|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Лепра [болезнь Гансена]** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | А30 |
| Возрастная группа: | Дети/взрослые |
| Год утверждения: | **202** |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * **Российское общество дерматовенерологов и косметологов**
 |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc27046037)

[Список сокращений 4](#_Toc27046038)

[Термины и определения 5](#_Toc27046039)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6](#_Toc27046040)

[1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc27046041)

[1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc27046042)

[1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_Toc27046043) 9

[1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем](#_Toc27046044) 11

[1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_Toc27046045) 11

[1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_Toc27046046) 13

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики](#_Toc27046047) 21

[2.1. Жалобы и анамнез](#_Toc27046048) 21

[2.2. Физикальное обследование](#_Toc27046049) 21

[2.3. Лабораторные диагностические исследования](#_Toc27046050) 23

[2.4. Инструментальные диагностические исследования](#_Toc27046051) 29

[2.5. Иные диагностические исследования](#_Toc27046052) 31

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения](#_Toc27046053) 32

[3.1. Консервативное лечение](#_Toc27046054) 32

[3.2. Иное лечение](#_Toc27046055) 35

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации](#_Toc27046056) 36

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение,медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики](#_Toc27046057) 41

[6. Организация медицинской помощи](#_Toc27046058) 46

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)](#_Toc27046059) 51

[Критерии оценки качества медицинской помощи](#_Toc27046060) 51

[Список литературы](#_Toc27046061) 53

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций](#_Toc27046062) 67

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#_Toc27046063) 69

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата](#_Toc27046064) 71

[Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с подозрением на лепру](#_Toc27046063) 76

[Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента с рецидивом лепры](#_Toc27046063) 77

[Приложение В. Информация для пациента](#_Toc27046065) 78

[Приложение Г. Дифференциальная диагностика лепры](#_Toc27046065) 80

Список сокращений

 БИН –бактериоскопический индекс

ЛУЭ – лепрозная узловатая эритема

СОЭ –скорость оседания эритроцитов

ТТр – полярный туберкулоидный тип лепры;

ТТs – субполярный туберкулоидный тип лепры;

BT – погранично-туберкулоидная форма лепры;

ВВ – пограничная форма лепры;

BL – погранично-лепроматозная форма лепры;

LLs – субполярный лепроматозный тип лепры;

LLp – полярный лепроматозный тип лепры;

I – недифференцированная форма лепры

M. leprae–Mycobactrium leprae

M. lepromatosis–Mycobacterium lepromatosis

Термины и определения

**Лепра**– хроническое генерализованное гранулематозное инфекционное заболевание из группы микобактериозов, вызываемое Mycobacterium leprae (M. leprae) и Mycobacterium lepromatosis (M. lepromatosis), характеризующееся разнообразными по клиническим проявлениям поражениями кожи, слизистых верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечного аппарата и внутренних органов[1].

**Синонимы –** болезнь Гансена, гансеноз, гансениаз, (устар. проказа, крымская болезнь, финикийская болезнь, скорбная болезнь, черная немочь, листья короста, болезнь Святого Лазаря и др.)

**Ремиссия** – период течения заболевания, который характеризуется значительным ослаблением или полным исчезновением симптомов заболевания, в том числе по данным выполненных лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Рецидив** – возврат клиники заболевания, в том числе и по данным лабораторных и инструментальных методов исследований.

**Обострение** (реакции, реактивные фазы) – реактивные состояния, характеризующиеся усилением в разной степени проявлений на коже, поражением периферической нервной системы, трансформации болезни в другую классификационную группу или активизации имеющейся формы заболевания (реакции по типу ЛУЭ (лепрозной узловатой эритемы) и Лусио).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лепра – хроническое генерализованное инфекционное заболевание человека, вызываемое Mycobacterium leprae и Mycobacterium lepromatosis, характеризующееся длительным инкубационным периодом, разнообразными по клиническим проявлениям гранулематозными поражениями кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечного аппарата и внутренних органов, иногда передней камеры глаза [1, 2**].**

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лепра (болезнь Гансена, проказа) — хроническое инфекционное заболевание, гранулематоз, вызываемый патогенными для человека *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lepromatosis*, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы [3, 4, 5.]

Старейшие палеонтологические находки с признаками данного заболевания имеют обширную географию и датируются различными периодами – начиная от бронзового и железного веков до Нового времени, демонстрируя наглядный пример совместной эволюции патогена и хозяина [6].

На территории Российской Федерации случаи заболевания редки и носят устойчивый спорадический характер. Эндемичные очаги – Нижнее Поволжье, Северный Кавказ, Сибирь, Дальний Восток [4, 7].

Mycobacterium leprae считалась единственным известным этиологическим агентом лепры до момента идентификации с помощью анализа ПЦР другого близкородственного вида – Mycobacterium lepromatosis у пациентов мексиканского происхождения, умерших от диффузной лепроматозной лепры [8]. Согласно имеющимся современным данным, M. lepromatosis локализована в основном в Северной и Центральной Америке [9].

Обе микобактерии тесно связаны между собой: являются облигатными внутриклеточными паразитами, не культивируются на искусственных питательных средах, вызывают похожие патологические состояния, но, несмотря на консервативность генома, принадлежат к отдельным видам из-за некоторых различий в нуклеотидных последовательностях ДНК. В ходе секвенирования de novo *M. lepromatosis* учеными выявлены нуклеотидные полиморфизмы, в связи, с чем появилась гипотеза расхождения *M. leprae* и *M. lepromatosis* от общего предка более 13 миллионов лет назад [2]. С момента разделения оба вида постепенно утратили фрагменты генов из разных областей генома, и кроме того, как считают Pushpendra Singh et al., M. leprae имеет более позднее происхождение [10]. В ходе филогенетического анализа авторами установлено, что *M.* lepromatosis лишился нескольких ферментов, необходимых для синтеза аминокислот, тогда как у *M.* leprae выявлены дефекты в регуляции синтеза гемов. M. lepromatosis так же, как и M. leprae обладает нейропатогенными свойствами, что заключается в способности инфицировать шванновские клетки периферической нервной системы [10].

Отличительная черта *M. Leprae* заключается в том, что примерно 2% ее генома составляют специфические повторяющиеся последовательности четырех семейств: RLEP (39 копий), REPLEP (15 копий), LEPREP (8 копий) и LEPRPT (5 копий). Данная особенность позволяет использовать их в качестве генетических мишеней в диагностических исследованиях [11].

Полногеномный анализ возбудителя выявил многочисленные псевдогены, обуславливающие метаболическую стратегию *M. Leprae* выживания в организме хозяина в течение длительного инкубационного периода [12].

Вопросы патогенеза лепры еще во многом остаются неясными. Несмотря на низкую контагиозность заболевания, существуют веские доказательства повышенного риска для людей, живущих в тесном контакте с больными, из-за «инфекционных аэрозолей», возникающих при кашле и чихании, так как в носовой слизи и отделяемом слизистых оболочек глотки, гортани обнаруживается большое количество микобактерий. Заражение лепрой также осуществляется через предметы обихода и поврежденные кожные покровы [13, 14].

Патогенез лепры тесно связан с состоянием иммунной системы хозяина, что касается механизмов как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Восприимчивость организма к инфекции определяется генетически обусловленной предрасположенностью к проникновению возбудителя в ткани человеческого организма, врожденными дефектами функционирования макрофагального звена и Т-лимфоцитов организма-хозяина [4, 15, 16].

Макрофаги – одни из самых распространенных клеток, контактирующих с микобактериями. Фагоцитоз *M. leprae* макрофагами, происходящими из моноцитов, может опосредоваться рецепторами комплемента CR1 (CD35), CR3 (CD11b / CD18) и CR4 (CD11c / CD18) и регулируется протеинкиназой [17].

Микобактерии лепры попадают в клетки эндотелия сосудов и оседают в шванновских клетках кожных нервов, данный тропизм объясняется сходством антигенов *M.leprae* и ткани периферических нервов, где и происходит длительный период их адаптации и размножения [2, 18].

Демиелинизация, индуцированная *M. leprae*, является результатом прямого связывания бактерий с рецептором нейрегулина, активации ErbB2 иErk1 / 2 и последующей передачи сигналов и пролиферации киназы MAP [17].

Росту заболеваемости лепрой, наряду со снижением иммунологической резистентности организма по отношению к *M.leprae*, может также способствовать возможное изменение биологических свойств самого возбудителя, включая появление штаммов, резистентных к применяемым лекарственным средствам, или штаммов с повышенной вирулентностью и патогенностью. Наблюдается гендерное различие в клинических формах. Мужчин – 80%, все с многобактериальной формой лепры (BB, BL, LL), женщин – 20%, малобактериальной лепрой (TT) [19, 20].

Существует мнение, что коинфекция ВИЧ может усугубить патогенез очагов лепры или привести к повышенной восприимчивости, как это наблюдается при туберкулезе. Однако, до настоящего времени не сообщалось, что ВИЧ-инфекция увеличивает предрасположенность к лепре, влияет на иммунный ответ на *M. leprae* или оказывает значительное влияние на патогенез нервных или кожных поражений.

В настоящее время огромный интерес для исследователей представляет изменчивость генов – кандидатов подверженности к лепре, участвующих в ответной реакции организма хозяина на инфекционный агент. В результате полногеномных исследований выявлены 4 хромосомных региона – 6p21, 17q22, 20p13 и 10p13 сцепленных с лепрой [21, 22].

Долгое время лепру относили к исключительно антропонозным заболеваниям. При этом необходимым условием для возникновения заболевания являлось наличие длительного контакта с больным. Pedley J.C et al. предложили гипотезу о пищевом пути передачи лепры, поскольку возбудитель обнаруживается в материнском молоке [23]. Рассматривалась возможность передачи лепры половым путем, так как микобактерии были обнаружены в семенниках больных с лепроматозной формой заболевания [24]. И все же, современные научные данные в большей степени свидетельствуют о воздушно-капельном пути передачи возбудителя [25, 26].

Однако, в обзоре Ploemacher T. et al, посвященному распространению возбудителя в окружающей среде, автором подчеркивается, что передача от человека человеку – не единственный способ заражения лепрой [14].

Возможными переносчиками лепры считали кровососущих насекомых и мух, поскольку микобактерии неоднократно обнаруживались в их организме. Однако, экспериментальные данные, подтверждающие эту гипотезу, до сих пор не были представлены [27].

Известны данные о заражении красных белок М.lepromatosis или М.leprae в Англии и Шотландии [14, 28, 29, 30].

По данным Sharma R. et al. девятипоясные броненосцы имеют высокую восприимчивость к лепре, и примерно 16% диких броненосцев на юге США поражены M. leprae*.* Учитывая сходство между M. leprae и M. lepromatosis*,* вполне вероятно, что броненосцы могут также заразиться и M. lepromatosis [8]. Кроме того, в большинстве случаев заболевания людей возбудитель имеет те же генотипы, что и у инфицированных броненосцев в этом регионе [9].

Другие работы свидетельствуют о присутствии возбудителя в различных природных биотопах регионов эндемичных по лепре. Мария Тио-Кома с коллегами методом ПЦР и секвенированием по Сэнгеру идентифицировали ДНК M. leprae в образцах почвы, отобранных в Бангладеш, Суринаме и на Британских островах [31].

В исследованиях Mohanty et al. выявлена схожесть генотипов штаммов микобактерий лепры, обнаруженных в скарификатах пациентов лепрозория в Гхатампуре (Индия) и в образцах почвы, отобранной на территории лепрозория. Авторы предполагают, что полученные результаты перспективны для понимания и дальнейшего изучения путей передачи возбудителя [32].

## 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Благодаря успехам современной медицины, в мире отмечается стабильное уменьшение числа вновь зарегистрированных случаев лепры.

По данным ВОЗ количество новых случаев уменьшилось с 763 000 в 2001г. до 249 000 в 2008г. [34, 35]. В 2013 году было зарегистрировано 215 656 новых случаев лепры, в 2014 – 213 899, в 2015 году 215 973 ,2017 – 193 118 [33, 34, 35].

В 2018 году всего в мире было зарегистрировано 208 641 новых случаев лепры (заболеваемость на 100 тысяч населения 2,74), из них в странах Африки – 20 500 (1,93 на 100 тысяч населения), Америки – 30 957 (3,08 на 100 тысяч населения), Европе – 50 (0,01 на 100 тысяч населения), странах Юго-Восточной Азии – 148 495 (7,49 на 100 тысяч населения) [33].

Самая высокая заболеваемость в 2018 году на 100 тысяч населения отмечена в Сомали – 17,3; далее следует Бразилия – 13,6; Непал – 10,2; Индия – 8,8; Мозамбик – 8,2; Шри Ланка – 6,9; Индонезия – 6,3; Конго – 3,9; Эфиопия – 2,9; Бангладеш – 2,0. Для сравнения в полутора миллиардном Китае в 2018 году был зарегистрирован 521 новый случай лепры (0,03 на 100 тысяч населения). Глобальная статистика показывает, что 95,6% новых случаев лепры были выявлены в 23 государствах мира [33].

Значимую роль в распространении лепры в современных условиях играют миграционные потоки населения. Так, из 168 случаев заболевания лепрой, зарегистрированных в Испании в 2013 году, 40 (24,6%) были выявлены среди коренных жителей Испании, а 128 (76,2% – среди проживающих в стране мигрантов, главным образом из Бразилии, Парагвая и Боливии [36]. В Дании в период с 1980 г. по 2010 г. было выявлено 15 случаев болезни,13 из которых являлись мигрантами из Южной и Юго-Восточной Азии [37]. В Италии в период с 1990 г. по 2009 г. число новых случаев больных лепрой среди коренного населения составило 12 человек, в то время как среди мигрантов – 159 больных [38].

По данным ВОЗ в 2018 году во всей Европе было зарегистрировано 50 новых случаев лепры, что составило 0,01 на 100 тысяч населения. Во Франции было зарегистрировано 9 новых случаев заболевания лепрой (0,01 на 100 тысяч населения), Португалии – 5 (0,04 на 100 тысяч населения), Испании – 7 (0,01 на 100 тысяч населения), Швеции – 11 (0,11 на100 тысяч населения), Великобритании – 7 (0,10 на100 тысяч населения), Италии – 5 (0,008 на 100 тысяч населения), России – 3 (0,002 на 100 тысяч населения) [33].Как видно из приведенных данных лидерами по числу абсолютных случаев и в пересчете на 100 тысяч населения являются благополучные Швеция и Великобритания, причем большая часть новых случаев были выявлены среди некоренного населения.

Заболеваемость лепрой в России на протяжении длительного времени носит устойчивый спорадический характер. Благодаря успехам отечественного здравоохранения, общее число состоящих на учете больных лепрой в Российской Федерации сократилось за последние 20 лет с 711 в 2000 году до 143 в 2020 году. Вместе с тем, в последние годы отмечается рост числа новых случаев. Так, за последние десять лет (2010 – 2020гг.) в Российской Федерации было выявлено 15 новых случаев заболевания лепрой, причем 13 (86,6%) из общего числа вновь выявленных были жителями Нижнего Поволжья (в основном Астраханской области). Среди вновь выявленных больных преобладают лица преклонного возраста с многобактериальной лепрой, наиболее неблагоприятной в эпидемиологическом отношении.

Следует отметить, что в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют отдельные учетно-отчетные статистические формы по лепре, что затрудняет получение достоверных данных.

## 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

## Другие бактериальные болезни (A30-A49)

## A30 Лепра [болезнь Гансена]: инфекция, вызванная Mycobacterium leprae

## A30.0 Недифференцированная лепра (лепра I)

## A30.1 Туберкулоидная лепра (лепра TT)

## A30.2 Пограничная туберкулоидная лепра (лепра BT)

## A30.3 Пограничная лепра (лепра BB)

## A30.4 Пограничная лепроматозная лепра (лепра BL)

## A30.5 Лепроматозная лепра (лепра LL)

## A30.8 Другие формы лепры

## A30.9 Лепра неуточненная

## Последствия инфекционных и паразитарных болезней (В90-В94)

## B92 Последствия лепры.

## Понятие «последствия» включает состояния, уточненные как таковые, а также остаточные явления заболевания, классифицированного в упомянутых выше рубриках, если очевидно, что причинное заболевание в настоящее время отсутствует.

## 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

## Существует три классификации лепры: Мадридская классификация, принятая в 1953 году, ее последующая модификация, предложенная Д.С. Ридли и В. Джоплингом и рекомендованная для использования с 1973 года, а также классификация, предложенная ВОЗ в 1993 году [1, 39].

## Согласно *Мадридской классификации* выделяют два полярных типа лепры: туберкулоидный и лепроматозный и два промежуточных типа: недифференцированный и пограничный (диморфный) [39].

В основе современной ***классификации лепры по Ридли-Джоплингу*** лежит деление больных в зависимости от состояния их иммунологической реактивности по отношению к *M.leprae*, отражающейся в клинических проявлениях, а также в данных гистопатологических, бактериоскопических и иммунобиологических исследованиях. Лепрозный процесс рассматривается как непрерывный спектр иммунопатологических изменений между туберкулоидным и лепроматозным типами лепры, называемыми полярными типами, с выделением трех пограничных и недифференцированной форм [1, 40, 41].

Приняты следующие обозначения клинических форм лепры:

ТТр – полярный туберкулоидный тип лепры;

ТТs – субполярный туберкулоидный тип лепры;

BT – погранично-туберкулоидная форма лепры;

ВВ – пограничная форма лепры;

BL – погранично-лепроматозная форма лепры;

LLs – субполярный лепроматозный тип лепры;

LLp – полярный лепроматозный тип лепры;

I – недифференцированная форма лепры.

