

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПИТИРИАЗОМ КРАСНЫМ ВОЛОСЯ-
НЫМ ОТРУБЕВИДНЫМ**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Питириаз красный волосяной отрубевидный»:

1. Карамова Арфеня Эдуардовна – заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва
2. Знаменская Людмила Федоровна – ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва
3. Чикин Вадим Викторович – старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

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

Консультация и экспертная оценка:

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

Рабочая группа:

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

Основные рекомендации:

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

ПИТИРИАЗ КРАСНЫЙ ВОЛОСЯНОЙ ОТРУБЕВИДНЫЙ

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L44.0**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Питириаз красный волосяной отрубевидный (*лишай красный волосяной отрубевидный, болезнь Деверджи*) – воспалительное заболевание кожи, обусловленное нарушением ороговения и проявляющееся фолликулярными гиперкератотическими папулами, ладонно-подошвенным гиперкератозом и эритематозными шелушащимися бляшками с оранжевым оттенком.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Питириаз красный волосяной отрубевидный (ПКВО) – редкое заболевание. Оценивается, что примерно 1 пациент из 5000, обращающихся впервые к дерматовенерологу в связи с заболеванием кожи – это больной ПКВО [1]. Заболеванием в равной степени страдают мужчины и женщины всех рас. Имеется 2 возрастных пика заболеваемости ПКВО – первое и пятое десятилетия жизни.

Этиология и патогенез ПКВО неизвестны. В качестве возможного этиологического фактора болезни рассматриваются нарушения метаболизма витамина А и связь с аутоиммунными заболеваниями. Предполагается развитие патологического иммунного ответа на неизвестные антигены, нарушающего передачу сигнала ретиноидов в эпидермисе и в итоге – терминальную дифференцировку кератиноцитов [2]. Полагают, что в основе развития болезни лежит дефект синтеза ретинол-связывающего белка – специфического белка-переносчика витамина А [3].

Описаны семейные случаи ПКВО с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием заболевания [4–6].

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

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учетом возраста начала заболевания, его клинического течения и прогноза выделяют следующие типы ПКВО [8]:

Тип заболевания	Возраст начала болезни (% всех случаев)	Клинические проявления	Прогноз
I (классический взрослый)	Взрослый (55%)	Красновато-оранжевые бляшки, сливающиеся, с островками видимо здоровой кожи, появляющиеся сначала на голове и шее и затем распространяющиеся вниз, perifollicularные папулы с кератотическими пробками. Диффузная восковидная кератодермия	Спонтанная ремиссия у 80% больных в течение 3 лет
II (атипичный взрослый)	Взрослый (5%)	Ихтиозиформное шелушение, участки эритемы, участки алопеции. Ладонно-подошвенная кератодермия с пластинчатыми чешуйками.	Хроническое течение
III (классический ювенильный)	5–10 лет (10%)	Подобен типу I	Часто – ремиссия через 1 год после начала болезни
IV (ограниченный ювенильный)	3–10 лет (25%)	Четко очерченные участки фолликулярного гиперкератоза, эритема коленей и локтей	Неопределенный
V (атипичный ювенильный)	0–4 года (5%)	Главным образом фолликулярный гиперкератоз; начинается в первые годы жизни. Семейный.	Хроническое течение
VI (ВИЧ-ассоциированный)	Вариабельно	Подобен типу I. Выступающие фолликулярные пробки с формированием шпиков. Ассоциирован с конглобатными акне, гидраденитом и шиповатым лишаем.	Вариабелен

Классический ПКВО взрослых (тип I) обычно начинается с появления на коже лица, волосистой части головы и верхней половины тела эритематозных пятен. Затем, в течение нескольких недель или месяцев высыпания распространяются на нижнюю часть тела. Появляются фолликулярные папулы и эритематозные бляшки с желтовато-оранжевым оттенком, которые сливаются на многих участках кожи туловища. В пределах распространенной эритемы обычно располагаются островки видимо здоровой кожи. В тяжелых случаях развивается эритродермия. Ладонно-подошвенная кератодермия отличается заметным желтовато-оранжевым оттенком, разви-

вается в течение нескольких недель и сопровождается поражением ногтей. На высоте развития ПКВО I типа часто сопровождается возникновением эктропиона. Этот тип заболевания характеризуется хорошим прогнозом. Несмотря на тяжесть заболевания, которая может сопровождаться нарушением трудоспособности, более, чем у 80% больных в течение 3 лет наступает полная ремиссия.

