

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ КОЛЬЦЕВИДНОЙ ГРАНУЛЕМОЙ**

Москва - 2013

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

1. Зиганшин Олег Раисович – заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», профессор, доктор медицинских наук, г. Челябинск
2. Ковалев Юрий Николаевич – профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Челябинск
3. Лысенко Ольга Васильевна - профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Челябинск
4. Кудревич Юлия Валерьевна - доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Челябинск
5. Летяева Ольга Ивановна - ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Челябинск
6. Вандышева Мария Александровна - ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, г. Челябинск

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 внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого 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.

КОЛЬЦЕВИДНАЯ ГРАНУЛЕМА

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L92.0.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кольцевидная гранулема - доброкачественное заболевание, в основе имеющее гранулематозное воспаление кожи и проявляющееся кольцевидно расположенными папулами.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Причина заболевания неизвестна. Предполагается полиэтиологичность дерматоза, при этом определенная роль отводится хронической инфекции (туберкулез, ревматизм, хронические инфекции ЛОР органов), саркоидозу, эндокринным нарушениям, возможно, сахарному диабету (чаще при генерализованной форме заболевания), длительному приему лекарственных средств (витамин D). Иногда обнаруживают связь с аутоиммунным тиреоидитом. Провоцирующую роль в возникновении кольцевидной гранулемы может играть травма. Описывается ассоциация кольцевидной гранулемы с туберкулиновой кожной пробой и БЦЖ – вакцинацией. Вирусные инфекции (ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса и вирус ветряной оспы) также могут способствовать развитию заболевания. Кольцевидная гранулема в ассоциации с иммунодефицитом (ВИЧ, трансплантат печени) чаще бывает генерализованной. Большое значение в развитии процесса придается аллергической реакции и иммунологическим нарушениям. Патогенетическое значение придается гиперчувствительности замедленного типа.

Заболеваемость кольцевидной гранулемой оценивается в 0,1—0,4% от общего количества дерматологических пациентов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Локализованная кольцевидная гранулема
- Папулезная кольцевидная гранулема
- Глубокая (подкожная) кольцевидная гранулема
- Диссеминированная кольцевидная гранулема
- Перфорирующая кольцевидная гранулема

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Локализованная кольцевидная гранулема является самой распространенной формой заболевания и наблюдается преимущественно у детей (90% случаев заболевания) и лиц молодого возраста. Локализованная кольцевидная гранулема характеризуется появлением мелких (0,1 – 0,5 см в диаметре), плотных, гладких полушаровидных, слегка уплощенных блестящих дермальных узелков розоватого цвета или цвета нормальной

кожи, расположенных в типичных случаях кольцевидно или группами в виде полукольца на тыльной поверхности кистей, стоп, голеней, предплечий (60% — на кистях и руках, 20% — на стопах и голенях). Редко встречается поражение периорбитальной области и волосистой части головы. Диаметр очагов постепенно увеличивается, составляя 1-5 см и более, в центральной части очага кожа нормальная или слегка синюшная. Периферический край очага составляют соприкасающиеся узелки. Субъективные ощущения отсутствуют. Очаги могут частично разрешаться или рецидивировать на том же месте. Эпидермис не поражается. При папулезной форме узелки расположены изолированно друг от друга.

Глубокая кольцевидная гранулема характеризуется подкожным расположением узелков. Наблюдается практически исключительно у детей в возрасте до шести лет и проявляется в виде единичных или множественных клинически не выраженных, глубоких дермальных или подкожных узлов на голенях, предплечьях, локтях, тыльной стороне кистей, пальцах и особенно на волосистой части головы. Может поражаться также периорбитальная область, обычно верхнее веко. Узлы на конечностях обычно подвижные, хотя могут быть связаны с фасциями, на волосистой части головы – всегда плотно соединены с надкостницей. Наблюдаются рецидивы после проведения хирургического лечения.

Диссеминированная кольцевидная гранулема характеризуется множественными очагами высыпаний на различных участках тела. Эта форма встречается примерно у 15% больных кольцевидной гранулемой, редко у детей. Подавляющее большинство больных находятся в возрасте старше 50 лет. По всему телу наблюдаются группы папул, узлов и пятен цвета кожи или фиолетового оттенка, но чаще всего поражаются дистальные участки конечностей и туловище. В этих случаях высыпания множественные, рассеянные или сливающиеся, что может придавать очагам сетчатый характер, но без значительной склонности к кольцевидному расположению. Отмечается полиморфизм высыпаний. Типичным признаком является симметричность. Эта форма заболевания имеет хроническое рецидивирующее течение, редко разрешается спонтанно и хуже реагирует на терапию, чем локализованная форма.

