Приложение к Приказу

 Министерства здравоохранения

 Приднестровской Молдавской Республики

 от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2022 года №\_\_\_\_\_

Клинические рекомендации

**«****Эритема многоформная»**

**Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10):** L51/0/L51/8/L51/9

**Возрастная категория:** Взрослые/дети

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2022 год (пересмотр каждые 5 лет)

Оглавление

[**Список сокращений 3**](#_Toc121995474)

[**Термины и определения 3**](#_Toc121995475)

[**1. Краткая информация 3**](#_Toc121995476)

[**1.1 Определение 3**](#_Toc121995477)

[**1.2 Этиология и патогенез 3**](#_Toc121995478)

[**1.3 Эпидемиология 3**](#_Toc121995479)

[**1.4 Кодирование по МКБ 10 4**](#_Toc121995480)

[**1.5 Классификация 4**](#_Toc121995481)

[**1.6 Клиническая картина 4**](#_Toc121995482)

[**2. Диагностика 5**](#_Toc121995483)

[**2.1 Жалобы и анамнез 5**](#_Toc121995484)

[**2.2 Физикальное обследование 5**](#_Toc121995485)

[**2.3 Лабораторная диагностика 5**](#_Toc121995486)

[**2.4 Инструментальная диагностика 6**](#_Toc121995487)

[**2.5 Иная диагностика 6**](#_Toc121995488)

[**3. Лечение 6**](#_Toc121995489)

[**3.1 Консервативное лечение 6**](#_Toc121995490)

[**3.2 Хирургическое лечение 9**](#_Toc121995491)

[**3.3 Иное лечение 9**](#_Toc121995492)

[**4. Реабилитация 9**](#_Toc121995493)

[**5. Профилактика и диспансерное наблюдение 9**](#_Toc121995494)

[**6. Организация медицинской помощи 9**](#_Toc121995495)

[**7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома 9**](#_Toc121995496)

[**Критерии оценки качества медицинской помощи 10**](#_Toc121995497)

[**Список литературы 11**](#_Toc121995498)

[**Приложение А1.**](#_Toc121995499) [**Состав рабочей группы 12**](#_Toc121995500)

[**Приложение А2.**](#_Toc121995501) [**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 13**](#_Toc121995502)

[**Приложение Б.**](#_Toc121995503) [**Алгоритмы действий врача 15**](#_Toc121995504)

[**Приложение В.**](#_Toc121995505) [**Информация для пациента 16**](#_Toc121995506)

# **Список сокращений**

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МКБ – международная классификация болезней

МЭ – многоформная эритема

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

РИФ-реакция иммунофлюоресценци

Термины и определения

Многоформная эритема – острая иммуноопосредованная воспалительная реакция кожи и, в ряде случаев, слизистых оболочек на различные стимулы, характеризующаяся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией, склонная к рецидивированию и саморазрешению.

1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**Многоформная эритема (МЭ)** – острая иммуноопосредованная воспалительная реакция кожи и, в ряде случаев, слизистых оболочек на различные стимулы, характеризующаяся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией, склонная к рецидивированию и саморазрешению.

## 1.2 Этиология и патогенез

На сегодняшний день причины и механизмы развития МЭ окончательно не изучены. В большинстве случаев развитие МЭ связано с герпетической инфекцией; также возможна манифестация заболевания под влиянием вирусов гепатитов В и С, Эпштейна-Барра, аденовирусов, Mycoplasma pneumonia, бактериальных и грибковых инфекционных агентов. ДНК вируса простого герпеса обнаруживают в коже в области высыпаний у 60–90% больных. Причинами заболевания могут являться: прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллины, барбитураты, аллопуринол, фенилбутазон), системные заболевания (саркоидоз, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, лимфома, лейкоз). Воспалительный процесс при МЭ обусловлен сенсибилизированными Т-хелперами (CD4+ Т-лимфоцитами).

## 1.3 Эпидемиология

МЭ наблюдается у пациентов всех возрастов, но чаще – у подростков и молодых людей. Среди больных преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 3:2). Примерно в 30% случаев заболевание рецидивирует. В детском возрасте встречается нечасто (20% случаев).

**1.4 Кодирование по МКБ 10**

L51.0 – Небуллезная эритема многоформная

L51.8 – Другая эритема многоформная

L51.9 – Эритема многоформная неуточненная

**1.5 Классификация**

Общепринятой классификации МЭ не существует.