Атипичный ПКВО взрослых (тип II) характеризуется длительным, (до 20 и более лет) течением. Клинические проявления напоминают вульгарный ихтиоз. У пациентов может наблюдаться разрежение волос на волосяной части головы. Выражен ладонно-подошвенный гиперкератоз, который проявляется пластинчатым шелушением.

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

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

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

ВИЧ-ассоциированный ПКВО (тип VI) отличается разнообразием клинических проявлений и более неблагоприятным прогнозом по сравнению с ПКВО I типа. ПКВО может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. Обычно он начинается с появления симметрично располагающихся на раз-

гибательных поверхностях конечностей эритематозных шелушащихся фолликулярных папул. У больных ВИЧ-ассоциированным типом ПКВО типичным проявлением являются выраженные фолликулярные роговые пробки с формированием шипиков, которые реже встречаются при классическом I типе. Выраженность поражения ладоней, подошв и ногтей варьирует в широких пределах, но может отсутствовать. Частым проявлением заболевания является эритродермия, но на ее фоне также встречаются островки непораженной кожи. В отличие от классического I типа заболевания роговые пробки и шипики не склонны к регрессу. ВИЧ-ассоциированный ПКВО может протекать на фоне конглобатных угрей, гидраденита и шиповатого лишая. Такие клинические проявления называют ВИЧ-ассоциированным фолликулярным синдромом [9–11].

Возможно существование промежуточных типов ПКВО, в связи с чем тип заболевания может быть определен не всегда.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПКВО основывается на клинических проявлениях заболевания и результатах гистологического исследования биоптата пораженной кожи больного.

Основными клиническими проявлениями, характеризующими ПКВО, являются фолликулярные папулы с кератотическими пробками, оранжевый или лососевый оттенок эритематозных бляшек, наличие островков видимо непораженной кожи в их пределах, ладонно-подошвенный гиперкератоз, поражение ногтей.

Гистологическими признаками ПКВО являются акантоз с ортокератозом и паракератозом при сохраненном зернистом слое. Волосные фолликулы расширены, присутствуют роговые пробки. В подлежащей дерме часто присутствует поверхностный периваскулярный и перифолликулярный инфильтрат.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническими отличиями ПКВО от *псориаза обыкновенного* являются оранжевый оттенок поражения кожи, наличие островков видимо здоровой кожи, наличие фолликулярных папул на тыльной поверхности пальцев кистей. Гистологически ПКВО и обыкновенный псориаз характеризуются гиперплазией эпидермиса и гиперкератозом, однако у больных ПКВО зернистый слой эпидермиса несколько утолщен и почти всегда присутствует в отличие от псориаза. И при ПКВО, и при псориазе наблюдается расширение капилляров сосочков дермы, однако при псориазе выраженность расширения сосудов значительно выше. Воспалительный инфильтрат в дерме при ПКВО состоит исключительно из лимфоцитов и моноцитов, тогда как при псориазе

могут присутствовать полиморфно-ядерные нейтрофилы и микроабсцессы Мунро.

Эритродермия при ПКВО может напоминать эритродермию при *токсидермии*, однако для токсидермии характерно быстрое развитие процесса и регресс в более короткие сроки. Лекарственная токсидермия часто сопровождается выраженным зудом.

Врожденная *ихтиозиформная эритродермия* отличается от ПКВО выраженным гиперкератозом в области складок, иногда с явлениями папилломатоза, наличием гипергидроза, ускоренного роста волос и ногтей и врожденным характером заболевания.

