|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Питириаз красный волосяной отрубевидный** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:  | L44.0 |
| Возрастная группа: | дети/взрослые |
| Год утверждения: | **201\_** |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * Российское общество дерматовенерологов и косметологов
 |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc19179969)

[Список сокращений 4](#_Toc19179970)

[Термины и определения 5](#_Toc19179971)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6](#_Toc19179972)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc19179973)

[1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc19179974)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc19179975)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 7](#_Toc19179976)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc19179977)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc19179978)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9](#_Toc19179979)

[2.1 Жалобы и анамнез 10](#_Toc19179980)

[2.2 Физикальное обследование 10](#_Toc19179981)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 10](#_Toc19179982)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 11](#_Toc19179983)

[2.5 Иные диагностические исследования 11](#_Toc19179984)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 12](#_Toc19179985)

[3.1 Консервативное лечение 12](#_Toc19179986)

[3.2 Иное лечение 24](#_Toc19179987)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 24](#_Toc19179988)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 24](#_Toc19179989)

[6. Организация медицинской помощи 24](#_Toc19179990)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 24](#_Toc19179991)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 25](#_Toc19179992)

[Список литературы 26](#_Toc19179993)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 31](#_Toc19179994)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 32](#_Toc19179995)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 34](#_Toc19179996)

[Приложение В. Информация для пациента 35](#_Toc19179997)

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ПКВО – питириаз красный волосяной отрубевидный

Термины и определения

ПУВА-терапия  (синоним фотохимиотерапия) – сочетанное применение фотосенсибилизаторов из группы псораленов и длинноволнового ультрафиолетового излучения (УФА) 320–400 нм

УФА-1 терапия  –  ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона 340-400 нм

УФВ-311 терапия  –   узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм (либо узкополосная (311 нм) средневолновая фототерапия)

ПКВО - питириаз красный волосяной отрубевидный

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

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

Питириаз красный волосяной отрубевидный (ПКВО, лишай красный волосяной отрубевидный, болезнь Девержи) – это воспалительное заболевание кожи, обусловленное нарушением ороговения и проявляющееся фолликуллярными гиперкератотическими папулами, шелушащимися бляшками оранжево-красного цвета и ладонно-подошвенным гиперкератозом.

## 1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез ПКВО неизвестны. В качестве возможного этиологического фактора болезни рассматриваются нарушения метаболизма витамина А и связь с аутоиммунными заболеваниями. Предполагается развитие патологического иммунного ответа на неизвестные антигены, нарушающего передачу сигнала ретиноидов в эпидермисе и в итоге – терминальную дифференцировку кератиноцитов [1]. Полагают, что в основе развития болезни лежит дефект синтеза ретинол-связывающего белка – специфического белка-переносчика витамина А [2].

Описаны семейные случаи ПКВО с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием заболевания [3–5]. Аутосомно-доминантный ПКВО был связан с мутациями гена *CARD14*, который располагается на хромосоме 17q25 и кодирует белок, участвующий в регуляции активности генов, определяющих выраженность иммунного ответа и воспалительных реакций [6].

В ряде случаев развитие ПКВО ассоциировано с инфекциями и злокачественными новообразованиями внутренних органов [7, 8]. К вероятным триггерным факторам заболевания относят стрептококковую инфекцию, цитомегаловирус, вирус Varicella zoster, ВИЧ. Имеются данные об ассоциации ПКВО с раком почки, раком из клеток Меркеля, плоскоклеточным раком, аденокарциномой, раком печени, раком гортани [7].

Известны отдельные случаи развития ПКВО, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов. Наиболее часто высыпания ПКВО возникали у больных, которые получали лечение ингибиторами киназ или противовирусными препаратами для лечения гепатита С [8].

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

ПКВО – редкое заболевание. В Российской Федерации статистический учет больных ПКВО не ведется. Оценивается, что примерно 1 пациент из 5000, обращающихся впервые к дерматовенерологу в связи с заболеванием кожи – это больной ПКВО [9]. Заболеванием в равной степени страдают мужчины и женщины всех рас. Имеется 2 возрастных пика заболеваемости ПКВО – первое и пятое десятилетия жизни.

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

**Другие папулосквамозные изменения** (L44):

L44.0 – Питириаз красный волосяной отрубевидный.

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

С учетом возраста начала заболевания, его клинического течения и прогноза выделяют 6 типов ПКВО [10]:

1. ПКВО I типа (классический взрослый) наблюдается в 55% случаев ПКВО;
2. ПКВО II типа (атипичный взрослый) наблюдается в 5% случаях заболевания;
3. ПКВО III типа (классический ювенильный) наблюдается в 10% случаях заболевания;
4. ПКВО IV типа (ограниченный ювенильный) наблюдается в 25% случаях заболевания;
5. ПКВО V типа (атипичный ювенильный) наблюдается в 5% случаях заболевания;
6. ПКВО VI типа (ВИЧ-ассоциированный) – данные о его распространенности вариабельны.

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

Больные ПКВО предъявляют жалобы на ограниченные или распространенные высыпания, которые могут сопровождаться зудом.

**Классический ПКВО взрослых (тип I)** обычно начинается с появления высыпаний на коже лица, волосистой части головы и верхней половины тела. Затем, в течение нескольких недель или месяцев высыпания распространяются на нижнюю часть тела. Заболевание характеризуется фолликулярными папулами и эритематозными бляшками с желтовато-оранжевым оттенком, которые сливаются на многих участках кожи головы, туловища и конечностей. В очагах поражения кожи может определяться симптом терки, когда при пальпации пораженной кожи ощущается ее шероховатость. В пределах распространенной эритемы обычно располагаются островки видимо здоровой кожи. В тяжелых случаях развивается эритродермия. Возможно развитие ладонно-подошвенной кератодермии, которая формируется в течение нескольких недель, отличается заметным желтовато-оранжевым оттенком и сопровождается поражением ногтей. На высоте развития ПКВО I типа часто сопровождается возникновением эктропиона. Этот тип заболевания характеризуется хорошим прогнозом. Несмотря на тяжесть заболевания, которая может сопровождаться нарушением трудоспособности, более, чем у 80% больных в течение 3 лет наступает полная ремиссия.