Использование этой классификации требовало проведения морфологических, бактериоскопических исследований.

**ВОЗ** пришла к заключению о необходимости **клинической классификации**, без использования бактериоскопических исследований и предложила выделять следующие группы:

–MB многобактериальную лепру (Multi bacillary forms of leprosy)

– PB малобактериальную лепру (Pauci bacillary forms of leprosy).

В группу МВ входят полярный (LLp) и субполярный лепроматоз (LLs), погранично-лепроматозная (BL) и пограничная формы лепры (BB), в группу малобактериальной – погранично-туберкулоидная форма (BT), субполярный (ТТs) и полярный туберкулоид (ТТр) [42].

**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

К основным признакам лепры относят:

– характерное поражение кожного покрова;

– утолщение пораженных периферических нервов (ушного, лицевого, локтевого, срединного, малоберцового и др.);

– нарушение поверхностных видов чувствительности (болевой, тактильной, температурной);

– наличие кислото- и спиртоустойчивых палочковидных бактерий в мазках из скарификатов кожи, соскобов слизистой поверхности носа или биоптата [42,45].

***Клинические синдромы при лепре:***

* *Интоксикационный синдром*

Не выражен, лихорадка, как правило, отсутствует. При лепре могут появляться симптомы продромального периода, которые проявляются непродолжительным субфебрилитетом, отеками, невралгическими болями по ходу периферических нервов. Появление интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, головная боль, артралгии, невралгии) в сочетании с изменением кожных покровов (усиление красноты, как краевой зоны, так и всего элемента, присоединение отечности и формирование уртикарного типа элемента) характерно для реактивных состояний (реактивные фазы, обострения) в виде лепрозной узловатой эритемы (ЛУЭ). Развитие ЛУЭ является результатом аутоиммунных механизмов патогенеза лепрозного процесса и всегда отяжеляет состояния пациента [48, 49].

* *Синдром поражения кожных покровов* для ранних проявлений лепры характерны мраморность кожи, не исчезающая при согревании, и стойкая ее синюшность (акроцианоз) при охлаждении, особенно в области подошвенной поверхности стоп и ладоней. Начальные проявления при всех типах лепры имеют много общего и характеризуются в основном пятнистыми элементами.

Наиболее часто встречающимися ранними проявлениями ***лепроматозного типа лепры*** являются эритематозные пятна. Они либо бледно-розовые, либо красно-синюшные. Размеры и очертания пятен разнообразные, границы их нечеткие, постепенно переходящие в окружающую внешне неизмененную кожу. Могут иметь место многочисленные небольшие гипопигментированные пятна и папулы с размытыми краями; нервы на этой стадии лишь слегка утолщены, часто отмечается вовлечение в патологический процесс поражения слизистой полости носа. Локализация – ягодицы, туловище, разгибательная поверхность плеч, бедер, голени, лицо. Кроме эритематозных встречаются эритематозно-пигментные пятна. Они чаще возникают на внешне неизменной коже как первично, так и в процессе эволюции эритематозных пятен. Последние при этом приобретают типичный для лепроматозного типа лепры желтовато-бурый цвет («ржавый» оттенок). В дальнейшем эритематозные и эритематозно-пигментные пятна могут превращаться в поверхностные и глубокие диффузные инфильтраты [48,51,54].

Для лепроматозного типа лепры, даже на ранних стадиях его развития, характерна симметричность поражений. Усиление функции сальных желез в области пятен и инфильтратов делают кожу «жирной», блестящей, лоснящейся. Расширение фолликулов пушковых волос и выводных протоков потовых желез придает коже вид «апельсиновой корки» [54].

При диффузной инфильтрации кожи лица естественные складки кожи углубляются и грубеют, надбровные дуги резко выступают, нос утолщен, ушные мочки увеличиваются, щеки, губы и подбородок имеют дольчатый вид (львиная морда – facies leonine). Не развиваются инфильтраты в так называемых «иммунных» зонах (локтевые и подколенные ямки, подмышечные впадины, внутренняя часть век). В области инфильтратов уже на ранних стадиях развития лепрозного процесса появляются единичные или множественные бугорки и узлы (лепромы), размеры которых варьируют от 1–2 мм до 2–3 см. Лепромы чаще всего локализуются на лице (надбровные дуги, лоб, крылья носа, подбородок, щеки, мочки ушей), а также на коже кистей, предплечий, голеней, реже – бедер, ягодиц, спины, коленных суставов. Они резко ограничены от окружающей кожи, безболезненны. Лепромы могут быть дермальными или гиподермальными, что зависит от глубины залегания инфильтрата. Наиболее частым исходом развития лепромы является ее изъязвление.

Ресницы и брови редеют, выпадают, особенно в латеральной зоне [13,54].

При ***туберкулоидном типе лепры*** характерны одиночные и немногочисленные элементы с односторонним расположением, чаще это пятна, папулы, бляшки с четко очерченным приподнятым краем в виде «бордюра». При этом типе болезни часто встречаются папулезные бляшки красновато-бурого цвета с неровной или гладкой поверхностью и четко очерченными краями величиной от 1 см в диаметре до ладони. Локализация – туловище, верхние и нижние конечности, ягодицы, реже лицо. Нередко поверхность бляшек покрыта мелкими чешуйками, пушковые волосы разрежены или отсутствуют[51]. Бляшки при их развитии могут приобретать фигурные очертания или кольцевидную форму с резко очерченным валикообразным приподнятым краем, состоящим из сгруппированных папул. Центральная часть обычно слегка гипопигментирована и атрофична. Иногда периферический папулезный венчик местами прерывается, и высыпания имеют вид незамкнутых колец. Папулезным высыпаниям могут предшествовать эритематозные пятна. Кроме папулезных высыпаний встречаются элементы по типу «саркоидных узлов», локализующихся на лице и разгибательной поверхности конечностей, красновато-синюшного цвета с буроватым оттенком, размерами 0,5–2,0 см в диаметре, плотной консистенции.

К ранним атипичным проявлениям туберкулоидной лепры относятся гипохромические, эритемо-гипохромические и эритематозные пятна, клинически почти неотличимые от проявлений недифференцированной лепры. В отличие от пятен лепроматозного типа они имеют четкие границы, иногда в их пределах определяется расстройство чувствительности. Эти проявления в дальнейшем могут превращаться в типичные туберкулоидные поражения [50,51].

***Пограничная форма лепры*** характеризуется многочисленными бляшкообразными кожными поражениями, со слегка приподнятой поверхностью, как бы пробиты в центре, «штампованы» в виде «сыра с дырками», симметрично расположенные. Элементы с блестящей поверхностью и неопределенными краями [51, 52].

При ***недифференцированном типе лепры*** также встречаются пятнистые высыпания. Они могут быть в виде эритематозных (от бледно-розового до красно-синюшного цвета), гипопигментных и эритемо- гипопигментных пятен. Последние могут иметь гипопигментированную центральную часть с узким эритематозным венчиком по периферии. Границы этих пятен обычно четкие, но могут и незаметно переходить в окружающую, видимо неизмененную кожу. Очертания их обычно округлые, поверхность гладкая, локализация – ягодицы, туловище, плечи, бедра [13, 53].

• *Синдром поражения периферической нервной системы* является одним из ранних проявлений лепрозного процесса и проявляется утолщением нервных стволов, нарушением поверхностных видов чувствительности, двигательными и вегетативными нарушениями. Наиболее часто, и в первую очередь поражаются локтевой нерв, затем малоберцовый, лучевой, большеберцовый, срединный, большой ушной и лицевой нервы. Поражение нервной системы может ограничиться одним или несколькими нервами с развитием полинейропатии.

Особенностью неврита является его бактериальный (специфический) восходящий характер. Одним из ранних клинических признаков лепрозного неврита является образование утолщений по ходу нервных стволов, которые можно выявить в местах, доступных пальпации [13, 44].

При лепроматозном типе лепре утолщения нервных стволов имеют форму «веретен», тогда как при туберкулоидном типе – форму «чёток». При сдавлении они часто бывают болезненны. Для лепроматозного типа лепры характерно симметричное поражение периферических нервных стволов, при туберкулоидном и недифференцированном – вначале чаще развивается мононеврит.

Сенсорные нарушения проявляются в строгой закономерной последовательности. В первую очередь ослабевает, а затем исчезает температурная чувствительность, затем болевая и, наконец, тактильная. На дистальных частях конечностей могут отсутствовать все виды чувствительности, в области лучезапястного сустава – только температурная и болевая, а на предплечье – только температурная. Наиболее характерный для лепры «островковый» («рамускулярный») тип расстройств чувствительности обусловлен разрушением нервных окончаний в коже и обычно выявляется на высыпаниях. Иногда такого типа расстройства чувствительности могут распространяться на значительные участки кожи, в том числе и внешне здоровой. Изменения чувствительности могут носить характер гипестезии, анестезии или гиперстезии (в начале заболевания). В период обострения лепрозной нейропатии появляются гиперпатия, синестезиалгия, каузалгия. При лепрозной полинейропатии снижение чувствительности отмечается в дистальных отделах конечностей в виде «перчаток», «носков», «чулок», с захватом локтевых и подколенных ямок. При туберкулоидной лепре гипестезия обычно возникает довольно рано и определяется не только в очаге поражения, но и за его пределами в виде ободка шириной от 0,5 до 2 см. При лепроматозном типе лепры тактильная чувствительность может быть ослаблена в местах массивной инфильтрации в пределах пораженного участка. При недифференцированной лепре нарушений чувствительности в очагах поражений иногда обнаружить не удается [13, 55, 56].

Снижение глубоких видов чувствительности (мышечно-суставная, вибрационная, чувство давления) не характерно для лепры и может выявляться исключительно при тяжелых лепрозных полинейропатиях.

Двигательные (моторные) расстройства присоединяются к ранее появившимся расстройствам чувствительности и касаются мышц, иннервируемых соответствующими нервами. Уменьшение мышечной силы пропорционально степени амиотрофии. Амиотрофия на лице, хотя и симметричная, бывает выражена неравномерно с обеих сторон. Лицо становится маскообразным, не выражающим никаких эмоций. Редко нарушается двигательная функция лучевого и тройничного нервов. Для парезов характерна локализация в дистальных отделах конечностей (пальцах, голеностопных, лучезапястных суставах). При лепрозных невритах не все мышцы, иннервируемые тем или иным нервом, поражаются в одинаковой степени. Так, при неврите лицевого нерва в первую очередь наступает парез круговой мышцы глаза, что проявляется симптомом «ресниц», затем – лагофтальмом и значительно позже возникает парез лобной мышцы и мышц, нахмуривающей брови. Изолированное поражение одной верхней ветви лицевого нерва является симптомом, в значительной мере патогмоничным при лепре. При неврите локтевого нерва первым симптомом двигательных нарушений является ограничение разгибания концевой и средней фаланг V, а затем IV пальцев, позже кисть приобретает форму «когтистой лапы». При вовлечении в лепрозный процесс срединного нерва больной не может взять какой-либо предмет, например, карандаш со стола, наступает затруднение противопоставления большого пальца, атрофия мышц тенара и гипотенара, а кисть напоминает «обезьянью лапу». Неврит лучевого нерва при лепре сопровождается парезом пальцев и разгибателей кисти, что приводит к ее свисанию. При поражении малоберцового нерва возникает парез разгибателей стопы. Вначале больные часто «спотыкаются», появляется неловкость при ходьбе, затем развивается «падающая стопа» с атрофией перонеальных мышц, походка приобретает характер «степпажа» [55,56].

Отмечается своеобразие изменений рефлексов при лепре. Некоторые из поверхностных рефлексов (подошвенные, корнеальные, конъюктивальные) снижаются и исчезают относительно рано, даже у больных без клинически выраженных невритических проявлений.

В тяжелых случаях возникают амиотрофии, трофические язвы, деформирующие остеоартропатии, для которых также характерна локализация в дистальных отделах конечностей. Расстройств функции тазовых органов, трофических нарушений на крестце, ягодицах, в области промежности, на наружных половых органах не встречается при лепре [55,56].

В зонах иннервации пораженных периферических нервов наблюдаются вегетативные вазомоторные нарушения в виде гипо-, ангидроза, выпадения пушковых волос, ослабление пиломоторного рефлекса, изменения местного и рефлекторного дермографизма, нарушение функции сальных желез, сухость, шелушение и истончение кожи, а также поперечная исчерченность и тусклость ногтей. Начальные вегетативные нарушения на коже при лепре выявляются топографически в двух вариантах или в их комбинациях: в форме ограниченных нарушений в местах расположения пятен, папул, инфильтратов и в форме диффузных нарушений, чаще всего в дистальных отделах конечностей.

В течении лепрозного неврита выделяют хроническую и острую фазу. При хроническом течении наблюдается медленное прогрессирование неврологических симптомов, отсутствие выраженного болевого синдрома, даже при значительном утощении нервных стволов. Снижаются, вплоть до анестезии, все виды чувствительности. Медленно нарастают парезы в дистальных отделах конечностей, в мимических мышцах лица. Медленно прогрессирующее развитие неврита может обостряться. Острая фаза лепрозного неврита резко ухудшает состояние больного и сопровождается резкими болями каузалгического характера, значительным утолщением нервных стволов, резкой болезненностью нерва при пальпации, появлением или быстрым нарастанием чувствительных, двигательных и трофических нарушений. Изменения чувствительности в первые дни носят характер гиперестезии, гиперпатии, синестезиалгии, затем сменяются гипестезией, анестезией. Быстро нарастающие двигательные нарушения могут предшествовать появлению мышечных атрофий. Острая фаза лепрозного неврита имеет различную продолжительность, иногда затягиваясь до нескольких месяцев [44,47,48, 55, 56].

*Синдром поражения костно-мышечной системы* сопровождается значительными костно-суставными деформациями и функциональными нарушениями. Количественные и качественные характеристики этих изменений напрямую зависят как от специфических нарушений целостности костей, так и от поражения периферической нервной системы, сопровождаемого нейротрофическими инвалидизирующими осложнениями лепрозного процесса (амиотрофии, контрактуры, мутиляции, трофические язвы). При всех типах лепры характерны поражения костей дистальных отделов верхних и нижних конечностей, с развитием осложнений по типу патологического перелома или вывиха. Изменения в стопах более тяжелые и разнообразные: разрушение концевых и основных фаланг, надломы, вывихи и укорочения пальцев, резорбция костного вещества, приводящая к отторжению фаланг и целых пальцев, развитие специфического остеомиелита. Поражения кистей проявляются диффузным остеопорозом, остеолизисом, концентрической атрофией, очаговыми полуциркулярными дефектами кости, истончением коркового слоя и клювовидным заострением фаланговых костей. При лепроматозном типе лепре преобладают проявления воспалительного гиперпластического характера, очаговые деструкции губчатого и коркового слоя кости, а также очаги специфической деструкции (лепромы). Необходимо отметить характерную особенность поражения костей при лепре – полиморфизм этих изменений, встречающихся у одного и того же больного. Наиболее часто при лепре поражаются мышцы дистальных отделов конечностей, а именно: мышцы, отводящие первый и пятый палец кисти, короткий разгибатель пальцев стоп, межкостные мышцы рук и стоп. На втором месте: поверхностный сгибатель пальцев кисти, больше- и малоберцовые мышцы голени, икроножные мышцы [55, 56].

*Синдром поражения внешнего носа и верхних дыхательных путей.* Лепроматозные изменения носа многообразны и почти никогда не наблюдаются изолированно. Они сочетаются с изменениями других участков лица, а именно области надбровных дуг, щек, губ, подбородка, ушных раковин, бровей, ресниц. Разнообразные деформации внешнего носа очень часто представляют собой последствия лепрозных изменений в носовой полости и, в первую очередь, процессов в носовой перегородке. Изменения внешнего носа, а также в преддверии, выражаются в инфильтрации кожных покровов, наличием лепром, их распада и изъявления с последующим рубцеванием и, наконец, в различной грубой деформации всего внешнего носа и отдельных его участков. Наиболее частой деформацией внешнего носа является так называемый плосковдавленный нос. В основе этой деформации лежит разрушение или рассасывание передних частей четырехугольной хрящевой пластинки. Нос в таких случаях представляется сплющенным, распластанным, широким, утолщенным. Плосковдавленный нос в 80% случаев сопровождается западением кончика носа. Следующей по частоте деформацией внешнего носа является так называемый седловидный нос. Эта форма характеризуется образованием в средней части спинки носа в той или иной степени выраженной выемки и разрушением носовой перегородки. Специфические лепрозные инфильтраты и лепромы локализуются преимущественно в хрящевом отделе внешнего носа. Инфильтраты и лепромы в зависимости от степени развития вызывают утолщение крыльев и кончика носа, превращая их в бугристые образования, что часто служит причиной значительного обезображивания этих участков внешнего носа [55, 56].

Носовая полость при лепре поражается чрезвычайно часто и раньше, чем какой-либо другой отрезок верхних дыхательных путей, а в ряде случаев раньше, чем кожные покровы и периферические нервы. Некоторые больные задолго до появления первых явных проявлений лепры испытывают сухость и скопление корок в носу, затрудненное носовое дыхание, страдали носовыми кровотечениями, наблюдавшимися особенно часто при попытках удалить из носа образовавшиеся корки. Эти изменения должны расцениваться как начальные признаки лепры. Специфические изменения в носовой полости выражаются в развитии лепром, инфильтрации слизистой, язвенных процессах и, как следствие, разрушение хрящевого и костного остовов. Наряду с этим отмечается сухость слизистой полости носа, образования корочек и рубцовых изменений, нарушение носового дыхания и расстройство чувствительности. При лепре, в отличие от других заболеваний, часто наблюдается рубцовое сужение входа в носовую полость в виде концентрического стягивания и уменьшения размеров входных отверстий. Однако, у большинства больных, страдающих лепроматозным типом лепры, расстройство носового дыхания не достигает, по крайней мере, субъективно, резкой степени. Обоняние у больных лепрой страдает редко. Это объясняется исключительно локализацией лепрозного процесса в значительном отдалении от обонятельной зоны носа [55,56].

