 2008; 1: 48—49.

СИФИЛИС

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Красносельских Татьяна Валерьевна — профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Иванов Андрей Михайлович — начальник кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, главный лаборант Минобороны России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Горланов Игорь Александрович — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponeta pallidum*), передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата.

*Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A50, A51, A52, A53*

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*, подвиду *pallidum* (син. *Spirochaeta pallidum*). Бледная трепонема легко разрушается под воздействием внешних агентов: высыхание, прогревание при 55 °С в течение 15 минут, воздействие 50–56° раствора этилового спирта. В то же время низкие температуры способствуют выживанию бледной трепонемы.

Бледная трепонема представляет собой микроорганизм спиралевидной формы; число оборотов спирали от 8 до 12, ее завитки равномерны, имеют идентичное строение. Совершает характерные виды движения: вращательные, поступательные, волнообразные и гибительные. Размножается преимущественно путем поперечного деления на два или несколько сегментов, каждый из которых вырастает затем во взрослую особь.

Микроорганизм также может существовать в виде цист и L-форм. Циста является формой выживания бледной трепонемы в неблагоприятных условиях среды, рассматривается как стадия покоя *T. pallidum* и обладает антигенной активностью. L-форма является способом выживания бледной трепонемы, обладает слабой антигенной активностью.

По данным официальной государственной статистической отчетности, эпидемиологическая ситуация по сифилису характеризуется постепенным снижением заболеваемости в целом по Российской Федерации (в 2009 году — 53,3 случая на 100 000 населения; в 2014 году — 30,7 случая на 100 000 населения). На фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев нейросифилиса с преобладанием его поздних форм (70,1%).

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время в России используется международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которая не всегда адекватно отражает клинические формы заболевания. Так, А51.4 (другие формы вторичного сифилиса) включает раннее поражение нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Также нет разделения асимптомного нейросифилиса на ранний и поздний, вследствие чего все больные с бессимптомным течением нейросифилиса независимо от давности заболевания относятся к позднему сифилису (А52.2). Следует отметить, что шифр МКБ-10, оканчивающийся цифрой 9 (А50.9; А51.9; А52.9 и А53.9), а также А50.2 и А50.7 отражают формы инфекции, не подтвержденные лабораторными методами диагностики, являясь «корзиной, в которую сбрасываются неправильно оформленные извещения».

А50 Врожденный сифилис

А50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как раннее или проявившееся в возрасте до двух лет.

Ранний врожденный сифилис:

- кожи;
- кожи и слизистых оболочек;
- висцеральный.

Ранний врожденный сифилитический(ая):

- ларингит;
- окулопатия;
- остеохондропатия;
- фарингит;
- пневмония;
- ринит.

A50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным результатом при исследовании цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис БДУ (без дополнительных уточнений), проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз

Поздний врожденный сифилитический интерстициальный кератит (Н19.2).

Поздняя врожденная сифилитическая окулопатия (Н58.8).

Исключена триада Гетчинсона (A50.5).

A50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис)

Деменция паралитическая ювенильная.

Ювенильный(ая):

- прогрессивный паралич;
- спинная сухотка;
- табопаралич.

Поздний врожденный сифилитический(ая):

- энцефалит (G05.0);
- менингит (G01);
- полиневропатия (G63.0).

При необходимости идентифицировать любое связанное с данным заболеванием психическое расстройство используют дополнительный код.

Исключена триада Гетчинсона (A50.5).

A50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как позднее или проявившееся через два года или более с момента рождения.

Суставы Клаттона (M03.1).

Гетчинсона:

- зубы;
 - триада.
- Поздний врожденный:
- кардиоваскулярный сифилис (198.);
 - сифилитическая:
 - артропатия (M03.1);
 - остеохондропатия (M90.2).
- Сифилитический седловидный нос.

A50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным тестом цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте двух и более лет.

A50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис БДУ, проявившийся в возрасте двух и более лет.

A50.9 Врожденный сифилис неуточненный

A51 Ранний сифилис

A51.0 Первичный сифилис половых органов

Сифилитический шанкр БДУ.

A51.1 Первичный сифилис анальной области

A51.2 Первичный сифилис других локализаций

A51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек

Широкая кондилома.

Сифилитическая(ие):

- алопеция (L99.8);
- лейкодерма (L99.8);
- очаги на слизистых оболочках.

A51.4 Другие формы вторичного сифилиса

Вторичные сифилитические(ое/ая):

- воспалительное заболевание женских тазовых органов (N74.2);
- иридоциклит (H22.0);
- лимфоаденопатия;
- менингит (G01);
- миозит (M63.0);
- окулопатия НКДР (H58.8);
- периостит (M90.1).

A51.5 Ранний сифилис скрытый

Сифилис (приобретенный) без клинических проявлений с положительной серологической реакцией и отрицательной пробой цереброспинальной жидкости, давностью менее двух лет после заражения.

A51.9 Ранний сифилис неуточненный

A52 Поздний сифилис

A52.0 Сифилис сердечно-сосудистой системы

Кардиоваскулярный сифилис БДУ (198.0).

Сифилитическая(ий):

- аневризма аорты (179.0);
- аортальная недостаточность (139.1);
- аортит (179.1);
- церебральный артериит (168.1);
- эндокардит БДУ (139.8);
- миокардит (141.0);
- перикардит (132.0);
- легочная недостаточность (139.3).

A52.1 Нейросифилис с симптомами

Артропатия Шарко (M14.6).

Поздний сифилитический (ая):

- неврит слухового нерва (H49.0);
 - энцефалит (G05.0);
 - менингит (G01);
 - атрофия зрительного нерва (H48.0);
 - полиневропатия (G63.0);
 - ретробульбарный неврит (H48.1).
- Сифилитический паркинсонизм (G22).

Спинальная сухотка.

A52.2 Асимптомный нейросифилис

A52.3 Нейросифилис неуточненный

Гумма (сифилитическая).

Сифилис (поздний) центральной нервной системы БДУ.

Сифилома.

A52.7 Другие симптомы позднего сифилиса

Сифилитическое поражение почечных клубочков (N08.0).

Гумма (сифилитическая) любых локализаций, кроме классифицированных в рубриках A52.0—A52.3.

Сифилис поздний, или третичный.

Поздний сифилитический(ая):

- бурсит (M73.1);
- хориоретинит (H32.0);
- эписклерит (H19.0);
- воспалительное заболевание женских тазовых органов (N74.2);
- лейкодерма (L99.8);
- окулопатия НКДР (H58.8);
- перитонит (K67.2).

Сифилис (без уточнения стадии):

- кости (M90.2);
- печени (K77.0);
- легкого (J99.8);
- мышц (M63.0);
- синовиальный (M68.0).

A52.8 Поздний сифилис скрытый

Сифилис (приобретенный) без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательной пробой цереброспинальной жидкости, давностью два года или более после заражения.

A52.9 Поздний сифилис неуточненный

A53 Другие и неуточненные формы сифилиса

A53.0 Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний

Скрытый сифилис БДУ.

Положительная серологическая реакция на сифилис.

A53.9 Сифилис неуточненный

Инвазия, вызванная *Treponeta pallidum*, БДУ. Сифилис (приобретенный) БДУ.

Исключен сифилис БДУ, явившийся причиной смерти в возрасте до двух лет (A50.2).

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

- половой (наиболее частый и типичный путь инфицирования; заражение происходит через поврежденную кожу либо слизистые оболочки);
- трансплацентарный (передача инфекции от больной матери плоду через плаценту, ведущая к развитию врожденного сифилиса);
- трансфузионный (при переливании крови от донора, больного сифилисом в любой стадии);
- контактно-бытовой (является редкостью; встречается преимущественно у детей при бытовом контакте с родителями, имеющими сифилитические высыпания на коже и/или слизистых оболочках);
- профессиональный (инфицирование персонала лабораторий, работающего с зараженными экспериментальными животными, а также акушеров-гинекологов, хирургов, стоматологов, патологоанатомов, судмедэкспертов при выполнении профессиональных обязанностей).

Возможно заражение сифилисом грудных детей через молоко кормящих женщин, больных сифилисом. Также к заразным биологическим жидкостям относятся слюна и сперма больных сифилисом с клиническими проявлениями соответствующих локализаций. Случаев заражения через пот и мочу не наблюдалось.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период начинается с внедрения возбудителя сифилиса через поврежденную кожу или слизистую оболочку и заканчивается появлением первичного аффекта. В среднем продолжительность инкубационного периода составляет от 2 недель до 2 месяцев, этот период может сократиться до 8 дней или, наоборот, удлиниться до 190 дней. Сокращение инкубационного периода наблюдается при реинфекции и при внедрении возбудителя сифилиса в организм из нескольких входных ворот, что ускоряет генерализацию инфекции и развитие иммунных изменений в организме. Удлинение инкубационного периода наблюдается в результате применения небольших доз трепонемотических антибактериальных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний.

Первичный сифилис (A51.0—A51.2). В месте внедрения бледных трепонем развивается первичный аффект — эрозия или язва диаметром от 2–3 мм (карликовый шанкр) до 1,5–2 см и более (гигантский шанкр), округлых очертаний, с ровными краями, гладким, блестящим дном розового или красного, иногда серовато-желтого цвета, блюдцеобразной формы (язва), со скудным серозным отделяемым, безболезненная при пальпации; в основании первичной сифиломы — плотноэластический инфильтрат. Первичный аффект сопровождается регионарным лимфаденитом, реже лимфангитом; может быть типичным (эрозивный, язвенный) и атипичным (индуративный отек, шанкр-панариций и шанкр-амигдалит); единичным и множественным; генитальным, перигенитальным и экстрагенитальным; при присоединении вторичной инфекции — осложненным (импетигенизация, баланопостит, вульвовагинит, фимоз, парафимоз, гангренизация, фagedенизм). В конце первичного периода появляются полиаденит и общеинфекционная симптоматика (интоксикационный синдром).

Вторичный сифилис (A51.3). Обусловлен гематогенной диссеминацией инфекции на фоне развития инфекционного иммунитета и проявляется: высыпаниями на коже (розеолезными (пятнистыми), папулезными (узелковыми), папуло-пустулезными (гнойничковыми) и редко везикулезными) и/или слизистых оболочках (ограниченными и сливными розеолезными и папулезными сифилидами); лейкодермой, алопецией. Возможны остаточные явления первичного сифилиса, поражения внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы (A51.4).

Третичный сифилис (A52.7). Может развиваться непосредственно за вторичным сифилисом, но в большинстве случаев между вторичным и третичным периодами наблюдается скрытый период. Появление симптомов третичного сифилиса возможно спустя многие годы после заражения при бессимптомном течении инфекции. Проявляется высыпаниями на коже/слизистых оболочках (бугорковый и гуммозный сифилиды, третичная розеола Фурнье), поражениями внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы (A52.0—A52.7).

Скрытый сифилис. Различают ранний (A51.5) (до 2 лет с момента инфицирования), поздний (A52.8) (свыше 2 лет с момента инфицирования) и неуточненный как ранний или поздний (A53.0) скрытый сифилис. Характеризуется отсутствием клинических проявлений. Больных ранним скрытым сифилисом в эпидемическом отношении следует считать опасными, так как у них могут возникнуть заразные проявления заболевания. Диагноз устанавливается на основании результатов исследования сыворотки крови с помощью серологических методов (нетрепонемных и трепонемных тестов) и анамнестических данных. В некоторых случаях диагностике сифилиса помогают данные объективного осмотра (рубец на месте бывшей первичной сифиломы, увеличение лимфатических узлов), а также появление температурной реакции обострения (реакция Яриша — Геркстгеймера) после начала специфического лечения.

Врожденный сифилис (A50) развивается вследствие инфицирования плода во время беременности. Источником заражения плода является только больная сифилисом мать. Различают ранний (проявляется в первые 2 года жизни) и поздний (проявляется в более позднем возрасте) врожденный сифилис, протекающий как с клиническими проявлениями (манifestный) (A50.0; A50.3—A50.5), так и без них (скрытый) (A50.1; A50.6).

Ранний врожденный сифилис с симптомами (A50.0) характеризуется 3 группами симптомов: 1) *патогномоничные* для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе (сифилитический пемфигиод, диффузная инфильтрация кожи Гохсингера, специфический ринит — сухая, катаральная и язвенная стадии) и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II и III степени, выявляется при рентгенологическом исследовании; I степень диагностического значения не имеет, так как аналогичные изменения могут наблюдаться и при рахите); 2) *типичные проявления* сифилиса, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе, — папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу; в местах мацерации — эрозивные папулы и широкие кондиломы; розеолезная сыпь (встречается редко), раucedo, алопеция, поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; поражения внутренних органов в виде специфических гепатита, гломерулонефрита, миокардита, эндо- и перикардита и др., поражения центральной нервной системы в виде специфического менингита, гидроцефалии и т. д.; 3) *общие и локальные симптомы*, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях: «старческий вид» новорожденного (кожа морщинистая, дряблая, грязно-желтого цвета); малая длина и масса тела с явлениями гипотрофии, вплоть до кахексии; гипохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, тромбоцитопения; гепатоспленомегалия; хориоретинит (IV типа); онихии и паронихии. Плацента при сифилисе увеличена, гипертрофирована; ее масса составляет 1/4—1/3 (в норме 1/6—1/5) от массы плода.

Поздний врожденный сифилис с симптомами (A50.3; A50.4) характеризуется *достоверными признаками* (триада Гетчинсона: паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, зубы Гетчинсона), вероятными признаками (саблевидные

голени, хориоретиниты, деформации носа, лучистые рубцы вокруг рта, ягодицеобразный череп, деформации зубов, сифилитические гониты, поражения нервной системы в виде гемипарезов и гемиплегий, расстройств речи, слабоумия, церебрального детского паралича и джексоновской эпилепсии) и *дистрофиями* (утолщение грудинного конца правой ключицы, дистрофии костей черепа в виде «олимпийского лба», высокое «гогическое» или «стрельчатое» небо, отсутствие мечевидного отростка грудины, инфантильный мизинец, широко расставленные верхние резцы, бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти). Кроме того, характерны специфические поражения на коже и слизистых оболочках в виде бугорковых и гуммозных сифилидов кожи, слизистых оболочек, поражения органов и систем, особенно костной (периостит, остеопериостит, гуммозный остеомиелит, остеосклероз), печени и селезенки, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем.

Нейросифилис. Различают асимптомный и манифестный нейросифилис. По срокам от момента заражения нейросифилис условно разделяют на ранний (до 5 лет с момента заражения) и поздний (свыше 5 лет с момента заражения). Такое деление полностью не определяет всех сторон поражения нервной системы, так как клинические проявления нейросифилиса представляют собой единую динамическую систему с комбинацией симптомов ранних и поздних форм.

Асимптомный нейросифилис (A51.4; A52.2) характеризуется отсутствием клинических проявлений. Диагноз основывается на патологических изменениях, выявляемых при исследовании цереброспинальной жидкости.

Нейросифилис с симптомами проявляется любыми неврологическими или психическими нарушениями, которые имеют острое или подострое развитие и прогрессируют в течение нескольких месяцев или лет. Чаще всего из ранних форм нейросифилиса (A51.4) встречается менингovasкулярный сифилис, в клинической картине которого преобладают симптомы поражения оболочек и сосудов мозга: сифилитический менингит (острый конвекситальный, острый базальный, острая сифилитическая гидроцефалия), сифилитический увеит (хориоретинит, ирит), васкулярный нейросифилис (ишемический, реже геморрагический инсульт), спинальный менингovasкулярный сифилис (сифилитический менингомиелит). К поздним формам нейросифилиса относят прогрессирующий паралич, спинную сухотку, табопаралич, атрофию зрительных нервов (A52.1) и гуммозный нейросифилис (A52.3), в клинической картине которых преобладают симптомы поражения паренхимы мозга.

Сифилис внутренних органов и опорно-двигательного аппарата по срокам от момента заражения условно разделяют на ранние (до 2 лет с момента заражения) и поздние (свыше 2 лет с момента заражения) формы. При ранних формах (A51.4) чаще всего развиваются только функциональные расстройства пораженных органов. В патологический процесс преимущественно вовлекаются сердце (ранний кардиоваскулярный сифилис), печень (безжелтушные или желтушные формы гепатита), желудок (преходящая гастропатия, острый гастрит, образование специфических язв и эрозий), по-

чки (бессимптомная дисфункция почек, доброкачественная протеинурия, сифилитический липоидный нефроз, сифилитический гломерулонефрит). Наиболее ранний симптом поражения опорно-двигательного аппарата — ночные боли в длинных трубчатых костях конечностей. Никакими объективными изменениями костей боли не сопровождаются. Могут наблюдаться специфические синовиты и остеоартриты.

При *поздних формах* (A52.0; A52.7) наблюдаются деструктивные изменения внутренних органов. Чаще всего регистрируются специфические поражения сердечно-сосудистой системы (мезаортит, недостаточность аортальных клапанов, аневризма аорты, миокардит, гуммозные эндо- и перикардиты), реже — поздние гепатиты (ограниченный (очаговый) гуммозный, милиарный гуммозный, хронический интерстициальный и хронический эпителиальный), еще реже — другие поздние висцеральные сифилитические поражения (A52.7).

К поздним проявлениям патологии опорно-двигательного аппарата относятся табетическая артропатия и гуммозные поражения костей и суставов (A52.7).

ДИАГНОСТИКА

Для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал. К непрямым методам диагностики сифилиса относятся тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.

Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных из очагов поражений, с помощью микроскопического исследования в темном поле зрения, иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных или поликлональных антител, а также выявление специфической ДНК и РНК возбудителя молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Прямые методы используются для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), для подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузыря, отделяемое с поверхности папул).