Эритродермии при *экземе и атопическом дерматите* отличаются от ПКВО частым развитием на фоне длительного торпидного течения патологического процесса под влиянием раздражающей терапии, также при них могут быть обнаружены клинические проявления, характерные для этих заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- достижение ремиссии;
- повышение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Проводится системная и наружная терапия больных ПКВО. Заболевание часто резистентно к проводимой терапии, однако возможно развитие спонтанных ремиссий.

Показания к госпитализации

- тяжелое течение ПКВО;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях.

Схемы лечения

Системная терапия взрослых

- изотретиноин 1 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 12–26 недель (D) [12–16]

Примечание. В инструкции по медицинскому применению изотретиноина пителиаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- метотрексат 5–30 мг в неделю (D) [13,16]

Примечание. В инструкции по медицинскому применению метотрексата пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

При непереносимости изотретиноина и метотрексата:

– ацитретин 25–50 мг в сутки перорально (D) [17], длительность терапии определяется характером патологического процесса

или

– ацитретин 25 мг в сутки перорально + UVA1 фототерапия, в первоначальной дозе 30 Дж/см² с повышением до 60 Дж/см² на 2-ой день, до 90 Дж/см² на 3–7-ой дни и до 100 Дж/см² на 8–15 дни. 15 процедур 5 раз в неделю (D) [18]

или

– ацитретин 50 мг в сутки перорально с постепенным снижением до 25 в сутки + ПУВА-терапия в начальной дозе УФА 0,5 Дж/см² и последующим ее повышением на 0,3 Дж/см² каждый 3-ий день до максимальной дозы 1,8 Дж/см² с внутренним применением фотосенсибилизаторов – метоксалена перорально 0,5 мг/кг массы тела (Ре-ПУВА) (D) [19]

или

– циклоспорин первоначально 5 мг/кг массы тела в сутки перорально в течение 2–4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 2–3 мг/кг массы тела в день, продолжая терапию в течение 12–20 недель (D) [20, 21]

Примечание. В инструкции по медицинскому применению циклоспорина пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

– азатиоприн 150–200 мг в сутки перорально в течение не менее 2 месяцев (D) [22].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению азатиоприна пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

Системная терапия детей

– ацитретин 0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально в сочетании с ультрафиолетовой узкополосной средневолновой терапией с длиной волны 311 нм – 25 процедур (D) [23]

или

- изотретиноин 0,5–1 мг на кг массы тела в сутки перорально (только детям старше 12 лет) (D) [24, 25]

В тяжелых случаях, резистентных к терапии

- циклоспорин 3,0 мг на кг массы тела в сутки перорально в течение 5 недель, затем проводится постепенное снижение дозы препарата до его полной отмены в течение 18 недель (D) [26]

Наружная терапия

Топическая терапия ПКВО проводится в сочетании с системной терапией для уменьшения частоты развития и выраженности нежелательных явлений последней.

На очаги поражения наносятся:

- эмоленты 2 раза в день (D) [7, 17, 27, 28];
- 2% салициловая мазь 2 раза в день (D) [7].

При ограниченных высыпаниях

- пимекролимус 1% крем 1 раз в день 20 г в день (при массе тела менее 45 кг – 10 г в день) (D) [28]

или

- кальципотриол 50 мкг/г 2 раза в день в течение 2–10 месяцев (D) [29]

При распространенных высыпаниях:

- топические глюкокортикостероидные препараты (D) [14, 24].

Особые ситуации

Больные ВИЧ-ассоциированным ПКВО (VI типа) направляются к врачу-инфекционисту для проведения антиретровирусной терапии.