Перфорирующая кольцевидная гранулема составляет примерно 5% от всех случаев заболевания. Обычно наблюдается на тыльной стороне кистей или пальцев, но может быть просто травматическим вариантом локализованной кольцевидной гранулемы. Как минимум 50% таких больных — дети или лица молодого возраста. Папулы имеют пробку в центре, выделяют желатиноподобное содержимое, затем образуются корки и очаги с пупковидным вдавлением в центре. Позднее могут развиваться атрофические рубцы. Типичная клиническая картина диссеминированной перфорирующей кольцевидной гранулемы представляет собой папулы, которые развиваются в более крупные бляшки.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз кольцевидной гранулемы основывается на данных клинической картины, однако в ряде случаев (подозрение на диссеминированную и глубокую форму заболевания) необходимо патоморфологическое исследование биоптатов кожи.

При патоморфологическом исследовании в верхнем и среднем слоях дермы наблюдаются хронические инфильтраты и гранулематозное воспаление, очаги некробиоза соединительной ткани, окруженные частоколом гистиоцитов; гигантские многоядерные клетки. При перфорирующей форме — очаги дегенерации коллагена под эпидермисом с проникновением некробиотических масс через эпидермис. В очагах, существующих продолжительное время, могут появляться многочисленные Т-лимфоциты и фибробласты. Воспалительные клетки представлены активированными Th1-клетками. Туберкулоидная реакция гигантских клеток нетипична. Иногда дегенерация эластических волокон наблюдается на открытых воздействию солнца очагах кольцевидной гранулемы. Отложения IgG и C3 вокруг кровеносных сосудов в дерме указывает на возможность иммунокомплексного васкулита.

По показаниям назначаются консультации других специалистов: терапевта (при назначении физиотерапевтического лечения обязательна), эндокринолога, инфекциониста, оториноларинголога, фтизиатра.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика кольцевидной гранулемы проводится с *липидным некробиозом*, который развивается преимущественно у лиц среднего возраста, нередко имеющих нарушения углеводного обмена. Предпочтительная локализация высыпаний при липидном некробиозе наблюдается на голених.

Мелкоузелковый саркоидоз характеризуется высыпаниями синюшно-буроватого цвета с локализацией на лице. Заболевание чаще возникает у взрослых. Характерен феномен запыленности при диаскопии. Типичные очаги кольцевидной гранулемы отсутствуют.

Для высыпаний при *красном плоском лишае* характерна полигональность, блеск и фиолетовый оттенок. Субъективно больных беспокоит выраженный зуд.

Также заболевание дифференцируют со *стойкой возвышающейся эритемой*, высыпания при которой чаще локализуются вокруг крупных суставов. Узелки более многочисленны, большего размера, имеют более островоспалительный характер, более твердой консистенции, без выраженной тенденции к кольцевидной группировке. Сыпь отличается большей стойкостью.

Ревматоидные узелки чаще локализуются в области крупных суставов, большей величины, залегают более глубоко, болезненны при надавливании. Характерно наличие артрита, изменения острофазных показателей крови, наличие общей симптоматики (слабость, недомогание, лихорадка).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- регресс высыпаний;
- отсутствие рецидивов.

Общие замечания по терапии

При планировании терапии следует учесть тенденцию кольцевидной гранулемы к спонтанному разрешению. Примерно в 75% случаев очаги спонтанно регрессируют в течение 2 лет. Хотя частота рецидивов достигает 40%, новые очаги также могут исчезать самопроизвольно.

При необходимости проводят коррекцию углеводного обмена, лечение сопутствующей патологии (очагов хронической инфекции, туберкулеза, сахарного диабета).

Системное лечение показано в случае диссеминированной формы, которая имеет хроническое течение.

Если очаги болезненные или беспокоят пациента, назначают наружно глюкокортикостероидные препараты с умеренной и высокой фармакологической активностью, по возможности под окклюзионную повязку. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы избежать побочных эффектов, таких как атрофия близлежащей кожи.

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Наружная терапия

1. Глюкокортикостероидные препараты (А) [1]:

- гидрокортизона 17-бутират, крем, мазь 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель
или
- алклометазона дипропионат, крем, мазь 0,05% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель
или
- бетаметазона дипропионат, крем, мазь 0,025%, 0,05% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель
или
- бетаметазона валерат, крем, мазь 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель
или

- метилпреднизолона ацепонат крем, мазь, эмульсия 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель
или
- мометозона фуроат, крем, мазь, лосьон 0,1% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель
или
- клобетазола пропионат, крем, мазь 0,05% 1 раз в сутки вечером в течение 14 дней, далее 1 раз в 2 дня в течение 2—3 недель.