Серологические методы диагностики, рекомендуемые для исследования сыворотки крови

Нетрепонемные тесты:

- **реакция микропреципитации (РМП)** с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналога;
- **RPR (ППР)** — тест быстрых плазменных реакинов (Rapid Plasma Reagins), или экспресс-тест на реакины плазмы;

- **VDRL** — Venereal Disease Research Laboratory Test — тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний;
- **TRUST** — тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (Toluidin Red Unheated Serum Test);
- **USR** — тест на реагин с непрогретой сывороткой (Unheated Serum Reagents).

Общая характеристика нетрепонемных тестов:

- применяется антиген нетрепонемного происхождения (стандартизованный кардиолипиновый антиген);
- позитивируются через 1—2 недели после образования первичной сифиломы;
- имеют невысокую чувствительность (до 70—90% при ранних формах сифилиса и до 30% — при поздних), могут давать ложноположительные результаты (3% и более).

Преимущества нетрепонемных тестов:

- низкая стоимость;
- техническая простота выполнения;
- быстрота получения результатов.

Показания к применению нетрепонемных тестов:

- проведение скрининга населения на сифилис;
- определение активности течения инфекции (определение титров антител);
- контроль эффективности терапии (определение титров антител).

Трепонемные тесты:

- **ИФА** (иммуноферментный анализ) — высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность при первичном и вторичном сифилисе — 98—100%, специфичность — 96—100%. Дает возможность дифференцированного и суммарного определения IgM и IgG антител к возбудителю сифилиса;
- **иммуноблоттинг** является модификацией ИФА. Чувствительность и специфичность — 98—100%. Может применяться для подтверждения диагноза, в особенности при сомнительных или противоречивых результатах других трепонемных тестов.

Относительно новыми для использования в Российской Федерации являются методы выявления трепонемоспецифических антител, основанные на методах иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и иммунохроматографии (ИХГ).

- **метод ИХЛ (иммунохемилюминесценции)**, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью (98—100%), дает возможность количественного определения уровня антител к возбудителю сифилиса, мо-

жет быть использован для подтверждения сифилитической инфекции и скрининга. *Ограничения применения:* не может быть использован для контроля эффективности терапии, может давать ложноположительный результат.

- **ПБТ** (простые быстрые тесты у постели больного, или иммунохроматографические тесты) позволяют проводить быстрое определение содержания трепонемоспецифических антител к возбудителю сифилиса в образцах сыворотки и цельной крови без использования специального лабораторного оборудования и применяться при оказании первичной медико-санитарной помощи, в том числе по эпидемиологическим показаниям. *Ограничения применения:* не могут быть использованы для контроля эффективности терапии, могут давать ложноположительный результат.
- **РПГА** (реакция пассивной гемагглютинации) — высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность метода при первичном сифилисе — 76%, при вторичном — 100%, при скрытом — 94—97%, специфичность — 98—100%;
- **РИФ** (реакция иммунофлуоресценции, в том числе в модификациях РИФабс и РИФ200) — достаточно чувствительна на всех стадиях сифилиса (чувствительность при первичном сифилисе — 70—100%, при вторичном и позднем — 96—100%), специфичность — 94—100%. РИФ применяется для дифференциации скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов исследований на сифилис;
- **РИБТ (РИТ)** (реакция иммобилизации бледных трепонем) — классический тест для выявления специфических трепонемных антител; чувствительность (суммарно по стадиям сифилиса) составляет 87,7%; специфичность — 100%. Трудоемкий и сложный для постановки тест, требующий значительных средств для проведения тестирования. Сфера применения РИБТ сужается, однако она сохраняет свои позиции как «реакция-арбитр» при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса с ложноположительными результатами серологических реакций на сифилис.

Общая характеристика трепонемных тестов:

- применяется антиген трепонемного происхождения;
- чувствительность — 70—100% (в зависимости от вида теста и стадии сифилиса);
- специфичность — 94—100%.

РИФ, ИФА, иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными с 3-й недели от момента заражения и ранее, РПГА и РИБТ — с 7–8-й.

Преимущества трепонемных тестов:

высокая чувствительность и специфичность.

Показания к применению трепонемных тестов:

- подтверждение положительных результатов нетрепонемных тестов;
- подтверждение в случае расхождения результатов скринингового трепонемного теста и последующего нетрепонемного теста, а также скринингового и подтверждающего трепонемных тестов;
- проведение методами ИФА, РПГА, ИХЛ, ПБТ скрининга отдельных категорий населения на сифилис (доноры, беременные, больные офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров, ВИЧ-инфицированные).

Примечания:

- трепонемные тесты *не могут быть использованы* для контроля эффективности терапии, т. к. антитрепонемные антитела длительно циркулируют в организме больного, перенесшего сифилитическую инфекцию;
- трепонемные тесты дают положительные результаты при невенерических трепонематозах и спирохетозах;
- трепонемные тесты могут давать ложноположительные реакции у больных с аутоиммунными заболеваниями, лепрой, онкологическими заболеваниями, эндокринной патологией и при некоторых других заболеваниях.

В зависимости от целей серологическое обследование населения на сифилис осуществляется с использованием разных методов:

Цель обследования	Рекомендуемые тесты
Массовый скрининг населения с целью выявления больных с активными формами сифилитической инфекции (поликлиники, стационары общего профиля за исключением специализированных, декретированные контингенты)	Нетрепонемные тесты (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) или иммунохроматографические (трепонемные) тесты
Скрининг в особых целевых группах для выявления болеющих сифилисом или лиц, перенесших сифилитическую инфекцию: – беременные, в том числе направляемые на искусственное прерывание беременности; – доноры крови, спермы и тканей; – пациенты специализированных стационаров (офтальмологических, неврологических, психоневрологических, кардиологических); – ВИЧ-инфицированные	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) и трепонемного (РПГА, ИФА, ИБ, ИХЛ, ИХГ) тестов

Цель обследования	Рекомендуемые тесты
Диагностика клинических форм приобретенной сифилитической инфекции	Комплекс нетрепоневого (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и трепоневого (РПГА, ИФА, ИБ, ИХЛ, ИХГ) тестов
Диагностика скрытых и поздних форм приобретенного сифилиса, дифференциальная диагностика скрытого сифилиса и ложноположительных результатов нетрепонеменных и трепонеменных тестов, подозрение на поздний врожденный сифилис	Комплекс нетрепоневого (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) теста в количественном варианте постановки и не менее <u>двух</u> трепонеменных тестов (РПГА, ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} , РИТ, ИБ ИХЛ)
Обследование лиц, бывших в половом и тесном бытовом контакте с больным сифилисом, при давности первого контакта не более 2 месяцев	Один из трепонеменных тестов (ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} , ИБ _{IgM})
Обследование новорожденных с целью выявления врожденного сифилиса	Комплекс нетрепоневого (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) теста в количественном варианте постановки (+ сравнение титров с аналогичными у матери) и трепоневого (РПГА, ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} , ИБ _{IgM}) теста.
Исследование цереброспинальной жидкости	Комплекс нетрепоневого (РМП, РПП, VDRL) и нескольких трепонеменных тестов (РПГА, РИФц, ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , ИБ _{IgM} , ИБ _{IgG}) + определение количества форменных элементов, уровня белка
Контроль эффективности терапии	Нетрепонеменный тест (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и один из трепонеменных тестов (РПГА, ИФА _{IgG} , ИФА _{IgG+IgM} , РИФ _{abc/200} , ИБ, ИХЛ, РИБТ)
Подтверждение реинфекции, дифференциальная диагностика реинфекции с клиническим и серологическим рецидивом	Нетрепонеменный тест (РМП, РПП, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и трепонеменные тесты (РИФ _{abc/200} , ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , ИБ _{IgM} , РПГА), динамическое наблюдение за уровнем антител

Ложноположительные серологические реакции на сифилис (ЛПР)

Ложноположительными, или неспецифическими, называют положительные результаты серологических реакций на сифилис у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией и не болевших сифилисом в прошлом.

ЛПР могут быть обусловлены техническими погрешностями при выполнении исследований и особенностями организма. Условно ЛПР разделяют на острые (< 6 месяцев) и хронические (> 6 месяцев). Острые ЛПР могут наблюдаться при беременности и во время менструации, после вакцинации, после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при многих инфекционных заболеваниях (лепра, малярия, респираторные заболевания, грипп, ветряная оспа, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция) и дерматозах; хронические ЛПР — при аутоиммунных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани, онкологических заболеваниях, хронической патологии печени и желчевыводящих путей, при сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, при заболеваниях крови, при хронических заболеваниях легких, при инъекционном применении наркотиков, в старческом возрасте и др.

Ложноположительные реакции трепонемных и нетрепонемных тестов могут наблюдаться при эндемических трепонематозах (фрамбезия, пинта, беджель), боррелиозе, лептоспирозе. Пациента с положительными серологическими реакциями на сифилис, прибывшего из страны с эндемическими трепонематозами, необходимо обследовать на сифилис и назначить противосифилитическое лечение, если оно ранее не проводилось.

Хронические ложноположительные реакции могут являться преклиническими проявлениями тяжелых заболеваний.

Количество ЛПР увеличивается с возрастом. В возрастной группе 80-летних лиц распространенность ЛПР составляет 10%.

Ложноотрицательные серологические реакции на сифилис могут наблюдаться при вторичном сифилисе вследствие феномена прозоны при тестировании неразведенной сыворотки, а также при обследовании лиц с иммунодефицитным состоянием, например ВИЧ-инфицированных пациентов.

Диагностика нейросифилиса

Решающую роль в диагностике нейросифилиса играет исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Спинномозговая пункция для исследования ЦСЖ показана больным сифилисом при наличии у них клинической неврологической симптоматики (независимо от стадии заболевания); лицам со скрытыми, поздними формами инфекции; больным с проявлениями вторичного рецидивного сифилиса (в частности, с лейкодермой, особенно в сочетании с алопецией); при подозрении на врожденный сифилис у детей; при отсутствии негативации нетрепонемных серологических тестов у пациентов после проведенного полноценного специфического лечения.

Диагноз нейросифилиса с симптомами устанавливается на основании сочетания клинических проявлений с положительными результатами серологических тестов с ЦСЖ и изменением состава последней (числа клеток и уровня белка), скрытого — на основании лабораторного выявления патологических изменений ЦСЖ.

К рекомендуемым методам исследования ЦСЖ относятся: цитологическое исследование с подсчетом количества форменных элементов, определение количества белка, а также серологические тесты для выявления антител к *T. pallidum*: РМП, РИФц (РИФ с цельным ликвором), РПГА, ИФА, иммуноблоттинг.

Плеоцитоз и повышение уровня белка в ликворе не являются специфичными для нейросифилиса, но имеют важное диагностическое значение как критерии развития воспалительных процессов оболочек и органических поражений вещества мозга. Определение в 1 мм³ ликвора свыше 5 клеток лимфоцитарного ряда свидетельствует о наличии патологических изменений в нервной системе. Содержание белка в ликворе взрослого человека в норме составляет 0,16–0,45 г/л. Специфичность нетрепонемных тестов с ЦСЖ близка к 100%, однако их чувствительность недостаточно высока, а частота отрицательных результатов при различных формах нейросифилиса варьирует от 30 до 70%. Трепонемные тесты, напротив, обладают высокой чувствительностью (90–100%), но недостаточно специфичны и могут быть положительными с ликвором при формах сифилиса, не сопровождающихся поражением нервной системы, однако отрицательные результаты трепонемных тестов с ЦСЖ исключают нейросифилис.

В настоящее время не существует универсального теста, который позволил бы однозначно подтвердить или опровергнуть диагноз нейросифилиса, а также отличить анитрепонемные антитела, пассивно проникающие в центральную нервную систему из сыворотки, от местно синтезируемых. Диагноз устанавливают на основании комплекса критериев.

Для диагностики нейросифилиса может быть использован реверсивный алгоритм, включающий последовательное применение современных методов лабораторной диагностики: ИФА/иммуноблоттинга, РМП/РПР и РПГА. Тестированию с помощью данного алгоритма подлежат лица с подозрением на наличие нейросифилиса, в том числе больные скрытым сифилисом и лица, перенесшие сифилис в прошлом, при сохранении положительных нетрепонемных серологических реакций крови. Тестирование начинается с исследования ликвора пациента методами ИФА или иммуноблоттинга. При отрицательном результате с высокой степенью вероятности может быть сделан вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса. При положительном результате ИФА/ИБ проводится исследование с помощью одного из нетрепонемных тестов (РМП, РПР). Если ИФА/ИБ и РМП/РПР дают положительный результат, больному устанавливается диагноз нейросифилиса и дальнейшее тестирование прекращают. Если РМП/РПР дает отрицательный результат, проводится тестирование ликвора с помощью

второго высокочувствительного и специфичного трепонемного метода — РПГА. При положительном результате РПГА делается вывод о наличии у больного нейросифилиса. При отрицательном результате РПГА делается вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса и ложноположительном результате первого трепонемного теста.

Для диагностики нейросифилиса дополнительно используют инструментальные методы: магнитно-резонансную и компьютерную томографии, электроэнцефалографию. Результаты неинвазивных нейровизуализационных исследований при нейросифилисе неспецифичны и применяются для оценки объема поражения и топической диагностики.

Диагноз нейросифилиса считается **подтвержденным** при наличии у пациента серологически доказанного сифилиса, независимо от стадии, и положительном результате РМП (РПР) с цереброспинальной жидкостью.

Диагноз нейросифилиса считается вероятным при:

- наличии у пациента серологически доказанного сифилиса, независимо от стадии;
- наличии неврологической/психиатрической/офтальмологической/отоларингологической симптоматики, которая не может быть объяснена иными причинами;
- отрицательном результате РМП (РПР) с цереброспинальной жидкостью;
- наличии плеоцитоза (более 5 клеток в 1 мм³ ликвора) и/или повышении уровня белка (более 0,5 г/л), которые не могут быть обусловлены другими заболеваниями.

Диагностика врожденного сифилиса

Диагноз устанавливается на основании анамнеза матери, клинических проявлений, данных рентгенологического исследования и результатов серологических реакций (РМП/РПР, ИФА, РПГА, РИБТ, РИФ).

Согласно критериям ВОЗ (1999), случай врожденного сифилиса считается подтвержденным при обнаружении *Tr. pallidum* методом темнопольной микроскопии, ПЦР или ИГХ в материале, полученном из отделяемого высыпаний, амниотической жидкости, ткани плаценты, пуповины или в аутопсийных образцах.

Мертворождением по причине врожденного сифилиса считается смерть плода, наступившая после 20-й недели беременности или при массе тела более 500 граммов, при наличии нелеченного или неадекватно леченного сифилиса у матери.

Врожденный сифилис считается вероятным, если:

- мать новорожденного не получала лечения либо получила неадекватное лечение (после 32-й недели беременности или антибактериальными препаратами резерва) во время беременности (независимо от наличия признаков заболевания у ребенка);

- при положительном результате ТТ у ребенка и наличии по крайней мере одного из следующих критериев:
 - проявлений врожденного сифилиса при проведении физикального обследования или рентгенографии длинных трубчатых костей;
 - положительной РМП в ликворе, плеоцитоза или гиперпротеинарии (при отсутствии других причин);
 - выявлении 19S IgM в тесте РИФ-абс или РПГА, выявлении IgM методом ИФА или ИБ.

При диагностике раннего врожденного сифилиса с симптомами следует иметь в виду, что остеохондрит I степени без других симптомов врожденного сифилиса не может служить признаком врожденного сифилиса, так как подобные изменения могут наблюдаться при других заболеваниях и даже у здоровых детей.

Установление диагноза раннего врожденного сифилиса необходимо проводить с учетом следующих основных критериев:

- обнаружения у ребенка клинических проявлений заболевания;
- обнаружения бледной трепонемы с помощью прямых лабораторных методов;
- положительных результатов серологических реакций у ребенка (кровь берут параллельно с кровью матери, исследуют в одних и тех же тестах, РМП/РПР и РПГА — в количественном варианте);
- наличия патологических изменений цереброспинальной жидкости;
- наличия рентгенологически установленных изменений длинных трубчатых костей;
- выявления макроскопических и патоморфологических признаков изменения плаценты, пуповины, внутренних органов;
- выявления у матери манифестного или скрытого сифилиса, подтвержденного результатами прямых и/или серологических методов диагностики.

Необходимо помнить, что у новорожденных уровень антител в сыворотке низок, и даже при явных клинических признаках раннего врожденного сифилиса некоторые серологические реакции могут быть отрицательными.

Серологические реакции могут оставаться отрицательными в течение 4–12 недель жизни новорожденного, если он заразился в поздние сроки беременности. Вместе с тем, позитивные результаты серологических реакций могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских антител. Эти антитела в течение 3–6 месяцев после рождения исчезают, и серологические реакции постепенно негативируются.

Если титр РМП/РПР с сывороткой новорожденного в 4 и более раз выше титра этих реакций с сывороткой матери или если в течение первых 3 месяцев жизни ребенка наблюдается минимум четырехкратное увеличение титра РМП/РПР по сравнению с исходным, это считается индикатором врожденного сифилиса. Однако такая ситуация наблюдается лишь у 30% детей с ранним врожденным сифилисом, поэтому отсутствие у ребенка титра НТТ, четырехкратно превышающего материнский, не исключает врожденного сифилиса.

Специфические антитрепонемные IgM-антитела выявляют методами IgM-ИФА, IgM-ИБ, IgM-РИФ-абс лишь у 75—80% новорожденных с клинически манифестным ранним врожденным сифилисом. Поэтому отрицательные результаты IgM-тестов также не исключают врожденного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть установлен с учетом:

- клинических проявлений заболевания:
 - каждое из проявлений, входящих в триаду Гетчинсона, имеет диагностическое значение;
 - вероятные признаки и дистрофии (стигмы дисморфогенеза) учитываются в сочетании с достоверными или в комплексе с данными серологического обследования, анамнезом. Выявление только одних дистрофий, без каких-либо других признаков сифилиса не позволяет подтвердить диагноз, так как дистрофии могут являться проявлением других хронических заболеваний и интоксикаций у родителей (алкоголизм, токсоплазмоз, эндокринные заболевания и др.) и детей (туберкулез, рахит и др.), а также у практически здоровых людей.
- положительных результатов серологических реакций: НТТ позитивны у 70—80% больных, ТТ — у 92—100%;
- наличия у матери поздней формы сифилиса;
- анамнеза матери, в том числе акушерского, а также результатов обследования отца, других детей в данной семье.