**Атипичный ПКВО взрослых (тип II)** своими клиническими проявлениями напоминает вульгарный ихтиоз. У пациентов может наблюдаться разрежение волос на волосистой части головы. Выражен ладонно-подошвенный гиперкератоз, который проявляется пластинчатым шелушением. Атипичный ПКВО взрослых характеризуется длительным (до 20 и более лет) течением.

**Классический ювенильный ПКВО (тип III)** начинается обычно в возрасте от 5 до 10 лет. Первые высыпания у детей, как правило, локализуются на нижней части тела и затем распространяются вверх. По клиническим проявлениям этот тип болезни сходен с классическим ПКВО взрослых, от которого отличается только возрастом начала болезни и особенностями течения. Течение заболевания у детей более благоприятно, чем у взрослых, так как спонтанное разрешение высыпаний наблюдается в течение 1 года после начала заболевания. Описаны семейные случаи III типа ПКВО.

**Ограниченный ювенильный ПКВО (тип IV)** начинается чаще в возрасте 3–10 лет и наблюдается у детей препубертатного возраста и лиц молодого возраста. Он характеризуется четко ограниченными участками эритемы и фолликулярного гиперкератоза, которые преимущественно располагаются на коленях и локтях. На других участках тела высыпания менее выражены. Для этого типа болезни характерно поражение ладоней и подошв, однако оно может и отсутствовать. Высыпания обычно остаются ограниченными, заболевание не переходит в классический тип ПКВО с распространенным поражением кожи. Заболевание может характеризоваться минимальными проявлениями, но возможно также течение болезни с выраженными обострениями и ремиссиями. Наступление ремиссии в течение 3 лет от начала болезни отмечается у 30–32% больных этим типом ПКВО, что значительно реже по сравнению с классическим типом ПКВО взрослых.

**Атипичный ювенильный ПКВО (тип V)** характеризуется ранним возрастом начала (0 – 4 года) и хроническим течением заболевания и проявляется преимущественно гиперкератотическими фолликулярными высыпаниями и ихтиозиформным поражением кожи. У части пациентов развиваются склеродермоподобные изменения на ладонях и подошвах. Большинство семейных случаев ПКВО относятся к V типу заболевания.

**ВИЧ-ассоциированный ПКВО (тип VI)** отличается более неблагоприятным прогнозом по сравнению с ПКВО I типа, может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции и отличается разнообразием клинических проявлений. Обычно он начинается с появления симметрично располагающихся на разгибательных поверхностях конечностей эритематозных шелушащихся фолликулярных папул. У больных ВИЧ-ассоциированным типом болезни обычным проявлением ПКВО являются выраженные фолликулярные роговые пробки с формированием шипиков, которые реже встречаются при классическом I типе. Выраженность поражения ладоней, подошв и ногтей варьирует в широких пределах, но может отсутствовать. Частым проявлением заболевания является эритродермия, но на ее фоне также встречаются островки непораженной кожи. В отличие от классического I типа болезни роговые пробки и шипики не склонны к регрессу. ВИЧ-ассоциированный ПКВО может быть протекать на фоне конглобатных угрей, гидраденита и шиповатого лишая. В связи с этим такие клинические проявления называют ВИЧ-ассоциированным фолликулярным синдромом [11–13].

Возможно существование промежуточных типов ПКВО, в связи с чем тип заболевания может быть определен не всегда. ПКВО часто резистентен к проводимой терапии, однако возможно развитие спонтанных ремиссий.

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

Диагноз ПКВО обычно устанавливается на основании анамнестических и клинических данных с учетом проявлениях болезни. Однако типичные проявления болезни могут быть не четко выражены или отсутствовать, особенно в случае развития эритродермии. В таких случаях клинический диагноз установить сложно, необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, которые могут проявляться эритродермией, например, псориазом, экземой, ихтиозом, Т-клеточной лимфомой и фолликулярный (красный плоский) лишай. Это требует проведения в целях диагностики биопсии кожи и гистологического исследования биоптата кожи из очага поражения [14].

## 2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

## 2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

**Рекомендуется** для оценки общего состояния больного и выявления противопоказаний к системной терапии или фототерапии:

общий (клинический) анализ крови развернутый [15–18]

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

**Рекомендуется** для оценки общего состояния больного и выявления противопоказаний к системной терапии или фототерапии:

анализ крови биохимический общетерапевтический [15–18]

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

**Рекомендуется** для оценки общего состояния больного и выявления противопоказаний к системной терапии или фототерапии:

общий (клинический) анализ мочи [15–18]

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

**Рекомендуется** перед назначениемацитретина или изотретиноиона и в процессе терапии этими лекарственными препаратами женщинам детородного возраста для выявления беременности:

исследование мочи на хорионический гонадотропин [16, 17]

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

**Рекомендуется** для подтверждения диагноза ПКВО гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения [8, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Диагностика ПКВО основывается на результатах сопоставления клинических и гистологических признаков болезни путем исключения других дерматозов, особенно псориаза и Т-клеточных лимфом кожи. Патогномоничных признаков ПКВО нет. Типичными морфологическими признаками ПКВО являются чередование ортокератоза и паракератоза как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении (узор в виде шахматной доски), гипергранулез, закупорка фолликулов, широкие гребни эпидермиса, узкие дермальные сосочки и скудный поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат [18, 20].* Типичные гистологические признаки ПКВО обнаруживаются в 38% случаев [19]. Отсутствие гистологических признаков ПКВО при исследовании биоптата пораженной кожи не исключает диагноза ПКВО, который в данном случае основывается на клинической картине болезни, и может потребовать повторного проведения гистологических исследований биоптатов кожи [19].

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяется.