Требования к результатам лечения

- прекращение прогрессирования заболевания;
- регресс высыпаний;

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При тяжелом течении, резистентном к терапии, для лечения взрослых больных используют *биологические препараты*:

- инфликсимаб 5 мг на кг массы тела внутривенно. Инфузии проводятся в недели 0 и 2, после чего при развитии улучшения состояния больного в виде регресса высыпаний на 75% и более проводятся инфузии инфликсимаба через 6 недель после первой инфузии и далее 1 раз в 8 недель (D) [30–33]

или

- инфликсимаб 5 мг на кг массы тела внутривенно по схеме: 0, 2, 6 недели, затем 1 раз в 8 недель в комбинации с метотрексатом 10–30 мг/неделю (D) [30, 37]

или

- инфликсимаб 5 мг на кг массы тела внутривенно по схеме: 0, 2, 6 недели, затем 1 раз в 8 недель в комбинации с ацитретином 50 мг в сутки (D) [38, 39]

Примечание. В инструкции по медицинскому применению инфликсимаба пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- этанерцепт 25–50 мг подкожно 2 раза в неделю на протяжении до 9 месяцев (D) [34, 35]

или

- этанерцепт 50 мг подкожно 2 раза в неделю в сочетании с ацитретином 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–48 недель (D) [36]

Примечание. В инструкции по медицинскому применению этанерцепта пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

или

- адалимумаб в первоначальной дозе 80 мг подкожно, через 1 неделю – 40 мг, затем по 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 32 недель. Эффект отмечается на 3–6-ой неделе терапии, выраженный эффект – после 4–8-ой недели терапии (D) [40, 41].

Примечание. В инструкции по медицинскому применению адалимумаба пситириаз красный волосяной отрубевидный не включен в показания к применению препарата.

Контроль безопасности терапии

Для выявления заболеваний и состояний, являющихся противопоказаниями к проведению системной терапии ПКВО, перед началом лечения и для выявления нежелательных явлений, ассоциированных с проводимой терапией, во время лечения проводится обследование больных.

Изотретиноин

При приеме внутрь необходим регулярный контроль функции печени и уровня липидов в плазме крови до лечения, через 1 мес после начала терапии, а затем каждые 3 мес.

При сахарном диабете, ожирении, алкоголизме или нарушениях липидного обмена рекомендуется более частый контроль лабораторных показате-

телей. При сахарном диабете или подозрении на него необходимо строго контролировать уровень глюкозы в плазме.

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

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

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

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

Ацитретин

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

Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов 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.

У детей нужно следить за параметрами роста и развития костей.

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.

Циклоспорин

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.

Азатиоприн

В период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В течение первых 8 нед 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.

Метотрексат

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.

С целью своевременного выявления побочных явлений необходимо контролировать состояние периферической крови, для чего 1 раз в неделю проводится общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо контролировать активность печеночных трансаминаз, функцию почек, по необходимости проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Терапию метотрексатом прекращают, если число лейкоцитов в крови составляет менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов — менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$. Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания требует повторного измерения уровня креатинина. Возрастание уровня билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии.

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

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

Биологическая терапия препаратами инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб

Перед началом биологической терапии препаратами инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб необходимо проведение следующих исследований:

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

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

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

- клиническая оценка состояния больного – каждые 3–6 месяцев;
- осмотр невролога каждые 3–6 месяцев для выявления проявлений неврологических, в том числе демиелинизирующих, заболеваний;
- консультация кардиолога каждые 3–6 месяцев для выявления признаков сердечно-сосудистой недостаточности;
- консультация фтизиатра 2 раза в год для исключения развития туберкулеза;

- клинический анализ крови 1 раз в 3–6 месяцев (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением);
- биохимический анализ крови (исследование уровня креатинина, мочевины, билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в крови) 1 раз в 3–6 месяцев (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением);
- общий анализ мочи 1 раз в 3–6 месяцев (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением);
- анализ крови на гепатит В, С и ВИЧ-инфекцию – через каждые 6 месяцев;
- тест на беременность (для инфликсимаба – перед каждым внутривенным введением), а также при вероятности наступившей беременности;
- рентгенография органов грудной клетки 2 раза в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, предстательной железы по показаниям.