Диагностика сифилитического поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата основана на клинических проявлениях, данных инструментальных исследований (рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии) и лабораторных исследований (серологических, патоморфологических).

Критерии диагностики раннего висцерального сифилиса:

- наличие у пациента серологически доказанного сифилиса;
- наличие клинической симптоматики поражения соответствующего органа;
- обнаружение при патоморфологическом исследовании биоптата лимфогистиоплазмозитарной воспалительной инфильтрации и бледных трепонем (методами ИГХ, серебрения) — доказательство специфической природы поражения;
- положительная динамика процесса на фоне специфической терапии.

Критерии диагностики позднего висцерального сифилиса:

- наличие у пациента серологически доказанного сифилиса;
- наличие клинической симптоматики поражения соответствующего органа;
- обнаружение при патоморфологическом исследовании биоптата гранулематозного воспаления — доказательство специфической природы поражения;
- положительная динамика процесса на фоне специфической терапии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят:

- первичный сифилис: с эрозивным баланопоститом, генитальным герпесом, трихомониазом, шанкриформной пиодермией, раком кожи, мягким шанкром, венерической лимфогранулемой, донованозом, острой язвой вульвы Чаплина — Липшютца, молниеносной гангреной половых органов, тромбозом вен и флеболимфангитами половых органов;
- вторичный сифилис: пятнистые сифилиды — с острыми инфекциями (краснуха, корь, брюшной и сыпной тифы), токсидермией, розовым лишаем, отрубевидным лишаем, мраморностью кожи, пятнами от укусов насекомых; папулезные сифилиды — с каплевидным парапсориазом, красным плоским лишаем и псориазом; при локализации папул на ладонях и подошвах — с псориазом, экземой, микозами стоп и кистей; эрозивные папулы гениталий — с фолликулитами, контагиозным моллюском; широкие кондиломы — с остроконечными кондиломами, вегетирующей пузырчаткой, геморроидальными узлами; папуло-пустулезные сифилиды: угревидный — с вульгарными (юношескими) угрями, папулонекротическим туберкулезом кожи, узелковым аллергическим васкулитом, йодистыми или бромистыми угрями, масляными профессиональными фолликулитами; оспенновидный — с ветряной оспой; импетигоподобный — с вульгарным импетиго; сифилитическую эктиму — с эктимой вульгарной; сифилитические рупии — с псориазом; везикулезный сифилид — с герпетическими высыпаниями; поражение слизистых оболочек — с лакунарной ангиной, дифтерией зева, ангиной Плаута — Венсана, красным плоским лишаем, лейкоплакией, красной волчанкой, кандидозом, многоформной эритемой, буллезным пемфигоидом, герпесом, истинной пузырчаткой, афтозным стоматитом, эксфолиативным глосситом; сифилитическую лейкодерму — с отрубевидным лишаем, лейкодермой после разрешения других дерматозов (псориаз, парапсориаз и т. д.), витилиго; сифилитическую алопецию — с диффузной алопецией неспецифической этиологии, крупноочаговой алопецией, себорейным облысением, рубцующей алопецией (псевдопеладой Брока), трихомикозами, дискоидной и диссеминированной красной волчанкой, красным плоским лишаем;
- третичный сифилис: бугорковый сифилид — с туберкулезной волчанкой, туберкулоидным типом лепры, конглобатными акне, кольцевидной гранулемой, базалиомой, саркоидозом Бенъе — Бек — Шауманна, эктимой вульгарной, варикозными язвами голеней, кожным лейшманиозом, липоидным некробиозом, васкулитом узелковым некротическим, хронической язвенной пиодермией, псориазом; гуммы — со скрофулодермой, индуративным туберкулезом кожи, эктимой вульгарной, хронической язвенной пиодермией, спиноцеллюлярным раком, сифилитической эктимой, изъязвившейся базалиомой, лепроматозными узлами, варикозными язвами, узловатой эритемой, васкулитом узловатым аллергическим, панникулитом узловатым

- лихорадочным Вебера — Кричена, лейшманиозом кожи, туберкулезными поражениями и новообразованиями; третичную розеола — с различными эритемами (стойкой фигурной эритемой Венде, хронической мигрирующей эритемой Афцелиуса — Липшютца, центробежной кольцевидной эритемой Дарье), а также с пятнистыми высыпаниями при лепре;
- положительные результаты серологического обследования при скрытых формах сифилиса — с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис;
 - нейросифилис — с менингитами любой этиологии, нейросенсорной тугоухостью различного происхождения, гипертоническим кризом, миелином иной этиологии, опухолью спинного мозга, тромбозами сосудов спинного мозга, спинальной формой рассеянного склероза; психические нарушения при прогрессирующем параличе — с неврастенией, маниакально-депрессивным психозом, шизофренией, атеросклерозом, старческим психозом, опухолью мозга (особенно лобных долей);
 - неврологические расстройства при спинной сухотке — с травмой головного и спинного мозга, острыми инфекционными заболеваниями с поражением нервной системы (брюшной тиф, грипп), длительной хронической интоксикацией (мышьяк, алкоголь); первичную табетическую атрофию зрительных нервов — с атрофиями зрительных нервов другой этиологии, чаще туберкулезной; гуммы — с новообразованиями головного и спинного мозга.

Консультации других специалистов рекомендованы в следующих случаях:

- офтальмолога, невролога, оториноларинголога — детям с подозрением на врожденный сифилис;
- офтальмолога и невролога — всем больным приобретенным сифилисом;
- при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и др. — консультации специалистов в соответствии с жалобами и/или патологическими изменениями при инструментальном обследовании.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Специфическое лечение проводят с целью этиологического излечения пациента путем создания трепонемоцидной концентрации антимикробного препарата в крови и тканях, а при нейросифилисе — в ЦСЖ.

Превентивное лечение проводят с целью предупреждения сифилиса лицам, находившимся в половом и тесном бытовом контакте с больными ранними формами сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 месяцев.

Профилактическое лечение проводят с целью предупреждения врожденного сифилиса: а) беременным женщинам, лечившимся по поводу сифилиса до беременности, но у которых в нетрепонемных серологических тестах сохраняется позитивность; б) беременным, которым специфическое лечение

сифилиса проводилось во время беременности; в) новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности, нарушение или изменение утвержденных схем лечения); г) новорожденным, матери которых, при наличии показаний во время беременности, не получили профилактического лечения.

Пробное лечение (лечение *ex juvantibus*) в объеме специфического проводят при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, нервной системы и опорно-двигательного аппарата, когда диагноз не представляется возможным подтвердить убедительными серологическими и клиническими данными.

Общие замечания по терапии

Антибактериальными препаратами, рекомендованными для лечения сифилиса, являются:

Пенициллины:

- дюрантные: бициллин-1 (дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина, иначе — бензатин бензилпенициллин), комбинированные: бициллин-5 (дибензилэтилендиаминовая и новокаиновая и натриевая соли пенициллина в соотношении 4:1);
- средней дюрантности: бензилпенициллина новокаиновая соль;
- водорастворимый: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая;
- полусинтетические: ампициллина натриевая соль, оксациллина натриевая соль.

Тетрациклины: доксициклин.

Макролиды: эритромицин.

Цефалоспорины: цефтриаксон.

Препаратом выбора для лечения сифилиса является бензилпенициллин.

Лечение больных висцеральным сифилисом рекомендовано проводить в условиях стационара — дерматовенерологического или терапевтического/кардиологического с учетом тяжести поражения. Лечение проводится дерматовенерологом, назначающим специфическое лечение, совместно с терапевтом/кардиологом, рекомендующим сопутствующую и симптоматическую терапию.

Лечение пациентов с клинически манифестными формами нейросифилиса проводится в условиях неврологического/психиатрического стационара в связи с необходимостью активного участия невролога/психиатра в лечении и наблюдении пациента, тяжестью его состояния и вероятностью усугубления или появления неврологической симптоматики на фоне антибактериальной терапии. Специфическое лечение назначается дерматовенерологом.

Пациенты с асимптомными формами нейросифилиса могут получать в полном объеме медицинскую помощь в условиях дерматовенерологического стационара. Вопрос о подготовительной и симптоматической терапии решается совместно дерматовенерологом, невропатологом, психиатром и, при необходимости, окулистом.

Показания к госпитализации

- подозрение на наличие или установленный диагноз нейросифилиса;
- подозрение на наличие или установленный диагноз кардиоваскулярного сифилиса и других висцеральных поражений;
- сифилитическое поражение опорно-двигательного аппарата;
- поздний скрытый и неуточненный сифилис;
- третичный сифилис;
- сифилис у беременных;
- врожденный и приобретенный сифилис у детей;
- все формы заболевания, подлежащие лечению с использованием водорастворимого пенициллина;
- указание в анамнезе на непереносимость антибактериальных препаратов;
- сопутствующая ВИЧ-инфекция;
- работники эпидемиологически значимых профессий (перечисленных в Приказе Минздравсоцразвития РФ № 302н от 12.04.2011 г.), которые могут явиться источниками распространения сифилиса в связи с особенностями производства или выполняемой ими работы (услуги);
- все формы заболевания при отсутствии на территории проживания больного возможности оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи;
- лица без определенного места жительства.

Схемы лечения

Превентивное лечение

- бициллин-5 (В) 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю внутримышечно, на курс 2 инъекции [1, 5, 7, 9, 11—13, 29, 31, 32, 40, 43]
или
- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 7 суток [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43].
Предпочтительным является однократное введение дюрантного пенициллина (бензатин бензилпенициллина): неудач лечения не описано, в то же время он обладает наибольшей комплаентностью:
- бициллин-1 (А) 2,4 млн ЕД внутримышечно однократно (препарат вводится по 1,2 млн. ЕД в каждую большую ягодичную мышцу, разводится 1% р-ром лидокаина) [5—7, 12, 29, 31, 32, 40].

Лечение больных первичным сифилисом

- бициллин-1 (А) 2,4 млн ЕД 1 раз в 5 дней внутримышечно, на курс 3 инъекции [1, 5, 7, 9, 11—13, 17, 29, 31, 32, 40, 43],
или
- бициллин-5 (В) 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю внутримышечно, на курс 5 инъекций [5, 7, 9, 11—13, 17, 29, 31, 32, 40, 43],
или
- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 14 суток [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43],
или

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 14 суток [2, 4, 28, 30].
Препарат выбора — дюрантный пенициллин (бензатин бензилпенициллин), как наиболее удобный в применении. Препараты средней дюрантности или водорастворимый пенициллин используют при необходимости лечения больного в стационаре (при осложненном течении заболевания, соматически ослабленных больных и др.).

Лечение больных вторичным и ранним скрытым сифилисом

- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 дней [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43],
или
- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток [2, 4, 28, 30],
или
- бициллин-1 (А) 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней внутримышечно, на курс 6 инъекций (для вторичного сифилиса) [1, 5, 7, 9, 12, 13, 17, 29, 31, 32, 40, 43].
У больных с давностью заболевания более 6 месяцев рекомендуется использовать бензилпенициллина новокаиновую соль или бензилпенициллина натриевую соль кристаллическую.

Лечение больных третичным, скрытым поздним и скрытым неуточненным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток, через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичных дозах в течение 14 суток, либо одним из препаратов «средней» дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль) [2, 4, 28, 30]
или
- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 суток, через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [3, 6, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 29, 43].

Лечение больных ранним висцеральным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток [2, 28]
или
- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 суток [3, 6, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 29, 43].

Лечение больных поздним висцеральным сифилисом

Лечение начинают с 2-недельной подготовки антибактериальными препаратами широкого спектра действия (доксциклин, эритромицин). Затем переходят к пенициллинотерапии:

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 1 млн ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 дней, через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичной дозе в течение 14 суток [2, 9, 13, 14, 32, 41, 43] или
- бензилпенициллина новокаиновая соль (D) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 дней, через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [3, 6, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 29, 43].

Лечение больных ранним нейросифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 12 млн ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 20 суток. Разовую дозу препарата разводят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 1,5—2 часов. Растворы используют сразу после приготовления. По окончании курса внутривенных инъекций — 1 инъекция бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД или
- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 4 млн ЕД 6 раз в сутки внутривенно струйно в течение 20 суток. Разовую дозу препарата разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно медленно в течение 3—5 минут в локтевую вену. По окончании курса внутривенных инъекций — 1 инъекция бициллина-1 в дозе 2,4 млн ЕД.

Для предотвращения реакции обострения (в виде появления или усугубления неврологической симптоматики) в первые 3 дня пенициллинотерапии рекомендовано принимать преднизолон в снижающейся суточной дозе 90—60—30 мг (однократно утром).

Лечение больных поздним нейросифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 12 млн ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 20 суток. По окончании 20-дневного курса внутривенных инъекций — 1 инъекция бициллина-1 в дозе 2,4 млн ЕД. Через 2 недели после инъекции бициллина-1 проводят второй курс лечения по аналогичной схеме или
- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 4 млн ЕД 6 раз в сутки внутривенно струйно в течение 20 суток. По окончании 20-дневного курса внутривенных инъекций — 1 инъекция бициллина-1 в дозе 2,4 млн ЕД 1 раз в 5 дней. Через 2 недели после инъекции бициллина-1 проводят второй курс лечения по аналогичной схеме.

У больных прогрессирующим параличом для предотвращения обострения психотической симптоматики на фоне специфического лечения в начале терапии показано использование преднизолона в указанных выше дозах.

При гуммах головного и спинного мозга рекомендовано применение преднизолон параллельно с пенициллинотерапией в течение всего первого курса лечения; использование преднизолон может на несколько дней предшествовать началу антибактериальной терапии, что способствует регрессу клинических симптомов заболевания.

Ожидаемые побочные эффекты и осложнения противосифилитической терапии

Пациентов следует предупредить о возможной реакции организма на лечение. В медицинских организациях, где проводится терапия, должны быть средства для оказания неотложной помощи.

1. Реакция обострения (Яриша — Герксгеймера).

Реакция обострения наблюдается у 30% больных ранним сифилисом. У большинства пациентов клинические проявления реакции обострения начинаются через 2—4 часа после первого введения антибактериального препарата, достигают максимальной выраженности через 5—7 часов, в течение 12—24 часов состояния нормализуется. Основными клиническими симптомами являются озноб и резкое повышение температуры тела (до 39 °С, иногда выше). Другими симптомами реакции являются общее недомогание, головная боль, тошнота, боль в мышцах, суставах, тахикардия, учащение дыхания, снижение артериального давления, лейкоцитоз. При вторичном сифилисе розеолезные и папулезные высыпания становятся более многочисленными, яркими, отечными, иногда элементы сливаются за счет обилия (так называемая местная реакция обострения). В некоторых случаях на фоне реакции обострения вторичные сифилиды впервые появляются на местах, где их не было до начала лечения. Изредка у больных могут развиваться психоз, инсульт, судорожный синдром, печеночная недостаточность.

Быстро преходящая реакция обострения обычно не требует никакого специального лечения. Однако развития выраженной реакции обострения следует избегать:

- при лечении беременных, так как она может спровоцировать преждевременные роды, токсические нарушения у плода и мертворождение;
- у больных нейросифилисом, так как реакция обострения может спровоцировать прогрессивное развитие неврологической симптоматики;
- у больных с поражением органа зрения;
- у больных висцеральным сифилисом, особенно сифилитическим мезаортитом.

Высокая лихорадка и выраженный интоксикационный синдром может представлять опасность у больных с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Чтобы избежать реакции обострения, рекомендуется в первые 3 дня пенициллинотерапии назначать перорально или внутримышечно преднизолон 60—90 мг в сутки (однократно утром) или в снижающейся дозировке — 75—50—25 мг в сутки.

2. Реакция на внутримышечное введение пролонгированных препаратов пенициллина (синдром Хайна).

Может возникнуть после любой инъекции препарата. Характеризуется головокружением, шумом в ушах, страхом смерти, бледностью, парестезиями, нарушением зрения, повышенным артериальным давлением, могут быть кратковременная потеря сознания, галлюцинации или судороги сразу после инъекции. Длится в пределах 20 минут. Симптомы могут быть выражены в разной степени — от легкой до тяжелой.

Реакцию дифференцируют с анафилактическим шоком, при котором наблюдается резкое снижение артериального давления.

Лечение: 1) полный покой, тишина, горизонтальное положение тела пациента; 2) преднизолон 60–90 мг или дексаметазон 4–8 мг внутривенно или внутримышечно; 3) супрастин или димедрол 1 мл 1% раствора внутримышечно; 4) при повышенном артериальном давлении — папаверин 2 мл 2% раствора и дибазол 2 мл 1% раствор внутримышечно. При необходимости показана консультация психиатра и использование седативных и антипсихотических средств.

3. Синдром Николау — симптомокомплекс осложнений после внутриартериального введения дурантных препаратов пенициллина или других препаратов с кристаллической структурой.

Характеризуется внезапной ишемией на месте инъекции, развитием болезненных синюшных неравномерных пятен (ливедо) с последующим образованием пузырей и некрозом кожи, в отдельных случаях развивается вялый паралич конечности, в артерию которой был введен препарат, в редких случаях — поперечный паралич. В качестве отдаленных осложнений наблюдаются макрогематурия и кровавый стул. В крови — лейкоцитоз. До настоящего времени случаи отмечены только в детской практике.

4. Нейротоксичность — судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности.