## 2.5 Иные диагностические исследования

* **Рекомендуется** консультация терапевта при планировании лечения методом фототерапии для исключения противопоказаний к ее проведению

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

* **Рекомендуется** консультация эндокринолога при планировании лечения методом фототерапии для исключения противопоказаний к ее проведению.

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

* **Рекомендуется** консультация акушера-гинеколога при планировании лечения методом фототерапии женщинам для исключения противопоказаний к ее проведению.

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

* **Рекомендуется** консультация офтальмолога при планировании лечения методом ПУВА-терапии для исключения противопоказаний к ее проведению

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

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

Для лечения больных ПКВО используется наружная и системная лекарственная терапия, а также фототерапия. Выбор терапии больных ПКВО определяется распространенностью высыпаний и может изменяться в случае ее недостаточной эффективности.

Для выявления заболеваний и состояний, являющихся противопоказаниями к проведению системной терапии ПКВО, перед началом лечения и для выявления нежелательных явлений, ассоциированных с проводимой терапией, необходим контроль состояния больных, что зависит от используемых методов лечения.

Заболевание часто резистентно к проводимой терапии, однако возможно развитие спонтанных ремиссий.

## 3.1 Консервативное лечение

Для больных ПКВО с ограниченными высыпаниями может быть достаточно наружной терапии. В случае ее неэффективности при ограниченных высыпаниях или больным с распространенным поражением кожи наружная терапия проводится в сочетании с системной терапией или фототерапией. Для системной терапии используются препараты из группы ретиноидов (ацитретин, изотретиноин), антиметаболиты (метотрексат), иммунодепрессанты (циклоспорин, азатиоприн, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб).

* **Рекомендуется** наносить на очаги гиперкератоза или ладонно-подошвенной кератодермии

салициловая кислота\*\*, 2% мазь [8, 9, 21–23]

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

**Комментарии:** *Топические кератолитики уменьшают выраженность гиперкератоза [8]*

* **Рекомендуется** наносить при зуде

эмолиенты [8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Считается, что эмолиенты могут уменьшать зуд [8]*

* **Рекомендуется** при ограниченных высыпаниях наносить на очаги поражения:

#пимекролимус\*\* 1% крем 1 раз в день [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Описан случай регресса высыпаний у пациента с поражением лица и волосистой части головы через 2 недели терапии [23].*

или

#кальципотриол 50 мкг/г 2 раза в день в течение 2–10 месяцев [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Имеются описания 2 случаев ювенильного ПКВО, в том числе у одного длительно болеющего взрослого пациента, у которых значительное улучшение наступило через 3 недели – 1 месяц терапии, а регресс высыпаний наблюдался через 5 недель – 2 месяца лечения. У пациента с ПКВО взрослого I типа улучшение наступило после 10 месяцев использования кальципотриола случай регресса высыпаний у пациента с поражением лица и волосистой части головы через 2 недели терапии [24].*

* **Рекомендуется** наносить на очаги поражения вне зависимости от распространенности высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты, в том числе комбинированные, содержащие салициловую кислоту [19, 25]:

**мометазон\*\* мазь 0,1%, крем 0,1% наносить на пораженные участки кожи 1 раз в день [26]**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Мометазон крем 0,1%, мазь 0,1% противопоказан в детском возрасте до 2-х лет.*

**или**

**бетаметазон + [салициловая кислота] мазь наносить на пораженный участко кожи тонким слоем 2 раза в день – утром и вечером, однако в легких случаях поражения достаточно наносить 1 раз в день, в более тяжелых может понадобиться более частое применение [26].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Противопоказанием для применения* ***мази бетаметазон + [салициловая кислота] является детский возраст до 6 месяцев или до 1 года или до 2 лет (в зависимости от производителя препарата).***

*В исследовании серии случаев показана большая эффективность топических глюкокортикостероидов при использовании их для лечения детей по сравнению со взрослыми пациентами. Значительная эффективность терапии топическими стероидами отмечена у 40% пациентов детского возраста и только у 12,5% взрослых [27].*

* **Рекомендуются** для системной терапии в случае распространенного поражения кожи или неэффективности наружной терапии при ограниченных высыпаниях:

ацитретин перорально взрослым 25–50 мг в сутки и детям 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки (но не более 35 мг в сутки согласно Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата), длительность терапии определяется характером патологического процесса [8, 21, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Эффект терапии ацитретином наступает медленно, начало ответа на терапию можно ожидать через 1–3 недели [29, 30]. Значительное улучшение состояния или полная ремиссия (регресс высыпаний на 75% и более) в результате терапии ацитретином было достигнуто у 50% больных ПКВО I типа, улучшение состояния (регресс высыпаний менее, чем на 75%) – у 30% больных ПКВО I типа [31]. В результате терапии ацитретином больных ювенильным ПКВО только у 1 пациента из 4 наблюдался регресс высыпаний на 90 – 100%, у 4 пациентов отмечался регресс высыпаний на 30 – 90% [28]. Описан случай полного регресса высыпаний в течение 1 недели терапии ацитретином, однако продолжительность лечения может достигать в среднем 15,4 недель до достижения ремиссии [28, 30].*

*Перед назначением ацитретина и во время терапии ацитретином необходимо проводить контроль состояния больных. Следует контролировать функцию печени перед началом лечения ацитретином, каждые 1–2 недели в течение первого месяца после начала лечения, а затем – через каждые 3 месяца. Если результаты анализов указывают на патологию, контроль следует проводить еженедельно. Если функция печени не нормализуется или ухудшается, препарат следует отменить. В этом случае рекомендуется продолжать контролировать функцию печени на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев.*

*Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов сыворотки натощак.*

*У больных сахарным диабетом ацитретин может ухудшить толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения концентрацию глюкозы в крови следует проверять чаще обычного.*

*Из-за возможности нарушения ночного зрения необходим тщательный мониторинг за нарушением зрения.*

*В связи с высокой тератогенностью ацитретина за 2 недели до начала лечения должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц. Абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение двух лет после завершения лечения ацитретином. Ацитретин нельзя назначать кормящим матерям.*