Распространение специфического процесса на область гортани приводит к нарушению голоса и внешнего дыхания за счет образования лепром.

*Синдром висцеральных поражений.* Наиболее частыми проявлениями висцеральных поражений являются специфические поражения печени (гепатит), глаз (эписклерит, кератит, кератосклерит, ирит, корнеосклеральные лепромы, вторичные поражения хрусталика с развитием катаракты) и яичек (орхоэпидидимит). Нередки случаи развития нарушения фертильности и гинекомастии по причине изменений нейрогуморальной регуляции как следствие поражения эндокринных желез.

*Синдром поражения лимфатических узлов* характерен, главным образом, для активного периода многобактериальных форм лепры и сопровождается увеличением паховых лимфоузлов. Обострения хронического остеомиелита стоп, рецидивирующее течение хронического раневого процесса (нейротрофических язв) также может сопровождаться регионарным лимфаденитом [55, 56].

1. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

## 2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы на изменение кожных покровов, нарушение чувствительности в отдельных участках тела, в том числе в пальцах кистей и стоп, чувство «онемения» кончиков пальцев, их похолодание и/или «ползанья мурашек», стойкую невыраженную заложенность носа, наличие язв в области стоп, боли в суставах и чувство тяжести в конечностях, контрактуры пятого, четвертого и третьего пальцев верхних конечностей, снижение мышечной силы и начинающуюся атрофию мышц в пальцах рук, частые ожоги в результате снижения или полной потери кожной чувствительности. Нередко больные жалуются на чувство похолодания, сильные, особенно по ночам, приступообразные боли, переходящие с одного нерва на другой, отечность лица и конечностей, сухость кожных покровов.

Анамнез болезни, как правило, длительный с постепенным медленным (нередко в течение нескольких лет) периодом нарастания клинических проявлений заболевания. Наличие, особенно на ранних стадиях заболевания, неспецифичных жалоб, являются причиной обращения больного к врачам различных специальностей (терапевт, дерматовенеролог, невролог, отоларинголог, хирург, ревматолог), которые ошибочно диагностируют другие заболевания и назначают неэффективную терапию.

Эпидемиологический анамнез крайне важен для установления диагноза лепры. Трудно переоценить значение данных о «семейном» контакте с больным лепрой. При этом необходимо отметить, что лепрофобия является причиной того, что, в большинстве случаев, факт наличия больных лепрой среди родственников скрывается не только от врачей, но и от самих родственников, соседей и знакомых. Информация о посещении эндемических по лепре стран так же может способствовать ранней диагностике заболевания [55, 56].

## 2.2 Физикальное обследование

Проводят осмотр всего кожного покрова больного при дневном свете, пользуясь при необходимости лупой. Обращают внимание на изменения окраски кожи, особенно на лице, состояние бровей и ресниц (разреженность, выпадение), наличие эритемы, акроцианоза, сыпи, полиаденита, отека и пастозности лица, тыла кистей и стоп, трофические расстройства (нарушение пото- и салоотделения, сухость, «ихтиоз», утолщение и ломкость ногтей), следы от ожогов на голенях и предплечьях, заканчивающиеся рубцами, парезы нервов и деформации конечностей (чаще всего контрактура V, IV и III пальцев руки), атрофии мышц кистей и стоп, незаживающие панариции, остеомиелиты, невриты, полиневрит с поражением верхней ветви лицевого нерва, хронические язвы стоп.

Пальпация периферических нервных стволов: локтевой нерв пальпируется в медиальной локтевой бороздке при положении предплечья под прямым углом к плечу, в кубитальной области, в подколенной ямке у головки малоберцовой кости и у наружной лодыжки (малоберцовый нерв), по середине подколенной ямки и у внутренней лодыжке голени (большеберцовый нерв), большой ушной нерв определяется на глаз и при максимальном повороте головы в сторону, противоположную исследуемой по его ходу – от ушной раковины вниз и кзади, пересекая грудино-ключично-сосцевидную мышцу [55, 56].

Диагностика расстройств поверхностной чувствительности при лепре проверяется с помощью ***функциональных исследований:***

Определение *температурной чувствительности* производится при помощи цилиндра «Тип-терм», термотестеров или двух пробирок, наполненных горячей (45-50° С) и холодной (18-20° С) водой. Прикладывая к исследуемому участку кожи поочередно горячую и холодную пробирки, больному задают вопрос о его ощущениях: «горячо?» или «холодно?». Необходимо проверить способность пациента различать разницу температур на патологических измененных и видимо здоровых участках кожи.

Для определения *тактильной чувствительности* используют ручку-тестер, монофиламенты, поочередно прикасаясь к поверхности пораженного участка и видимо неизмененной кожи. При этом врач просит больного, который не видит исследуемый участок кожи, считать штриховые прикосновения: «один», «два», «три» и т.д.

*Болевую чувствительность* определяют с помощью иглы «Нейро-типс», алгезиметром илиобычной медицинской иглой – легкое прикосновение («укол») следует чередовать острым и тупым концом иглы как на измененном участке, так и на здоровой коже. При этом больной также не должен видеть участка, на котором определяется состояние чувствительности, и характеризовать только свое субъективное ощущение «остро», «более остро» (на здоровой коже), «менее остро» (в пределах высыпаний) или «тупо». Прикосновение иглой рекомендуется начинать от центра очага поражения к периферии, выходя на здоровую кожу.

С целью более четкого выявления слабо различимых или даже невидимых элементов применяется *проба с никотиновой кислотой*, которая заключается во внутривенном введении 5-10 мл (в зависимости от массы тела обследуемого) 1% раствора никотиновой кислоты. Через 1-2 минуты краснеет лицо, и одновременно или даже раньше наступает покраснение пораженных участков на туловище и конечностях, которые имеют четкие границы ярко-розового цвета, иногда слегка возвышающиеся над окружающей кожей. После исчезновения общей эритематозной реакции покраснение на участках лепрозных поражений остается. Эта проба позволяет также топографически выбрать наиболее подходящее место для дальнейших исследований (взятие скарификата, биопсии и пр.) [55, 56].

## На подозрительных участках, особенно на гипохромных пятнах, применяется достаточно простая *проба с раствором гистамина*. При этом одна капля гистамина (0,1%) наносится на исследуемый участок, другая – на участок внешне неизмененной кожи. Через каплю делается легкий укол иглой. На здоровой коже быстро возникает тройная реакция Люиса, заключающаяся в появлении на месте инъекции небольшого эритематозного пятна, сменяющегося через 1-2 мин рефлекторной эритемой диаметром в несколько сантиметров, с последующим возникновением в центре волдыря, который держится до 10 минут.

## I фаза – результат местного действия гистамина;

## IIфаза рефлекторная эритема – появляется только при сохранении нервно-рецепторного аппарата, т.к. она обусловлена сосудорасширяющим аксон-рефлексом;

## IIIфаза папула, волдырь – следствие повышения проницаемости капилляров.

## При гипо- и анестезии, связанной с разрушением нервно-рецепторного аппарата, выпадает или снижается II фаза по сравнению со здоровым участком кожи.

## Эритематозную реакцию на коже можно вызвать *пробой с горчичником*. Смоченный в теплой воде горчичник накладывается на подозрительный участок тела так, чтобы захватить и часть здоровой кожи. На пятне или анестетическом участке лепрозной этиологии гиперемия обычно не возникает или бывает менее выраженной, чем на здоровой коже [55, 56].

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

**Рекомендуется** всем пациентам проводить общий (клинический) анализ крови, развернутый для оценки активности лепрозного процесса, для контроля безопасности проводимой терапии [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарии:*** *Контроль показателей общего (клинического) анализа крови необходим во время терапии дапсоном для выявления лабораторных признаков анемии, агранулоцитоза [59, 60]. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не является чувствительным и/или специфичным методом диагностики, так как повышается у 50% больных лепрой, особенно при развитии лепрозной узловатой эритемы (ЛУЭ) [16].*

* **Рекомендуется** всем пациентам проведение анализ крови биохимический общетерапевтический пациентам для диагностики нарушения функции гепато-билиарной системы на фоне длительной комбинированной антимикобактериальной терапии и для контроля ее безопасности [61 - 63].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарии:*** *Контроль показателей биохимического анализа крови необходим в связи с развитием при лепре в гепатоцитах белковой и углеводной дистрофии, с нарушением ферментативных процессов, значительным изменениям купферовских клеток [64] как в результате самого заболевания, так и применения комбинированной антимикобактериальной терапии [65, 66]. Биохимический анализ крови общетерапевтический проводится с определением глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка. Повышение С-реактивного белка характерно при развитии лепрозных реактивных состояний [16, 67].*

**Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам для диагностики поражения почек и для контроля безопасности проводимой терапии [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:*** *Контроль показателей общего (клинического) анализа мочи необходим для исключения нефритических изменений во время болезни и терапии антимикобактериальными препаратами [61, 68].*

* **Рекомендуется** всем пациентам микроскопическое (бактериоскопическое) исследование скарификатов кожи и соскобов со слизистой носа с окраской по методу Циля-Нильсена для выявления кислотоустойчивых палочковидных бацилл (КПБ) [69 - 71].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

* ***Комментарии:*** *Окрашивание предпочтительно осуществлять при комнатной температуре, а не посредством нагревания [72]. КПБ окрашиваются карболфуксином в ярко-красный цвет и отчетливо выделяются на фоне метиленового синего. Микобактерии лепры выявляются в виде гомогенных палочек или зернистых форм, единичными экземплярами и типичными скоплениями в виде шаров, «пачек сигар». Следует просматривать в каждом мазке не менее 100 полей зрения. Количество КПБ в мазках оценивается по 6-ти бальной системе, вычисляется бактериологический индекс (БИН) каждого мазка и для больного среднее арифметическое БИНов (6-ти мазков с разных участков кожи). Подсчет БИН основан на логарифмической шкале, в которой 0 означает отсутствие КПБ; 1+ представляет 1–10 КПБ в 100 полях; 2+ - наличие 1–10 бацилл в 10 полях; 3, 4, 5 и 6+ представляют собой идентификацию 1–10, 10–100, 100–1000 и> 1000 КПБ в поле зрения, соответственно [73]. Для оценки эффективности лечения обследование на наличие КПБ и расчет БИН следует проводить через 3, 6, 12 месяцев лечения. Кроме того, для оценки результатов лечения подсчитывается морфологический индекс – соотношение гомогенных и зернистых форм****M.leprae и указывается их соотношение.*** *Микроскопия в целом обеспечивает низкую чувствительность, особенно в случае малобактериальных форм лепры и не позволяет проводить дифференциацию M. leprae от других видов Mycobacterium [74].* ***Следует учитывать, что в коже и слизистой носа могут находиться*** *КПБ* ***нелепрозной природы (паратуберкулезные, туберкулезные, M.ulcerans, M.avium, M.fortuitum и др.) [75], морфологически неотличимые от M.leprae.***

*Было показано, что ПЦР может способствовать ранней диагностике лепры даже при отсутствии подтверждения другими диагностическими исследованиями [80, 81]. Диагностика малобактериальных форм заболевания всегда является сложной задачей, однако ПЦР может служить полезным инструментом для этой цели [77,82, 83]. ПЦР также может помочь дифференцировать лепру от других заболеваний, которые проявляются гипохромными или гранулематозными поражениями, такими как лейшманиоз, туберкулез кожи, саркоидоз, другие микобактериозы. Кроме того, было показано, что обнаружение M.leprae методом ПЦР у больных лепрой свидетельствует о том, что больной является бактериовыделителем и представляет опасность для окружающих, что значительно увеличивает вероятность развития болезни у контактных лиц [84,85]. В настоящее время в Российской Федерации разработаны отечественные тест-системы [90, 91] и получены патенты на способы идентификации M. leprae с использованием ПЦР анализа на RLEP-последовательности и 16S рРНК [88, 89]. Данные тест-системы применяются в научных целях в качестве чувствительных диагностических тестов для обнаружения инфицирования M. leprae до клинических проявлений лепры [90,91] и для определения жизнеспособности M. leprae [89], что является важным параметром в оценке эффективности проводимой терапии.*

* **Рекомендуется** для диагностики и уточнения клинических форм заболевания, а также с целью контроля над эффективностью лечения, проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи, полученного с активных, регрессирующих и разрешившихся элементов [72].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –2)**

***Комментарии*:** *Для изучения морфологической картины срезы окрашивают гематоксилин эозином* ***[****76****].*** *При наличии нескольких элементов биопсируется самый свежий, при разной морфологической картине допускается взятие биопсии с не менее 2-х участков кожи. Повторные (контрольные) исследования желательно проводить с тех же или аналогичных элементов. Объем биоптата должен быть не менее 1,0см2с захватом подкожной жировой клетчатки. При взятии биопсии берется мазок-отпечаток на стекло для бактериоскопии. Для выявления КПБ гистологические срезы окрашивают по методу Циля-Нильсена или по Fite-Faraco [77] или флуоресцентным окрашиванием [78, 79*].

Патоморфологические изменения при различных формах лепры могут иметь существенные отличия. При **туберкулоидной лепре** (ТТ) формируются типичные эпителиодноклеточные гранулемы, с обилием гигантских клеток типа Пирогова-Ланхганса и лимфоцитов в виде скоплений. Выражены признаки гиперчувствительности с характерным расположением гранулем в субэпидермальной зоне, могут быть очаги фибриноидного некроза в дерме, в глубине дермы отмечается увеличение нервного пучка, окруженного лимфоцитами в пределах периневрия. При этом типе лепры происходит деструкция как мелких, так и крупных нервных стволов, идущих по ходу сосудов, инфильтрированных эпителиоидными и лимфоидными клетками. M.leprae обнаруживаются очень редко, в основном, в виде единичных экземпляров, расположенных в эпителиоидных клетках и нервных волокнах. При погранично-туберкулоидной лепре (ПТ) гранулемы лишь частично захватывают субэпидермальную зону, не разрушают эпидермис, гигантские клетки в них больше похожи на клетки типа инородных тел, содержат меньше лимфоцитов. Нервы умеренно утолщены за счет гранулёмы, лимфоциты обычно инфильтрируют периневрий, вызывая его отчетливое расслоение. Но нервы всегда распознаваемы, в них обнаруживается только пролиферация шванновских клеток. M.leprae встречаются чаще. При **пограничной лепре** (ПП) характерна инфильтрация дермы эпителиоидными клетками с разной степенью дифференциации. Субэпидермальная зона остается свободной от инфильтрата. Лимфоциты и плазматические клетки в небольшом количестве. Утолщение нервов нерезкое или отсутствует; может быть расслоение периневрия инвазирующими его эпителиоидными клетками. В цитоплазме эпителиоидных клеток обнаруживаются микобактерии, обычно в виде коротких толстых и интенсивно окрашенных палочек. В иммунологическом отношении процесс при ПП характеризуется нестойкостью: при отсутствии или неэффективности лечения развивается в сторону ЛЛ или ПЛ, а при лечении может приближаться к ТТ, трансформируясь в ПТ с преобладанием элементов, характерных для этих типов. При погранично-лепроматозной лепре (ПЛ) отличительной чертой является скопление среди макрофагальных гранулем эпителиоидных клеток. При **лепроматозной лепр**е (ЛЛ) формируются гранулемы без эпителиоидных клеток, состоящие из гистиоцитов, находящихся на различных стадиях трансформации в классические лепрозные пенистые клетки Вирхова, содержащие M.leprae, нейтральные жиры, жирные кислоты и их эстеры. M.leprae образуют преимущественно внутриклеточные скопления в виде «пачек сигар», «глобулей», однако большое количество M.leprae может находиться и внеклеточно, в коллагеновых волокнах, под эпидермисом, в гладких мышечных волокнах, вокруг мелких сосудов и в секрете сальных и потовых желез. В более ранних гранулемах преобладают гомогенные формы, в старых, регрессирующих – зернистые. В отличие от ТТ и ПТ гранулемы при ЛЛ не захватывают субэпидермальную зону, между ними и базальным слоем остается узкая полоска коллагеновых волокон. В нервах может определяться расслоение, но без выраженной инфильтрации, или они могут быть не изменены. При **недифференцированной лепре** (Н) морфологическая картина характеризуется воспалительным инфильтратом в дерме, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов, плазмоцитов, изредка нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, располагающихся периваскулярно и перифолликулярно, а также вокруг тонких нервных волоконец и более крупных пучков вдоль мелких кровеносных и лимфатических сосудов. M.leprae обнаруживаются очень редко, иногда их можно найти в нервных пучках. Наличие значительного количества M.leprae – признак прогрессирования заболевания. Появление групп эпителиоидных клеток, отдельных мелких эпителиоидных фокусов

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

* **Рекомендуется** определение степени и характера поражения периферических нервов инструментальными методами, используемыми в неврологии [109-116].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

***Комментарии:*** *Инструментальные исследования периферических нервов (ультразвуковое исследование, электронейромиография, магнитно-резонансная нейрография) таких как локтевой, срединный, малоберцовый, предоставляет объективную оценку их повреждения, информацию о точном расположении увеличенного участка и морфологических изменениях в нерве, что наиболее информативно, когда заболевание проявляется только в виде нейропатий, при отсутствии кожных симптомов (невральная форма лепры) [109-116].*

* **Рекомендуется** проведение рентгенологического исследования конечностей пациентам при наличии деформации кистей, стоп, нейротрофических осложнениях, а также при наличии нейротрофических язв на стопах [111, 112], если последнее исследование проводилось не ранее, чем за один год до обращения. Кроме того, рекомендовано рентгенологическое исследование легких всем пациентам, поступающим на стационарное лечение, но не чаще одного раза в год [111].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *При лепре изменения в костной ткани происходят в дистальных отделах нижних и верхних конечностей. Специфические для лепры изменения характеризуются очагами воспалительной деструкции, с наиболее частой локализацией в губчатом (реже в корковом) веществе фаланг пальцев, пястных и плюстневых костей. Нейротрофические изменения костей характеризуются остеопорозом, атрофией и резорбцией костных тканей. Для лепры характерна концентрическая атрофия фаланг со своеобразной деформацией костей, принимающих вид «шахматной пешки». Могут развиваться также периоститы, гипероститы плюсневых, метакарпальных, реже длинных трубчатых костей предплечий и голени [118].*

## Иные диагностические исследования

## Рекомендуется проведение консультаций, перечисленных ниже специалистов для диагностики специфических поражений различных органов и систем организма пациента, а также сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на течение лепрозного процесса и выбор терапии лепры [117]:

– врач-невролог – для диагностики патологии периферической нервной системы и назначения или коррекции уже проводимой терапии [111].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

– врач-терапевт – для диагностики специфических поражений различных органов и систем, а также сопутствующей патологии и назначения или коррекции уже проводимой терапии [111].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

– врач-эндокринолог – для диагностики патологии надпочечников и назначения или коррекции уже проводимой терапии [111].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

– врач-офтальмолог – для диагностики конъюнктивита, специфических ирита, склерита, эписклерита и назначения лечения [111,112].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

– врач-уролог – для диагностики специфического орхита и орхоэпидидимита и назначения лечения [111,112].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

– врач-оториноларинголог – для диагностики ЛОР патологии, вызванной специфическим процессом, и назначения лечения [111-113].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

– врач-хирург – для диагностики и назначения лечения нейротрофических язв и остеомиелита [111].