5. Нарушения электролитного баланса — у пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли бензилпенициллина возможно усиление отеков (1 млн. ЕД препарата содержит 2,0 ммоль натрия).

6. Аллергические реакции — токсикодермия, крапивница, отек Квинке, головная боль, лихорадка, боли в суставах, эозинофилия и др. — при введении пенициллина возникают у от 5 до 10% больных. Наиболее опасным осложнением является анафилактический шок, дающий до 10% летальности.

7. Анафилактический шок характеризуется страхом наступающей смерти, чувством жара во всем теле, потерей сознания, бледностью кожи, холодным липким потом, заостренными чертами лица, частым поверхностным дыханием, нитевидным пульсом, низким артериальным давлением.

Лечение: 1) адреналин 0,5 мл 0,1% раствор ввести в место инъекции препарата; 2) адреналин 0,5 мл 0,1% раствор внутривенно или внутримышечно;

3) преднизолон 60–90 мг или дексаметазон 4–8 мг внутривенно или внутримышечно; 4) супрастин или димедрол 1 мл 1% раствор внутримышечно, 5) кальция глюконат 10 мл 10% раствор внутримышечно, при затруднении дыхания — эуфиллин 10 мл 2,4% раствор внутривенно медленно.

Противопоказания к назначению препаратов группы пенициллина

1. Непереносимость бензилпенициллина, его пролонгированных препаратов и полусинтетических производных.

2. Пролонгированные препараты пенициллина следует назначать с осторожностью больным тяжелой формой гипертонической болезни, перенесшим в прошлом инфаркт миокарда, при заболевании желез внутренней секреции, при острых желудочно-кишечных заболеваниях, активном туберкулезе, при заболеваниях кроветворной системы.

Особые ситуации

Лечение беременных

В настоящее время в связи с наличием эффективных и краткосрочных методов лечения выявление сифилиса не является медицинским показанием для прерывания беременности. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает женщина. Роль врача состоит в проведении своевременного адекватного лечения (должно быть начато до 32-й недели беременности) и проведено препаратами пенициллина средней дюрантности, натриевой солью пенициллина, полусинтетическими пенициллинами или цефтриаксоном) и оказании психологической поддержки беременной.

Специфическое лечение беременных, вне зависимости от сроков гестации, проводят бензилпенициллина натриевой солью кристаллической или препаратами «средней» дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль) также, как лечение небеременных, по одной из предлагаемых в настоящих рекомендациях методик, в соответствии с установленным диагнозом.

Профилактическое лечение проводится начиная с 20-й недели беременности, но при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно вслед за ним. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении. Длительность профилактической терапии составляет 10 дней, а если имеются сведения о неполноценности проведенного специфического лечения, то профилактическое лечение должно продолжаться 20 дней (как дополнительное).

При установлении беременной диагноза «поздний сифилис или сифилис неуточненный, как ранний или поздний» второй курс специфического лечения, который, как правило, проводят в сроки 20 и более недель беременности, следует считать за профилактическое лечение. В случаях проведения в полном объеме адекватного специфического и профилактического лечения родоразрешение может происходить в роддоме общего профиля на

общих основаниях. Ребенок, родившийся без признаков врожденного сифилиса от женщины, получившей полноценную специфическую и профилактическую терапию, в лечении не нуждается.

Лечение детей

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D):
детям в возрасте до 1 месяца — 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 4 инъекции (каждые 6 часов), внутримышечно;
детям в возрасте от 1 до 6 месяцев — 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутримышечно;
детям в возрасте старше 6 месяцев — 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно;
детям в возрасте старше 1 года — 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно:
— в течение 20 суток при скрытом раннем врожденном сифилисе;
— в течение 28 суток — при манифестном раннем врожденном сифилисе, в том числе при поражении центральной нервной системы, подтвержденном положительными серологическими реакциями ликвора.

В случае отказа матери от проведения люмбальной пункции ребенку курс лечения также должен составлять 28 дней

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов), внутримышечно:
— в течение 20 суток при скрытом раннем врожденном сифилисе;
— в течение 28 суток — при манифестном раннем врожденном сифилисе.

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин используются препараты резерва:

- цефтриаксон (D) детям первых двух месяцев жизни назначают в дозе 50 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения, детям от двух месяцев до 2 лет — в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения. Продолжительность лечения при скрытом раннем врожденном сифилисе — 20 суток, при манифестном раннем врожденном сифилисе, в том числе с поражением ЦНС, — 28 суток

или

- ампициллина натриевая соль 100 тыс. ЕД на кг массы тела 2 раза в сутки с 1 по 8 день жизни, 3 раза в сутки — с 9 по 30 день жизни, 4 раза в сутки — после 1 месяца жизни. При скрытых формах раннего врожденного сифилиса продолжительность лечения — 20 суток, при манифестных, в том числе с поражением ЦНС, — 28 суток.

Специфическое лечение детей, больных поздним врожденным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутри-

мышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичной дозе в течение 14 суток [2, 33]

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов), внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43].

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин:

- цефтриаксон (D) детям в возрасте от 2 до 12 лет назначают в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в два введения, детям в возрасте старше 12 лет — в дозе 1–2 г в сутки. При манифестном или скрытом позднем врожденном сифилисе продолжительность первого курса лечения — 28 суток; через 2 недели проводят второй курс лечения цефтриаксоном в аналогичной дозе в течение 14 суток.

Специфическое лечение приобретенного сифилиса у детей проводится по методике лечения взрослых в соответствии с диагнозом, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов с учетом того, что отечественные бициллины противопоказаны детям в возрасте до 2 лет, а тетрациклины — детям в возрасте до 8 лет. Расчет препаратов пенициллина для лечения детей проводится в соответствии с массой тела ребенка: в возрасте до 6 месяцев натриевую соль пенициллина применяют из расчета 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, в возрасте старше 6 месяцев — из расчета 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки и в возрасте старше 1 года — из расчета 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки.

Суточную дозу новокаиновой соли пенициллина и разовую дозу дюрантных препаратов применяют из расчета 50 тыс. ЕД на кг массы тела.

Суточная доза делится на 6 равных разовых доз для водорастворимого пенициллина и на две дозы для новокаиновой его соли.

Учитывая анатомо-физиологические особенности мочевыделительной системы у новорожденных и детей первого месяца жизни допустимо уменьшение кратности введения пенициллина до 4 раз в сутки. Во избежание токсической реакции вследствие массовой гибели бледных трепонем после первых введений пенициллина (реакция обострения Герксгеймера — Яриша — Лукашевича) в первые сутки лечения разовая доза пенициллина не должна превышать 5000 ЕД на инъекцию. После каждой инъекции в первые сутки необходима контрольная термометрия и наблюдение за соматическим состоянием ребенка.

Превентивное лечение показано всем детям до 3 лет. Для детей более старшего возраста вопрос о лечении решается индивидуально с учетом формы сифилиса у контактного взрослого, локализации высыпаний, степени контакта ребенка с больным.

Проводится по методике превентивного лечения взрослых, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Профилактическое лечение детей

Профилактическое лечение показано новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности с нарушением или изменением утвержденных схем лечения), а также новорожденным, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения.

Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении.

Длительность терапии новорожденных, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения или получила неадекватное лечение, составляет 10 суток, новорожденных, родившихся без проявлений сифилиса, от нелеченной матери — 20 суток.

Детям, родившимся от матерей, получивших адекватное специфическое лечение до наступления беременности и профилактическое лечение в период беременности, у которых к моменту родов сохраняются позитивные НТТ со стойко низкими титрами (РМП <1:2, РПР <1:4), профилактическое лечение не показано, если НТТ у ребенка отрицательны, либо их титры не превышают титров НТТ у матери.

Адекватным лечением матери следует считать документально подтвержденную терапию, проведенную в медицинском учреждении в соответствии с клинической формой и продолжительностью сифилиса, со строгим соблюдением разовых и курсовых дозировок и кратности введения антибактериальных препаратов.

Лечение сифилиса при указании на непереносимость препаратов пенициллина

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин используют препараты резерва:

- цефтриаксон (С)
 - для превентивного лечения — 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно в течение 5 суток;
 - для лечения первичного сифилиса — 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 14 суток;
 - для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса — 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 28 суток;
 - для лечения поздних форм сифилиса — 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 28 суток и через 2 недели второй курс препарата в аналогичной дозе в течение 14 суток;

- для лечения раннего нейросифилиса — 2,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 20 суток, в тяжелых случаях (сифилитический менингоэнцефалит, острый генерализованный менингит) возможно внутривенное применение препарата и увеличение суточной дозы до 4 г [2, 18, 19, 25, 29, 37, 39, 44];
- для лечения позднего нейросифилиса проводят два курса лечения по аналогичной схеме с интервалом между курсами 2 недели.

Схемы лечения сифилиса цефтриаксоном разрабатывались на основании изучения фармакокинетики оригинального цефтриаксона. Исследований по изучению эффективности большинства генерических препаратов цефтриаксона не проводилось. Данные по эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической, терапевтической) генерических препаратов цефтриаксона и оригинального препарата, без исследования которой неприемлемо заменять один лекарственный препарат другим, отсутствуют,

или

- доксициклин (С) 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 10 суток для превентивного лечения; 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 20 суток — для лечения первичного сифилиса; 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 28 суток — для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [2, 9, 13, 14, 28, 32, 41—43],

или

- эритромицин (D) 0,5 г 4 раза в сутки перорально в течение 10 суток для превентивного лечения; 0,5 г 4 раза в сутки перорально в течение 20 суток для лечения первичного сифилиса; 0,5 г 4 раза в сутки перорально в течение 28 суток для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [2, 9, 16, 27, 32, 38],

или

- оксациллина натриевая соль или ампициллина натриевая соль (D) 1 млн ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 10 суток для превентивного лечения; 1 млн ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 20 суток — для лечения первичного сифилиса; 1 млн ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 28 суток для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [2].

Для беременных с непереносимостью пенициллина (в том числе полусинтетического) и цефтриаксона, в связи с противопоказанием к препаратам тетрациклинового ряда, рекомендуется назначение эритромицина. Однако ребенка после рождения необходимо пролечить пенициллином, поскольку эритромицин не проникает через плаценту.

Принципы лечения больных сифилисом с сопутствующими ИППП

При выявлении у больного сифилисом урогенитальных инфекций их лечение проводят параллельно с лечением сифилиса.

При выявлении у больного антител к ВИЧ он направляется для дальнейшего обследования, лечения и постоянного наблюдения в региональный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом с соответствующими рекомендациями по лечению сифилиса. Предпочтительным является использование препаратов средней дюрантности и натриевой соли бензилпенициллина. В связи с высоким риском раннего вовлечения в патологический процесс нервной системы всем ВИЧ-инфицированным больным сифилисом рекомендовано проводить исследование цереброспинальной жидкости.

Требования к результатам лечения (серологические критерии эффективности терапии сифилиса)

1. Негативация неспецифических серологических реакций — РМП (РПР, VDRL) — или снижение титра антител в 4 и более раза (на 2 разведения сыворотки) в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса.

2. Негативация РИБТ (обычно не ранее, чем через 2—3 года после окончания лечения).

Негативация РИФ, ИФА, РПГА наблюдается исключительно редко. Сохранение положительных РИФ, ИФА и РПГА при отрицательных НТТ у человека, перенесшего сифилис, не рассматривается как неудача терапии.

Критериями эффективности лечения нейросифилиса являются:

1) нормализация плеоцитоза в течение 6 месяцев после окончания терапии;
2) исчезновение из сыворотки специфических IgM и антител к кардиолипинам в течение 6—12 месяцев после окончания терапии. Иногда продукция указанных антител может продолжаться более года, тогда важно учитывать динамику снижения титров;

3) отсутствие новых неврологических симптомов и нарастания имеющейся неврологической симптоматики.

Критерии неэффективности лечения сифилиса

1. Сохранение или рецидив клинических проявлений (клинический рецидив).

2. Устойчивое повышение в 4 раза и более по сравнению с исходными значениями титра неспецифических серологических реакций.

3. Повторная позитивация НТТ после периода временной негативации при отсутствии данных за реинфекцию (серологический рецидив).

4. Стойкое сохранение положительных НТТ без тенденции к снижению титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса (серологическая резистентность).

Если в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса постепенно снижается позитивность НТТ и/или титр антител (не менее чем в 4 раза), но полной негативации НТТ не наблюдается, констатируют замедленную негативацию НТТ. Клинико-серологиче-

ское наблюдение за такими пациентами продлевают до 2 лет, после чего решают вопрос о целесообразности назначения дополнительного лечения.

Дополнительное лечение

Дополнительное лечение назначается в следующих случаях:

- если через год после полноценного лечения ранних форм сифилиса не произошло 4-кратного снижения титра РМП/РПР;
- если через 1,5 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса нет тенденции к дальнейшему снижению титров/степени позитивности РМП/РПР;
- если через 2 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса не произошло полной негативации РМП/РПР;
- если через 6 месяцев после полноценного лечения раннего врожденного сифилиса не произошло 4-кратного снижения титра РМП/РПР.

Перед дополнительным лечением показано проведение повторного обследования пациентов врачами-специалистами (дерматовенеролог, офтальмолог, невролог, терапевт, оториноларинголог) и исследование ЦСЖ, даже при отсутствии клинической неврологической симптоматики. В случае выявления специфической патологии нервной системы и внутренних органов устанавливается диагноз нейро- или висцерального сифилиса и проводится соответствующее специфическое лечение по методикам этих форм.

При отсутствии специфической патологии нервной системы и внутренних органов дополнительное лечение проводится, как правило, однократно/двукратно следующими препаратами:

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (С) 1 млн. ЕД 6 раз в сутки (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток [15],
или
- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 12 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 14 суток [4, 35, 36]. В связи с необходимостью поддержания трепонемоцидной концентрации пенициллина в течение не менее 4 недель, по окончании курса терапии следует выполнить 3 инъекции бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 5 дней,
или
- цефтриаксон (D) 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно в течение 20 суток [29, 39].

Дополнительное лечение у детей проводится по методике лечения взрослых исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Показания для проведения дополнительного курса терапии после лечения нейросифилиса:

- количество клеток не возвращается к норме в течение 6 месяцев или, вернувшись к норме, вновь увеличивается;
- в течение 1 года не происходит снижения позитивности РМП/РПР в ЦСЖ;
- в течение 2 лет не происходит существенного снижения содержания белка в ЦСЖ.

Дополнительное лечение в этом случае проводится по методикам лечения нейросифилиса.

Уровень белка в ЦСЖ изменяется медленнее, чем цитоз и серологические реакции, и иногда требуется до 2 лет для его нормализации. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных показателях цитоза и отрицательных результатах серологических тестов не служит показанием для проведения дополнительного курса терапии.

Ведение контактных лиц

Лицам, находившимся в половом или тесном бытовом контакте с больными ранними формами сифилиса, у которых с момента контакта прошло не более 2 месяцев, показано превентивное лечение по одной из вышеуказанных методик.

Лицам, у которых с момента контакта с больным ранним сифилисом прошло от 2 до 4 месяцев, проводится двукратное клинико-серологическое обследование с интервалом в 2 месяца; если с момента контакта прошло более 4 месяцев, проводится однократное клинико-серологическое обследование.

Превентивное лечение реципиента, которому перелита кровь больного сифилисом, проводят по одной из методик, рекомендуемых для лечения первичного сифилиса, если с момента трансфузии прошло не более 3 месяцев; если этот срок составил от 3 до 6 месяцев, то реципиент подлежит клинико-серологическому контролю дважды с интервалом в 2 месяца; если после переливания крови прошло более 6 месяцев, то проводится однократное клинико-серологическое обследование.

Клинико-серологический контроль

Взрослые и дети, получившие превентивное лечение после полового или тесного бытового контакта с больными ранними формами сифилиса, подлежат однократному клинико-серологическому обследованию через 3 месяца после окончания лечения.

Клинико-серологический контроль (КСК) после окончания специфического лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы с постановкой нетрепонемных тестов, 1 раз в год — с постановкой соответствующего трепонемного теста, который использовался при диагностике заболевания.

Больные ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты РМП/РПП, должны находиться на КСК до негативации серологических нетрепонемных тестов, а затем еще в течение 6–12 месяцев (в течение которых необходимо провести 2 обследования). Длительность КСК определяется индивидуально в зависимости от результатов лечения.

Больные поздними формами сифилиса, у которых результаты нетрепонемных тестов после лечения нередко остаются положительными, должны находиться на КСК не менее 3 лет. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимается индивидуально.

Больные нейросифилисом независимо от стадии должны находиться на КСК не менее 3 лет с обязательным контролем состава ЦСЖ 1 раз в 6–12 месяцев. Сохранение патологических изменений (с учетом нетрепонеменных тестов) является показанием к дополнительному лечению.

Стойкая нормализация состава ЦСЖ, даже при сохранении остаточных клинических проявлений, является показанием к снятию с учета.

Дети, родившиеся от серопозитивных матерей, но не болевшие врожденным сифилисом, вне зависимости от того, получали они профилактическое лечение или нет, подлежат наблюдению в течение 1 года. Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте 3 месяцев и включает осмотр педиатра, консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, комплексное серологическое обследование. Если результаты серологического обследования отрицательные и клинические симптомы заболевания отсутствуют, обследование повторяют перед снятием с учета в возрасте 1 года. В иных случаях обследование проводят в 6-, 9- и 12-месячном возрасте.

Дети, получавшие специфическое лечение, состоят на КСК в течение 3 лет.

При возникновении клинического или серологического рецидива, а также в случаях сохранения стойкой позитивности или замедленной негативации серологических реакций показаны консультации терапевта, невролога, офтальмолога, отоларинголога, спинномозговая пункция, клинико-серологическое обследование полового партнера. Лечение проводят по методикам, указанным в разделе «Дополнительное лечение».