или

#изотретиноин 0,75–1,5 мг на кг массы тела в сутки перорально, длительность терапии определяется характером патологического процесса [19, 32–35]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению изотретиноина является детский возраст до 12 лет.*

*Полный регресс высыпаний был достигнут у 66% больных после терапии изотретиноином в дозе 40–80 мг в сутки в течение 16–44 недель [33]. При лечении изотретиноином больных ювенильным ПКВО III типа в дозе 0,75 – 1,5 мг/массы тела в сутки полный регресс высыпаний был достигнут через 6 месяцев приема препарата [25].*

*Перед назначением изотретиноина и во время терапии изотретиноином необходимо проводить контроль состояния больных.*

*Проводится контроль функции печени и уровня печеночных ферментов в крови до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Если уровень печеночных трансаминаз превышает норму, необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его.*

*Следует определять уровень липидов в сыворотке натощак до лечения, через 1 месяц после начала терапии, а затем каждые 3 месяца или по показаниям. Необходимо контролировать уровень триглицеридов в сыворотке крови, поскольку клинически значимое повышение их уровня выше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, возможно с летальным исходом. При стойкой гиперлипидемии или симптомах панкреатита изотретиноин следует отменить.*

*При сахарном диабете, ожирении, алкоголизме или нарушениях липидного обмена рекомендуется более частый контроль лабораторных показателей. При сахарном диабете или подозрении на него необходимо строго контролировать уровень глюкозы в плазме.*

*В связи с тем, что на фоне приема изотретиноина возможно снижение остроты зрения, развитие кератита, сухости конъюнктивы, больных, предъявляющих жалобы на зрение, следует направлять к офтальмологу и рассмотреть вопрос об отмене препарата.*

*Абсолютное противопоказание для терапии изотретиноином – беременность. У женщин должен быть получен отрицательный результат достоверного теста на беременность в пределах 11 дней до начала приема препарата. Тест на беременность рекомендуется проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания лечения. Рекомендуется во время терапии изотретиноином использовать противозачаточные средства*.

или

#метотрексат\*\* 5–30 мг 1 раз в неделю перорально или подкожно или внутримышечно [33, 36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *По данным аналитического обзора литературы метотрексат эффективен у 65,5% больных ПКВО, из них полный регресс высыпаний наблюдался у 23,3% больных, а значительное улучшение – у 17,7% [33]. Терапевтический эффект наблюдался через 3–12 недель терапии, однако в большинстве случаев для достижения значительного улучшения требовалось от 6 до 12 месяцев лечения метотрексатом [33, 37, 38].*

*Перед назначением метотрексата и во время лечения метотрексатом проводится контроль состояния больного. С целью своевременного выявления побочных явлений необходимо контролировать состояние периферической крови, для чего 1 раз в неделю проводится общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо контролировать активность печеночных трансаминаз, функцию почек, по необходимости проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Терапию метотрексатом прекращают, если число лейкоцитов в крови составляет менее 1,5x109/л, количество нейтрофилов — менее 0,2x109/л, количество тромбоцитов менее 75x109/л. Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания требует повторного измерения уровня креатинина. Возрастание уровня билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии.*

*При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать. При появлении признаков пульмональной токсичности (особенно сухой кашель без мокроты) лечение метотрексатом рекомендуется прекратить. Появление признаков угнетения функции костного мозга, необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже требует немедленной консультации врача.*

*Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.*

*Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение метотрексатом должно сопровождаться терапией препаратом фолиевой кислоты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 1–3 дня после приема метотрексата.*

* При неэффективности ацитретина, изотретиноина и метотрексата **рекомендуется**:

ацитретин 25 мг в сутки перорально + ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1), 15 процедур 5 раз в неделю в начальной дозе 30 Дж/см2 с повышением до 60 Дж/см2 на 2-ой процедуре, до 90 Дж/см2 на 3–7-ой процедурах и до 100 Дж/см2 на 8–15 процедурах [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

или

ацитретин 0,5 мг/кг в сутки перорально + УФВ-311 терапия я 25 процедур [40, 41]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Наступление эффекта отмечалось после 9-ой процедуры узкополосной фототерапии в сочетании с приемом ацитретина [40]. Отмечен регресс высыпаний ПКВО III/IV типа более, чем на 90% после 19 процедур УФВ-311 терапии, проведенных в течение 2 месяцев, когда кумулятивная доза составила 10,5 Дж/см2 [42].*

или

#циклоспорин\*\* капсулы или мягкие капсулы – первоначально 5 мг/кг массы тела в сутки перорально в течение 2–4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 2–3 мг/кг массы тела в день, продолжая терапию в течение 12–20 недель [43–45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием для назначения препарат в капсулах или мягких капсулах является детский возраст до 3-х лет.*

*Исследование небольшой серии случаев продемонстрировало, что эффект наступает через 3–4 недели терапии циклоспорином, однако при отмене лечения возможен быстрый рецидив [44].*

*Перед назначением циклоспорина и во время лечения циклоспорином следует контролировать состояния больного. Необходим регулярный контроль концентрации креатинина плазмы – повышение может свидетельствовать о нефротоксическом действии и потребовать снижения дозы: на 25% при возрастании уровня креатинина более чем на 30% от исходного, и на 50%, если уровень его повышается вдвое. Если уменьшение дозы в течение 4 недель не приводит к снижению уровня креатинина, циклоспорин отменяют. Рекомендуется мониторинг артериального давления, содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, липидного профиля.*