В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют две формы МЭ:

1. легкую (малую) форму, при которой отсутствует поражение слизистых оболочек, общее состояние больного не нарушено;
2. тяжелую (большую) форму, характеризующуюся распространенными кожными высыпаниями, поражением слизистых оболочек, общим недомоганием.

## 1.6 Клиническая картина

МЭ характеризуется острым началом. Заболевание часто начинается с продромальных явлений (повышение температуры тела, недомогание, боли в мышцах и суставах, боль в горле).

После продромального периода толчкообразно (в течение 10–15 суток и более) появляются полиморфные высыпания на коже – эритемы, папулы, везикулы.

Для МЭ характерно наличие мишеневидных очагов менее 3 см в диаметре с четко очерченными краями, в структуре которых выделяют три различные зоны: центральный диск темной эритемы или пурпуры, который может стать некротическим или трансформироваться в плотную везикулу; кольцо пальпируемого бледного отечного участка; наружное кольцо эритемы. Встречаются и атипичные очаги поражения.

Первичными морфологическими элементами при МЭ являются гиперемированные пятна (эритемы), папулы и пузыри. Папулы округлой формы с четкими границами, величиной от 0,3 до 1,5 см, красно-синюшного цвета, плоские, плотные при пальпации, склонные к центробежному росту с западением центральной части. По периферии папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Пузыри округлой формы, небольшие, плоские, имеют толстую покрышку, наполнены опалесцирующей жидкостью, расположены, как правило, в центре папул. Патологические элементы склонны к слиянию с образованием гирлянд и дуг.

Вторичными морфологическими элементами при МЭ являются эрозии, корки, чешуйки, пигментные пятна, не имеющие клинических особенностей.

На слизистых оболочках могут образовываться пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий.

Высыпания обычно появляются внезапно, располагаются чаще по периферии, симметрично на коже тыльной поверхности стоп и кистей, разгибательных поверхностях предплечий и голеней, красной кайме губ с образованием корочек, слизистой оболочке полости рта. Поражение глаз и гениталий наблюдается реже.

Разрешение высыпаний продолжается в течение 2–3 недель, не оставляя рубцов. Пигментные пятна, появляющиеся на месте бывших папул, отличаются желтовато-коричневой окраской.

2. Диагностика

Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины и данных анамнеза.

## 2.1 Жалобы и анамнез

 Субъективные клинические проявления МЭ описаны в разделе «Клиническая картина».

## 2.2 Физикальное обследование

 Объективные клинические проявления МЭ, выявляемые при физикальном обследовании, описаны в разделе «Клиническая картина».

## 2.3 Лабораторная диагностика

* **Рекомендовано** при тяжелом течении заболеванияпроведение общего (клинического) анализа крови для оценки общего состояния пациента [1].

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

***Комментарии:*** при тяжелом течении заболевания отмечается повышение СОЭ, умеренный лейкоцитоз.

* **Рекомендуется** в случае затруднений в диагностике МЭ с целью уточнения диагноза прижизненное патологоанатомическое исследование биоптата кожи [1].

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

***Комментарии:*** при гистологическом исследовании наблюдаются: отек сосочкового слоя, инфильтрация дермы различной интенсивности. Инфильтрат состоит из лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. В базальных клетках эпидермиса наблюдается вакуольная дистрофия. В некоторых участках клетки инфильтрата могут проникать в эпидермис и в результате спонгиоза образовывать внутриэпидермальные пузырьки. Вакуольная дистрофия и выраженный отек сосочкового слоя дермы могут приводить к образованию субэпидермальных пузырей.

* Рекомендовано в сложных диагностических случаях с целью дифференциальной диагностики с аутоиммунными дерматозами (вульгарной пузырчаткой, паранеопластической пузырчаткой, IgA-пузырчаткой, буллёзным пемфигоидом) выполнять прямую реакцию реакция иммунофлюоресценци (РИФ) [9].

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

*Комментарии: определяют отложение IgA или IgG в дерме и эпидермисе.*

* Рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания проводить определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus), Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2); ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР с целью установления этиологического фактора[10,11].

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

*Комментарии:**Материал – содержимое пузыря, слюна, соскоб со слизистой*

*оболочки полости рта. Заболевание часто ассоциировано с вирусами Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, герпес 1, 2, 6 типов* [10,11]*.*

## 2.4 Инструментальная диагностика

Не применяется.