-врач- физиотерапевт- для назначения и проведения физиотерапевтического лечения пациентам с нейротрофическими осложнениями лепрозного процесса.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

## 3.1. Консервативное лечение

Лечение проводится в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при лепре в активной стадии, утвержденным приказом Минздрава России № 1681н от 29.12.2012, включающим дапсон 100 мг/день и рифампицин 600 мг/1 раз в месяц в течение 6 месяцев.

* **Рекомендовано** для лечения многобактериальноготипа лепры:

**#**дапсон 100 мг/день и #рифампицин 600 мг/1 раз в месяц- не менее 12 месяцев.

* **Рекомендовано** для лечения малобактериального типа лепры:

**#**дапсон 100 мг/день и #рифампицин 600 мг/1 раз в месяц- не менее 6 месяцев.

В виду наличия лекарственной устойчивости к проводимой химиотерапии у некоторых пациентов [122] в настоящее время предложено применение альтернативных способов химиотерапии с использованием фторхинолонов.

Альтернативные схемы лечения лепры включают: рифампицин, офлоксацин, миноциклин (РOM) [123 - 125] и рифапентин, моксифлоксацин, миноциклин (РММ) [123].

* **Рекомендовано** для лечения многобактериального типа лепры курсом на 12 месяцев ежемесячное комбинированное назначение [123 - 125]:

# Рифапентин для взрослых и детей старше 15 лет 600 мг 1 раз в месяц

# Офлоксацин для взрослых и детей старше 15 лет 400 мг 1 раз в месяц

# Миноциклин для взрослых и детей старше 15 лет 100 мг 1 раз в месяц

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендовано** для лечения малобактериального типа лепры курсом на 6 месяцев ежемесячное комбинированное назначение [123 - 125]:

# Рифапентин для взрослых и детей старше 15 лет 600 мг 1 раз в месяц

# Офлоксацин для взрослых и детей старше 15 лет 400 мг 1 раз в месяц

# Миноциклин для взрослых и детей старше 15 лет 100 мг 1 раз в месяц

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендовано** для лечения многобактериального типа лепры курсом на 12 месяцев назначение:

# Рифапентин для взрослых и детей старше 15 лет 600 мг 1 раз в месяц

# Моксифлоксацин для взрослых и детей старше 15 лет 400 мг 1 раз в месяц

# Миноциклин для взрослых и детей старше 15 лет 100 мг 1 раз в месяц

* **Рекомендовано** для лечения малобактериального типа лепры курсом на 6 месяцев назначение:

# Рифапентин для взрослых и детей старше 15 лет 600 мг 1 раз в месяц

# Моксифлоксацин для взрослых и детей старше 15 лет 400 мг 1 раз в месяц

# Миноциклин для взрослых и детей старше 15 лет 100 мг 1 раз в месяц

***Лечение обострений (лепрозных реакций)***

В случае возникновения признаков обострений лепрозного процесса в виде лепрозных реакций [126] назначаются нестероидные противовоспалительные препараты лечащий врач назначает кортикостероидные препараты и цитостатическое средство группы антиметаболитов (метотрексат).

***Комментарии:*** *До обращения к специалисту больной может самостоятельно принимать ацетилсалициловую кислоту, индометацин или парацетамол в дозировках до 1000 мг.*

*Хотя имеется незначительный зарубежный опыт применения ингибиторов интерлейкинов (ингибиторы ФНО-α – инфликсимаб, этанерцепт) [127,128], их применение в отечественной практике представляется на данном этапе мало перспективным ввиду недостаточного опыта их применения в России и отсутствия единых схем лечения.*

Ведущими препаратами для лечения реверсивных реакций остаются кортикостероиды. Ниже приводится рекомендуемые ВОЗ схемы применения преднизолона при лепрозных реакциях [126].

* **Рекомендовано** для лечения лепрозных реакций первого (реверсивная) и второго типов (лепрозной узловатой эритемы) взрослых и детей старше 15 лет назначение курсом последовательно [126]:

#Преднизолон\*\* 40 мг 1 раз в день на протяжении 2 недели

#Преднизолон\*\* 30 мг 1 раз в день на протяжении 2 недели

#Преднизолон\*\* 20 мг 1 раз в день на протяжении 2 недели

#Преднизолон\*\* 15 мг 1 раз в день на протяжении 2 недели

#Преднизолон\*\* 5 мг 1 раз в день на протяжении 2 недели

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Предосторожности при проведении терапии следующие.**При применении пентоксифилина необходим регулярный контроль уровня билирубина, трансаминаз и щелочной фосфатазы, а также контроль картины крови с определением числа тромбоцитов (для исключения возможности кровотечений в том числе внутренних), а также эритроцитов и концентрации гемоглобина.*

*Преднизолон\*\* и другие глюкокортикостероидные препараты применяются в соответствии с преднизолоновым эквивалентом. Терапия проводится системными глюкокортикостероидами в дозе не более 1 мг на кг массы тела больного, в течение 3 недель, реже – 4 и более недель. Суточную дозу препарата принимают строго в утренние часы (до 11.00) после о приема пищи. Отмену препарата следует производить после постепенного снижения дозировки.*

## Иное лечение

В соответствии с Приказом Минздрава России № 1681н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи больным лепрой, активная стадия» и отечественного опыта [128] пациентам с любой формой лепры при наличии показаний могут назначаться следующие процедуры:

Электрофорез лекарственных препаратов (новокаин, лидаза, ронидаза, тиоктовая кислота).

Воздействие синусоидально модулированными токами (СМТ-терапия)

Воздействие магнитными полями.

Приемлемым является применение массажа и парафинотерапии [129].

* **Рекомендуется** больным лепрой в острую фазу течения неврита с целью ослабления и ликвидации болевого синдрома, стимуляции регенеративных процессов в нервных стволах**:** гальванизация и электрофорез, УВЧ терапия, СМТ терапия, ультразвуковая терапия, магнитотерапия, МИЛ терапия, электро-импульсная биорегуляционная (скэнар) терапия [129, 130]:

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Электрофорез** с 5% раствором новокаина, 0,5% раствором тримекаина; при развитии фиброза с лидазой. Применяемая сила тока 8-10 мА. Процедуры проводятся ежедневно длительностью от 15 до 30 минут. Курс лечения состоит из 15-20 процедур. Общую гальванизация проводят по методике Вермеля. Плотность тока составляет 0,1 мА/кв. см. Курс лечения составляет 10-15 ежедневных сеансов. Особую разновидность данного вида процедур представляет внутритканевой электрофорез. Сила тока составляет 0,08-0,1 мА/см2, время воздействия до 40 минут. Количество процедур составляет на курс 10-15, количество курсов два-три с интервалом в три- четыре недели [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

***Комментарии:*** *Общими противопоказаниям для проведения электрофореза являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.*

**Ультравысокочастотная** (УВЧ) терапия проводится в атермическом режиме, при подостром и хроническом течении – в слабо-термическом. Процедуры проводятся ежедневно продолжительностью по 10-15 минут, количество процедур на курс 12–15 [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

***Комментарии:*** *Общими противопоказаниям для проведения УВЧ терапии являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.*

**Синусоидально-модулированные токи** (СМТ) в острый период неврита используется в переменном режиме, 3-4 рода работы, с частотой 150 Гц, глубиной модуляции 50%, длительностью полупериода 3 секунды, по 5 минут на каждый вид работы. При стихании острого периода переходят на частоту 75-100 Гц с глубиной модуляции 75%. Курс лечения состоит из 10-12 ежедневных процедур [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

***Комментарии****: общими противопоказаниями для проведения лечения СМТ токами являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.*

**Ультразвуковое лечение** периферических нервов (ультразвуковая терапия) проводится с мощностью излучения 0,2-0,6 Вт/см2. Длительность сеанса составляет 5-10 минут, курс лечения 5-15 сеансов. При фонофорезе с гидрокортизоном (0,5% – 1%), анальгином (10-20%) используется импульсный режим воздействия, при стихании воспалительных явлений переходят на непрерывный режим. Курс лечения состоит из 10–12 ежедневных процедур [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

***Комментарии:*** *Общими противопоказаниями для проведения ультразвуковой терапии являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии. Ультразвуковое воздействие противопоказано при беременности, тромбофлебите.*

**Магнитотерапия** используется для лечения невритов как в острой, так и в хронической стадии. При гипертрофических формах неврита проводят магнитофорез с составом, содержащим 4 мл 25% раствора димексида, 64 ед. лидазы. Мощность воздействия 25-30 мТ. Курс лечения составляет 10–12 сеансов.

При использовании МИЛ (магнито-инфракрасно-лазерной) терапии частота следования импульсов составляет 80-150 Гц, мощность излучения светодиодов 60 мВт, экспозиция на одну зону воздействия – от одной до двух минут. Обрабатывается 4 – 6 зон с частотой воздействия 10 Гц, мощностью излучения светодиодов 50 мВт, экспозицией 30 секунд. Общее время воздействия 20 минут. Курс состоит 15-20 процедур. Возможно проведение 2-3 повторных курсов с интервалом 3–4 недели [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

***Комментарии:*** *Во время проведения процедур лазерной терапии обязательное экранирование органов зрения пациента и медицинского персонала. Противопоказаниями для проведения лазерной терапии является наличие доброкачественных новообразований в зонах облучения, индивидуальная непереносимость фактора.*

**Электроимпульсная биорегуляционная** (скэнар) терапия осуществляется в двух основных режимах работы – непрерывном и индивидуально-дозированном. Общая длительность скэнар сеанса составляет 30-40 минут [129, 130].

***Комментарии:*** *количество процедур на курс 15-30.Общими противопоказаниям для проведения процедур скэнар воздействия являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.*

* **Рекомендуется** больным лепрой с подострой и хронической стадией невритов:микроволны миллиметрового диапазона (КВЧ терапия), дарсанвализация [129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**При КВЧ терапии** используется миллиметровый диапазон частот. Используемая мощность излучения до 12 Вт. Процедуры проводятся ежедневно продолжительностью по 10-20 минут, курс лечения – до 15 сеансов [129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Противопоказаниями к проведению микроволновой терапии являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.*

**Дарсанвализация.** Используется частота от 50 до 110 кГц. Продолжительность воздействия на одну зону составляет от 3 до 5 минут, общая длительность сеанса не более 15 минут [129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Противопоказаниями к проведению дарсанвализации являются состояний и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии. Курс лечения состоит из 10-15 процедур, повторные курсы можно проводить через 1-2 месяца.*

* **Рекомендуется** больным лепрой с поражением лицевого нерва с целью улучшения микроциркуляции, нервной проводимости, уменьшения болевого синдрома**:** электро-, лазеро- и фонопунктура [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Электро-лазеро-фонопунктура** при острых невритах проводится по седативной методике воздействия, при хронических – тонизирующей. Применяемые параметры электропунктуры: частота тока 0,1-100 Гц, сила тока до 100 мкА. Курс лечения состоит из 10-15 сеансов, продолжительностью 10-20 минут каждый. При лазеропунктуре используется непрерывный (мощность излучения на выходе головки без насадки от 6 до 10 мВт) или импульсный (средняя мощность импульса на выходе головки без насадки 3-5 мВт, частота 3-5 кГц) режимы работы. Время воздействия на биологически активные точки 0,5 минуты при обоих режимах. Курс лечения состоит из 10-12 ежедневных процедур. При фонопунктуре интенсивность воздействия составляет 0,05 - 0,1 Вт/ см2 с экспозицией на каждую точку до 2 минут [129, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Общими противопоказаниями для проведения процедур являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии. Во время проведения процедур лазерной терапии обязательное экранирование органов зрения пациента и медицинского персонала. Противопоказаниями для проведения лазерной терапии является наличие доброкачественных новообразований в зонах облучения, индивидуальная непереносимость фактора.*

* **Рекомендуется** больным лепрой с хроническими невритами, сопровождающихся атрофией мышц лица с целью улучшения микроциркуляторных процессов в тканях**:** аппликации гальваногрязи, парафина [129].

**Гальваногрязь** применяют при температуре 40-420 С в течение 20-30 минут. Затем переходят на массаж в течение 6-8 минут. Воздействие продолжается 20 – 30 минут. При неврите локтевых нервов парафин накладывается в виде высоких перчаток, при неврите малоберцовых нервов – длинных носков или чулок. После окончания процедуры больному проводится массаж и ЛФК [129].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Противопоказаниями для проведения процедур гальваногрязи, парафинотерапии являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.*

* **Рекомендуется** больным лепрой, страдающим поверхностными нейротрофическими язвами стоп с целью улучшения процессов микроциркуляции, эпителизации язвенных дефектов**:** фонофорез, биоптрон- терапия, низкоинтенсивное лазерное облучение [128, 129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Фонофорез** проводят с частотой 880 кГц, интенсивностью воздействия 0,2-0,6 Вт/см2, экспозицией 3-10 минут на поле по лабильной методике в непрерывном и импульсном режиме [128, 129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Рекомендуется 10-15 процедур на курс. Возможно проведение повторных курсов через два- три месяца.*

**Биоптрон-терапия** использует полихроматический некогерентный поляризованный свет. Проводят облучение поверхности язв ежедневно с экспозицией по 8-10 минут на каждое поле. Свет направляется под прямым углом, с зазором 5-10 см [128, 129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Курс лечения состоит из 20 процедур, повторные сеансы можно проводить с интервалом в один месяц.*

**Низкоинтенсивное лазерное облучение** поверхности язв проводят с использованием мощность излучения 0,25-0,5 мВт/см2, длительность сеанса составляет 8-10 минут, фокусное расстояние в зависимости от вида излучения 0,5-1 м. Количество процедур на курс лечения варьирует от 15 до 30. Сочетание с чрезкожным внесосудистым облучением крови дает потенцированный эффект. Используется стабильная или лабильная дистанционная методика облучения (на расстоянии 0,5-1,0 см); длина диапазона волны 0,78 и 0,95 мкм, мощность излучения – 6-7 Вт, частота излучения 80 Гц, экспозиция на каждую зону облучения – 64-128 сек. Курс лечения состоит из 10 ежедневных процедур [128, 129].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарии:*** *Общими противопоказаниями для проведения для проведения низкоинтенсивной лазерной терапии являются состояний и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии. Во время поведения процедур лазерной терапии необходимо обязательное экранирование органов зрения пациента и медицинского персонала.*

Следует уделять постоянное внимание предупреждению и реабилитации прогрессирующих деформаций со стороны опорно-двигательного аппарата путем лечебной физкультуры, трудотерапии, протезирования [130], а в тяжелых случаях хирургической коррекции нарушений [131].

* **Рекомендуется** больным лепрой с контрактурами, деформациями пальцев кистей, стоп, нейротрофическими язвами стоп, осложненными остеомиелитом:

Хирургическое лечение [131].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Диетотерапия**

При получении специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара больным вне зависимости от стадии и формы заболевания, назначается диета с повышенным содержанием белка (высокобелковая диета) с технологическими преобразованиями при сопутствующей патологии и в соответствие с приказами Минздрава России № 330 от 05.08.2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно- профилактических учреждениях Российской Федерации»и № 395н от 21.06.2013 года «Об утверждении норм лечебного питания» [132, 133].