или

#азатиоприн\*\* 150–200 мг в сутки перорально в течение не менее 2 месяцев (в инструкции по медицинскому применению азатиоприна ПКВО не включен в показания к применению препарата.) [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Перед назначением азатиоприна и во время лечения азатиоприном проводится контроль состояния больного с целью предупреждения развития нежелательных явлений терапии. В период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции. В течение первых 8 недель лечения должен еженедельно проводиться клинический анализ крови, включая определение тромбоцитов (в последующем – 1–2 раза в месяц), а также периодический контроль активности сывороточных печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина. В дальнейшем анализы крови можно контролировать реже, но клинический анализ крови  с определением тромбоцитов нужно проводить ежемесячно или по крайней мере с интервалом не более 3 месяцев. Пациенты, получающие азатиоприн, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать обо всех случаях инфекций, появления неожиданных кровоподтеков, кровотечения или других признаков угнетения костного мозга.*

или

#апремиласт\*\* перорально, начальная доза 10 мг в сутки, затем повышается в течение 1 недели по схеме согласно инструкции по медицинскому применению препарата до 30 мг 2 раза в сутки [47–49]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Препарат противопоказан в детском возрасте до 18 лет.*

*Описаны отдельные случаи эффективности терапии больных ПКВО апремиластом. Значительное улучшение наступало через 1–2 месяца терапии, полный регресс высыпаний, включая кератодермию, в одном случае отмечен через 2 месяца терапии [47–49].*

* При тяжелом течении, резистентном к терапии, для лечения взрослых больных **рекомендуются** иммунодепрессанты – ингибиторы фактора некроза опухоли-α или интерлейкинов

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии**: Перед началом терапии *ингибиторами фактора некроза опухоли-α* *или интерлейкинов* необходимо проведение следующих исследований:

1. клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
2. биохимический анализ крови общетерапевтический, включая исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глютамилтрансферазы и щелочной фосфатазы;
3. общий анализ мочи;
4. рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, туберкулиновые пробы, консультация фтизиатра для исключения туберкулезной инфекции;
5. обследование на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С;
6. тест на беременность.

Биологическая терапия не рекомендуется во время беременности. В связи с этим перед началом биологической терапии женщинам детородного возраста необходимо получить отрицательный результат теста на беременность. При проведении биологической терапии и, по меньшей мере, 6 месяцев после ее окончания женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В процессе биологической терапии проводится мониторинг нежелательных явлений и контроль лабораторных показателей:

1. клиническая оценка состояния больного – каждые 3–6 месяцев;
2. осмотр невролога каждые 3–6 месяцев для выявления проявлений неврологических, в том числе демиелинизирующих, заболеваний;
3. консультация кардиолога каждые 3–6 месяцев для выявления признаков сердечно-сосудистой недостаточности;
4. консультация фтизиатра 2 раза в год для исключения развития туберкулеза;
5. клинический анализ крови 1 раз в 3–6 месяцев (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением);
6. биохимический анализ крови (исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глютамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в крови) 1 раз в 3–6 месяцев (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением);
7. общий анализ мочи 1 раз в 3–6 месяцев (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением);
8. анализ крови на гепатит В, С и ВИЧ-инфекцию – через каждые 6 месяцев;
9. тест на беременность (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением), а также при вероятности наступившей беременности;
10. рентгенография органов грудной клетки 2 раза в год;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, предстательной железы по показаниям

* **Рекомендуются** для терапии взрослых больных ПКВО, резистентным к терапии и с распространенными высыпаниями следующие ингибиторы фактора некроза опухоли-α или интерлейкинов:

#инфликсимаб\*\* 5 мг на кг массы тела внутривенно. Инфузии проводятся в недели 0 и 2, после чего при развитии улучшении состояния больного в виде регресса высыпаний на 75% и более проводятся инфузии инфликсимаба через 6 недель после первой инфузии и далее 1 раз в 8 недель [50–53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием является возраст до 18 лет.*

*Аналитический обзор результатов терапии больных ПКВО инфликсимабом показал, что значительное улучшение (регресс высыпаний на 75% и более) или полная ремиссия наблюдались у 68% пациентов, улучшение (регресс высыпаний на 50 – 75%) – у 16% пациентов, незначительный эффект или отсутствие эффекта – у 16% пациентов. Терапевтический эффект наступал на 2-ой – 14-ой неделях терапии, клиническая ремиссия достигалась на 6-ой – 66-ой неделе лечения [54]*

или

#инфликсимаб\*\* 5 мг на кг массы тела внутривенно по схеме: 0, 2, 6 недели, затем 1 раз в 8 недель в комбинации с #метотрексатом\*\* 10–30 мг/неделю [50, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

или

#этанерцепт\*\* 25–50 мг подкожно 2 раза в неделю [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Аналитический обзор результатов терапии больных ПКВО этанерцептом показал, что значительное улучшение (регресс высыпаний на 75% и более) или полная ремиссия наблюдались у 72,8% пациентов, улучшение (регресс высыпаний на 50 – 75%) – у 13,6% пациентов, незначительное улучшение или отсутствие эффекта – у 13,6% пациентов. Клиническая ремиссия достигалась на 4-ой неделе – 13-ом месяце терапии [54].*

или

#адалимумаб\*\* в первоначальной дозе 80 мг подкожно, через 1 неделю – 40 мг, затем по 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 32 недель. Эффект отмечается на 3–6-ой неделе терапии, полный регресс высыпаний возможен на 4–8-ой неделе терапии [58–60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием является возраст до 18 лет.*

*Аналитический обзор результатов терапии больных ПКВО адалимумабом показал, что значительное улучшение (регресс высыпаний на 75% и более) или полная ремиссия наблюдались у 50% пациентов, улучшение (регресс высыпаний на 50 – 75%) – у 25% пациентов, незначительное улучшение или отсутствие эффекта – у 25% пациентов. Значительное улучшение или клиническая ремиссия достигались на 1-ой – 32-ой неделе терапии [54].*

или

#устекинумаб\*\* подкожно при массе тела не более 100 кг в дозе 45 мг на 0-ой и 4-ой неделях, затем – каждые 12 недель, при массе тела не более 100 кг в дозе 90 мг на 0-ой и 4-ой неделях, затем – каждые 12 недель [61–66]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием является детский возраст до 18 лет.*