## 2.5 Иная диагностика

* **Рекомендованы** консультации врача-офтальмолога (при поражении слизистых оболочек глаза), врача-оториноларинголога (при поражении слизистых оболочек полости рта и носа), стоматолога (при поражении слизистой полости рта) с целью коррекции терапии [1,9].

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

3. Лечение

Лечение направлено на клиническое выздоровление, уменьшение тяжести обще инфекционных симптомов.

## 3.1 Консервативное лечение

Наружная терапия:

* **Рекомендовано с целью разрешения клинических симптомов** назначение одного из следующих топических глюкокортикостероидных препаратов наружно:

- метилпреднизолона ацепонат 0,1%, крем 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 7-10 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

или

- гидрокортизона бутират 0,1% 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 7-10 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

или

- бетаметазона дипропионат\*\* 0,05%, спрей 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 10-14 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

* **Рекомендуется** назначение комбинированных препаратов (глюкокортикостероидные препараты + антибактериальные препараты) наружно:

- бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 7-10 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

Системная терапия:

* **Рекомендовано** при вторичном инфицировании или ассоциации МЭ с Mycoplasma pneumoniae назначение антибактериальных препаратов для приема внутрь:

- Эритромицин 0,5–1,0 г перорально 3 раза в сутки в течение 7-10 дней [3].

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

* **Рекомендовано** назначение одного из следующих антигистаминных препаратов:

- хлоропирамин\*\* 25 мг перорально или внутримышечно 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

или

- лоратадин\*\* 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7–10 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

или

- цетиризин\*\* 10 мг перорально 1 раз в сутки в течение 7–10 дней [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

* Рекомендовано при тяжелой форме МЭ назначение одного из следующих глюкокортикостероидных препаратов системного действия:

- преднизолон\*\* 40–60 мг в сутки или 0,5–1 мг на кг массы тела перорально с постепенным снижением дозы в течение 2 недель [1,2,4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

или

- дексаметазон\*\* 4–8 мг в сутки перорально [1,2,4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

***Комментарии:*** при регрессе высыпаний дозу системных глюкокортикостероидных препаратов постепенно снижают до полной отмены.

* **Рекомендовано** при ассоциации МЭ с вирусом простого герпеса назначение одного из следующих противовирусных препаратов:

- Ацикловир\*\* 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5–7 дней [5-7].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

или

- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5–10 дней [6-8].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

или

- фамцикловир 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней [6-8].

**Уровень убедительности рекомендаций А** **(уровень достоверности доказательств 1)**

* **Рекомендовано** в случае торпидного течения МЭ профилактическое, противорецидивное, превентивное лечение ацикловиром\*\* 400 мг перорально 2 раза в сутки длительными курсами (6-12 месяцев) [8].

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

* **Рекомендовано** у больных многоформной эритемы без ассоциации с инфекцией простого герпеса назначение одного из следующих иммуносупрессивных препаратов:

- дапсон 100–150 мг в сутки в течение 10-14 дней [2,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С** **(уровень достоверности доказательств 2)**

или

- гидроксихлорохина 200- 400 мг в сутки в течение 10-14 дней [2,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)**

*Комментарии:* *Детям раннего детского возраста с обширными поражениями слизистой полости рта необходимо обеспечить достаточное поступление жидкости в организм, проводить инфузионную терапию.*

**3.2 Хирургическое лечение**

Не применяется.

**3.3 Иное лечение**

Диетотерапия не применяется.

Обезболивание не применяется.

**4. Реабилитация**

Реабилитация не разработана.

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Курсовой прием противовирусных препаратов, особенно в весенний период, снижает вероятность рецидивов МЭ, обусловленных вирусом простого герпеса [5-8].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

**6.** **Организация медицинской помощи**

Показаниями к госпитализации являются:

- тяжелое течение МЭ;

- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.

7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

Рецидивирующее течение МЭ часто ассоциировано с вирусом простого герпеса, а также может наблюдаться при хронических вирусных гепатитах В и С, онкологических заболеваниях.