Снятие с учета

По окончании срока наблюдения проводят полное клинико-серологическое обследование, включающее РМП (или аналоги), РПГА, ИФА, при необходимости РИБТ, РИФ и консультации терапевта/педиатра, невролога, офтальмолога, отоларинголога.

К работе в детских учреждениях, на предприятиях общественного питания допускаются лица, получившие полноценный курс специфического лечения по поводу сифилиса, после регресса клинических симптомов заболевания (при наличии манифестной формы сифилиса).

Дети, получающие специфическое лечение по поводу сифилиса, могут посещать детское учреждение после исчезновения клинических проявлений и завершения курса специфического лечения.

Пациенты с положительными результатами нетрепонеменных тестов могут быть сняты с учета при соблюдении следующих условий: 1) полноценное специфическое лечение; 2) КСК не менее 3 лет; 2) благоприятные результаты исследования ЦСЖ перед снятием с учета; 3) отсутствие специфической клинической патологии по консультациям специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога, терапевта/педиатра); 4) отсутствие подозрения на кардиоваскулярный сифилис при ультразвуковом исследовании сердца и аорты.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика сифилиса включает: санитарно-просветительскую работу; скрининговое обследование определенных групп населения, подверженных повышенному риску инфицирования, либо тех групп, в которых заболевание ведет к опасным социальным и медицинским последствиям, а также проведение полноценного специфического лечения с последующим клинико-серологическим наблюдением.

Профилактика врожденного сифилиса осуществляется антенатально и постнатально.

Антенатальная профилактика включает: работу со здоровыми людьми, предоставление информации о возможности внутриутробной передачи сифилиса и необходимости раннего начала дородового наблюдения; трехкратное серологическое обследование беременных (при обращении в женскую консультацию, на сроке 28–30 недель и за 2–3 недели до родов); при выявлении сифилиса — адекватное специфическое и профилактическое лечение.

Постнатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в профилактическом лечении детей.

Индивидуальная профилактика обеспечивается использованием барьерных методов контрацепции (презервативов). После случайного незащищенного полового контакта может быть осуществлена самостоятельно с помощью индивидуальных профилактических средств (хлоргексидина биглюконат, мирамистин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В. А., Кубанова А. А., Топоровский Л. М. и др. Бензатин бензилпенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений. Вестн дерматол венерол 1998; 4: 61–64.
2. Аковбян В. А., Фёдорова Л. Д. Размышления о бензатин бензилпенициллине. ЗППП, 1996; 3: 33–38.
3. Дмитриев Г. А., Борисенко К. К., Беднова В. Н. и др. Фармакокинетическое обоснование применения бицилина-1 при лечении больных ранними формами сифилиса. ЗППП 1997; 2: 16–17.
4. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского. М.: Медиасфера, 2007. С. 324–337.
5. Корепанова М. В., Коробейникова Э. А., Крюкова О. И. Клиническая эффективность цефтриаксона в терапии ранних форм сифилиса. Клинич дерматол венерол 2011; 1: 55–58.
6. Лосева О. К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. Эффективная фармакотерапия 2011; 10: 42–45.

7. Лосева О. К., Клусова Е. В. Опыт применения прокаин-пенициллина при ранних формах сифилиса. *Вестн дерматол* 1998; 1: 42—44.
8. Лосева О. К., Скопинцева Д. А., Николенко Ю. А. и др. Об эффективности доксициклина при лечении больных ранними формами сифилиса. *Вестн дерматол венерол* 2004; 6: 57.
9. Мишанов В. Р. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ранними формами сифилиса бензилпенициллина натриевой солью и бензатина бензилпенициллином в Нижегородской области. *Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол* 2012; 1: 17—22.
10. Соколовский Е. В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 СПб., 1995. 40 с.
11. Чеботарев В. В., Батулин В. А. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллинов. Ставрополь: Изд-во Ставроп. гос. мед. акад., 2010. 178 с.
12. Чеботарев В. В., Чеботарева Н. В. Последствия эпидемии сифилиса в России и пути ее решения. *Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол* 2010; 5: 5—9.
13. Чеботарева Н. В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 38 с.
14. Alexander J. M., Sheffield J. S., Sanchez P. J. et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (1): 5—8.
15. Bai Z. G., Yang K. H., Liu Y. L. et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS* 2008; 19 (4): 217—221.
16. BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk.
17. Blank L. J., Rompalo A. M., Erbelding E. J. et al. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect* 2011; 87 (1): 9—16.
18. Brockmeyer N. H. Syphilis. In: Petzoldt D, Gross G (eds). *Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten*. Berlin: Springer Verlag, 2001: 101—11.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Brief report: azithromycin treatment failures in syphilis infections. San-Francisco, California, 2002—2003. *MMWR Morb Wkly Rep* 2004; 53: 197—198.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Sex Transm Dis Treat Guid* 2010; *MMWR* 59 (No RR-12): 1—110.
21. Clement M. E., Okeke N. L., Hicks C. B. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014; 312 (18): 1905—1917.

22. Dayan L., Ooi C. Syphilis treatment: old and new. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 (13): 2271—2280.
23. Douglas J. M. Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. *JAMA* 2009; 301 (7): 769—771.
24. Dowell D., Polgreen P. M., Beekmann S. E. et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (10): 1526—1529.
25. Dowell M. E., Ross P. G., Musher D. M. et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992; 93: 481—488.
26. Dunlop EMC. Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985; 61: 293—301.
27. Dunlop EMC, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin concentrations in CSF during repository treatment for syphilis. *Genitourin Med* 1990; 66: 227—228.
28. Fiumara N. Treatment of primary and secondary syphilis: serologic response. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 3: 487—491.
29. French P. Syphilis. *BMJ* 2007; 334: 143—147.
30. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20: 300—309.
31. Ghanem K. G., Erbeding E. J., Cheng W. W., Rompalo A. M. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *CID* 2006; 42: e45—e49.
32. Ghanem K. G., Erbeding E. J., Wiener Z. S., Rompalo A. M. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect* 2007; 83 (2): 97—101.
33. Ghanem K. G., Moore R. D., Rompalo A. M. et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008; 22 (10): 1145—1151.
34. Ghanem K. G., Workowski K. A. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011; 53 Suppl 3: S. 110—128.
35. Goh B. T., Smith G. W., Samarasinghe L. et al. Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0,6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis* 1984; 60 (6): 371—373.
36. Hashisaki P., Wertzberger G. G., Conrad G. L., Nichols C. R. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sex Transm Dis* 1983; 10 (1): 36—38.
37. Holman K. M., Hook E. W. 3rd. Clinical management of early syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (8): 839—843.

38. Hook E.W. 3rd, Baker-Zander S.A., Moskovitz B.L. et al. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986; 13 (3 Suppl): S. 185—188.
39. Hook E.W. 3rd, Behets F., Van Damme K. et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis* 2010; 201 (11): 1729—1735.
40. Hook E.W. 3rd, Roddy R.E., Handsfield H.H. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis* 1988; 158 (4): 881—884. [Hook-1]
41. Hooshmand H., Escobar M.R., Kopf S.W. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* 1972; 219: 726—9.
42. Idsöe O., Guthe T., Willcox R.R. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull WHO* 1972; 47: 1—68.
43. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (12): 1581—1593.
44. Jinno S., Anker B., Kaur P. et al. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 605.
45. Katz K.A., Klausner J.D. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21 (1): 83—91.
46. Löwhagen G.B., Brorson J.E., Kaijser B. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 53—57.
47. Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD & AIDS* 2000; 11: 224—34.
48. Lukehart S.A., Godornes C., Molini B., Sonnett P., Hopkins S., Mulcahy F. et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351: 154—158.
49. Manavi K., McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS* 2007; 18 (12): 814—818.
50. Marra C.M. Neurosyphilis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2004; 4 (6): 435—440.
51. Marra C., Maxwell C.L., Smith S.L., Lukehart S.A., Rompalo A.M. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369—76.
52. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L. et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004; 38 (7): 1001—1006.
53. Montgomery C.H., Knox J.M., Sciple G.W., Vander Stoep E.M. Erythromycin in treatment of early syphilis. *Arch Intern Med* 1961; 107: 164—167.

54. Myint M., Bashiri H., Harrington R. D., Marra C. M. Relapse of secondary syphilis after benzathine penicillin G: molecular analysis. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (3): 196—199.
55. Nathan L., Bawdon R. E., Sidawi J. E. et al. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (3): 338—342.
56. Pao D., Goh B. T., Bingham J. S. Management issues in syphilis. *Drugs* 2002; 62 (10): 1447—1461.
57. Parkes R., Renton A., Meheus A., Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD & AIDS* 2004; 15: 73—88.
58. Perdrup A. Penicillin treatment of early syphilis. A follow-up study of 213 patients observed for 1-11 years. Comparison between the effect of six and twelve million units. *Acta Derm Venereol* 1960; 40: 340—357.
59. Pichichero M. E., Casey J. R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136 (3): 340—347.
60. Ren R.X., Wang L.N., Zheng H.Y., L.J. No improvement in serological response among serofast latent patients retreated with benzathine penicillin. *Int J STD AIDS*, 2015 Feb 16. pii: 0956462415573677. [Epub ahead of print]
61. Riedner G., Rusizoka M., Todd J., Maboko L., Hoelscher M., Mmbando D. et al. Single-Dose Azithromycin versus Penicillin G Benzathine for the treatment of Early Syphilis. *N Eng J Med*. 2005; 353: 1236—1244.
62. Rolfs R. T. Treatment of Syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1): S. 23—38.
63. Rolfs R. T., Joesoef M. R., Hendershot E. F. et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337 (5): 307—314.
64. Salojee H., Velaphi S., Goga Y., Afadapa N., Steen R., Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendation. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 424—430.
65. Schoth P.E.M., Wolters E.C. Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology* 1987; 37: 1214—1216.
66. Seña A.C., Wolff M., Behets F. et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (3): 420—422.
67. Seña A. C., Wolff M., Martin D. H. et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (11): 1092—1099.

68. Shann S., Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 415—416.
69. Smith N. H., Musher D. M., Huang D. B. et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS* 2004; 15 (5): 328—332.
70. Stamm L. V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (2): 583—589.
71. Stamm L. V., Stapleton J. T., Bassford P. J. In vitro assay to demonstrate high-level erythromycin resistance of a clinical isolate of *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 164—169.
72. Stoner B. P. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 3): S. 130—46.
73. Tsai J. C., Lin Y. H., L. P. L. et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109813.
74. Van Voorst Vader P. C. Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 699—711.
75. Walter T., Lebouche B., Miallhes P. et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (6): 787—790.
76. Whiteside Yim C., Flynn N. M., Fitzgerald F. T. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1985; 28: 347—348.
77. Wong T., Singh A. E., D. P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008; 121: 903—908.
78. World Health Organisation. *Sex Trans Inf Managt Guid* 2004. http://www.who.int/HIV_AIDS.
79. Yang C. J., Lee N. Y., Chen T. C. et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109667.
80. Zhu L., Qin M., D. L. et al. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 3): e45—48.
81. Zhou P., G. Z., X. J., Wang X., Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Trans Dis* 2005; 32 (8): 495—498.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *Mycoplasma genitalium*

Разработано совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Малова Ирина Олеговна — заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.

Аполихина Инна Анатольевна — заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, г. Москва.

Мелкумян Алина Грантовна — научный сотрудник отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Mycoplasma genitalium — патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоего пола, цервицит и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин.

M. genitalium имеет самую маленькую величину генома (600 т.п.н.) из всех микоплазм и других самореплицирующихся микроорганизмов, что обуславливает значительные сложности в его изучении, связанные с трудностью культивирования (рост на питательных средах составляет от 1 до 5 месяцев). Высокая избирательность и требовательность *M. genitalium* в отношении питательных сред объясняется малым количеством генов, принимающих участие в ферментном распаде питательных веществ, необходимых для репликации микроорганизма.

По данным различных исследований, *M. genitalium* обнаруживают у 11,5—41,7% больных негонококковыми уретритами, у 3—54,5% больных негонококковыми хламидийными уретритами и у 7—10% женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Обсуждается вопрос об этиологической роли *M. genitalium* в развитии эпидидимита и простатита, но убедительных доказательств по данному вопросу на настоящий момент не получено.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A63.8

КЛАССИФИКАЦИЯ

A63.8 Другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем, например:

A63.8 (+N34.1) Уретрит, вызванный *M. genitalium*

A63.8 (+N72) Цервицит, вызванный *M. genitalium*

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У мужчин и женщин:

- половой контакт.

У детей:

- интранатальный;
- половой контакт.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С клинической точки зрения урогенитальная инфекция, вызванная *M. genitalium*, подразделяется на неосложненную (в случае развития уретрита у мужчин и уретрита и/или цервицита у женщин) и осложненную (в случае развития воспалительных заболеваний органов малого таза).

Неосложненные формы урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium*

Женщины

Более чем у 50% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- ациклические кровянистые выделения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизистые или слизисто-гнойные выделения из уретры;
- отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры.

Осложненные формы урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium*

У женщин характеризуются следующими симптомами.

Субъективные симптомы:

- сальпингофорит: боль в области нижней части живота схваткообразного характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;
- эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются межменструальные скудные кровянистые выделения.

Объективные симптомы:

- сальпингофорит: при остром течении инфекционного процесса определяются увеличенные, резко болезненные маточные трубы и яичники, укорочение сводов влагалища, обильные слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания — незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;
- эндометрит: при остром течении инфекционного процесса определяется болезненная, увеличенная матка мягкой консистенции, обильные слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания — плотная консистенция и ограниченная подвижность матки.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования с целью идентификации *M. genitalium* рекомендовано проводить:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы;
- при предгравидарном обследовании;
- при обследовании женщин во время беременности;

- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое исследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3—6—9 месяцев.

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

- **у женщин:** отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи;
- **у мужчин:** отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи;
- **у детей и у женщин,** не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией — отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал — отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1) сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации *M. genitalium* методом амплификации РНК (NASBA) — не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) — не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;

2) получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15—20 минут после мочеиспускания;

3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;

4) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики нецелесообразно.

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *M. genitalium*, осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *M. genitalium*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

С целью оценки степени лейкоцитарной реакции и состояния микробиоценоза уретры, влагалища, цервикального канала проводится микроскопическое исследование клинического материала.

Диагностическими критериями, подтверждающими наличие уретрита у мужчин, являются обнаружение:

- в отделяемом уретры 5 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$;

- в осадке первой порции мочи 10 и более лейкоцитов при увеличении светового микроскопа $\times 400$.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является обнаружение 15—20 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом влагалища при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$, а также отношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия более чем 1:1.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$ и наличие слизистогнойных выделений из цервикального канала.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *M. genitalium* недопустимо использовать для диагностики заболеваний, вызванных *M. genitalium*.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных с заболеваниями, вызванными *M. genitalium*;
- уролога — с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы.

Дифференциальная диагностика

Симптомы урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, — уретрита и цервицита — не являются специфичными, что диктует необходимость проведения лабораторных исследований для исключения других урогенитальных заболеваний, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Цели лечения

- эрадикация *M. genitalium*;
- клиническое выздоровление;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Общие замечания по терапии

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций).

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано.

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

*Лечение неосложненных форм урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium**

Препараты выбора:

- доксицилина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней (А) [1—4, 10, 13—15]
или
- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней (С) [5—7, 10, 14—16].

Альтернативный препарат:

- офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней (В) [8, 13—15].

*Лечение осложненных форм урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium**

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований. В зависимости от вышеперечисленных факторов длительность терапии может варьировать от 14 до 21 дня.

Препараты выбора:

- доксицилина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 14—21 дней (D) [10, 13—15]
или
- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 14—21 дней (D).

Альтернативный препарат:

- офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки перорально в течение 14—21 дней (В) [9, 10, 13—15].

Особые ситуации

Лечение беременных

- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней (В) [11—12].
Лечение беременных с заболеваниями, вызванными *M. genitalium*, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушеров-гинекологов.

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг)

- джозамицин 50 мг на кг массы тела в сутки, разделенные на 3 приема, перорально в течение 10 дней (D) [13, 16].
Лечение заболеваний, вызванных *M. genitalium*, у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Требования к результатам лечения

- эрадикация *M. genitalium*;
- клиническое выздоровление.

Установление излеченности заболеваний, вызванных *M. genitalium*, на основании методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее, чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- исключение реинфекции;
- назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. Expert opinion on drug safety 2008 Sep; 7 (5): 571—7.
2. Mroczkowsky T. F., Mena L., Nsuami M., Martin D. H. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium (MG) positive urethritis. 16th Biennial Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease (ISSTD), Amsterdam, The Netherlands 2005; 304—305.

3. Wikstrom A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006; 82 (4): 276–279.
4. Mena L.A., Mroczkowski T.F., Nsuami M. et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1649–54.
5. Guschin A., Ryzhikh P., Rumyantseva T., Gomberg M., Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis* 2015 Feb 3; 15:40.
6. Andreeva I.V., Kozlov S.N., Korolev S.V., Belikov A.N., Grinev A.V., Evstaf'ev V.V., Kirpicheva N.N., Serdiutskaja M.V., Stetsiuk O.U., Fokin A.A., Khriainin A.A. Diagnostic and treatment patterns in management of male patients with nongonococcal urethritis: results of Russian multicentral cross-sectional study. *Antibiot Khimioter* 2012; 57 (5–6): 32–40.
7. Guo X., Ye.Z., Deng R. Male urogenital tract mycoplasma infection and drug-resistance evolution. Josamycin — das bessere Makrolid? *Zhonghua Nan Ke Xue* 10 (2) (2004) 122–124.
8. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for Microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *International journal of STD & AIDS* 2008 Oct; 19 (10): 676–9.
9. Ross J.D., Cronje H.S., Paszkowski T. et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomised trial. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 446–51.
10. MMWR Recommendations and Reports / Vol. 64 / No. 3 June 5, 2015/. *Sex Trans Dis Treat Guid*, 2015.
11. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sørensen H.T. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Mar; 79 (3): 234–7.
12. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J. et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 234–237.
13. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (РОДВК). М., 2012.
14. Кубанова А.А., Рахматулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. *Клинические рекомендации. Вестн дерматол и венерол* 2009; 3: 78–84.
15. Рахматулина М.Р. Урогенитальные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*). *Consilium medicum* 2012; 2: 22–25.
16. Рахматулина М.Р., Касаткина И.С. Современные представления о роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов урогенитальной системы, методах их диагностики и лечения у детей. *Вестн дерматол венерол* 2011; 1: 15–23.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *UREAPLASMA SPP.*, *MYCOPLASMA HOMINIS*

Разработано совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Урогенитальные заболевания, вызванные *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*»:

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Малова Ирина Олеговна — заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.