**Обезболивание**

Больным лепрой в острую фазу течения невритов, при обострении в виде лепрозной узловатой эритемы с целью ослабления и ликвидации болевого синдрома назначаются нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической дозировке согласно инструкции.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Медицинская реабилитация больных лепрой является важнейшей частью общего лечения пациентов.

* **Рекомендуется** больным лепрой в неактивной стадии заболевания с хроническими невритами в резидуальной стадии с целью улучшения микроциркуляции, увеличения мышечной силы, объема движения в суставах конечностей:массаж, лечебная физкультура, механотерапия [128, 130].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Массаж, лечебная физкультура, механотерапия направлены на увеличение мышечной силы, объема движения в суставах конечностей. При лечении контрактур эффективность этих процедур возрастает в сочетании с предварительной парафинотерапией. Средняя продолжительность массажа всей конечности составляет до 15 минут, отдельных участков и групп мышц 5-10 минут.

***Комментарии:*** *на курс лечения обычно назначается от 20 до 30 сеансов массажа. Общими противопоказания для проведения массажа, лечебной физкультуры, механотерапии являются состояния и заболевания, при которых методы физиотерапии противопоказаны.*

* **Рекомендуется** больным лепрой с тяжелыми формами деформаций конечностей, наличием культи голени, бедра, кисти с целью медицинской реабилитации**:** ортезирование**,** протезирование [130, 131].

**Уровень убедительности рекомендация С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Протезирование и ортезирование проводится по показаниям в специализированных протезно-ортопедических учреждениях с разработкой индивидуальных реабилитационных программ. Больным с выраженными деформациями стопы изготовляется по индивидуальным меркам ортопедическая обувь.

Санаторно-курортное лечение больным лепрой в связи с инфекционной природой заболевания не показано. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 216 от 29 апреля 2015 года «Об утверждении [перечня медицинских противопоказаний, в связи с наличием которых гражданину или получателю социальных услуг может быть отказано, в том числе временно, в предоставлении социальных услуг в стационарной форме](https://docs.cntd.ru/document/420280755#6500IL), а также [формы заключения уполномоченной медицинской организации о наличии таких противопоказаний](https://docs.cntd.ru/document/420280755#6520IM)» лепра (А30) входит в Перечень медицинских противопоказаний, в связи с наличием которых гражданину или получателю социальных услуг может быть отказано, в том числе временно, в предоставлении социальных услуг в стационарной форме.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

**Первичная профилактика** направлена на предупреждение возникновения и развития лепры у населения.

* **Рекомендуется** в качестве мероприятия первичной профилактики лепры вакцинация БЦЖ при рождении [141].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарии:*** *В настоящее время вакцины от лепры в мире не существует. Доказательства эффективности вакцинацией БЦЖ для профилактики лепры хорошо известны [149], однако величина эффекта от нее значительно варьировала [4]. Эффективность ревакцинации БЦЖ (вторая доза БЦЖ после рождения) и вакцинация вакциной Mycobacterium indicumpranii (ранее известная как M.w.) остается неясной, поскольку были получены противоречивые результаты [143, 144].*

**Вторичная профилактика** – это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и развития заболевания у лиц контактных с больными лепрой.

* **Рекомендуется** комплексное обследование контактных лиц для выявления заболевания на ранней стадии [145].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).**

* **Рекомендуется** всем контактным лицам в качестве профилактического лечения (взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше) после исключения лепры и туберкулеза, а также при отсутствии других противопоказаний применение однократной дозы рифампицина [160, 161].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Третичная профилактика** – это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение обострений, рецидивов, осложнений лепрозного процесса.

* **Рекомендуется** в качестве мероприятий по формированию групп повышенного риска рецидивов заболевания проводить один раз в год комплексное обследование больных лепрой.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарии****: Случаи рецидивов описаны, как вскоре после окончания комбинированной терапии, так и через несколько десятков лет [162, 163]. Вместе с тем, несмотря на полноценную антимикобактериальную терапию у одних больных отмечаются рецидивы и даже многократные, а у других их не бывает совсем. Это свидетельствует о роли наследственных факторов в возникновении рецидивов болезни [168].*

* **Рекомендуется** в качестве мероприятий, снижающих риск возникновения рецидивов заболевания, полноценное лечение [162, 169 - 171], диспансерное наблюдение.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарии:*** *К одним из основных факторов, способствующих развитию рецидивов лепрозного процесса, помимо нарушения режима терапии, относится появление лекарственно устойчивых форм M.leprae [171,172]. Для исключения лекарственной устойчивости к рифампицину, дапсону, офлоксацину используется тест-система «LepraeDR» («HainLifeScience», Германия), основанная на ПЦР-реакции с гибридизацией, позволяющая определять мутантные штаммы M.leprae с устойчивостью к данным препаратам. В настоящее время с использованием полногеномного секвенирования M.leprae стало возможным различать случаи рецидива от реинфекции [169] и определять мутации в генах M.leprae, ответственных за развитие устойчивости к антимикобактериальным препаратам [173]. В случае выявления лекарственно-устойчивых штаммов M.leprae, рекомендуется использование препаратов резервного ряда.*

* **Рекомендуется** раннее выявление и своевременное комплексное лечение осложнений лепрозного процесса [174, 175].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарии:*** *Причиной большинства инвалидизирующих осложнений лепрозного процесса является поражение периферической нервной системы, проявляющейся моно- и полиневритами и трофическими язвами, что связано с длительной персистенцией M.leprae в Шванновских клетках в нервах [185] и в трофических язвах [177]. Лечение данных осложнений необходимо проводить в противолепрозных учреждениях при участии врачей-неврологов. Раннее выявление осложнений лепрозного процесса возможно с использованием иммуногенетических критериев [178]. Так было показано, что тяжелое течение лепрозных полиневритов можно с высокой долей вероятности прогнозировать по наличию в генотипе больного гаплотипа HLA-DRB1-15-DQA1-0102-DQB1-0602/8 [179].*

* **Рекомендуется** обучение пациентов лепрой и/или членов их семей профилактическим мерам по предотвращению инвалидности [137, 179].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарии:*** *пациент должен избегать травм кожи на руках и ногах; избегать горячих предметов, подбирать удобную обувь (сделанную на заказ), выполнять мышечную гимнастику, регулярно увлажнять ладони и стопы, защищать глаза от высушивания [179].*

* **Рекомендуется** всех больных лепрой, прошедших полный курс специфического лечения (стационарное или амбулаторное), переводить под диспансерное наблюдение с целью предупреждения развития рецидивов заболевания [181, 182].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарии:*** *Больные, переведенные под диспансерное наблюдение, обследуются один раз в год в кожно-венерологических диспансерах. Необходимость длительной диспансеризации связана с риском развития рецидива при лепре, особенно при лепроматозном типе, что может быть обусловлено персистенцией жизнеспособных M.leprae в органах и тканях больного лепрой [183, 184], а также нерегулярным или недостаточно эффективным лечением. По разным оценкам частота рецидивов при многобактериальных формах лепры составляет от 0,65 до 3,0% и от 0,02 до 0,8% для малобактериальной лепры. [185]. Обследование должно включать осмотр кожных покров и слизистых оболочек, проверку температурной и тактильной чувствительности, взятие соскоба со слизистой носа, а в случае наличия патологических элементов на коже - взятие скарификатов с этих участков с дальнейшим окрашиванием мазка по методу Циля-Нильсена [69] для обнаружения M.leprae.*

**• Рекомендуется** в случае невозможности обеспечить полноценное амбулаторное лечение по месту жительства, а также для проведения лечения прогрессирующих осложнений лепрозного процесса (невриты, остеомиелиты, гепатиты и др.) или необходимости очередного обследования в связи с переосвидетельствованием в КЭК (клинико-экспертной комиссии) больные, находящиеся на диспансерном обслуживании, подлежат госпитализации в противолепрозное учреждение [181, 182].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарии:*** *При развитии прогрессирующих осложнений лепрозного процесса пациенты, помимо физиотерапевтических и общетерапевтических лечебных процедур, должны получить под врачебным контролем курс специфической антимикобактериальной терапии с учетом того, что M.leprae персистируют во внутренних органах и нервах и прогрессирование осложнений может говорить об их размножении [175].*

6. Организация медицинской помощи

Осуществляется согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 924н» Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология».

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи врачи-терапевты участковые, врачи общей практики, невропатологи, хирурги при выявлении у больных характерных высыпаний на коже, утолщения пораженных периферических нервов,нарушений поверхностных видов чувствительности, симптомов или признаков лепры направляют больного в медицинскую организацию дерматовенерологического профиля для оказания ему первичной медико-санитарной помощи. При невозможности оказания медицинской помощи в рамках первичной медико-санитарной помощи и наличии медицинских показаний больной направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным лепрой оказывается врачами-дерматовенерологами в специализированных противолепрозных учреждениях.

Контроль над амбулаторным лечением больных лепрой, диспансерное наблюдение состоящих на учете больных лепрой и контактных с ними лиц, проведение санитарно-просветительной и профилактической работы осуществляется врачом-дерматовенерологом кожно-венерологических диспансеров, ответственным за проведение противолепрозных мероприятий.

Лечение сопутствующих соматических заболеваний у больных лепрой проводится в медицинских учреждениях по месту жительства больного.

**Госпитализация и лечение больных лепрой**

Обязательной госпитализации в противолепрозные учреждения подлежат:

 -все больные с впервые в жизни установленным диагнозом;

–все больные с лепроматозной и пограничной лепрой;

– больные с туберкулоидной и недифференцированной лепрой при наличии распространенных поражений;

– больные с туберкулоидной и недифференцированной лепрой, если в соскобах со слизистой носа и скарификатах кожи обнаруживаются микобактерии лепры;

– больные, выписанные на диспансерное наблюдение, при возникновении рецидива болезни.

Больные туберкулоидной или недифференцированной лепрой с ограниченными кожными проявлениями и отрицательными результатами бактериоскопических исследований могут лечиться амбулаторно. При невозможности обеспечить полноценного амбулаторного лечения больной должен быть госпитализирован.

Госпитализации в противолепрозные учреждения подлежат больные, находящиеся на диспансерном обслуживании, в случаях необходимости проведения противорецидивного лечения, для лечения и реабилитации осложнений лепрозного процесса, для обследования в связи с переосвидетельствованием МСЭ.

**Выписка больных из противолепрозных учреждений**

Стационарное лечение является первым и основным этапом медицинской реабилитации больных. После достижения клинического регресса больные могут выписываться на амбулаторное лечение (при необходимости) и/или диспансерное наблюдение.

***Условия выписки больных:***

– выписка больных на амбулаторное лечение производится при достижении регресса лепрозного процесса и полной эпидемиологической безопасности для окружающих;

– выписка производится врачебной комиссией, которая рассматривает и утверждает план амбулаторного лечения. Контрольное обследование находящихся на амбулаторном лечении больных должно проводиться ежеквартально. При отсутствии возможности регулярного посещения противолепрозного учреждения наблюдение за больным поручается врачу-дерматовенерологу, ответственному за проведение противолепрозных мероприятий;

– при выписке пациента на диспансерное наблюдение противолепрозное учреждение сообщает врачу-дерматовенерологу, ответственному за проведение противолепрозных мероприятий кожно-венерологического диспансера, а также одновременно направляет обменную карту и выписку из истории болезни в лечебное учреждение, в котором будет лечиться пациент.

Учреждение, получившее обменную карту, информирует противолепрозное учреждение о прибытии пациента.

– при выписке пациенту выдается справка с указанием даты поступления в противолепрозное учреждение, перевода на диспансеризацию и явки для контрольного обследования.

– при явке для очередного обследования больной должен иметь на руках выписку из «Медицинской карты амбулаторного больного», содержащую сведения о проведенном лечении, его переносимости, результатах лабораторных исследований. Медицинскому работнику, ответственному за амбулаторное лечение, сообщаются дальнейшие рекомендации по лечению больного, дата его очередной явки.

– работающим больным на срок обследования в противолепрозном учреждении при необходимости выдается листок временной нетрудоспособности.

***Показания для выписки больных***

Больные лепроматозной, погранично-лепроматозной или пограничной лепрой выписываются при отчетливом регрессе клинических проявлений заболевания, отрицательных результатах бактериоскопических исследований в течение 6 месяцев 3- кратно***.*** Гистологическое исследование биоптатов кожи к моменту выписки должно показывать регрессивные изменения, выражающиеся заменой специфической гранулемы инфильтратом неспецифической структуры с явлениями фиброза ткани; при полярном лепроматозном процессе может определяться небольшое количество вакуолизированных липидосодержащих лепрозных макрофагов. Допускается присутствие единичных зернистых микобактерий.

Больные туберкулоидной, погранично-туберкулоидной и недифференцированной лепрой, бактериоскопически положительные при поступлении, могут быть выписаны на амбулаторное лечение после исчезновения активных проявлений болезни, при двукратных за последние 6 месяцев отрицательных результатах бактериоскопических исследований.

Больные, госпитализированные по поводу рецидива лепры, могут быть выписаны после 6 месяцев бактериоскопической негативности, при условии регресса клинических проявлений заболевания.

Больные, находящиеся под диспансерным наблюдением и поступившие в противолепрозные учреждения для лечения осложнений лепрозного процесса, а также для проведения противорецидивного лечения и специальных обследований, могут быть выписаны без представления на комиссию.

На каждый случай рецидива подается экстренное извещение в установленном порядке.

**Перевод на контрольное диспансерное наблюдение**

Показаниями для перевода больных с амбулаторного лечения на контрольное наблюдение являются:

– отсутствие на кожном покрове в течение последнего года активных проявлений лепры;

– отрицательные результаты повторных бактериоскопических исследований соскобов со слизистой носа и скарификатов кожи в течение последних 12 месяцев *(*1 раз в 3 месяцев);

– наличие в гистологических препаратах кожи на месте специфических инфильтратов выраженного фиброза соединительной ткани без возбудителя лепры;

– стабильное состояние в течение последних 12 месяцев имеющихся нейротрофических изменений (расстройство чувствительности, амиотрофии, контрактуры, парезы и т.д.).

Перевод больных на контрольное наблюдение проводится врачебной комиссией. При многобактериальном типе лепре продолжительность диспансерного наблюдения составляет 10 лет, при малобактериальном – 5 лет.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

К факторам риска неблагоприятного прогноза лепры относятся пожилой возраст, поздняя постановка диагноза [116], тяжёлое течение заболевания, отсутствие приверженности лечению, рецидивирующее течение заболевания, наличие факторов наследственной предрасположенности к лепре [186], наличие резистентности *M. leprae* к противолепрозным препаратам [122].

Больные лепрой, переведенные на амбулаторное лечение, не имеют ограничений в выборе гражданской профессии по эпидемиологическим показаниям, но им не рекомендуется заниматься работой, связанной с непосредственным обслуживанием детей и на предприятиях общественного питания. При разработке трудовых рекомендаций амбулаторным больным необходимо учитывать наличие осложнений лепрозного процесса и способствовать трудоустройству на производства, исключающие возможность травм, ожогов, переохлаждений, профессиональных вредностей, чрезмерных физических нагрузок.

Тяжелые нейротрофические осложнения лепрозного процесса являются фактором, отрицательно влияющим на исход заболевания, затрудняющим медицинскую реабилитацию и социальную реадаптацию больных лепрой [187].

Больным лепрой показана диета с повышенным содержанием белка (высокобелковая диета). Возможно корректировка варианта высокобелковой диеты в зависимости от имеющихся сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гепатит и т.д.).