ПРОФИЛАКТИКА

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 105–112.
2. Magro C.M., Crowson A.N. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 416–424.
3. Finzi A.F., Altomare G., Bergamaschini L. et al. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. *Br J Dermatol* 1981; 104: 253–256.
4. Vanderhooft S.L., Francis J. Familial pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 1995; 131: 448–453.
5. Thomson M.A., Moss C. Pityriasis rubra pilaris in a mother and two daughters. *Br J Dermatol* 2007; 157: 202–204.
6. Sehgal V.N., Srivastava G., Dogra S. Adult onset pityriasis rubra pilaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 311–321.
7. Klein A., Landthaler M., Karrer S. Pityriasis rubra pilaris. A review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11 (3): 157–170.
8. Griffiths W.A., Ozluer S. Pityriasis rubra pilaris. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 931–934.
9. González-López A., Velasco E., Pozo T. et al. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 931–934.
10. Auffret N., Quint L., Domart P. et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 260–261.
11. Resnick S.D., Murrell D.F., Woosley J.T. Pityriasis rubra pilaris, acne conglobata, and elongated follicular spines: an HIV-associated syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 283.
12. Goldsmith L.A., Weinrich A.E., Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 710–715.
13. Dicken C.H. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 997–999.
14. Selvaag E., Haedersdal M., Thomsen K. Pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 12 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 514–515.
15. Borok M., Lowe N.J. Pityriasis rubra pilaris: further observations of systemic retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 792–795.
16. Clayton B.D., Jorizzo J.L., Hichcock M.G. et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 959–964.
17. Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Безяева Ю.С., Каппушева И.А. Птириаз красный волосяной отрубевидный, сочетанный с синдромом Лезера-Трела. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; (5): 64–71.
18. Herbst R.A., Vogelbruch A.E., Kiehl P. et al. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 574–575.
19. Neess C.M., Hinrichs R., Dissemond J. et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 209–211.
20. Rosenbach A., Lowe N.J. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1346–1348.
21. Usuki K., Sekiyama M., Shimada T. et al. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology* 2000; 200: 324–327.
22. Hunter G.A., Forbes I.J. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol* 1972; 87: 42–45.
23. Kirby B., Watson R. Pityriasis rubra pilaris treated with acitretin and narrowband ultraviolet B (Re-TL-01). *Br J Dermatol* 2000; 142: 376.
24. Allison D.S., el-Azhary R., Calobrisi S.D. et al. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 386–389.
25. van Dooren-Greebe R.J., van de Kerkhof P.C. Extensive extraspinal hyperostosis after long-term oral retinoid treatment in a patient with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 322–325.

26. Wetzig T, Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 202–203.
27. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Плиева Р.Л., Ломоносов К.М. Эритродермическая форма болезни Девержи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; (1): 18–20.
28. Gregoriou S., Argyriou G., Christofidou E. et al. Treatment of pityriasis rubra pilaris with pimecrolimus cream 1%. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 340–342.
29. van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994; 130: 675–678.
30. Manoharan S., White S., Gumparthy K. Successful treatment of type I adult onset pityriasis rubra pilaris with infliximab. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 124–129.
31. Drosou A., Kirsner R.S., Welsh E. et al. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 382–386.
32. Ruiz-Genao D.P., Lopez-Estebarez J.L., Naz-Villalba E. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 552–553.
33. Ruzzetti M., Saraceno R., Carboni I. et al. Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 117–118.
34. Seckin D., Tula E., Ergun T. Successful use of etanercept in type I pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2007; 158: 642–643.
35. Guedes R., Leite L. Therapeutic hotline. Treatment of pityriasis rubra pilaris with etanercept. *Dermatol Ther* 2011; 24: 285–286.
36. Garcovich S., Di Giampetruzzi A.R., Antonelli G. et al. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 (8): 881–884.
37. Barth D, Harth W, Treudler R et al. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 1071–1073.
38. Liao W.C., Mutasim D.F. Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 2005; 141: 423–425.
39. Ruiz-Genao D.P., Lopez-Estebarez J.L., Naz-Villalba E. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 552–553.
40. Walling H.W., Swick B.L. Pityriasis rubra pilaris responding rapidly to adalimumab. *Arch Dermatol* 2009; 145: 99–101.
41. Schreml S., Zeller V., Babilas P. et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2010; 7: 792–793.