Аполихина Инна Анатольевна — заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, г. Москва.

Мелкумян Алина Грантовна — научный сотрудник отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Mycoplasma hominis и *Ureaplasma spp.* — условно-патогенные микроорганизмы, которые при реализации своих патогенных свойств способны вызывать уретрит (*U. urealyticum*), цервицит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения.

Частота обнаружения *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10 до 50% (по дан-

ным ряда авторов — до 80%). Уреаплазмы и *M. hominis* могут выявляться у клинически здоровых лиц (в 5—20% наблюдений).

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2006 г.) *U. urealyticum* определена как потенциальный возбудитель неспецифических негонококковых уретритов у мужчин и, возможно, ВЗОМТ у женщин. В то же время эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) не считают доказанной этиологическую роль генитальных микоплазм (за исключением *M. genitalium*) в развитии воспалительных процессов мочеполовой системы.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A63.8

КЛАССИФИКАЦИЯ

A63.8 Другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем, например:

A63.8 (+N34.1) Уретрит, вызванный *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*

A63.8 (+N72) Цервицит, вызванный *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*

A63.8 (+N76.0) Вагинит, вызванный *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Женщины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные выделения из уретры;
- отечность и гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки, слизисто-гнойные выделения в боковых и заднем своде влагалища и из цервикального канала.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры.

ДИАГНОСТИКА

*Показанием к обследованию на *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* является наличие клиничко-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта и репродуктивной системы, дисбиотических нарушений вагинальной микробиоты при отсутствии патогенных возбудителей.*

При отсутствии клиничко-лабораторных признаков воспалительного процесса обследованию подлежат:

- доноры спермы;
- пациенты с диагнозом бесплодие;
- пациенты, имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери.

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

- **у женщин:** отделяемое (соскоб) уретры, влагалища, цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);
- **у мужчин:** отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);
- **у детей и у женщин,** не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, — отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал — отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1) сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации культуральным методом — не ранее, чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) — не ранее, чем через месяц после окончания приема препаратов;

2) получение клинического материала из уретры не ранее, чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15—20 минут после мочеиспускания;

3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;

4) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики нецелесообразно.

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*, базируется на результатах *лабораторных исследований* с помощью одного из методов:

- молекулярно-биологических, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации
- или
- культурального исследования с использованием тест-систем (разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации), позволяющих идентифицировать и оценить количество микоплазм (*Ureaplasma spp.* и *M. hominis*), основываясь на степени гидролиза мочевины или аргинина и определять чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При этом целесообразность применения методики количественного определения, как и клиническое значение полученных результатов, убедительно не доказаны. Традиционная диагностика, основанная на культивировании микроорганизмов (уреаплазм, микоплазм), на чашках с агаровой средой и последующей микроскопической идентификацией колоний в широкой практике не рекомендуется.

С целью оценки степени лейкоцитарной реакции и состояния микробиотоза уретры, влагалища, цервикального канала проводится микроскопическое исследование клинического материала.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у мужчин, является обнаружение:

- в отделяемом уретры 5 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$;
- в осадке первой порции мочи 10 и более лейкоцитов при увеличении светового микроскопа $\times 400$.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является обнаружение 15—20 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом влагалища при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$, а также отношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия более чем 1:1.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$ и наличие слизистогнойных выделений из цервикального канала.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* недопустимо использовать для диагностики заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных с заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*;
- уролога — с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы.

Дифференциальная диагностика

Симптомы уrogenитальных заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, — уретрита, вагинита и цервицита — не являются специфическими, что диктует необходимость проведения лабораторных исследований для исключения других уrogenитальных заболеваний, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*.

При выявлении *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* в количестве $> 10^4$ КОЕ (ГЭ)/мл(г) и при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы лечение не проводится.

Показанием к проведению лечения при отсутствии клинических признаков воспалительного процесса является выявление *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* у доноров спермы, лиц с диагнозом бесплодие и женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.

Половые партнеры лиц, инфицированных *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовых органов (при исключении иной этиологии данного воспалительного процесса).

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- ликвидация лабораторных признаков воспаления;
- предотвращение развития осложнений.

Общие замечания по терапии

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций).

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано.

До настоящего времени не получено достаточного количества данных о причинной связи генитальных микоплазм (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*) с рецидивирующими спонтанными абортами и невынашиванием беременности. В то же время при отягощенном акушерском анамнезе целесообразно проведение диагностических и лечебных мероприятий, направленных на выявление и эрадикацию потенциальных возбудителей ВЗОМТ (С).

Лечение заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

- доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней (В) [1—14]
или
- джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 10 дней (В) [1—14].

Особые ситуации

Лечение беременных

- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней (С) [15—17].

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг)

- джозамицин 50 мг на кг массы тела, разделенные на 3 приема в сутки, перорально в течение 10 дней (D) [12, 18].

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных — течения настоящей беременности. В зависимости от вышеперечисленных факторов, а также выраженности ответа на проводимую антибактериальную терапию (клинические показатели, при необходимости — результат промежуточного теста ПЦР в реальном времени), длительность лечения может быть увеличена до 14 дней.

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- ликвидация лабораторных признаков воспаления.

Эрадикация *M. hominis* у/или *Ureaplasma spp.* не является требованием к результатам лечения.

Установление излеченности заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, проводится на основании микроскопического исследования клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала (для оценки лабораторных признаков воспалительного процесса), культурально-го метода исследования — через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее чем через месяц после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- дополнительное обследование на наличие иных возбудителей инфекционного процесса;
- назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы;
- увеличение длительности терапии до 14 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other Second generation tetracyclines. Expert opinion on drug safety 2008 Sep; 7 (5): 5717.
2. Waites K. B., Crabb D. M., Duffy L. B. Comparative in vitro susceptibilities of human mycoplasmas and ureaplasmas to a new investigational ketolide, CEM-101. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009 May; 53 (5): 2139—41.
3. Guangyong Ye, Zhou Jiang, Min Wang, Jiamin Huang, Guochen Jin. The Resistance Analysis of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Female Reproductive Tract Specimens Shiming Lu Cell Biochem Biophys DOI 10.1007/s12013-013-9691-8.
4. Zhou Jiang, Min Wang, Jiamin Huang, Guochen Jin, Shiming Lu. Detection and the antibiotic susceptibility analysis of mycoplasma and chlamydia in urogenital tract infections of 327 cases patients with tubal infertility. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2011 Jun; 25 (3): 201—4.
5. Sonia Caracciolo, Carlo Bonfanti, Nino Manca, Maria Antonia De Francesco. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years. J Infect Chemother DOI 10.1007/s10156-012-0527-z.
6. Lysenko O. V., Kuznechenkova T. V., Iglikov V. A., Deryabina V. P. Prevalence of urogenital inflammatory diseases associated with genital mycoplasmas. treatment efficacy. Vest Dermatol Venerol 2010; 83—88.
7. Leli C., Mencacci A., Bombaci J. C., D'Alo F., Farinelli S., Vitali M. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in a population of Italian and immigrant outpatients. Infez Med 2012; 20: 82—87.

8. Zhu C., Liu J., Ling Y., Dong C., Wu T., Yu X. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Chinese women with genital infectious diseases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 406—407.
9. Farkas B., Ostorhazy E., Ponyai K., Toth B., Adlan E., Parducz L. et al. [Frequency and antibiotic resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in genital samples of sexually active individuals]. *Orv Hetil* 2011, 152: 1698—1702.
10. Krause R., Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma ssp.* isolated in Germany over 20 years. *Clin Microbiol Infect* 2010, 16: 1649—1655.
11. Kilic D., Basar M.M., Kaygusuz S., Yilmaz E., Basar H., Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis* 2004, 57: 17—20.
12. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (РОДВК). М., 2012.
13. Кубанова А.А., Рахматулина М. Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. *Вестн дерматол венерол* 2009; 3: 78—84.
14. Рахматулина М. Р. Урогенитальные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*) *Consilium medicum* 2012; 2: 22—25.
15. Eunha Koh, Sunjoo Kim, In-Suk Kim, Kook-Young Maeng, Soon-Ae Lee. Antimicrobial Susceptibilities of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Pregnant Women *Korean J Clin Microbiol* Vol. 12, No. 4, December, 2009.
16. Seong Jin Choi, M. D., Soon Deok Park, M. S., In Ho Jang, M. S., Young Uh, M. D., Anna Lee, M.D The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth *Ann Lab Med*. 2012 May; 32(3): 194—200. Published online 2012 April 18. doi: 10.3343/alm.2012.32.3.194 PMID: PMC3339299.
17. Mehmet Refik Bayraktar, Ibrahim Halil Ozerol, Nilay Gucluer, Onder Celik. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women *International Journal of Infectious Diseases* (2010) 14, e90—e95.
18. Рахматулина М.Р., Касаткина И.С. Современные представления о роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов урогенитальной системы, методах их диагностики и лечения у детей. *Вестн дерматол венерол* 2011; 1: 15—23.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Разработано совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Малова Ирина Олеговна — заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Аполихина Инна Анатольевна — заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, г. Москва.

Мелкумян Алина Грантовна — научный сотрудник отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Урогенитальный кандидоз — воспалительное заболевание мочеполового тракта, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
V37

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

К грибам рода *Candida*, вызывающим развитие урогенитального кандидоза (УГК), относятся *Candida albicans* — доминирующий возбудитель заболевания (выявляется у 90—95% больных УГК), а также представители *Candida*

non-albicans видов (чаще — *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, реже — *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides*), выявляемые, как правило, при рецидивирующем УГК, протекающем на фоне сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, постменопаузы. *Candida spp.* — условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающие тропизмом к тканям, богатым гликогеном (например, слизистой оболочке влагалища).

УГК является широко распространенным заболеванием, чаще наблюдается у женщин репродуктивного возраста. Частота регистрации кандидозного вульвовагинита составляет 30—45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. По данным исследователей, 70—75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита, при этом у 5—10% из них заболевание приобретает рецидивирующий характер. К 25 годам около 50% женщин, а к началу периода менопаузы — около 75% женщин имеют хотя бы один диагностированный врачом эпизод заболевания. Кандидозный вульвовагинит редко наблюдается у женщин в постменопаузе, за исключением женщин, получающих заместительную гормональную терапию.

УГК не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако это не исключает возможности возникновения кандидозного баланопостита у мужчин — половых партнеров женщин с УГК.

К эндогенным факторам риска развития УГК относят эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение, патологию щитовидной железы и др.), фоновые гинекологические заболевания, нарушения состояния местного иммунитета; к экзогенным факторам риска — прием антибактериальных, глюкокортикостероидных, цитостатических препаратов, иммунодепрессантов, лучевую терапию; ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, регулярное применение гигиенических прокладок, длительное использование внутриматочных средств, влагалищных диафрагм, спринцевания, использование спермицидов.

Вопрос о причинах формирования рецидивирующего УГК не решен окончательно, так как рецидивирующие формы заболевания встречаются и у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска. Ведущее значение в развитии рецидивирующих форм УГК придают локальным иммунным нарушениям, обусловленным врожденными качествами эпителиоцитов влагалища.

КЛАССИФИКАЦИЯ

V37.3 Кандидоз вульвы и вагины

V37.4 Кандидоз других уrogenитальных локализаций

Кандидозный:

баланит (N51.2)

уретрит (N37.0)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая классификация УГК включает в себя острую и хроническую форму заболевания в соответствии с характером его течения.

Рядом экспертов предлагается иная клиническая классификация:

- неосложненный (спорадический) УГК: как правило, вызывается *C. albicans*; является впервые выявленным или развивающимся спорадически (менее 4 раз в год); сопровождается умеренными проявлениями вульвовагинита; наблюдается у женщин, не имеющих факторов риска развития заболевания, сопровождающихся подавлением реактивности организма (сахарный диабет, прием цитостатических, глюкокортикостероидных препаратов и др.);
- осложненный УГК: как правило, вызывается *Candida non-albicans*; является рецидивирующим (развивается 4 и более раза в год); сопровождается выраженными объективными симптомами вульвовагинита (яркая островоспалительная эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области); наблюдается у женщин, имеющих факторы риска развития заболевания, сопровождающиеся подавлением реактивности организма.

Женщины

Субъективные симптомы:

- белые или желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные выделения из половых путей, как правило, усиливающиеся перед менструацией;
- зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия).

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность в области вульвы, влагалища;
- белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения, адгезированные на слизистой оболочке вульвы, в заднем и боковых сводах влагалища;
- трещины кожных покровов и слизистых оболочек в области вульвы, задней спайки и перианальной области;
- при рецидивирующем кандидозном вульвовагините может наблюдаться сухость, атрофичность, лихенификации в области поражения, скудные беловатые вагинальные выделения.

К осложнениям урогенитального кандидоза у женщин относятся воспалительные заболевания органов малого таза; возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретроцистит). На фоне урогенитального кандидоза возрастает частота развития осложнений течения беременности, а также увеличивается риск ante- или интранатального

инфицирования плода. Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели или преждевременным родам. В послеродовом периоде у женщин возможно развитие кандидозного эндометрита.

У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- покраснение и отечность в области головки полового члена;
- зуд, жжение в области головки полового члена;
- высыпания в области головки полового члена, нередко покрытые белым налетом;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- диспареуния (болезненность во время половых контактов);
- дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании).

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность в области головки полового члена;
- высыпания в виде пятен, папул или эрозий в области головки полового члена, нередко покрытые белым налетом;
- трещины в области головки полового члена.

ДИАГНОСТИКА

Верификация диагноза урогенитального кандидоза базируется на результатах *лабораторных исследований*:

- микроскопического исследования нативных препаратов, препаратов с добавлением 10% раствора КОН и препаратов, окрашенных метиленовым синим по Граму (при УГК наблюдается преобладание вегетирующих форм грибов *Candida* — псевдомицелия и почкующихся дрожжевых клеток). Чувствительность микроскопического исследования составляет 65—85%, специфичность (при наличии клинических проявлений) — 100%;
- культурального исследования с видовой идентификацией возбудителя (*C. albicans*, *C. non-albicans*, грибов не *Candida* родов), которое показано при клинических проявлениях УГК, при отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания, при рецидивирующем течении УГК с целью определения тактики лечения. Необходимость видовой идентификации возбудителя культуральным методом в практическом отношении обусловлена устойчивостью некоторых видов грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. В случаях неудачи проведенной терапии культуральное исследование может использоваться с целью определения чувствительности выделенных грибов *Candida spp.* к антимикотическим препаратам;

- для детекции грибов рода *Candida* могут быть использованы молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК возбудителя, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Необходимость видовой идентификации возбудителя в практическом отношении обусловлена устойчивостью некоторых видов *Candida* к антимикотическим препаратам.

Консультации других специалистов (гинекологов, гинекологов-эндокринологов, эндокринологов, гастроэнтерологов) рекомендованы в случае частого рецидивирования УГК после проведенного лечения с целью исключения сопутствующих заболеваний (состояний), которые могут способствовать нарушению нормальной влагалищной микрофлоры.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику урогенитального кандидоза следует проводить с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (генитальными микоплазмами, факультативно-анаэробными, аэробными и анаэробными микроорганизмами, в том числе ассоциированными с бактериальным вагинозом), вирусом простого герпеса.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинической картины и лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза.

Выявление элементов *Candida spp.* при микроскопическом исследовании или культуральной идентификации *Candida spp.* при отсутствии воспалительных симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку 10–20% женщин являются бессимптомными носителями *Candida spp.*

Научными исследованиями, проведенными на основании принципов доказательной медицины, установлено, что частота рецидивов урогенитального кандидоза у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров (В) [1, 2]. При развитии у половых партнеров явлений кандидозного баланопостита и уретрита целесообразно проведение их обследования и при необходимости — лечения.

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей (отсутствие элементов грибов и повышенного количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании; отсутствие роста или значительное снижение концентрации грибов при культуральном исследовании отделяемого мочевого тракта);

- предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур, неонатального кандидоза.

Общие замечания по терапии

В связи с ростом устойчивости грибов рода *Candida* к системным антимикотическим препаратам, при лечении острого урогенитального кандидоза предпочтительнее назначать местнодействующие лекарственные средства и только при невозможности их использования — препараты системного действия. Эффективность однократного применения флуконазола 150 мг и местного (интравагинального) лечения сопоставимы (А) [3, 4, 5].

Кремы и суппозитории, используемые для лечения урогенитального кандидоза, изготовлены на масляной основе и могут повредить структуру латексных презервативов и диафрагм.