*Аналитический обзор результатов терапии больных ПКВО устекинумабом показал, что значительное улучшение (регресс высыпаний на 75% и более) или полная ремиссия наблюдались у 78% пациентов, эффект (регресс высыпаний на 50 – 75%) – у 11% пациентов, незначительный эффект или отсутствие эффекта – у 11% пациентов. Клиническая ремиссия наступала на 4-ой – 36 неделе [54].*

или

#секукинумаб\*\* 300 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 5 недель, затем – 1 раз в 4 недели [67, 68]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием является возраст до 18 лет.*

*Описаны отдельные случаи эффективности секукинумаба при ПКВО. Улучшение наступало на 3-ей – 4-ой неделе терапии, практически полная ремиссия – через 6 месяцев терапии [67, 68].*

* **Рекомендуются** при зуде для уменьшения его выраженности антигистаминные препараты[8]:

#лоратадин\*\* 0,01 по 1 таблетке 1 раз в сутки [69]

или

клемастин 0,001 по 1 таблетке 2 раза в сутки [70]

или

хлоропирамин 1 мл внутримышечно на ночь [26]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием для назначения лоратадина является возраст до 3-х лет.*

*Противопоказанием для назначения клемастина является возраст до 6 лет.*

*Противопоказанием для назначения хлоропирамина раствор для инъекций являются новорожденные дети.*

* **Рекомендуются** для системной терапии детей, больных ПКВО:

ацитретин 0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально в сочетании с ультрафиолетовой узкополосной средневолновой терапией с длиной волны 311 нм – 25 процедур [40].

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

**Комментарии:** При назначении ацитретина детям нужно внимательно следить за параметрами роста и развития костей

или

#изотретиноин 0,5–1 мг на кг массы тела в сутки перорально только детям в возрасте 12 лет и старше [25, 71].

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

**Комментарии:** Изотретиноин противопоказан детям в возрасте до 12 лет.

* В тяжелых случаях ПКВО у детей, резистентных к терапии, **рекомендуется:**

#циклоспорин\*\* 3,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 5 недель, затем проводится постепенно снижение дозы препарата до его полной отмены в течение 18 недель [45].

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

## 3.2 Иное лечение

Не применяется

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Методы реабилитации больных ПКВО не разработаны.

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

Методы профилактики ПКВО не разработаны.

6. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) Показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:

недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях, у больного с ограниченными высыпаниями;

прогрессирование заболевания с появлением новых высыпаний у больного с ограниченным поражением кожи;

2) Показания для оказания медицинской помощи стационарно;

недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях;

прогрессирование заболевания с появлением новых высыпаний;

тяжелое течение ПКВО, в том числе эритродермия

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) Частичный или полный регресс высыпаний: уменьшение выраженности эритемы или ее исчезновение.

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

Отсутствует

Критерии оценки качества медицинской помощи

| **№** | **Критерии качества** | **Уровень убедительности рекомендаций**  | **Уровень достоверности доказательств** |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый | 5 | С |
|  | Выполнен анализ крови биохимический (исследование уровня общего белка, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, билирубина общего, холестерина общего, триглицеридов, аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы) | 5 | С |
|  | Выполнен общий (клинический) анализ мочи | 5 | С |
|  | Проведена терапия системными ретиноидами и/или метотрексатом и/или иммунодепрессантами и/или фототерапия и/или лекарственными препаратами группы топические глюкокортикостероиды (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний) | 5 | С |
|  | Достигнут частичный или полный регресс высыпаний | 5 | С |