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности доказательств** |
|  1 | Проведена наружная терапия топическими глюкокортикостероидными препаратами. | 2 | С |
|  2 | Проведена системная терапия: антигистаминные, глюкокортикостероидные и противовирусные препараты. | 1, 2, 2 | A, B, C |
|  3 | Достигнуто исчезновение клинических симптомов заболевания (клиническое выздоровление). | 4 | С |

# **Список литературы**

1. Katsambas A.D., Lotti T.M. European handbook of dermatological treatments. Springer. 2003; 515–517.
2. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. Dent Clin North Am. 2013 Oct;57(4):583-96.
3. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):239-45.
4. Martinez A.E., Atherton D.J. High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme. Pediatr Dermatol 2000; 17: 87–90.
5. Tatnall F.M., Schofield J.K., Leigh I.M. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. Br J Dermatol 1995; 132: 267–270.
6. Kerob D., Assier-Bonnet H., Esnault-Gelly P. et al. Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy. Arch Dermatol 1998; 134 (7): 876–877.
7. Inoue K., Kano Y., Kagawa H. et al. Herpes virus-associated erythema multiforme following valacyclovir and systemic corticosteroid treatment. Eur J Dermatol 2009; 19 (4): 386–387.
8. Staikuniene J, Staneviciute J. Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for Herpes-associated erythema multiforme. Cent Eur J Immunol. 2015;40(3):387-90.
9. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2018;54(1):177–184.
10. Lucchese A. From HSV infection to erythema multiforme through autoimmune crossreactivity. Autoimmun Rev. 2018 Jun;17(6):576-581.
11. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clin Rev Allergy Immunol. 2018 Feb;54(1):177-184.

**Приложение А1**

**Состав рабочей группы**

**Председатель:**

Барановская Н.Т. – врач-дерматовенеролог высшей категории, заместитель главного врача по организационно-методической работе государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер».

**Члены:**

Козак И.И. – врач-дерматовенеролог государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер»;

Перчун А.М. – врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер»;

Манталуца А.В. – врач-дерматовенеролог, заведующая стационарным отделением государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер»;

Спорыш Е.Л. – врач-дерматовенеролог первой квалификационной категории, заведующая кожвенотделением государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провелглавный внештатный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, эксперт по клиническому направлению (специальности) «Дерматовенерология» **Е.П. Бузук –** главный врачгосударственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2

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

Настоящие клинические рекомендации носят рекомендательный характер для организаторов здравоохранения и практикующих специалистов соответствующего клинического направления:

1. Врачи-дерматовенерологи;

2. Врачи-аллергологи-иммунологи;

3. Ординаторы по специальностям «Дерматовенерология» и «Аллергология и иммунология».

 Виды и объёмы медицинской помощи населению Приднестровской Молдавской Республики, в соответствии с данными клиническими рекомендациями, могут быть обеспечены за счет средств и в пределах лимитов финансирования, предусмотренных законом о республиканском бюджете на соответствующий финансовый год, а также других поступлений, не запрещенных действующим законодательством Приднестровской Молдавской Республики. Объём диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента определяет лечащий врач в соответствии с требованиями к объёму исследований при определенных заболеваниях, состояниях с учетом возможности лечебно-профилактических организаций по предоставлению определенных видов исследований и лечения.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию-не реже один раз в пять лет, 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 утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

 Сведения о показаниях к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, схемы по применению лекарственного препарата изложены в разделе 3 «Лечение» настоящих клинических рекомендаций.

 Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1);
2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31 января 2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 20-6);
3. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 3 июня 2008 года № 481-3-IV «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (САЗ 08-22);
4. Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 13 июня 2003 года № 405 «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путём», Приложение №1 «Положение о кожно-венерологическом диспансере»;
5. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года №894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022 года) (САЗ 22-46).

# **Приложение Б**

# **Алгоритмы действий врача**

****

 Приложение В

Информация для пациента

1. Многоформная эритема – это острое инфекционно-аллергическое заболевание, которое часто развивается после перенесенной инфекции, вызванной вирусами группы герпеса или микоплазмой, реже – после приема некоторых лекарственных препаратов. Заболевание протекает остро, характеризуется своеобразным поражением кожи и слизистых оболочек, часто наблюдаются продромальные явления – недомогание, головная боль, лихорадка.
2. Частые обострения многоформной эритемы могут наблюдаться также при хронических вирусных гепатитах В и С, онкологических заболеваниях, поэтому может потребоваться стационарное обследование.

##