Целесообразность применения влагалищных спринцеваний для лечения или снижения выраженности клинической симптоматики, а также вагинальных свечей с лактобактериями для нормализации состояния вагинального микроценоза не является доказанной, так как систематические обзоры, рандомизированные, контролируемые исследования, подтверждающие целесообразность их применения, отсутствуют.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Лечение кандидоза вульвы и вагины

- натамицин, вагинальные суппозитории (В) 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней [6, 7, 8],
или
- клотримазол, вагинальная таблетка (А) 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней или 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней [3—5, 9],
или
- клотримазол, крем 1% (А) 5 г интравагинально 1 раз в сутки перед сном в течение 7—14 дней [1, 9—13],
или
- итраконазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней (С) [3, 14, 15],
или
- миконазол, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (В) [11, 16—19],
или
- бутоконазол, 2% крем 5 г интравагинально 1 раз в сутки перед сном однократно (В) [16, 18, 19],

- или
 - флуконазол 150 мг перорально однократно (А) [4, 5, 13, 20, 21],
или
 - итраконазол 200 мг перорально 1 раз в день в течение 3 дней (А) [10, 21, 22].
- При наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита рекомендовано увеличение длительности интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10—14 дней (D) или увеличение дозы флуконазола: 150 мг перорально дважды с промежутком в 72 часа (D) [3, 23].

Лечение кандидозного баланопостита

- натамицин, 2% крем 1—2 раза в сутки на область поражения в течение 7 дней (D) [24],
или
- клотримазол, 1% крем 2 раза в сутки на область поражения в течение 7 дней (D) [3, 23, 25],
или
- флуконазол 150 мг перорально однократно (B) [13, 20],
или
- итраконазол 200 мг перорально 1 раз в день в течение 3 дней (D) [30].

Лечение хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза

Лечение хронического рецидивирующего УГК проводится в два этапа. Целью первого этапа является купирование рецидива заболевания. Для этого используются схемы лечения, указанные выше.

При хроническом рецидивирующем урогенитальном кандидозе, вызванном чувствительными к азолам *Candida*, рекомендовано применение местнодействующих азольных препаратов курсом до 14 дней (C) или флуконазола: 150 мг перорально трижды с интервалами в 72 часа (C) [3, 23].

При выявлении *C. non-albicans* целесообразно лечение натамицином: 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6—12 дней (C) [4, 6—8].

После достижения клинического и микробиологического эффекта рекомендуется второй этап терапии — поддерживающей, в течение 6 месяцев одним из препаратов:

- натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю (C) [6—8],
или
- клотримазол, вагинальная таблетка 500 мг один раз в неделю (C) [10, 26],
или
- флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю (C) [27].

При развитии рецидивов заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам терапии отдельного эпизода, если рецидивы развивались более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии.

Особые ситуации

Лечение беременных

Применяют местнодействующие антимикотические средства:

- натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3—6 дней (разрешен к применению с 1-го триместра беременности) (С) [6, 28, 29],
или
- клотримазол, вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со 2-го триместра беременности) (С) [3, 23],
или
- клотримазол, 1% крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со 2-го триместра беременности) (С) [3, 23, 30].

Лечение детей

- флуконазол 2 мг на 1 кг массы тела — суточная доза внутрь однократно (С) [3, 23, 30].

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация микроскопической картины и показателей культурального исследования (отсутствие роста культуры грибов на питательной среде или снижение концентрации по сравнению с исходно высокой).

Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Назначение иных препаратов или методик лечения.

В случае УГК, резистентного к стандартной терапии, а также рецидивирующей формы УГК рекомендована видовая идентификация *Candida*, определение чувствительности к антимикотическим препаратам, а также проведение патогенетического лечения, направленного на исключение факторов, предрасполагающих к поддержанию хронического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bisschop M. P. et al. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized control study. Br J Obst Gynaecol 1986; 93 (1): 79—81.
2. Ford I. W. et al. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. Genitourin-Med 1992; 68 (3): 174—176.

3. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 421–429.
4. Watson M. C. et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG: Int J Obst Gynecol* 2002; 109 (1): 85–95.
5. Watson M. C. et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Update of Cochrane Database Syst Rev*, 2001; (1); CD 002845; 11279767. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD 002845.
6. Мальбахова Е. Т., Арзумян В. Г., Комиссарова Л. М. и др. Натамицин и препараты азолевого ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопр гин акуш перинатол* 2012; 11 (3): 11–17.
7. Vartiainen E., Widholm O. A single-blind, group-comparative study to compare the efficacy of Pimafucin 100 mg ovules and Gyno-Daktarin 400 mg vaginal capsules in the treatment of vulvovaginal candidiasis// *Gist-Brocades Doc* 1987; 451: 1–16.
8. Wiedey K. D., Kompa H. E., Franz H. Dosiswirkungen mit dem polyenantimykotikum Natamycin in einem galenisch neu entwickelten Ovulum bei vaginalen Hefeinfektionen *Mycosen* 1984; 27 (8): 415–420.
9. Perera J., Seneviratne H. R. Econazole and clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis: a double blind comparative study. *Ceylon Med J.* — 1994; 39 (3): 132–134.
10. Fong I. W., Bannatyne R. M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis *Genitourin Med.* 1993; 69 (1): 44–46.
11. Eliot B. W., Howat R. C., Mack A. E. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979; 86 (7): 572–577.
12. Emokpare N. A. Clinical experiences with clotrimazole in treating vaginal candidiasis *Z Hautkr.* 1979; 54 (16): 738–742.
13. Odds F. C. *Candida and Candidosis; a review and bibliography* Second ed. London: Bailliere Tindall. 1988.
14. Просовецкая А. Л. Новые аспекты в лечении кандидозного вульвовагинита. // *Вестн дерматол венерол* 2006; 6: 5–9.
15. Рахматулина М. Р., Просовецкая А. Л. Кандидозный вульвовагинит: новые возможности фармакотерапии. *Венеролог* 2006; 10: 50–54.
16. Bradbeer C. S. et al. Butoconazole and myconazole in treating vaginal candidiasis. // *Genitourin Med* 1985; 61: 270: 2.
17. Corson S. L. et al. Terconazole and miconazole cream for treating vulvovaginal candidiasis. *J Reproduct Med* 1991; 36 (8): 561–567.

18. Myra A. Lappin et al. Effect of Butoconazole Nitrate 2% vaginal cream and Miconazole Nitrate 2% vaginal cream treatments in patients with vulvovaginal candidiasis. *Infect Dis Obstetr and Gynecol* 1996; 4: 323–328.
19. Raymond H. et al. Comparison of 3-Day Butoconazole treatment with 7-Day Miconazole treatment for vulvovaginal candidiasis. *J reproduct Med* 1989; 34 (7): 479–483.
20. Веселов А. В. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: Результаты 5летнего проспективного исследования ARTEMISK Disk в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10 (4): 345–354.
21. Pitsouni E., Iavazzo C., Falagas M. E. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. // *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (2): 153–160.
22. Gary E. Stein et al. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. // *Antimicrobial agents and Chemother* 1993; 37 (1): 89–92.
23. Workowski K., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010; 59 (RR12): 1–110. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>.
24. Masterton G. et al. Natamycin in genital candidosis in men. *Brit J Vener Dis* 1975; 51: 210–212.
25. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
26. Floyd R., Jr., Hodgson C. One-day treatment of vulvovaginal candidiasis with a 500-mg clotrimazole vaginal tablet compared with a three-day regimen of two 100-mg vaginal tablets daily. *Clin Ther* 1986; 8 (2): 181–186.
27. Sobel J. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *New Engl J Med* 2004; 351: 876–883.
28. Новиков Б. Н. Клиническая эффективность препарата «Пимафуцин» при вульвовагинальном кандидозе у беременных. *Гинекология* 2007; 9 (3): 16–18.
29. Прилепская В. Н., Пикуза В. В. Применение Пимафуцина в лечении вагинального кандидоза. *Клин фармакол терап* 1994; 3: 85.
30. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Малова Ирина Олеговна — заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Урогенитальный трихомониаз — инфекция, передаваемая половым путем, возбудителем которой является *Trichomonas vaginalis*.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10:
A59

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Trichomonas vaginalis — жгутиковый простейший одноклеточный паразит, вызывающий поражение урогенитального тракта человека.

Урогенитальный трихомониаз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В структуре всех ИППП трихомониаз занимает одно из первых мест у лиц, обратившихся за специализированной дерматовенерологической, акушерско-гинекологической и урологической помощью по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. В Российской Федерации за последние годы отмечается снижение показателей заболеваемости урогенитальным трихомониазом, однако они остаются достаточно высокими; в 2014 году уровень заболеваемости составил 71,1 случая на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 1,0 случай на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15—17 лет — 51,0 случай на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 85,9 случая на 100 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A59.0 Урогенитальный трихомониаз

A59.8 Трихомониаз других локализаций

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У взрослых лиц:

- половой контакт.

У детей:

- интранатальный;
- половой контакт;
- контактно-бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У 20—40% больных отмечается субъективно асимптомное течение урогенитального трихомониаза.

Женщины

При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- выделения из половых путей серо-желтого цвета, нередко — пенистые, с неприятным запахом;
- зуд, жжение в области половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт и/или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища;
- серо-желтые жидкие пенистые вагинальные выделения с неприятным запахом;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки половых органов, кожи внутренней поверхности бедер;
- петехиальные кровоизлияния на слизистой оболочке влагалищной части шейки матки («клубничная» шейка матки).

К основным осложнениям трихомонадной инфекции у женщин относятся: воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингоофорит, эндометрит), цистит. Урогенитальный трихомониаз может неблагоприятно влиять на беременность и ее исход.

Мужчины

При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- слизистые выделения из уретры;
- зуд, жжение в области уретры;

- боль в промежности с иррадиацией в прямую кишку;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- эрозивно-язвенные высыпания на коже головки полового члена;
- гематоспермия (редко);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность в области наружного отверстия уретры;
 - скудные или умеренные слизистые уретральные выделения;
 - эрозивно-язвенные высыпания на коже головки полового члена.
- К основным осложнениям трихомонадной инфекции у мужчин относятся простатит и везикулит.

ДИАГНОСТИКА

Диагностику урогенитального трихомониаза рекомендовано проводить:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы;
- при предгравидарном обследовании;
- при обследовании женщин во время беременности (троекратно: при постановке на учет по поводу беременности, при сроке беременности 27—30 недель и 36—40 недель);
- беременным, поступающим на роды без документов о результатах обследования на ИППП;
- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое исследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3—6—9 месяцев.

Клиническим материалом для лабораторных исследований являются:

- **у женщин:** отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, влагалища, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);
- **у мужчин:** отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний — секрет предстательной железы;
- **у детей и у женщин,** не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией — отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал — отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1) сроки получения клинического материала с учетом применения противопROTOZOИДНЫХ лекарственных препаратов: для идентификации *T. vaginalis* культуральным методом или методом амплификации РНК (NASBA) — не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, методами амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) — не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;

2) получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15 — 20 минут после мочеиспускания;

3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;

4) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики урогенитального трихомониаза нецелесообразно.

Верификация диагноза урогенитального трихомониаза базируется на результатах лабораторных исследований — обнаружении *T. vaginalis* или генетического материала возбудителя с помощью одного из методов:

- микроскопического исследования нативного препарата, или «влажного мазка» (фазово-контрастная или темнопольная микроскопия). Необходимым условием является проведение исследования немедленно после получения биологического материала. Наибольшая чувствительность (до 70%) и специфичность (до 100%) микроскопического исследования нативного препарата установлена при клинически выраженных формах заболевания, в особенности у женщин;
- молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *T. vaginalis*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации (чувствительность — 88—97%, специфичность — 98—99%);
- культурального исследования (чувствительность — до 95%), показанного при мало- и бессимптомных формах заболевания, а также в случаях, когда предполагаемый диагноз не подтверждается при микроскопическом исследовании. Однако метод отличается большей трудоемкостью и длительностью выполнения по сравнению с молекулярно-биологическими методами, что ограничивает его применение.

Микроскопическое исследование окрашенных препаратов не рекомендуется использовать для диагностики урогенитального трихомониаза ввиду субъективизма при интерпретации результатов исследования.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе прямую иммунофлюоресценцию (ПИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *T. vaginalis*, использовать для диагностики трихомонадной инфекции недопустимо.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных, больных урогенитальным трихомониазом;
- уролога — с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы, при длительном течении и неэффективности ранее проводимой терапии простатита, везикулита.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику трихомониаза следует проводить с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом, генитальными микоплазмами), вирусами (вирусом простого герпеса), а также аллергическими вульвовагинитами и баланопоститами.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является идентификация *T. vaginalis* при микроскопическом исследовании нативного препарата, и/или культуральном исследовании, и/или исследовании молекулярно-биологическими методами у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Цели лечения

- эрадикация *T. vaginalis*;
- клиническое выздоровление;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Общие замечания по терапии

Единственным классом препаратов, рекомендуемым для лечения урогенитального трихомониаза, являются 5-нитроимидазолы, к которым чувствительны большинство штаммов *T. vaginalis*. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что рекомендуемые режимы приема метронидазола позволяют достичь клинического выздоровления и эрадикации возбудителя у 90–95% больных, приема тинидазола — у 86–100% больных [1–9].

Во избежание развития тяжелых побочных реакций (дисульфирамоподобная реакция) пациентов следует предупреждать о необходимости избегать приема алкоголя и содержащих его продуктов как в ходе терапии метронидазолом и тинидазолом, так и в течение 24 часов после ее окончания.

При непереносимости перорального метронидазола его интравагинальное назначение также противопоказано.

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Схемы лечения

Рекомендованные схемы лечения:

- метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (A) [1—5], или
- орнидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (B) [6, 7], или
- тинидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней (A) [2, 8, 9].

Альтернативные схемы лечения:

- метронидазол 2,0 г перорально однократно (A) [10—12], или
- орнидазол 1,5 г перорально однократно (B) [13, 14], или
- тинидазол 2,0 г перорально однократно (A) [2, 8, 9, 12, 14].

Лечение осложненного и рецидивирующего трихомониаза:

- метронидазол 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней или 2,0 г внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней (D) [15], или
- орнидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней (D) [15], или
- тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней (D) (D) [15].

При лечении осложненных форм урогенитального трихомониаза возможно одновременное применение местнодействующих протистцидных препаратов:

- метронидазол, вагинальная таблетка 500 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней (D) [15] или
- метронидазол, гель 0,75% 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней (D) [15].

Особые ситуации

Лечение беременных, больных урогенитальным трихомониазом, осуществляется не ранее II триместра беременности по схеме:

- метронидазол 2,0 г однократно (A) [16—17].

Лечение детей:

- метронидазол 10 мг на кг массы тела перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней (D) [15, 18] или
- орнидазол 25 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (D) [13, 16].

Требования к результатам лечения

- эрадикация *T. vaginalis*;
- клиническое выздоровление.

Установление излеченности трихомонадной инфекции на основании микроскопического исследования нативного препарата, культурального метода исследования и методов амплификации ПНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- исключение реинфекции;
- назначение иных препаратов или курсовых методик лечения (см. *Лечение осложненного, рецидивирующего трихомониаза*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Thin R. N., Symonds M. A. E., Booker R., Cook S., Langlet F. Double-blind comparison of a single dose and a five-day course of metronidazole in the treatment of trichomoniasis. *Brit J Vener Dis* 1979; 55: 354—356.
2. Forna F., Gulmezoglu A. M. Interventions for treating trichomoniasis in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
3. Hager D., Brown S. T., Kraus S. J., Kleris G. S., Perkins G. J., Henderson M., Perkins G. J., Henderson M. Metronidazole for vaginal trichomoniasis seven day vs single-dose regimens. *JAMA* 1980; 244: 1219—1220.
4. Das S., Huegnsberg M., Shahmanesh M. Treatment failure of vaginal trichomoniasis in clinical practice. *Intl J STD & AIDS* 2005; 16: 284—286.
5. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control 2010; 59(RR-12):1-110 // www.cdc.gov/mmwr.
6. Sandvei R., Johannessen KHTidsskr Nor Laegeforen. Treatment of Trichomonas vaginalis. A double-blind trial with 3 different drugs 1979 Feb 28; 99 (6): 316—7.

7. Sköld M., Gnarp H., Hillström L. Ornidazole: a new antiprotozoal compound for treatment of *Trichomonas vaginalis* infection. *Br J Vener Dis* 1977 Feb; 53 (1): 44—48.
8. Lyng J., Christensen J. A double blind study of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 199—201.
9. Chaisilwattana P., Bhiraleus P., Patanaparnich P., Bhadrakom C. Double blind comparative study of tinidazole and ornidazole as a single dose treatment of vaginal trichomoniasis. *J Med Assoc Thai.* 1980 Aug; 63 (8): 448—53.
10. Dykers J. R. Single dose metronidazole treatment for trichomonal vaginitis — patient and consort. *N Eng J Med* 1975; 293; 23—24.
11. Spence M. R., Harwell T. S., Davies M. C. et al. The minimum single oral tinidazole dose for treating trichomoniasis: a randomized, blinded study. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (5 Pt 1): 699—703.
12. Prasertsawat P. O., Jetsawangstri T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 295—7.
13. Fugere P., Verschelden G., Caron M. Single oral dose of ornidazole in women with vaginal trichomoniasis. *Obstet Gynecol* 1983 Oct; 62 (4): 502—5.
14. Serup J., Jensen R. H. Treatment of trichomoniasis vaginalis with single oral dosage of ornidazole (Tiberal) and tinidazole (Fasigyn). *A controlled study. Ugeskr Laeger* 1978 Jun 19; 140 (25): 1483—4.
15. Клинические рекомендации РОДВК по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой Экспресс, 2012: 1—112.
16. Burtin P., Taddio A., Adburnu O., Einarson T. R., Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525—529.
17. Caro-Paton T., Carvajal A., de Diego I. M., Martin-Arias L. H., Requejo A. A., Pinilla E. R. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179—18243. Gülmezoglu A. M., Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11; (5): CD000220. doi: 10.1002 / 14651858. CD000220. pub 2. Review. PMID: 21563127.
18. Krashin J. W., Koumans E. H., Bradshaw-Sydnor A. C. Braxton J. R., Evan Secor W., Sawyer M. K., Markowitz L. E. *Trichomonas vaginalis* prevalence, incidence, risk factors and antibiotic-resistance in an adolescent population—*Sex Transm Dis* 2010 Jul; 37 (7): 440—4.