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1 | Выполнен общий (клинический) анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов | 5 | С |
| 2 | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический | 5 | С |
| 3 | Выполнен общий (клинический) анализ мочи: цвет, прозрачность, относительная плотность, реакция pH, глюкоза, белок, билирубин, реакция на кровь, кетоновые тела, нитраты, эпителий плоский, эпителий переходный, эпителий почечный, лейкоциты, эритроциты, бактерии | 5 | С |
| 4 | Подтвержден диагноз бактериоскопическим, гистологическим, иммунологическим методом  | 5 | В |
| 5 | Проведена терапия дапсоном, рифампицином  | 5 | А |
| 6 | Достигнут частичный или полный регресс высыпаний | 5 | В |
| 7 | Достигнута негативация бактериоскопических показателей соскоба со слизистой носа, скарификатов, биоптатов кожи  | 5 | В |

**Список литературы**

1. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В. А. Современный взгляд на лепру //Лечащий Врач. – 2018. – № 5. – С. 48.
2. Bhandari J, Awais M, Robbins BA, Gupta V. Leprosy //StatPearls [Internet]. – 2021.
3. Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Дуйко В.В. Идентификация микобактерий, выделенных из содержимого трофических язв больных лепрой //Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – №. 5. – С. 28-31.
4. Белопасов В.В. Типология и патогенез нейропатической боли при лепре // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – №. 9. – С. 41-45.
5. Семенова В.Г., Карамова А.Э., Нефедова М.А., Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одинец А.В., Шиханова Е.Н., Чумакова Е.С. Случай погранично-туберкулоидной лепры с атипичными и осложненными проявлениями // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – №. 4. – С. 67-78.
6. Henneberg M., Holloway-Kew K., Lucas T. Human major infections: Tuberculosis, treponematoses, leprosy—A paleopathological perspective of their evolution // Plos one. – 2021. – Vol. 16. – №. 2. – P. e0243687.
7. Дуйко В.В., Наумов В.З., Сароянц Л.В., Астафурова А.П. Заболеваемость лепрой в прикаспийском регионе //Актуальные вопросы современной медицины. – 2018. – С. 64-66.
8. Sharma R.,Singh P., McCoy R.C., Lenz S. M., Donovan K., Ochoa M.T., Estrada-Garcia I., Silva-Miranda M., Jurado-Santa Cruz F., Balagon M.F., Stryjewska B., Scollard D.M., Pena M.T., Lahiri R., Williams D.L., Truman R. W., Adams L.B. Isolation of Mycobacterium lepromatosis and Development of Molecular Diagnostic Assays to Distinguish Mycobacterium leprae and M. lepromatosis //Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71. – №. 8. – P. e262-e269.
9. Sotiriou M.C., Stryjewska B.M., Hill C. Case report: two cases of leprosy in siblings caused by Mycobacterium lepromatosis and review of the literature //The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2016. – Vol. 95. – № 3. – P. 522- 527.
10. Singh P., Benjak A., Schuenemann V.J., Herbig A., Avanzi C., Busso P., Nieselt K., Krause J., Vera-Cabrera L., Cole S.T. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of Mycobacterium lepromatosis //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112. – №. 14. – P. 4459-4464.
11. Образцова О. А. Молекулярно-биологические методы исследования в лабораторной диагностике лепры: эпидемиологический анализ, генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – Т. 6. – С. 34-40.
12. Kaur G., Kaur J. Multifaceted role of lipids in Mycobacterium leprae //Future microbiology. – 2017. – Vol. 12. – №. 4. – P. 315-335.
13. Чеботарев В.В., Одинец А.В., Асхаков М.С., Бронникова Е.В. Тропические болезни в практике дерматовенеролога. – 2016.
14. Ploemacher T.,  Faber W.R., Menke H., Rutten V., Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review // PLoS neglected tropical diseases. – 2020. – Vol. 14. – №. 4. – P. e0008276
15. Белопасов В. В. Лепра. Хронические нейроинфекции. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, [BelopasovV.V.Lepra. Khronicheskiye neyroinfektsii. 2-еizd. M.: GEOTAR-Media, 2017. C. 392–415(in Russian).
16. Семенова В.Г., Макарова Л.Л., Карамова А.Э. Узловатая эритема как лепрозная реакция //Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – №. 3. – С. 68-74.
17. Bhat R.M., Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology // Interdisciplinary perspectives on infectious diseases. – 2012. – Vol. 2012.
18. Scollard D. M., Truman R. W., Ebenezer G. J. Mechanisms of nerve injury in leprosy //Clinics in dermatology. – 2015. – Vol. 33. – №. 1. – P. 46-54.
19. Исмурзаева Н.С. Анализ новых случаев лепры в Астраханской области // Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2019». – Т. – 2. – С. 397.
20. Walker E. L. Some new aspects of the etiology and endemiology of leprosy //Journal of Preventive Medicine. – 1929. – Vol. 3. – №. 3. – P. 167-195.
21. Mira M. T., Francio, A. S., Sindeaux, R. H. M., Ramos, G. B., Sotomaior, V. S., Medeiros Fava, V. Aspectosgenéticos da suscetibilidade do hospedeiro à hanseníase [revisão] // Salud (i) ciencia (Impresa). – 2011. – P. 138-141.
22. Lastória J. C., Abreu M. A. M. M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects-part 1 //Anais brasileiros de dermatologia. – 2014. – Vol. 89. – P. 205-218.
23. Pedley J. C. The presence of M. leprae in human milk // Lepr Rev. – 1967. – Vol. 38. – №. 4. – P. 239-242.
24. Huang C. L. The transmission of leprosy in man // International journal of leprosy and other mycobacterial diseases: official organ of the International Leprosy Association. – 1980. – Vol. 48. – №. 3. – P. 309-318.
25. Колесников Ф.Н. Лепра: из тени на свет. Очерк о загадочной болезни //Universum: медицина и фармакология. – 2018. – №. 1 (46).
26. Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Лепра: современные представления о путях передачи // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – №. 4. – С. 123 -130.
27. Geater J. G. The fly as potential vector in the transmission of leprosy // Lepr Rev. – 1975. – Vol. 46. – №. 4. – P. 279-286.
28. Meredith A.,  [Pozo](https://www.proquest.com/indexinglinkhandler/sng/au/Pozo%2C%2BJorge%2BDel/%24N;jsessionid=B464210427EAE29917F9D20B30B47FE6.i-003380ec1728a621c) J.D.,  [Smith](https://www.proquest.com/indexinglinkhandler/sng/au/Smith%2C%2BSionagh/%24N;jsessionid=B464210427EAE29917F9D20B30B47FE6.i-003380ec1728a621c) S., Milne E., Stevenson K. Leprosy in red squirrels in Scotland //The Veterinary Record. – 2014. – Vol. 175. – №. 11. – P. 285.
29. Schilling A.K., [Anouk van Hooij](https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-019-1287-1#auth-Anouk-Hooij), [Corstjens](https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-019-1287-1#auth-Paul-Corstjens) P., [Lurz](https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-019-1287-1#auth-Peter_W__W_-Lurz), P. W. W., [DelPozo](https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-019-1287-1#auth-Jorge-DelPozo) J. [Stevenson](https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-019-1287-1#auth-Karen-Stevenson) K., [Meredith](https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-019-1287-1#auth-Anna-Meredith) A.,Geluk A. Detection of humoral immunity to mycobacteria causing leprosy in Eurasian red squirrels (Sciurus vulgaris) using a quantitative rapid test //European Journal of Wildlife Research. – 2019. – Vol. 65. – №. 3. – P. 1-5.
30. Kirchheimer W.F. The role of arthropods in the transmission of leprosy. - Int. J. Lepr. 1976. - № 44 (1-2). - Р. 104- 107.
31. Tió-Coma M., [Wijnands](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Thomas-Wijnands) W., [Pierneef](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Louise-Pierneef), L., [Schilling](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Anna_Katarina-Schilling), A. K., [Alam](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Korshed-Alam) K., [Chandra](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Johan_Chandra-Roy) J., [Faber](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-William_R_-Faber) W. R., [Menke](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Henk-Menke) H., [Pieters](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Toine-Pieters) T., [Stevenson](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Karen-Stevenson) K., [Richardus](https://www.nature.com/articles/s41598-019-39746-6#auth-Jan_Hendrik-Richardus) J. K., Geluk A. Detection of Mycobacterium leprae DNA in soil: multiple needles in the haystack //Scientific reports. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-7.
32. Mohanty P.S., [Naaz](https://go.gale.com/ps/advancedSearch.do?method=doSearch&searchType=AdvancedSearchForm&userGroupName=anon%7E70c26ade&inputFieldNames%5b0%5d=AU&prodId=AONE&inputFieldValues%5b0%5d=%22Farah+Naaz%22) F., [Katara](https://go.gale.com/ps/advancedSearch.do?method=doSearch&searchType=AdvancedSearchForm&userGroupName=anon%7E70c26ade&inputFieldNames%5b0%5d=AU&prodId=AONE&inputFieldValues%5b0%5d=%22Dheeraj+Katara%22) D., [Misba](https://go.gale.com/ps/advancedSearch.do?method=doSearch&searchType=AdvancedSearchForm&userGroupName=anon%7E70c26ade&inputFieldNames%5b0%5d=AU&prodId=AONE&inputFieldValues%5b0%5d=%22Lama+Misba%22) L., [Kumar](https://go.gale.com/ps/advancedSearch.do?method=doSearch&searchType=AdvancedSearchForm&userGroupName=anon%7E70c26ade&inputFieldNames%5b0%5d=AU&prodId=AONE&inputFieldValues%5b0%5d=%22Dilip+Kumar%22) D., [Dwivedi](https://go.gale.com/ps/advancedSearch.do?method=doSearch&searchType=AdvancedSearchForm&userGroupName=anon%7E70c26ade&inputFieldNames%5b0%5d=AU&prodId=AONE&inputFieldValues%5b0%5d=%22Deepak+Dwivedi%22) D., Viability of Mycobacterium leprae in the environment and its role in leprosy dissemination //Indian journal of dermatology, venereology and leprology. – 2016. – Vol. 82. – №. 1. – P. 23-27.
33. World Health Organization: Weekly epidemiological record, 30 AUGUST 2019, 94th YEAR: Nos.35/36,2019,94,389-412 [Электронный ресурс].Режим доступа: http://www.who.int/wer (дата обращения: 20.09.21).
34. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. – ISBN: 978-92-9022-6383/ – World Health Organization. – 2018. – 87 p.
35. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. Кожные и венерические болезни. – ГЭОТАР-Медиа, 2012.
36. Ramos J. M., Romero D., Belinchón I. Epidemiology of leprosy in Spain: the role of the international migration //PLoS neglected tropical diseases. – 2016. – Vol. 10. – №. 3. – P. e0004321.
37. Aftab H., Nielsen S. D., Bygbjerg I. C. Leprosy in Denmark 1980–2010: a review of 15 cases //BMC research notes. – 2016. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-9.
38. Massone C., Brunasso A.M.G., Noto S., [Campbell](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Campbell%2C+TM) T.M., [Clapasson](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Clapasson%2C+A) A., [Nunzi](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Nunzi%2C+E) E. Imported leprosy in Italy // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2012. – Vol. 26. – №. 8. – P. 999-1006.
39. Лепра. Доклад ВОЗ 22 янв. 2010 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_files/EB126/B126\_41-ru.pdf (дата обращения: 29.03.21).
40. Ridley D.S., Jopling W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system // Int. J. Lepr. – 1966. – Vol.34. – P. 255-273.
41. Chaitanya V. S., Cuello L., Das M., Sudharsan A., Ganesan P., Kanmani K., Lakshmi R., Ebenezer M.. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy // International journal of mycobacteriology. – 2017. – Vol. 6. – №. 1.
42. ВОЗ. Руководство по диагностике, лечению и профилактике лепры. – Женева: ВОЗ, 2018. – 106 с.
43. World Health Organization Leprosy elimination [cited Apr 2021]; Available from:http: //www.who.int/lep/epidemiology/en/.
44. World Health Organization et al. Лепра: Ведение больных с лепрозными реакциями и профилактика инвалидности. Техническое руководство. – 2020.
45. Адаскевич В.П., Козин В.Н. Кожные и венерические болезни. – М., 2006. – 659с.
46. Белопасов В. В., Андросюк Ю. Г., Дячина М. Н. Лепрозные невропатии //Журнал неврологии и психиатрии им. CC Корсакова. – 2004. – Т. 104. – №. 11. – С. 19-24.
47. Андросюк Ю.Г., Дячина М.Н., Белопасов В.В., Корнеева М.А. Клинико-диагностическая оценка лепрозных невропатий в стадии обострения // Нейроиммунология. – 2004. –№ 2 – С. 6-7.
48. Семенова В. Г., Макарова Л. Л., Карамова А. Э. Узловатая эритема как лепрозная реакция //Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – №. 3. – С. 68-74.
49. Upputuri B. et al. Thalidomide in the treatment of erythema nodosumleprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India // PLoS neglected tropical diseases. – 2020. – Vol. 14. – №. 10. – P. e0008678.
50. Talhari C., Talhari S., Penna G. O. Clinical aspects of leprosy //Clinics in dermatology. – 2015. – Vol. 33. – №. 1. – P. 26-37.
51. Lastória J. C., Abreu M. A. M. M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects-part 1 //Anais brasileiros de dermatologia. – 2014. – Vol. 89. – P. 205-218.
52. Лезвинская Е.М., Романенко Г.Ф., Казанцева И.А., Макарова Л.Л., Томаева С.К. Случай пограничного типа лепры // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №. 2. – С. 20-22.
53. Янчевская Е. Ю., Дуйко В. В., Меснянкина О. А. Классификация лепры: исторические аспекты, современный подход //Лечебное дело. – 2020. – №. 1. – 6 – 11.
54. Янчевская Е.Ю., Ковтунова В.А., Думченко Е.В., Дуйко В.В. Погранично-лепроматозная лепра с первичной клинической //Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2020. – Т. 96. – №. 5. – С. 53-58.
55. Торсуев Н. А. Распознавание и дифференциальная диагностика лепры. – Медицина, 1971.
56. Торсуев Н. А. К вопросу о лечении лепры //Вестник венерологии и дерматологии. -1955, с 35. – 1955. – Т. 37.
57. Silva IM, Oliveira CA, Guedes WR, Oliveira BB, Oliveira DA, GuedesFilho G. Agranulocytosis induced by multidrug therapy in leprosy treatment: a case report //Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 13. – №. 2. – P. 158-160.
58. Guragain S., Upadhayay N., Bhattarai B. M. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsone multidrug therapy: a retrospective study //Clinical pharmacology: advances and applications. – 2017. – Vol. 9. – P. 73- 78.
59. Deps P.D., Nasser S., Guerra P., Simon M., Birshner R. de C, Rodrigues L.C. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study //Leprosy review. – 2007. – Vol. 78. – №. 3. – P. 216-222.
60. Satarasinghe R.L., Jayawardana M.A., De Silva G.V., Murugathas S., Riyaaz A.A., Wickrmasingha U.D., Wijesinghe R. Total agranulocytosis caused by dapsone therapy for tuberculoid leprosy-An unappreciated serious side effect of anti-leprosy treatment with clinical implications //Drug metabolism and drug interactions. – 2009. – Vol. 24. – №. 2-4. – P. 325-330.
61. Логинов В. К., Вишневецкий Ф. Е. Сочетанное поражение печени и почек у больных лепрроматозной лепрой //Актуальные вопросы лепрологии. – 1984. – С. 98-101.
62. Frey H. M., Gershon A. A., Borkowsky W., Bullock W. E. Annals of internal medicine. – 1981. – Vol. 94. – №. 6. – P. 777-779.
63. Pandey B., Shrestha K., Lewis J., Hawksworth R. A., Walker S. L. Mortality due to dapsone hypersensitivity syndrome complicating multi-drug therapy for leprosy in Nepal // Tropical doctor. – 2007. – Vol. 37. – №. 3. – P. 162-163.
64. Логинов В. К. Лепрозное поражение печени: дис. – М.: автореф. дис. д-ра мед. наук, 1969.
65. Penna G.O., Pontes M.A., Cruz R., Gonçalves H. de S., Penna M.L., Bührer-Sékula S. A clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil: rationale and design // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2012. – Vol. 107. – P. 22-27.
66. Weiand D., Thoulass J., Smith W. C. S. Assessing and improving adherence with multidrug therapy //Leprosy Review. – 2012. – Vol. 83. – №. 3. – P. 282-291.
67. Silva E.A., Iyer A., Ura S., Lauris J.R., Naafs B., Das P.K., Vilani-Moreno Utility of measuring serum levels of anti‐PGL‐I antibody, neopterin and C‐reactive protein in monitoring leprosy patients during multi‐drug treatment and reactions //Tropical Medicine & International Health. – 2007. – Vol. 12. – №. 12. – P. 1450-1458.
68. Weiand D., Smith W. C., Muzaffarullah S. Qualitative assessment of medication adherence at an urban leprosy outpatient clinic in Hyderabad, India //Leprosy review. – 2011. – Vol. 82. – №. 1. – P. 70 - 73.
69. Bishop P. J., Neumann G. The history of the Ziehl-Neelsen stain //Tubercle. – 1970. – Vol. 51. – №. 2. – P. 196-206.
70. Методы клинических лабораторных исследований под ред. проф. В.С. Камышникова – 6 изд. перераб. – М. МЕДиресс-информ, 2013 – С.149.
71. Burdash N.M., West M.E., Bannister E.R., Dyar C., Duncan R.C. Evaluation of a dual-staining method for acid-fast bacilli //Journal of clinical microbiology. – 1975. – Vol. 2. – №. 2. – P. 149-150.
72. World Health Organization et al. Laboratory techniques for leprosy //Laboratory techniques for leprosy. – World Health Organization, 1987.
73. Hagemann P. K. H. Fluoreszenzfärbung von tuberkelbakterien mit auramin //Munich Med Wschr. – 1938. – Vol. 85. – P. 1066-1068.
74. Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P., Krahenbuhl J.L., Truman R.W., Williams D.L. The continuing challenges of leprosy //Clinical microbiology reviews. – 2006. – Vol. 19. – №. 2. – P. 338-381.
75. Сароянц Л. В., Арнаудова К. Ш., Дуйко В. В. Идентификация микобактерий, выделенных из содержимого трофических язв больных лепрой //Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – №. 5. – С. 28-31.
76. Цветкова Г. М., Мордовцев В. Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи //М.: Медицина. – 1986. – С.109-114.
77. Reja A.H.H., Biswas N., Biswas S., Dasgupta S., Chowdhury I.H., Banerjee S. Fite-Faraco staining in combination with multiplex polymerase chain reaction: A new approach to leprosy diagnosis //Indian journal of dermatology, venereology and leprology. – 2013. – Vol. 79. – №. 5. – P. 693.
78. Nayak S. V., Shivarudrappa A. S., Mukkamil A. S. Role of fluorescent microscopy in detecting Mycobacterium leprae in tissue sections //Annals of diagnostic pathology. – 2003. – Vol. 7. – №. 2. – P. 78-81.
79. D S AAdiga, S B Hippargi, Rao G., Saha D., Ramling Yelikar B., and Mahesh Karigoudar. Evaluation of fluorescent staining for diagnosis of leprosy and its impact on grading of the disease: Comparison with conventional staining //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2016. – Vol. 10. – №. 10. – P. EC23.
80. Job C.K., Jayakumar J., Williams D.L., Gillis T. P. Role of polymerase chain reaction in the diagnosis of early leprosy //International journal of leprosy and other mycobacterial diseases. – 1997. – Vol. 65. – P. 461-464
81. Torres P., Camarena J.J., Gomez J.R., Nogueira J.M., Gimeno V., Navarro J.C., Olmos A. Comparison of PCR-mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of Mycobacterium leprae in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts //Leprosy review. – 2003. – Vol. 74. – №. 1. – P. 18-30.
82. Jardim M.R, Antunes S.L., Santos A.R., [Osvaldo J. M. Nascimento](https://www.infona.pl/contributor/3%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Jose Augusto C. Nery](https://www.infona.pl/contributor/4%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Anna M. Sales](https://www.infona.pl/contributor/5%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Ximena Illarramendi](https://www.infona.pl/contributor/6%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Ndia Duppre](https://www.infona.pl/contributor/7%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Leila Chimelli](https://www.infona.pl/contributor/8%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Elizabeth P. Sampaio](https://www.infona.pl/contributor/9%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications), [Dr. Euzenir P. N. Sarno](https://www.infona.pl/contributor/10%40bwmeta1.element.springer-80bd70e0-e1fd-397d-ad77-37a7f4f9fbf4/tab/publications)Criteria for diagnosis of pure neural leprosy //Journal of neurology. – 2003. – Vol. 250. – №. 7. – P. 806-809.
83. Bezerra Da Cunha F.M., Werneck M.C., Scola R.H., Werneck L.C. Pure neural leprosy: diagnostic value of the polymerase chain reaction //Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. – 2006. – Vol. 33. – №. 3. – P. 409-414.
84. Bakker M.I., Hatta M., Kwenang A., Van Mosseveld P., Faber W.R., Klatser P.R., Oskam L. Risk factors for developing leprosy-a population-based cohort study in Indonesia //Leprosy review. – 2006. – Vol. 77. – №. 1. – P. 48-61.
85. Reis E.M., Araujo S., Lobato J., Neves A.F., Mycobacterium leprae DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset //Clinical microbiology and infection. – 2014. – Vol. 20. – №. 5. – P. 447-452.
86. Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Абрамов Д.Д, Трофимов Д.Ю. Разработка лабораторной диагностики лепры с помощью полимеразной цепной реакции //Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 1.
87. Образцова О.А., Вербенко Д.А., Карамова А.Э., Семёнова В.Г., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Совершенствование ПЦР-диагностики лепры путём амплификации видоспецифичного повторяющегося фрагмента генома Mycobacterium leprae //Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 8. – C. 511-516.
88. Пат. №2 641 060 С1 (RU) «Способ идентификации ДНК микобактерий лепры с помощью полимеразной цепной реакции» / Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш.// Бюл. Изобретения. – 15.01.2018. № 2.
89. Патент на изобретение № 2688156 «Способ оценки эффективности лечения лепры с помощью полимеразной цепной реакции» от 20.05.2019 Бюл. №14.
90. Martinez A.N., Ribeiro-Alves M., Sarno E.N., Moraes M.O. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens //PLoS neglected tropical diseases. – 2011. – Vol. 5. – №. 10. – P. e1354.
91. Truman R.W., Andrews P.K., Robbins N.Y., Adams L.B., Krahenbuhl J.L., Gillis T.P. Enumeration of Mycobacterium leprae using real-time PCR //PLoS neglected tropical diseases. – 2008. – Vol. 2. – №. 11. – P. e328.
92. Spencer J.S., Kim H.J., Wheat W.H., Chatterjee D.  Balagon, M.V.; Cellona, R.V.; Tan, E.V.; Gelber, R.; Saunderson, P.; Duthie, M.S.; Reece, S.T.; Burman, W.; Belknap, R.; Mac Kenzie, W.R.; [Geluk, A.](https://www.narcis.nl/person/RecordID/PRS1240826/Language/en); Oskam, L.; Dockrell, H.M.; Brennan, P.J., Analysis of antibody responses to Mycobacterium leprae phenolic glycolipid I, lipoarabinomannan, and recombinant proteins to define disease subtype-specific antigenic profiles in leprosy //Clinical and Vaccine Immunology. – 2011. – Vol. 18. – №. 2. – P. 260-267.
93. Oskam L., Slim E., Bührer-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview //Leprosy review. – 2003. – Vol. 74. – №. 3. – P. 196-205.
