|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Некробиоз липоидный** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:  | L92.1 |
| Возрастная группа:  | Взрослые и дети |
| Год утверждения: |  |
| Разработчик клинической рекомендации:  |
| * Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
 |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc43997574)

[Список сокращений 4](#_Toc43997575)

[Термины и определения 5](#_Toc43997576)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6](#_Toc43997577)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc43997578)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc43997579)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc43997580)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8](#_Toc43997581)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc43997582)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc43997583)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 10](#_Toc43997584)

[2.1 Жалобы и анамнез 10](#_Toc43997585)

[2.2 Физикальное обследование 10](#_Toc43997586)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 10](#_Toc43997587)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 11](#_Toc43997588)

[2.5 Иные диагностические исследования 12](#_Toc43997589)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 13](#_Toc43997590)

[3.1 Консервативное лечение 13](#_Toc43997591)

[3.2 Хирургическое лечение 20](#_Toc43997592)

[3.3 Иное лечение 20](#_Toc43997593)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 21](#_Toc43997594)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 21](#_Toc43997595)

[6. Организация медицинской помощи 21](#_Toc43997596)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 24](#_Toc43997597)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 24](#_Toc43997598)

[Список литературы 26](#_Toc43997599)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 30](#_Toc43997600)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 31](#_Toc43997601)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 33](#_Toc43997602)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 34](#_Toc43997603)

[Приложение В. Информация для пациента 35](#_Toc43997604)

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин

Th – T-helper (Т-хелпер)

Термины и определения

Некробиоз липоидный – хроническое гранулематозное заболевание кожи, характеризующееся дегенерацией коллагеновых волокон, образованием гранулем, отложением липидов и утолщением эндотелиальной стенки сосудов дермы.

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

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

Некробиоз липоидный – хроническое гранулематозное заболевание кожи, характеризующееся дегенерацией коллагеновых волокон, образованием гранулем, отложением липидов и утолщением эндотелиальной стенки сосудов дермы.

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

В основе развития некробиоза липоидного лежит гранулематозное воспаление [1]. В формировании гранулем при некробиозе липоидном принимают участие как классически активированные М1 макрофаги, так и альтернативно активированные М2 макрофаги. Классически активированные лигандами толл-подобных рецепторов и интерфероном-γ М1 макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины и способствуют развитию реакции Т-хелперов типа (Th1), вырабатывают реактивные формы кислорода и азота и обладают выраженной микробицидной активностью. Альтернативно активированные интерлейкинами-4, -10 и -13 М2 макрофаги, ассоциированы с реакцией Th2-типа, продуцируют противовоспалительные цитокины и способствуют ремоделированию тканей. Вопрос что является первоначальным событием патогенеза заболевания: деградация коллагена, индуцирующая инфильтрацию дермы макрофагами, или же развивающаяся воспалительная реакция приводящая к дегенерации коллагена остается открытым. Предполагается, что накопление М2 макрофагов в гранулемах при некробиозе липоидном обусловленное дегенерацией коллагена в способствует фиброзированию гранулем [2]. Не исключается, что образование гранулемы происходит в результате нарушения миграции нейтрофилов, в связи с чем макрофаги берут на себя роль нейтрофилов и накапливаются в дерме с последующим формированием гранулемы, хотя на ранних стадиях заболевания можно наблюдать воспалительный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов [3].

Важное значение в патогенезе некробиоза липоидного имеет микроангиопатия, развивающаяся в результате отложения гликопротеинов в стенках сосудов, что приводит к их утолщению [4–6]. Утолщение стенок сосудов в сочетании с фиброзом и пролиферацией эндотелия способствует окклюзии сосудов глубоких слоев дермы [3].

Обсуждается роль гипоксии в развитии заболевания [6]. Одними исследователями выявлены признаки ишемии [6], другими – усиление кровотока в очагах поражения, что противоречит гипотезе об участии ишемии в патогенезе некробиоза липоидного [7].

Имеются указания на потенциальную патогенетическую роль человеческого эритроцитарного переносчика глюкозы Glut-1, экспрессия рецептора которого фибробластами повышена в очагах поражения кожи больных некробиозом липоидным как страдающих, так и не страдающих сахарным диабетом [8]. Возможно участие в патогенезе болезни других факторов: отложение иммуноглобулинов в стенках сосудов; формирование аномальных фибрилл коллагена, а также травматических, воспалительных и метаболических изменения в коже [2].

Генетическим факторам в развитии болезни существенного значения не придается за исключением редких случаев семейного липоидного некробиоза [9].

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

Некробиоз липоидный – редкое заболевание. Среди заболевших некробиозом липоидным преобладают женщины, соотношение женщин и мужчин среди пациентов составляет 3:1.

Имеющиеся данные указывают, что некробиоз липоидный может быть ассоциирован с сахарным диабетом. После опубликованных в 1966 году данных о том, что у 65% больных некробиозом липоидным отмечается сахарный диабет, появилось мнение о значительной выраженности связи между некробиозом липоидным и сахарным диабетом, и это мнение сохраняется до сих пор [10]. Однако результаты последующих исследований показали, что ассоциация между этими заболеваниями, хотя и существует, но не столь сильна. По данным E. O’Toole и соавт. (1999), лишь 11% пациентов, которым диагностировали некробиоз липоидный, страдали сахарным диабетом на момент установления диагноза заболевания кожи, и еще у 5% пациентов некробиоз липоидный был диагностирован одновременно с сахарным диабетом или выявлением нарушения толерантности к глюкозе [11]. Только у 7% пациентов с некробиозом липоидным, не страдавших сахарным диабетом, в последующие 5 лет после установления диагноза этого заболевания кожи развился сахарный диабет [11]. Показано, что если у пациента с впервые установленным диагнозом некробиоз липоидный отсутствует нарушение углеводного обмена (по результатам глюкозотолерантного теста), то кумулятивный риск развития инсулин-независимого сахарного диабета за период последующих 17,5 лет составляет 0,0614, то есть сахарный диабет разовьется у 6 из 100 пациентов с некробиозом липоидным [11].