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Разработано совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов

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

Кубанова Анна Алексеевна — Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, г. Москва.

Кубанов Алексей Алексеевич — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Рахматулина Маргарита Рафиковна — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.

Соколовский Евгений Владиславович — заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Малова Ирина Олеговна — заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.

Аполихина Инна Анатольевна — заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, г. Москва.

Мелкумян Алина Грантовна — научный сотрудник отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хламидийная инфекция — инфекция, передаваемая половым путем, возбудителем которой является *Chlamydia trachomatis*.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10: A56, A74.0

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Chlamydia trachomatis — грамотрицательная внутриклеточная бактерия, относящаяся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*.

Серотипы *Chlamydia trachomatis* A, B, Ba, C — возбудители трахомы; D—K — урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 — венерической лимфогранулемы.

Урогенитальный хламидиоз является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). Неуклонный рост выявляемости заболевания в различных странах объясняется внедрением скрининга хламидийной инфекции и использованием чувствительных методов диагностики, таких как амплификация нуклеиновых кислот.

Распространенность хламидийной инфекции в популяции варьирует в зависимости от возраста, при этом наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц моложе 25 лет.

В Российской Федерации заболеваемость хламидийной инфекцией в 2014 году составила 46,9 случая на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,7 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15—17 лет — 45,8 случая на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 56,2 случая на 100 000 населения. Однако эти цифры отражают скорее неполную регистрацию заболевания, чем реальную заболеваемость по стране.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A56.0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта
Хламидийный: цервицит, цистит, уретрит, вульвовагинит

A56.1 Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов

Хламидийный(ые):

эпидидимит (N51.1)

воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (N74.4)

орхит (N51.1)

A56.3 Хламидийная инфекция аноректальной области

A56.4 Хламидийный фарингит

A56.8 Хламидийные инфекции, передаваемые половым путем, другой локализации

A74.0 Хламидийный конъюнктивит (H13.1*)

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У взрослых лиц:

- половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным хламидийной инфекцией).

У детей:

- перинатальный;
- половой контакт;
- контактно-бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта

Женщины

Более чем у 70% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- слизисто-гнойные выделения из уретры и/или половых путей;
- межменструальные кровянистые выделения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, эрозии слизистой оболочки шейки матки.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры.

Особенностями клинического течения хламидийной инфекции в детском возрасте являются более выраженная субъективная и объективная симптоматика и поражение слизистых оболочек вульвы и влагалища, чему способствуют анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы девочек.

Хламидийная инфекция аноректальной области

У лиц обоих полов, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- при локальном поражении прямой кишки: зуд, жжение в аноректальной области, незначительные выделения желтоватого или красноватого цвета;
- при локализации процесса выше анального отверстия: болезненные тенезмы, болезненность при дефекации, слизисто-гнойные выделения, нередко с примесью крови, вторичные запоры.

Объективные симптомы:

- гиперемия кожных покровов складок анального отверстия;
- слизисто-гнойное отделяемое из прямой кишки.

Хламидийный фарингит

У лиц обоих полов, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- чувство сухости в ротоглотке;
- боль, усиливающаяся при глотании.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки ротоглотки и миндалин.

Хламидийный конъюнктивит

У лиц обоих полов

Субъективные симптомы:

- незначительная болезненность пораженного глаза;
- сухость и покраснение конъюнктивы;
- светобоязнь;
- скудное слизисто-гнойное отделяемое в углах пораженного глаза.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность конъюнктивы пораженного глаза;
- скудное слизисто-гнойное отделяемое в углах пораженного глаза.

Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов

Женщины

Субъективные симптомы:

- вульвит: незначительные слизисто-гнойные выделения из половых путей, болезненность и отечность в области вульвы;
- сальпингоофорит: боль в области нижней части живота схваткообразного характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хрони-

ческом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;

- эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении заболевания субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются пост- и межменструальные скудные кровянистые выделения;
- пельвиоперитонит: резкая боль в животе, тошнота, рвота, слабость, нарушение дефекации.

Объективные симптомы:

- вестибулит: незначительные слизисто-гнойные выделения из половых путей, гиперемия наружных отверстий протоков вестибулярных желез, болезненность и отечность протоков при пальпации;
- сальпингоофорит: при остром течении воспалительного процесса — увеличенные, болезненные при пальпации маточные трубы и яичники, укорочение сводов влагалища, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания — незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;
- эндометрит: при остром течении воспалительного процесса — болезненная увеличенная матка мягкой консистенции, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала; при хроническом течении заболевания — плотная консистенция и ограниченная подвижность матки;
- пельвиоперитонит: характерный внешний вид — *facies hypocratica*, гектическая температура тела, гипотензия, олигурия, резкая болезненность живота при поверхностной пальпации, в нижних отделах определяются напряжение мышц брюшной стенки и положительный симптом раздражения брюшины.

Мужчины

Субъективные симптомы

- эпидидимоорхит: слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, дизурия, диспареуния, болезненность в области придатка яичка и паховой области, чаще односторонняя; боль в промежности с иррадиацией в область прямой кишки, в нижней части живота, в области мошонки; боль может распространяться на семенной канатик, паховый канал, область поясницы, крестца;
- простатит, сопутствующий уретриту: боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, дизурия.

Объективные симптомы

- эпидидимоорхит: слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, при пальпации определяются увеличенные, плотные и болезненные яичко и его придаток, наблюдаются гиперемия и отек мошонки в области поражения;
- простатит, сопутствующий уретриту: при пальпации определяется болезненная уплотненная предстательная железа.

У лиц обоих полов — хламидийное поражение парауретральных желез*Субъективные симптомы:*

- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- болезненность в области наружного отверстия уретры.

Объективные симптомы:

- слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, наличие плотных болезненных образований величиной с просыное зерно в области выводных протоков парауретральных желез.

Хламидийные инфекции, передаваемые половым путем, другой локализации

Реактивный артрит — асептическое воспаление синовиальной оболочки сустава, связок и фасций. Заболевание может протекать в виде уретроокуло-синовиального синдрома, который классически проявляется в виде триады: уретрит, конъюнктивит, артрит. Синдром также может протекать с поражением кожи и слизистых оболочек (кератодермия, цирцинарный баланопостит, изъязвления слизистой оболочки полости рта), а также с симптомами поражения сердечно-сосудистой, нервной систем и патологии почек. При реактивном артрите в порядке убывания страдают следующие суставы: коленный, голеностопный, плюснефаланговый, пальцев стоп, тазобедренный, плечевой, локтевой и другие. Заболевание чаще протекает в виде моноартрита. Средняя продолжительность первого эпизода заболевания — 4—6 месяцев. Реактивный артрит протекает волнообразно: в 50% случаев через различные интервалы времени наблюдаются рецидивы заболевания. У 20% больных выявляются различные энтезопатии: наиболее часто страдают ахиллово сухожилие и плантарная фасция, что вызывает нарушения ходьбы.

При диссеминированной хламидийной инфекции у пациентов обоих полов могут развиваться пневмония, перигепатит, перитонит.

ДИАГНОСТИКА

Диагностику хламидийной инфекции рекомендовано проводить:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы, при наличии показаний — прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы, суставов;
- при предгравидарном обследовании;
- при обследовании женщин во время беременности;
- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;

- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое исследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3—6—9 месяцев.

Клиническим материалом для лабораторных исследований являются:

- **у женщин:** отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);
- **у мужчин:** отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний — секрет предстательной железы;
- **у детей и у женщин,** не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, — отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал — отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1) сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации *S. trachomatis* методом амплификации РНК (NASBA) — не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, методами амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) — не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;

2) получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15 — 20 минут после мочеиспускания;

3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;

4) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики нецелесообразно.

Верификация диагноза хламидийной инфекции базируется на результатах *лабораторных исследований* молекулярно-биологическими методами, направленными на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *S. trachomatis*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Чувствительность методов составляет 98—100%, специфичность — 100%. На чувствительность исследования могут влиять различные ингибирующие факторы, вследствие которых возможны ложноотрицательные результаты. Ввиду высокой чув-

ствительности методов предъявляются строгие требования к организации и режиму работы лаборатории для исключения контаминации клинического материала.

Метод выделения *C. trachomatis* в культуре клеток не рекомендуется применять в рутинных исследованиях и для установления этиологии бесплодия.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *C. trachomatis*, микроскопический и морфологический методы недопустимо использовать для диагностики хламидийной инфекции.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога — при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных, больных хламидийной инфекцией;
- уролога — с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы, при длительном течении и неэффективности раннее проводимой терапии эпидидимоорхита, простатита, сопутствующего уретриту;
- офтальмолога, оториноларинголога, проктолога, ревматолога, у детей — неонатолога, педиатра — с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования.

Дифференциальная диагностика

Симптомы хламидийной инфекции не являются специфичными, что диктует необходимость проведения лабораторных исследований для исключения других урогенитальных заболеваний, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*) и условно- патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, генитальными микоплазмами и микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

Дифференциальный диагноз хламидийного эпидидимоорхита проводят с водянкой яичка, инфекционным эпидидимоорхитом иной этиологии (туберкулезным, сифилитическим, гонококковым и др.), опухолью органов мошонки, с перекрутом ножки яичка и др.

Дифференциальный диагноз хламидийной инфекции верхних отделов половой системы женщин проводят с внематочной беременностью, эндометриозом, осложненной кистой яичника, заболеваниями органов брюшной полости (панкреатитом, холециститом и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является идентификация *C. trachomatis* с помощью молекулярно-биологических методов или культурального метода у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Цели лечения

- эрадикация *C. trachomatis*;
- клиническое выздоровление;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Общие замечания по терапии

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций).

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано.

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Показания к госпитализации

Диссеминированная хламидийная инфекция (пневмония, перигепатит, перитонит).

Схемы лечения

Лечение хламидийных инфекций нижнего отдела мочеполовой системы (A56.0), аноректальной области (A56.3), хламидийного фарингита (A56.4), хламидийного конъюнктивита (A74.0)

Препараты выбора:

- доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки течение 7 дней (A) [1–6],
или
- азитромицин 1,0 г перорально однократно (A) [1, 4–9],
или
- джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней (C) [5, 10–12].

Альтернативный препарат:

- офлоксацин 400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (B) [4, 5, 13].

Лечение хламидийных инфекций верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов (A56.1, A56.8)

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований. В зависимости от вышеперечисленных факторов длительность терапии может варьировать от 14 до 21 дня.

Препараты выбора:

- доксицилина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14—21 дней (А) [1, 4—6] или
- джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 14—21 дней (С) [14, 15].

Альтернативный препарат:

- офлоксацин 400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14—21 дней (В) [13].
- При осложненном течении заболеваний дополнительно рекомендуется назначение патогенетической терапии и физиотерапии.

Особые ситуации

Лечение беременных

- джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней (В) [16, 17] или
- азитромицин 1,0 г перорально однократно (А) [18, 19].

Лечение беременных, больных хламидийной инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушеров-гинекологов.

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг)

- джозамицин 50 мг на кг массы тела в сутки, разделенные на 3 приема, перорально в течение 7 дней (D) [20—22].

Лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных хламидийной инфекцией, проводится при участии неонатологов.

Лечение хламидийной инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Требования к результатам лечения

- эрадикация *C. trachomatis*;
- клиническое выздоровление.

Установление излеченности хламидийной инфекции на основании методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- исключение реинфекции;
- назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lau C. Y., Qureshi A. K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497—502.
2. Hathorn E., Opie C., Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal *Chlamydia trachomatis* in men and women? *Sex Transm Infect* 2012; 88: 352—4.
3. Geisler W. M., Koltun W. D., Abdelsayed N. et al. Safety and efficacy of WC2031 versus vibramycin for the treatment of uncomplicated urogenital *Chlamydia trachomatis* infection: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 82—8.
4. CDC. Sexually Transmitted Diseases Guidelines; 2015; available at: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>.
5. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. available at: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.
6. Adimora A. A. Treatment of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infections in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S. 183—186.
7. Schillinger J. A., Kissinger P., Calvet H., Whittington W. L., Ransom R. L., Sternberg M. R. et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated Chlamydia trachomatis infection among women: a randomized, controlled trial. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 49—56.
8. Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Zeidler H., Kohler L. Effects of azithromycin and rifampin on Chlamydia trachomatis infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3001-8.
9. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M. E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 213—21.
10. Czeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. T. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 234—7.
11. Iakubovich A. I., Chuprin A. E., Rakitin D. A. Urogenital chlamydia infection: treatment with wilprafen. *Urologiia* 2003 Jan-Feb; (1): 55—8.

12. Zhu H., Wang H. P., Jiang Y., Hou S. P., Liu Y. J., Liu Q. Z. Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in *Chlamydia trachomatis* strains selected in vitro by macrolide passage. *Andrologia*. 2010 Aug; 42 (4): 274—80.
13. Ross J. D., Cronjé H. S., Paszkowski T., Rakoczi I., Vildaite D., Kureishi A., Alefelder M., Arvis P., Reimnitz P.; MAIDEN Study Group. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomised trial. *Sex Transm Infect*. 2006 Dec; 82 (6): 446—51. Epub 2006 May 24.
14. Wang S. X., Zhang J. M., Wu K. Chen J., Shi J. F. Pathogens in expressed prostatic secretion and their correlation with serum prostate specific antigen: analysis of 320 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014 Aug; 20 (8): 715—8.
15. Molochkov V. A., Mostakova N. N. Vilprafene (josamycin) therapy of chronic chlamydial prostatitis. *Urologiia* 2001 May-Jun; (3): 34—5.
16. Soltz-Szots J., Schneider S., Niebauer B., Knobler R. M., Lindmaier A. Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients. *Z Hautkr* 1989; 64: 129—31.
17. Галимова Э. Р. Опыт лечения хламидийной урогенитальной инфекции у беременных вильпрафеном. *Акт вопр акушер гинекол* 2001—2002; 1 (1).
18. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H. M., Packel L., Rhew M., Baxter R. et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 106—10.
19. Brocklehurst P., Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000054. DOI: 10.1002/14651858.CD000054.
20. Darville T. *Chlamydia trachomatis* infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 235—44.
21. Wang Y., Yang W. B., Yuan H. Y., Zhang Q. X., Zhu X. Y. Analysis of the infection status and the drug resistance of mycoplasma and chlamydiae in genitourinary tracts of children with suspected nongonococcal urethritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009 Jan; 47 (1): 62—4.
22. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Международное непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Дозировка
Изотретиноин	Акнекутан	капсулы	8 мг; 16 мг
Клиндамицина гидрохлорид	Зеркалин	раствор для наружного применения спиртовой	10 мг/мл
Метронидазол	Розамет	крем для наружного применения	1%
Устекинумаб	Стелара®	раствор для подкожного введения	45 мг; 90 мг
Изотретиноин	Сотрет	капсулы	10 мг; 20 мг
Адапален	Адаклин	крем для наружного применения	0,1% 30 г
Азелаиновая кислота	Азикс-Дерм	крем для наружного применения	20%
Бетаметазона дипропионат	Белодерм Экспресс	спрей для наружного применения	0,05%
Лоратадин	Кларитин	таблетки	10 мг № 7, 10, 30
		сироп	1 мг/мл 60 мл, 120 мл
Дезлоратадин	Эриус	сироп	0,5 мг/мл 60 мл, 120 мл
		таблетки покрытые пленочной оболочкой	5 мг № 7, 10
Бетаметазон + Гентамицин + Клотримазол	Тридерм	мазь для наружного применения	0,5 мг/г + 1 мг/г + + 10 мг/г
		крем для наружного применения	0,5 мг/г + 1 мг/г + + 10 мг/г
Бетаметазона дипропионат	Целестодерм В	мазь для наружного применения	0,1%
		крем для наружного применения	0,1%
Метилпреднизолона ацепонат	Адвантан	мазь для наружного применения	0,1%
		крем для наружного применения	0,1%
		мазь для наружного применения [жирная]	0,1%
		эмульсия для наружного применения	0,1%

Торговые названия некоторых лекарственных средств, применяемых в дерматовенерологии

Международное непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Дозировка
Тетрацилин + Триамцинолон	ПОЛЬКОРТО-ЛОН ТС	аэрозоль для наружного применения	
Окситетрацилин + Гидрокортизон	ОКСИКОРТ	аэрозоль для наружного применения	
Неомицин	НЕОМИЦИН	аэрозоль для наружного применения	1,17%
Сертаконазол	Сертамикол	крем для наружного применения	2%
		раствор для наружного применения	2%
Адапален	Клензит	гель для наружного применения	0,1%
Адапален + Клиндамицин	Клензит-С	гель для наружного применения	0,1% + 1%
Имихимод	Кераворт	крем для наружного применения	5%
Аморолфин	Офломил лак	лак для ногтей	5%
Кетоконазол + Пиритион цинк	Кето Плюс	шампунь	2% + 1%
Доксициклина моногидрат	Юнидокс Солютаб®	таблетки диспергируемые	100 мг
Адапален + Бензоила пероксид	Эффезел	гель для наружного применения	1 мг/г + 25 мг/г
Клобетазола пропионат	Этривекс	шампунь	0,05%
Метилпреднизолона ацетонат + мочевины	Комфодерм М2	крем для наружного применения	0,1% + 2%
Такролимус	Такропик	мазь для наружного применения	0,1%; 0,03%
Интерферон гамма	Ингарон®	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения	100 тыс. МЕ; 500 тыс. МЕ