94. А.Г.Королёва-Ушакова, E.В. Баранова, С.Г. Игнатов, П.В. Соловьёв, С.Ф. Бикетов, П.И. Абронина, Н.Н. Кондаков, Т.М. Мельникова, Л.О. Кононов, Л.В. Сароянц, В.З. Наумов, В.В. Дуйко. Перспектива применения синтетических микобактериальных антигенов в серологических тестах для диагностики лепры //Инфекционные болезни. – 2020. – Vol. 18. – №. 4. – P. 164-168.
95. [N. N. Kondakov](https://www.infona.pl/contributor/0%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [T. M. Mel´nikova](https://www.infona.pl/contributor/1%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [T. V. Chekryzhova](https://www.infona.pl/contributor/2%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [M. V. Mel´nikova](https://www.infona.pl/contributor/3%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [A. I. Zinin](https://www.infona.pl/contributor/4%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [V. I. Torgov](https://www.infona.pl/contributor/5%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [A. O. Chizhov](https://www.infona.pl/contributor/6%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications), [L. O. Kononov](https://www.infona.pl/contributor/7%40bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11172-015-0991-6/tab/publications). Synthesis of a disaccharide of phenolic glycolipid from Mycobacterium leprae (PGL-I) and its conjugates with bovine serum albumin //Russian Chemical Bulletin. – 2015. – Т. 64. – №. 5. – С. 1142-1148.
96. Дегтярев О.В., Дячина М.Н., Дуйко В.В., Паршин М.П. Прогностическое значение сероэпидемиологического обследования при лепре //Туберкулез и болезни легких. – 1995. – Т. 2. – С. 35-7.
97. Spencer J. S., Duthie M. S., Geluk A., Balagon M.F., Kim H. J, Wheat W. H., Chatterjee D., Jackson M., Li W., Kurihara J. N., Maghanoy A., Mallari I., Saunderson P., Brennan P. J., Dockrell H. M. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy //Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2012. – Vol. 107. – P. 79-89.
98. Мartins M.V.S.B., da S Guimarães M.M., Spencer J.S. Pathogen-specific epitopes as epidemiological tools for defining the magnitude of Mycobacterium leprae transmission in areas endemic for leprosy //PLoS neglected tropical diseases. – 2012. – Vol. 6. – №. 4. – P. e1616.
99. Prakash K., Sehgal V. N., Aggarwal R. Evaluation of Phenolic Glycolipid‐I (PGL‐I) Antibody as a Multidrug Therapy (MDT) Monitor //The Journal of dermatology. – 1993. – Vol. 20. – №. 1. – P. 16-20.
100. Roche P.W., Britton W.J., Failbus S.S., Neupane K.D., Theuvenet W.J. Serological monitoring of the response to chemotherapy in leprosy patients //International journal of leprosy and other mycobacterial diseases. – 1993. – Vol. 61. – №. 1. – P. 35-43.
101. Cho S.N., Cellona R.V., Fajardo T.T. Jr., Abalos R.M., la Cruz E.C., Walsh G.P., Kim J.D., Brennan P.J. Detection of phenolic glycolipid-I antigen and antibody in sera from new and relapsed lepromatous patients treated with various drug regimens //Int. J. Lepr. – 1991. – Vol. 59. – P. 25-31.
102. Silva R. C., Lyon S., Araos R., Lyon A. C, de Faria Grossi M. A., Lyon S.H., Penido R. A., Bührer-Sékula S., Carlos Maurício de Figueiredo Antunes .The result patterns of ML Flow and ELISA (PGL-I) serologic tests in leprosy-endemic and non-endemic areas //Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2008. – Vol. 41. – P. 19-22.
103. Khadge S., Banu S., Bobosha K., van der Ploeg-van Schip J.J. Isabela M. Goulart, Pratibha Thapa, Chhatra B. Kunwar, Krista E. van Meijgaarden, Susan J.F. van den Eeden, Louis Wilson, Senjuti Kabir, Hymonti Dey, Luiz R. Goulart, Janaina Lobato, Washington Carvalho, Yonas Bekele, Kees L.M.C. Franken, Abraham Aseffa, John S. Spencer Linda Oskam, Tom H.M. Otttenhoff, Deanna A. Hagge and Annemieke Geluk. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in B angladesh, B razil, E thiopia and N epal //BMC infectious diseases. – 2015. – Vol. 15. – №. 1. – P. 1-12.
104. Bazan-Furini R., A.C.F. Motta, J.C.L. Simao, Tarquínio D.C., Marques W., Barbosa M. H. N.,Tiraboschi Foss N. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity //Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2011. – Vol. 106. – №. 5. – P. 536-540.
105. Dessunti E.M., Soubhia Z., Alves E. Leprosy: control of household contacts in the municipality of Londrina-PR for a ten-year period //Revista brasileira de enfermagem. – 2008. – Vol. 61. – №. SPE. – P. 689-693.
106. Buhrer-Sekula S., Smits H.L., Gussenhoven G.C., van L.J., Amador S., Fujiwara T., Klatser P.R., Oskam L. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy //Journal of clinical Microbiology. – 2003. – Vol. 41. – №. 5. – P. 1991-1995.
107. Reece S.T., Ireton G., Mohamath R., Guderian J., Goto W., Gelber R., Groathouse N., Spencer J. Brennan P., Reed S.G. ML0405 and ML2331 are antigens of Mycobacterium leprae with potential for diagnosis of leprosy //Clinical and Vaccine Immunology. – 2006. – Vol. 13. – №. 3. – P. 333-340.
108. Baranova E., Panfertsev E., Solov‘ev P., Kolosova N., Feduykina Y., Saroyants L.V., Naumov V., Kononov L., Melnikova T., Biketov S. Development of LF test based on synthetic antigens for the serodiagnosis of leprae // 18th Int. Leprosy Congress. Hidden challenges: book of abstracts. – Brussels. - 2013. – P.170-170.
109. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР. Медиа, 2018. 688с. ISBN 978-5-9704-4405-4.
110. Jain S., Visser L.H., Yerasu M.R., Raju R, Meena A.K, Lokesh B., Suneetha S.  Use of high-resolution ultrasonography as an additional tool in the diagnosis of primary neuritic leprosy: a case report //Lepr Rev. – 2013. – Vol. 84. – №. 2. – P. 161-165.
111. Rao P. N., Jain S. Newer management options in leprosy //Indian journal of dermatology. – 2013. – Vol. 58. – №. 1. – P. 6-11.
112. DeFaria C. R., Silva I. M. Electromyographic diagnosis of leprosy //Arquivos de neuro-psiquiatria. – 1990. – Vol. 48. – №. 4. – P. 403-413.
113. Prahad P.V.S.*,* Kaviarasan P.K., Kannambal K.*,* Poorana B., Abinaya R. Recent advances in diagnostic techniques and new hope towards leprosy elimination in the post elimination era. – Vol. 4. – №. 1.
114. Frade M.A., Nogueira-Barbosa M.H., Lugao H.B., Furini R.B., Junior W.M., Foss N.T. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy //Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2013. – Vol. 108. – P. 257-262.
115. Nalini A., Singh R.J., Saini J., Prasad C., Mahadevan A. Magnetic resonance neurography identifies involvement of plexuses in leprous neuropathy //Neurology India. – 2015. – Vol. 63. – №. 4. – P. 624.
116. Khadilkar S. V., Patil S. B., Shetty V. P. Neuropathies of leprosy //Journal of the Neurological Sciences. – 2021. – Vol. 420. – P. 117288.
117. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1681н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при лепре, активная стадия».
118. Абдиров Ч.А., Ющенко А.А., Вдовина Н.А. Руководство по борьбе с лепрой Нукус «Каракалпакстан» 1987; 170 c.
119. Кубанов А.А., Шац Е.И., Дуйко. Лепра. Клиническая дерматовенерология том. Под ред. Акад РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова 2009. C. 336-339.
120. WHO Expert Committee on Leprosy seventh report. WHO Technical Report Series, №874, WHO, 1998, Geneva, Switzerland.
121. Кубанов А.А., Карамова А.Е., Воронцова А.А., Калинина Р.А. Фармакотерапия лепры // Вестник дерматологии и венерологии. –2016.–№4.– С. 12-19.
122. Williams DL.,Hagino T., Sharma R.,Scollard D. Primary multidrug-resistant leprosy, United States //Emerging infectious diseases. – 2013. – Vol. 19. – №. 1. – P. 179.
123. Kar H. K., Gupta R. Treatment of leprosy //Clinics in dermatology. – 2015. – Vol. 33. – №. 1. – P. 55-65.
124. Lockwood D. N. J., Cunha M. D. G. Developing new MDT regimens for MB patients; time to test ROM 12 month regimens globally //Leprosy review. – 2012. – Vol. 83. – №. 3. – P. 241-244.
125. Setia MS, Shinde SS, Jerajani HR, Boivin JF. Is there a role for rifampicin, ofloxacin and minocycline (ROM) therapy in the treatment of leprosy? Systematic review and meta‐analysis //Tropical Medicine & International Health. – 2011. – Vol. 16. – №. 12. – P. 1541-1551.
126. Report of Informal Consultation on Treatment of Reactions and Prevention of Disabilites, WHO, Chennai, India, 2018.
127. Faber W. R., Jensema A. J., Goldschmidt W. F. M. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab //New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – №. 7. – P. 739-739.
128. Santos J.R.S., Vendramini D.L., Nery J., Avelleira J.C.R. Etanercept in erythema nodosum leprosum //Anais brasileiros de dermatologia. – 2017. – Vol. 92. – P. 575-577.
129. dBarros B., Lambert S.M., Shah M., Pai V.V., Darlong J., Rozario B.J., Ainda M.D. Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: a double-blind randomised clinical trial //BMJ open. – 2020. – Vol. 10. – №. 11. – P. e037700.
130. Kar B. R., Babu R. Methotrexate in resistant ENL //Int J Lepr Other Mycobact Dis. – 2004. – Vol. 72. – №. 4. – P. 480 - 482.
131. Severe E. N. L., Numerous E. N. L. WHO Guidelines for the management of severe erythema nodosum leprosum (ENL) reactions.
132. Kar H. K., Gupta L. Comparative efficacy of four treatment regimens in Type 2 Leprosy Reactions (Prednisolone alone, Thalidomide alone, Prednisolone plus Thalidomide and Prednisolone plus Clofazimine) //Indian J Lepr. – 2016. – Vol. 88. – №. 1. – P. 29-38.
133. Lockwood D., Bryceson A. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns--reply //Leprosy review. – 2003. – Т. 74. – №. 3. – С. 290-294.
134. Sales A.M., dMatos H.J., Nery J. A. C., Duppre N.C., Sampaio E.P.,Sarno E.N. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy //Brazilian journal of medical and biological research. – 2007. – Vol. 40. – №. 2. – P. 243-248.
135. Moraes M. O., Sarno E.N., Teles R.M., Almeida A.S., Saraiva B.C., Nery J.A., Sampaio E. Anti-inflammatory drugs block cytokine mRNA accumulation in the skin and improve the clinical condition of reactional leprosy patients //Journal of investigative dermatology. – 2000. – Vol. 115. – №. 6. – P. 935-941.
136. Шац Е.И., Наумов В.З. Актуальные вопросы применения физических факторов в реабилитации больных лепрой // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 120-летию Астраханского клинического лепрозория. – Астрахань. - 2016.– С. 58–70.
137. Драбик Р. Реабилитация и профилактика прогрессирующих деформаций при лепре // Практическое руководство для врачей, Москва. – 2005.- 59 с.
138. Fritschi E. P. Surgical reconstruction and rehabilitation in leprosy //TLM New Delhi. – 1984.
139. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy,WHO, 2018
140. Kar H. K., Gupta R. Treatment of leprosy //Clinics in dermatology. – 2015. – Vol. 33. – №. 1. – P. 55-65.
141. Merle C. S. C., Cunha S. S., Rodrigues L. C. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control //Expert review of vaccines. – 2010. – Vol. 9. – №. 2. – P. 209-222.
142. Smith W. C., Sanderson P. Leprosy. BMJ ClinEvid. 2010: 2010. pii: 0915.
143. Cunha S.S., Alexander N., Barreto M.L., Pereira E., Dourado I., Maroja M., Ichihara Y., Brito S., Pereira S., Rodrigues L. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: a cluster-randomised trial //PLoS neglected tropical diseases. – 2008. – Vol. 2. – №. 2. – P. e167.
144. Sharma P., Mukherjee R., Talwar G. P., Sarathchandra K.G., Walia R., Parida S. K., Pandey R. M., Rani R., Kar H., Mukherjee A., Katoch K., Benara S.K., Tuls & Padam Singh . Immunoprophylactic effects of the anti-leprosy Mw vaccine in household contacts of leprosy patients: clinical field trials with a follow up of 8–10 years //Leprosy review. – 2005. – Т. 76. – №. 2. – С. 127-143.
145. World Health Organization, Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. WklyEpidemiol Rec. 2016; 91(35): 405-420.
146. Bishop P. J., Neumann G. The history of the Ziehl-Neelsen stain //Tubercle. – 1970. – Vol. 51. – №. 2. – P. 196-206.
147. Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Абрамов Д.Д, Трофимов Д.Ю. Разработка лабораторной диагностики лепры с помощью полимеразной цепной реакции //Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 1.
148. Образцова О.А., Вербенко Д.А., Карамова А.Э., Семёнова В.Г., Кубанов А.А., Совершенствование ПЦР-диагностики лепры путём амплификации видоспецифичного повторяющегося фрагмента генома Mycobacterium leprae //Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 8.
149. Bazan-Furini R., A.C.F. Motta, J.C.L. Simao Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity //Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2011. – Т. 106. – №. 5. – С. 536-540.
150. Сароянц Л.В., Болдырева М.Н., Гуськова И.А., Ющенко А.А., Алексеев Л.П. Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре у русских жителей Астраханского региона //Иммунология. – 2005. – Т. 26. – №. 5. – С. 263-267.
151. Сароянц Л.В. Иммуногенетические аспекты семейной лепры // Астрах. мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 27-29.
152. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа человека и его роль в противоинфекционной защите // Иммунология- 2013- №3- С. 132-144.
153. Zhang X., Cheng Y., Zhang Q., [Xiaomeng W](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang+X&cauthor_id=30389493)., [Yan L](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin+Y&cauthor_id=30389493)., [Chao Y](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yang+C&cauthor_id=30389493)., [Jingying S.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sun+J&cauthor_id=30389493), [He H.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Huang+H&cauthor_id=30389493), [Yang L.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+Y&cauthor_id=30389493), Yujun S., Xing F., Yonghu S., Xuejun Z., Xiaodong Z., [Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+B&cauthor_id=30389493) B., [Yang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yang+S&cauthor_id=30389493) S. Meta-analysis identifies major histocompatiblity complex loci in or near HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-C as associated with leprosy in Chinese Han population. – 2019.
154. Escamilla-Tilch M., Torres-Carrillo N.M., Payan R.R., Association of genetic polymorphism of HLA DRB1 antigens with the susceptibility to lepromatous leprosy //Biomedical Reports. – 2013. – Vol. 1. – №. 6. – P. 945-949.
155. Hsieh N.K., Chu C.C., Lee N.S., Lee H.L., Lin M. Association of HLA-DRB1\* 0405 with resistance to multibacillary leprosy in Taiwanese //Human immunology. – 2010. – Vol. 71. – №. 7. – P. 712-716.
156. Zhang F, Liu H, Chen S., Wang C., Zhu C., Zhang L., Chu T., Liu D., Yan X., Liu J. Evidence for an association of HLA-DRB1\* 15 and DRB1\* 09 with leprosy and the impact of DRB1\* 09 on disease onset in a Chinese Han population //BMC Medical Genetics. – 2009. – Vol. 10. – №. 1. – P. 1-6.
157. da Silva S.A., Mazini P.S., Reis P.G., Sell A.M., Tsuneto L.T., Peixoto P.R., Visentainer JE. HLA-DR and HLA-DQ alleles in patients from the south of Brazil: markers for leprosy susceptibility and resistance //BMC infectious diseases. – 2009. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-7.
158. Vanderborght P. R., Pacheco A. G., Moraes M. E., G. Antoni, M. Romero, A. Verville, V. H. Thai, N. T. Huong, N. N. Ba, E. Schurr, E. N. Sarno, M. O. Morae.**s**HLA-DRB1\* 04 and DRB1\* 10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients //Genes & Immunity. – 2007. – Vol. 8. – №. 4. – P. 320-324.
159. Manczinger M., Boross G., Kemeny L., Muller V., Lenz T. L., Papp B., Pal C. Pathogen diversity drives the evolution of generalist MHC-II alleles in human populations //PLoS biology. – 2019. – Vol. 17. – №. 1. – P. e3000131.
160. M Dallmann-Sauer, VM. Fava, C. Gzara, Orlova M., Van Thuc N., Vu Hong Thai, Alcais A., Abel L., Cobat A., Schurr E. The complex pattern of genetic associations of leprosy with HLA class I and class II alleles can be reduced to four amino acid positions //PLoS Pathogens. – 2020. – Vol. 16. – №. 8. – P. e1008818.
161. World Health Organization .Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. 2018, p.87.
162. Barth-Jaeggi T., Steinmann P., Mieras L. Wim van Brakel,3 Jan Hendrik Richardus,4 Anuj Tiwari,4 Martin Bratschi,1,2 Arielle Cavaliero,5 Bart Vander Plaetse,5 Fareed Mirza,5 Ann Aerts,5 LPEP study group. Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) programme: study protocol for evaluating the feasibility and impact on case detection rates of contact tracing and single dose rifampicin //BMJ open. – 2016. – Т. 6. – №. 11. – С. e013633.
163. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Семенова В.Г., Смольянникова В.А., Нефедова М.А. Рецидив лепры, развившийся после прекращения противолепрозной терапии //Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №. 6. – С. 66-72.
164. Prabu R., Manickam P, Mahalingam VN, et al. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study //Lepr Rev. – 2015. – Vol. 86. – №. 4. – P. 345-55.
165. Prabu R., Manickam P., Mahalingam V.N., Jayasree P., Selvaraj V., Mehendale S. M. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study //Lepr Rev. – 2015. – Vol. 86. – №. 4. – P. 345-55.
166. Wu Q., Yin Y., Zhang L., Chen X., Yu Y., Li Z., Yu H., Lu C., Feng S., Li X. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA //International journal of leprosy and other mycobacterial diseases. – 2002. – Vol. 70. – №. 1. – P. 1.
167. Дегтярев О.В., Дуйко В.В., Дячина М.Н., Ибадулаев З.Я. Серологический мониторинг больных лепрой как критерий излеченности и контроля за эпидемиологической ситуацией //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – №. 4.
168. Sengupta U. Immunological aspects of relapse in leprosy //Indian journal of leprosy. – 1995. – Vol. 67. – №. 1. – P. 81-83.
169. Buhrer-Sιkula S, Cunha MG, Foss NT, Oskam L, Faber WR, Klatser PR. Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse //Tropical Medicine & International Health. – 2001. – Vol. 6. – №. 4. – P. 317-323.
170. Сароянц Л. В., Наумов В. З. Способ прогнозирования риска возникновения рецидивов у больных лепрой. – 2009.
171. Stefani MMA, Avanzi C., Buhrer-Sekula S., Benjak А., Loiseau С., Singh P., Pontes M. A. A., Gonc H. S., Hungria E. M., Busso P., Je´re´mie Piton, Silveira M. I. S., Cruz R., Schetinni A., Costa M. B., Virmond M. C. L., Diorio S. M., Dias-Baptista I. M.F., Rosa P. S., Matsuoka M., Penna M. L. F., Cole S. T., Penna G. O.Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases //PLoS neglected tropical diseases. – 2017. – Vol. 11. – №. 6. – P. e0005598.
172. Анохина В.В., Умнова З.Г. Рецидивы у больных лепрой // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной лепрологии. – 20110. – С. 118 - 124.
173. Дегтярев О.В., Иншина Е.А., Метревели Г.В., Янчевская Е.Ю. Рецидивы лепры //Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10. – №. 3. – С. 6 - 14.
174. Beltran-Alzate C., Lopez D.F., and Romero-Montoya M., Sakamuri R., Li W., Kimura M., Brennan P., Cardona-Castro N. Leprosy drug resistance surveillance in Colombia: the experience of a sentinel country //PLoS neglected tropical diseases. – 2016. – Vol. 10. – №. 10. – P. e0005041.
175. You E. Y, Kang T. J., Kim S.K., Li S. B., Chae G.T. Mutations in genes related to drug resistance in Mycobacterium leprae isolates from leprosy patients in Korea //Journal of Infection. – 2005. – Vol. 50. – №. 1. – P. 6-11.
176. de Paula H.L., De Souza C. D. F., Silva S.R.  [Martins-Filho](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martins-Filho%20PR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31389998) P. R. S.,  [Barreto](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barreto%20JG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31389998) J. G., [Gurgel](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gurgel%20RQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31389998) R. Q.,  [Cuevas](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cuevas%20LE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31389998) L. E., [Santos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Santos%20VS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31389998) V. S. Risk factors for physical disability in patients with leprosy: a systematic review and meta-analysis //JAMA dermatology. – 2019. – Vol. 155. – №. 10. – P. 1120-1128.
177. Scollard D. M., Adams L.B., Gillis T.P., [Krahenbuhl](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krahenbuhl%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16614253) J. L., [Truman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Truman%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16614253) R. W., [Williams](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Williams%20DL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16614253) D. L. The continuing challenges of leprosy //Clinical microbiology reviews. – 2006. – Vol. 19. – №. 2. – P. 338-381.
178. Сароянц Л.В., Наумов В.З., Иммуногенетические критерии прогнозирования осложнений лепрозного процесса // Росcийский аллергологический журнал.– 2010.–№1 (1).– С.159-160.
179. Сароянц Л. В., Наумов В. З. Способ прогнозирования тяжелого течения лепрозных полиневритов. – 2009.
180. Watson J. M. Preventing disability in leprosy patients. - Brentford. - 1988.
181. Дуйко В.В., Гридасов М.И. Диспансеризация больных лепрой в современных условиях // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2010. – С.103.
182. Приказ Минздрава СССР от 14.12.1990 N 483"Об утверждении инструкций по борьбе с лепрой" (вместе с «Инструкцией по борьбе с лепрой»).
183. Абдиров Ч.А., Ющенко А.А., Вдовина И.А. Руководство по борьбе с лепрой. – Нукус. – 1987. – 170 с.
184. Scollard D. M. Leprosy treatment: Can we replace opinions with research? //PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2020. – Vol. 14. – №. 10. – P. e0008636.
185. Дегтярев О.В., Ибадулаев З.Я. Бактериальная персистенция при лепре // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной лепрологии. – Астрахань. – 2011.
186. Kaimal S., Thappa D. M. Relapse in leprosy //Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology. – 2009. – Vol. 75. – №. 2. – P. 126-135.
187. Сароянц Л. В. Иммуногенетика лепры (межпопуляционный аспект): дис. – Ин-т иммунологии, 2011.
188. Шац Е.И., Наумов В.З. Актуальные вопросы применения физических факторов в реабилитации больных лепрой // Материалы международной научно–практической конференции, посвященной 120-летию Астраханского клинического лепрозория 6-7 октября 2016 г. – Астрахань,2016 – С.58-69.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендации**