Список литературы

1. Magro C.M., Crowson A.N. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. J Cutan Pathol 1997; №24 (7): 416–424.
2. Finzi A.F., Altomare G., Bergamaschini L. et al. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. Br J Dermatol 1981; №104 (3): 253–256.
3. Vanderhooft S.L., Francis J. Familial pityriasis rubra pilaris. Arch Dermatol 1995; №131 (4): 448–453.
4. Thomson M.A., Moss C. Pityriasis rubra pilaris in a mother and two daughters. Br J Dermatol 2007; №157 (1): 202–204.
5. Sehgal V.N., Srivastava G., Dogra S. Adult onset pityriasis rubra pilaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; №74 (4): 311–321.
6. Vanderhooft S.L., Francis J.S., Holbrook K.A. et al. Familial pityriasis rubra pilaris. Arch Dermatol. 1995; 131: 448–453.
7. Klein A., Landthaler M., Karrer S. Pytiriasis rubra pilaris. A review of diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol 2010; №11 (3): 157–170.
8. Wang D., Chong V.C., Chong W.S., Oon H.H. A review on pityriasis rubra pilaris. Am J Clin Dermatol. 2018; 19 (3): 377–390.
9. Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris. Clin Exp Dermatol 1980; №5 (1): 105–112.
10. Griffiths W.A., Ozluer S. Pityriasis rubra pilaire. Ann Dermatol Venereol 2001; №128 (8–9): 931–934.
11. González-López A., Velasco E., Pozo T. et al. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. Br J Dermatol 1999; №140 (5): 931–934.
12. Auffret N., Quint L., Domart P. et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. J Am Acad Dermatol 1992; №27 (2Pt1): 260–261.
13. Resnick S.D., Murrell D.F., Woosley J.T. Pityriasis rubra pilaris, acne conglobata,  and elongated follicular spines: an HIV-associated syndrome? J Am Acad Dermatol 1993; №29 (2Pt1): 283.
14. Moretta G., De Luca E.V., Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol 2017; 10: 451–457.
15. Wallace CA, Sherry DD. A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity [editorial] J Rheumatol. 1995; 22: 1009–1012.
16. Ferner RE. Adverse drug reactions in dermatology. Clin Exp Dermatol. 2015;40:105–109.
17. Ortiz N.E., Nijhawan R.I., Weinberg J.M. Acitretin. Dermatol Ther 2013; 26 (5): 390–399.
18. Ryan C., Amor K.T., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. J Am Acad Dermatol. 2010; 63 (6): 949–972.
19. Selvaag E., Haedersdal M., Thomsen K. Pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 12 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; №14 (6): 514–515.
20. Soeprono F.F. Histologic criteria for the diagnosis of pityriasis rubra pilaris. Am J Dermatopathol. 1986; 8 (4): 277–283.
21. Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Безяева Ю.С., Каппушева И.А. Питириаз красный волосяной отрубевидный, сочетанный с синдромом Лезера-Трела. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; №5: с.64–71.
22. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Плиева Р.Л., Ломоносов К.М. Эритродермическая форма болезни Девержи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; №1: с.18–20.
23. Gregoriou S., Argyriou G., Christofidou E. et al. Treatment of pityriasis rubra pilaris with pimecrolimus cream 1%. J Drugs Dermatol 2007; №6 (3): 340–342.
24. Van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. Br J Dermatol. 1994; 130: 675–678.
25. Allison D.S., el-Azhary R., Calobrisi S.D. et al. Pityriasis rubra pilaris in children. J Am Acad Dermatol 2002; №47 (3): 386–389.
26. Галкина Е.М., Утц С.Р., Бакулев А.Л., Минёнок Т.А.Красный волосяной отрубевидный лишай Девержи: клини­ческий случай. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (3): 504–509.
27. Marrouche N., Kurban M., Kibbi A.G., Abbas O. Pityriasis rubra pilaris: clinicopathological study of 32 cases from Lebanon. Int J Dermatol. 2014; 53: 434–439.
28. Yang C.C., Shih I.H., Lin W.L. et al. Juvenile pityriasis rubra pilaris: report of 28 cases in Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2008; 59: 943–948.
29. Gemmeke A., Schönlebe J., Koch A., Wollina U. Pityriasis rubra pilaris – a retrospective single center analysis over eight years. J Dtsch Dermatol Ges. 2010; 8: 439–444.
30. Atzori L., Zanniello R., Lappi A. et al. Successful treatment of erythrodermic pityriasis rubra pilaris with acitretin. Dermatol Ther 2018; 31 (5): e12694.
31. Eastham A.B., Femia A.N., Qureshi A., Vleugels R.A. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. JAMA Dermatol. 2014; 150: 92–94.
32. Goldsmith L.A., Weinrich A.E., Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). J Am Acad Dermatol 1982; №6 (4Pt2 Suppl): 710–715.
33. Dicken C.H. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. J Am Acad Dermatol 1994; №31 (6): 997–999.
34. Borok M., Lowe N.J. Pityriasis rubra pilaris: further observations of systemic retinoid therapy. J Am Acad Dermatol 1990; №22 (5Pt1): 792–795.
35. Sanchez-Regana M., Creus L., Umbert P. Pityriasis rubra pilaris. A long-term study of 25 cases. Eur J Dermatol. 1994; 4: 593–597.
36. Clayton B.D., Jorizzo J.L., Hichcock M.G. et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. J Am Acad Dermatol 1997; №36 (6Pt1): 959–964.
37. Koch L., Schoffl C., Aberer W., Massone C. Methotrexate treatment for pityriasis rubra pilaris: a case series and literature review. Acta Derm Venereol 2018; 98: 501–505.
38. Chapalain V., Beylot-Barry M., Doutre M.S., Beylot C. Treatment of pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 14 patients. J Dermatol Treat. 1999; 10: 113–117.
39. Herbst R.A., Vogelbruch A.E., Kiehl P. et al. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. Br J Dermatol 2000; №142 (3): 574–575.
40. Kirby B., Watson R. Pityriasis rubra pilaris treated with acitretin and narrow-band ultraviolet B (Re-TL-01). Br J Dermatol. 2000; 142: 376–377.
41. Vergilis-Kalner I.J., Mann D.J., Wasserman J. et al. Pityriasis rubra pilaris sensitive to narrow band ultraviolet B light therapy. J Drugs Dermatol. 2009; 8: 270–273.
42. Massa A.F., Vasconcelos P., Soares de Almeida L., Filipe P. Pityriasis rubra pilaris mixed type III/IV successfully treated with narrow band-ultraviolet B. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015; 81: 435.
43. Rosenbach A., Lowe N.J. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. Arch Dermatol 1993; №129 (10): 1346–1348.
44. Usuki K., Sekiyama M., Shimada T. et al. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. Dermatology 2000; №200 (4): 324–327.
45. Wetzig T, Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with ciclosporin. Br J Dermatol 2003; №149 (1): 202–203.
46. Hunter G.A., Forbes I.J. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. Br J Dermatol 1972; №87 (1): 42–45.
47. Krase I.Z., Cavanaugh K., Curiel-Lewandrowski C. Treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor apremilast. JAMA dermatology 2016; 152: 348–350.
48. Cho M., Honda T., Ueshima C. et al. A Case of Pityriasis Rubra Pilaris Treated Successfully with the Phosphodiesterase-4 Inhibitor Apremilast. Acta Derm Venereol 2018; 98 (10): 975–976.
49. Pellonnet L., Beltzung F., Franck F., et al. A case of severe pityriasis rubra pilaris with a dramatic response to apremilast. Eur J Dermatol 2018; 28: 128–129.
50. Manoharan S., White S., Gumparthy K. Successful treatment of type I adult onset pityriasis rubra pilaris with infliximab. Australas J Dermatol 2006; №47 (2): 124–129.
51. Drosou A., Kirsner R.S., Welsh E. et al. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. J Cutan Med Surg 2003; №7 (5): 382–386.
52. Ruiz-Genao D.P., Lopez-Estebaranz J.L., Naz-Villalba E. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. Acta Derm Venereol 2007; №87 (6): 552–553.
53. Ruzzetti M., Saraceno R., Carboni I. et al. Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; №22 (1): 117–118.
54. Napolitano M., Abeni D., Didona B. Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: a review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2018; 79 (2): 353–359. e11.
55. Barth D., Harth W., Treudler R., Simon J.C. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. J Dtsch Dermatol Ges 2009; №7 (12): 1071–1073.
56. Seckin D., Tula E., Ergun T. Successful use of etanercept in type I pityriasis rubra pilaris. Br J Dermatol 2007; №158 (3): 642–643.
57. Guedes R., Leite L. Therapeutic hotline. Treatment of pityriasis rubra pilaris with etanercept. Dermatol Ther 2011; №24 (2): 285–286.
58. Garcovich S., Di Giampetruzzi A.R., Antonelli G. et al. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; №24 (8): 881–884.
59. Walling H.W., Swick B.L. Pityriasis rubra pilaris responding rapidly to adalimumab. Arch Dermatol 2009; №145 (1): 99–101.
60. Schreml S., Zeller V., Babilas P. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. Clin Exp Dermatol 2010; №35 (7): 792–793.
61. Paganelli A., Ciardo S., Odorici G. et al. Efficacy of ustekinumab after failure of infliximab CT-P13 in a HLACw6-positive patient affected by pityriasis rubra pilaris: monitoring with reflectance confocal microscopy (RCM) and optical coherence tomography (OCT). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:e249–251.
62. Byekova Y., Sami N. Successful response of refractory type I adult-onset pityriasis rubra pilaris with ustekinumab and acitretin combination therapy. J Dermatol. 2015; 42: 830–831.
63. Chowdhary M., Davila U., Cohen D.J. Ustekinumab as an alternative treatment option for chronic pityriasis rubra pilaris. Case Rep Dermatol. 2015; 7: 46–50.
64. Di Stefani A., Galluzzo M., Talamonti M. et al. Long-term ustekinumab treatment for refractory type I pityriasis rubra pilaris. J Dermatol Case Rep. 2013; 7: 5–9.
65. Wohlrab J., Kreft B. Treatment of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab. Br J Dermatol. 2010; 163: 655–656.
66. Lwin S.M., Hsu C.K., Liu L. et al. Beneficial effect of ustekinumab in familial pityriasis rubra pilaris with a new missense mutation in CARD14. Br J Dermatol. 2018; 178 (4): 969–972.
67. Schuster D., Pfister-Wartha A., Bruckner-Tuderman L., Schempp C.M. Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with secukinumab. JAMA Dermatol. 2016;152:1278–1280.
68. Gauci M.L., Jachiet M., Gottlieb J. et al. Successful treatment of type II pityriasis rubra pilaris with secukinumab. JAAD Case Rep. 2016; 2: 462–464.
69. Ковкова Г.Ю., Рыжих М.Д., Матусевич С.Л. и др. Красный отрубевидный волосяной лишай Девержи – клинический случай. Университетская медицина Урала 2017; 2: 69–71.
70. Якубович А.И., Чащин А.Ю., БобковаЕ.Н. Случай красного волосяного отрубевидного лишая. Сибирский медицинский журнал, 2013, №2: С.111–113.
71. van Dooren-Greebe R.J, van de Kerkhof P.C. Extensive extraspinal hyperostosis after long-term oral retinoid treatment in a patient with pityriasis rubra pilaris. J Am Acad Dermatol 1995; №32 (2Pt2): 322–325.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

2. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

3. Карамова Арфеня Эдуардовна – кандидат медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

4. Знаменская Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

5. Галлямова Юлия Альбертовна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

6. Жилова Марьяна Борисовна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-дерматовенерологи

2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по специальности «Дерматовенерология».

**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 РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, 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 Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

1. Ацитретин и изотретиноин обладают тератогенным действием. В связи с этим при планирующейся терапии изотретиноином женщинам детородного возраста необходимо получить отрицательный результат достоверного теста на беременность в пределах 11 дней до начала приема препарата. Во время приема изотретиноина следует использовать противозачаточные средства, тест на беременность необходимо проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания лечения. При назначении ацитретина отрицательный тест на беременность должен быть получен за 2 недели до начала приема препарата. Во время лечения ацитретином рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц. Каждой женщине, способной к деторождению, абсолютно необходимо применять эффективные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение двух лет после завершения лечения ацитретином;
2. При планирующемся лечении методом фототерапии для исключения противопоказаний к нему необходимы консультации терапевта, эндокринолога, женщинам – гинеколога, при планировании ПУВА-терапии – офтальмолога с заключением о возможности проведения фототерапии;
3. Во время лечения циклоспорином необходимо контролировать артериальное давление, регулярно проводить биохимический анализ крови для контроля концентрации концентрации креатинина плазмы, липидного профиля, содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз;
4. Если назначается терапия азатиоприном, в период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции. Необходимо регулярно проводить клинический анализ крови, включая определение тромбоцитов, а также биохимический анализ крови для контроля активности сывороточных печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина. При развитии любых инфекционных заболеваний, неожиданном появлении кровоподтеков, кровотечениях пациенту, которому проводится лечение циклоспорином, необходимо сообщить об этом врачу;
5. Во время лечения метотрексатом необходимо контролировать состояние периферической крови, для чего следует регулярно проводить общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо контролировать активность печеночных трансаминаз, функцию почек, по необходимости проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки. При развитии диареи и язвенного стоматита, появлении признаков пульмональной токсичности (особенно сухой кашель без мокроты) лечение метотрексатом рекомендуется прекратить. Появление необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже требует немедленной консультации врача. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции;
6. При планировании биологической терапии препаратами инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб необходимо перед началом лечения провести общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, туберкулиновые пробы и консультацию фтизиатра с получением заключения о возможности проведения биологической терапии, обследование на ВИЧ-инфекцию и гепатиты В и С, женщинам детородного возраста – тест на беременность. Биологическая терапия не рекомендуется во время беременности. Поэтому при проведении биологической терапии и, по меньшей мере, 6 месяцев после ее окончания женщинам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. В процессе биологической терапии необходимо регулярно, согласно рекомендациям лечащего врача проводить клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на гепатит В, С и ВИЧ-инфекцию, тест на беременность, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, предстательной железы (по показаниям), консультации фтизиатра, невролога, кардиолога.