

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ МНОГОФОРМНОЙ ЭРИТЕМОЙ**

Москва - 2015

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

1. Заславский Денис Владимирович – профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
2. Горланов Игорь Александрович – заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
3. 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.
4. Хайрутдинов Владислав Ринатович – ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова», доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

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

Консультация и экспертная оценка:

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

Рабочая группа:

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

Основные рекомендации:

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

МНОГОФОРМНАЯ ЭРИТЕМА

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10

L51

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.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В большинстве случаев развитие МЭ связано с герпетической инфекцией; также возможно развитие заболевания под влиянием вирусов гепатитов В и С, Эпштейна-Барра, 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, плоские, 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, разгибательных 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 узловой 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, фукоцин, 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 (С) 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 (С) 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 детского 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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.