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РАМНПО» Минздрава России, президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
2. Семёнова Виктория Геннадьевна – директор Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
3. Шелепова Татьяна Николаевна–кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России.
4. Сароянц Людмила Валентиновна - доктор медицинских наук, заведующий отделом лабораторной диагностики ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России.
5. Левичева Юлия Юрьевна – заведующий клиникой ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
6. Набиева Антонина Рамазановна - кандидат медицинских наук, врач дерматовенеролог клинического отделения ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
7. Шац Евгений Ильич - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
8. Юшин Михаил Юрьевич - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
9. Наумов Валентин Захарович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России.
10. Луценко Анна Викторовна - кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России.
11. Плахова Ксения Ильинична – доктор медицинских наук, ученый секретарь, и.о. заведующего отделом ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
12. Карамова Арфеня Эдуардовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
13. Дерябин Дмитрий Геннадьевич–доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

.**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи, врачи общей практики, невропатологи.

2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка**  |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже, чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение A3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

**Дифференциальная диагностика лепры**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Клинические проявления** | **Клинико-лабораторная диагностика** | **Диагностические пробы** |
| Рожистое воспаление | Начало острое, бурное, выраженные проявления интоксикационного синдрома, регионарные лимфоузлы сильно болезненны, границы поражения более резкие, яркие, болезненные. Локализация самая разнообразная. Поражения периферической нервной системы нет  | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются. Микробиологический анализ идентифицирует стрептококка  | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Кольцевидная эритема Дарье | Острое начало и длительное течение, вследствие появления новых высыпаний в виде колец, дающих ощущение заложенного в коже «шнурочка», быстрый эксцентричный рост и разрыв колец, образующий дуги, фестоны. Поражения периферической нервной системы нет | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Сифилис | Сифилитическая розеола розовато-красного цвета, границы нечеткие, шелушение отсутствует. Сифилитическая лейкодерма развивается быстро, локализация – задняя поверхность шеи, верхняя часть туловища. Сопутствующие явления сифилиса (первичная сифилома, папулы). Поражения периферической нервной системы нет | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются. Серодиагностика сифилиса (положительный результат)  | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Псориаз | Типичная локализация (локти, колени, волосистая часть головы, область крестца), выраженные инфильтрат отсутствуют феномен стеаринового пятна, пленки, точечного кровотечения, обильное количество серебристо-белых чешуек. Поражения периферической нервной системы нет  | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются  | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Системная красная волчанка  | Типичная локализация на лице в виде «бабочки», края поражения более четкие, инфильтрат слабый, обычно только по краям, цвет ярко-красный, типичные чешуйки с шипами и исход в атрофию. Поражения периферической нервной системы нет | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются.Исследование антинуклеарных антител – позитивные титры у большинства больных, но позитивность может быть связана и с другими причинамиИсследование других аутоантител (антител к двуспиральной ДНК, к рибунуклеопротеиду (РНП), анти – Ro, анти- La) – один или более из этих тестов позитивны при СКВ | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Розовый лишай Жибера | «Медальоны» розового цвета с желтоватым центром, покрытые эпидермисов в виде скомканной папиросной бумаги, сопровождаемые зудом. Лицо, кисти и стопы, как правило, не поражаются, наличие материнской бляшки и циклическое течение (около 6 недель). Наиболее обильна сыпь на боковых поверхностях туловища, спине, плечах. Для высыпаний характерно шелушение в центре пятен, а по периферии — свободная от чешуек красная кайма, отчего пятна приобретают сходство с медальонами. Отдельные пятна не сливаются между собой. Поражения периферической нервной системы нет | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются  | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Витилиго | Обычная локализация – руки, тыл кистей, область половых органов, полная депигментация, медленно прогрессирующе течение. На пораженных участках кожи волосы седеют  | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются  | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Красный плоский лишай | Полигональные папулы, восковидно-блестящие, часто с центральным вдавлением, при смазывании маслом или водой появляется сероватая сетка. Поражения периферической нервной системы нет | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Актиномикоз  | Начинается с образования узла, затем формируется сливное опухолевидное образование деревянистой плотности, спаянное с окружающими тканями, с кожей фиолетового цвета, крошковидным гноем. Наклонность поражать все ткани, мышцы и кости. Поражения периферической нервной системы нет | Бактериоскопически кислотоустойчивые микобактерии не определяются | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |
| Лейшманиоз | Поздно изъязвляющийся (антропонозный, городской) с инкубацией до 3-6 мес. и больше. Появляется в виде плотного безболезненного бугорка, на котором через 2-3 месяца появляется шелушение, а через 4-6 мес. – язва, покрытая плотной корочкой. К концу года развиваются плотные инфильтраты, и происходит самоизлечение.Остронекротизирующийся (зоонозный, сельский) с инкубацией не более 2-3 недель. Начало острое, высыпания типа фурункула. Через 5-7 дней наступает распад с образованием язвы, покрытой коркой. До изъязвления может напоминать туберкулоидную или лепроматозную лепру. Брови полностью сохранены. На лице кожный лейшманиоз поражает преимущественно центральные части, а лепра – латеральные. Поражения периферической нервной системы нет | В скарификатах в большом количестве обнаруживаются лейшмании (тельца Боровского), кислотоустойчивые микобактерии не определяются. Инфильтрат полиморфен и состоит из гистиоцитов, эпителиоидных, плазматических и гигантских клеток  | Проба с горчичником и никотиновая проба отрицательные |

**Приложение Б1. Алгоритмы ведения пациента с подозрением на лепру**



**Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента с рецидивом лепры**



**Приложение В. Информация для пациента**

1. Специфическое противолепрозное лечение требует регулярности приема комбинированной терапии.
2. При первых признаках появления нейротрофических осложнений, либо обострения заболевания, необходимо скорейшее обращение в противолепрозное учреждение или к дерматовенерологу по месту жительства.
3. Больным необходимо соблюдать высокобелковую диету в остром периоде заболевания.

*Что следует знать о лепре (памятка для населения):*

Лепра – хроническое инфекционное заболевание, известное человечеству с незапамятных времен. Болезнь всё ещё широко распространена в некоторых регионах мира (Юго-Восточная Азия, Африка, Латинская Америка), а спорадические случаи заболевания могут встретиться в любой стране.

Болезнь поражает в основном кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, периферические нервы, а при отсутствии лечения в процесс вовлекаются костно-мышечная система, глаза и другие органы, что приводит к тяжелой инвалидности. Лепрой обычно заражаются в результате длительного контакта с больным. Риск инфекции повышается при несоблюдении правил личной гигиены, неудовлетворительном качестве жизни, повышенной миграции населения и низкой санитарной культуры населения. Однако заболевает лишь небольшая часть населения, что объясняется наличием у большинства людей врожденного иммунитета к этой болезни.

Необходимо знать, что обычно лепра начинается незаметно, а период от заражения до появления первых признаков болезни составляет в среднем 2-4 года, а иногда и больше. Основные начальные признаки заболевания разнообразные (не беспокоящие, не зудящие) пятна на коже с четкими или неясными границами, с утратой чувствительности (болевой, температурной и тактильной), потемнение и утолщение кожи на лице и конечностях, болезненные или утолщенные нервы. Иногда больные жалуются на слабость, носовые кровотечения, ощущение «ползания мурашек» или онемения в конечностях.

Если у Вас или у ваших близких имеются какие-то кожные высыпания, если у Вас на коже появились участки потемнения или просветления с утратой чувствительности, если у Вас изменилось лицо, опухают руки, плохо работают суставы, если Вы не чувствуете ожогов или уже имеются признаки паралича, незаживающие язвы, Вам следует срочно обратиться к врачу, лучше к дерматовенерологу. Современная медицина располагает высокоэффективными препаратами для лечения и реабилитации больных лепрой. Своевременное и полноценное лечение обеспечивает полное выздоровление и исключает развитие инвалидности.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Шкалы не разработаны.