2. *Нестероидные противовоспалительные средства* (С) [1]:

- индометацин, гель, мазь наружно в виде аппликаций 1-2 раза в сутки в течение 2-4 недель
или
- фенилбутазон, мазь наружно в виде аппликаций 1-2 раза в сутки в течение 2-4 недель.

3. Мази и пасты, содержащие нафталан 2-5%, мази и пасты, содержащие АСД 3 фракции (С) [2] наружно в виде аппликаций 1-2 раза в сутки в течение 2-4 недель.

Системная терапия

Витаминотерапия:

- токоферола ацетат, масляный раствор 5–10%, капсулы (С): детям в возрасте от 3 до 10 лет 50-100 мг в сутки перорально, детям в возрасте старше 10 лет — 100-200 мг в сутки перорально, взрослым 200-400 мг в сутки перорально в течение 20–40 дней [3]
или
- витамин Е+ретинол, драже (С) 1 драже 1-3 раза в день перорально в течение 1 месяца [4].
- аскорбиновая кислота+рутин, таблетки (С): детям в возрасте до 5 лет — ½ таблетки 1–2 раза в сутки перорально, детям в возрасте от 5 до 10 лет — 1 таблетка 2 раза в сутки перорально, детям в возрасте старше 10 лет и взрослым - 1 таблетка 3 раза в день перорально в течение 20-40 дней [5].

Немедикаментозная терапия

1. *Терапия низкоинтенсивным лазером* (В).

Лазеротерапию осуществляют в два этапа. На первом этапе чрескожно облучают кровь в области проекции кубитальной вены. Длина волны 0,633 мкм. Мощность на конце световода 20-25 мВт. Длительность сеанса 20-25 мин. Сеансы проводят ежедневно или через день. На курс 7-10 сеансов. На дистальном конце световода закреплен отражатель, контактирующий с поверхностью кожи. Второй этап проводят через 3-4 недели. Облучают очаги

поражения контактно. Длина волны 0,89 мкм. Используют излучающую матрицу, состоящую из 10 диодов. Мощность каждого диода 7-8 Вт/имп. Частота следования импульсов 80 Гц. Длительность импульса 100 нс. Средняя плотность мощности 0,047-0,053 мВт/см². Экспозиция на поле 2 минуты. Продолжительность сеанса 10-12 минут. Сеансы проводят ежедневно или через день, на курс 7-10 сеансов [5].

2. *Орошение хлорэтилом* до получения стойкого "инея" (В) 1 раз в 7–10 дней, на каждый очаг по 3–5 процедур [6].
3. *Туширование жидким азотом* (В) 1 раз в 7–10 дней, на каждый очаг по 3–5 процедур. При этом обрабатывают всю поверхность небольших очагов и активные края более крупных очагов (диаметром более 4 см). Возможны временные побочные эффекты (боль, образование пузыря и местный отек) и продолжительные осложнения (очаговая гипопигментация и периферическая гиперпигментация) [5].

Особые ситуации

Отсутствуют данные о лечении кольцевидной гранулемы у беременных. При возникновении подобных клинических ситуаций разрешены к использованию методы местной терапии:

1. Местное применение токоферола ацетата (витамин Е) (С) 2 раза в сутки, из них 1 раз под окклюзией, в течение 2 недель [7].
2. Туширование жидким азотом (В) 1 раз в 7–10 дней, на каждый очаг по 3–5 процедур [5].

Показания к госпитализации

Отсутствуют.

Требования к результатам лечения

Разрешение высыпаний.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

Список литературы

1. Thornsberry L.A. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update / L.A.Thornsberry , English JC 3rd.// Am J Clin Dermatol. 2013 Aug;14(4):279-90.
2. Левончук Е.А. кольцевидная гранулема у детей: клиника, диагностика, терапия/ Е.А.Левончук //Медицинские новости. – 2008. – №16. – С. 62-63.
3. Poppe H. Treatment of disseminated granuloma annulare with oral vitamin E: 'primum nil nocere'/ H. Poppe, L.M. Poppe, M. Goebeler, A. Trautmann // Dermatology. 2013;227(1):83-8.
4. Manish B. Generalized papular granuloma annulare / B.Manish, S.P. Shyam, K. Manchanda // Indian Dermatol Online J. 2012 Jan-Apr; 3(1): 74–76.
5. Козловская В.В. Кольцевидная гранулема: этиология, клиническая картина, патогенез, принципы терапии / В.В. Козловская, М.В.Абдель //Мед. новости. -2011. -№ 4. -С. 25-28.
6. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей: В 2 т. М.: ООО "Медицинское информационное агентство". 2006; 2: 166–8.
7. Кацамба А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С.736.