Среди пациентов с сахарным диабетом частота встречаемости липоидного некробиоза составляет от 0,3% до 1,2% [5, 12]. При этом у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом некробиоз липоидный развивается в более молодом возрасте – в среднем в 22 года, у пациентов, страдающих инсулин-независимым сахарным диабетом – в вохзрасте 49 лет. [5].

Развитию некробиоза липоидного могут способствовать также заболевания щитовидной железы, которые выявлялись в 3 раза чаще, чем в общей популяции, и были обнаружены у 15% больных некробиозом липоидным [13].

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

Гранулематозные изменения кожи и подкожной клетчатки (L92)

L92.1 Некробиоз липоидный, не классифицированный в других рубриках.

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

Общепринятой классификации некробиоза липоидного не существует.

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

Высыпания у пациентов с некробиозом липоидным чаще всего локализуются на передне-боковой поверхности голеней или в области лодыжек, причем часто поражаются обе ноги. Возможно также поражение других участков кожного покрова – головы, в том числе волосистой части головы и лица, кистей, предплечий, плеч, туловища, гениталий, бедер.

Высыпания первоначально представлены пятнами или папулами величиной с чечевицу или крупнее. Обычно у пациентов наблюдается от 1 до 3 очагов поражения, но возможно появление и большего числа очагов поражения. Окраска их может быть различной. Они могут быть цвета нормальной кожи, желтовато-красными, красновато-коричневыми, красновато-фиолетовыми, сиреневыми и красными. Границы очагов поражения относительно четкие, очертания могут быть округлыми или неправильными. На поверхности очагов поражения может быть незначительно выраженное шелушение. В основании очагов поражения при пальпации может определяться незначительная инфильтрация, ощущающаяся как уплотнение. Пятна и папулы склонны к периферическому росту, за счет которого медленно сливаются друг с другом, образуя возвышающиеся над поверхностью кожи крупные бляшки округлых, неправильных или полициклических очертаний. Периферическая часть бляшек окрашена в красновато-буроватый, красновато-сиреневый цвет. Центральная часть бляшек несколько западает и имеет сначала красновато-коричневатую окраску, которая со временем обычно становится желтой, желтовато-буроватой, желтовато-коричневатой, иногда – неравномерно пестрой с зонами синюшно-фиолетового и буровато-коричневатого цвета [5]. Со временем на поверхности бляшек становятся заметны древовидно ветвящиеся телеангиэктазии, иногда – многочисленные. По мере прогрессирования болезни центральная часть бляшек все более западает, кожный рисунок сглаживается, инфильтрация, определяемая в начальной стадии, заметно уменьшается, при пальпации определяется склеродермоподобное уплотнение. Кожа сморщивается, появляется характерный блеск, постепенно формируется атрофия, иногда рубцовая [14]. Описано появление валиков по периферии очагов поражения [15].

В некоторых случаях в центральных участках бляшек образуются изъязвления, чаще в результате травматизации. Возникновение язв отмечалось у 33–35% пациентов с некробиозом липоидным [13, 16]. Отмечено, что язвы чаще возникали у мужчин (в 43,5% случаев), чем у женщин (в 29,9% случаев) [13]. Язвы, как правило, поверхностные, содержат скудное серозное или серозно-геморрагическое отделяемое, имеют полициклические очертания и фестончатые края [14]. Поражения кожи, предшествовавшие появлению язв, существовали у пациентов 6 месяцев и более [13]. Возможно инфицирование поверхности язв, в таком случае появляется гнойное отделяемое, иногда – обильное.

 При липоидном некробиозе возможно проявление феномена Кебнера, что требует внимания при планировании хирургических вмешательств.

Редко в длительно существующих очагах поражения некробиоза липоидного развивается плоскоклеточный рак кожи [17]. Неясно, является ли трансформация в плоскоклеточный рак результатом изменений, вызванных некробиозом липоидным, или же предрасполагающим фактором является длительное существование язв кожи [17–19].

В большинстве случаев поражения кожи некробиоза липоидного безболезненны вследствие ассоциированного поражения нервных волокон, у некоторых пациентов они могут быть чрезвычайно болезненными, особенно в случае изъязвления.

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

Некробиоз липоидный обычно диагностируется при физикальном обследовании, но может потребоваться патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи. Его следует проводить, если клинические проявления поражения кожи не позволяют установить определенный клинический диагноз [5]. Дифференциальная диагностика некробиоза липоидного чаще всего проводится с кольцевидной гранулемой и локализованной склеродермией.

## 2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «Клиническая картина».

## 2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные исследования при обследовании пациентов с некробиозом липоидным проводятся для выявления ассоциированного с ним сахарного диабета и для контроля безопасности проводимой системной терапии.

**Рекомендуется** общий (клинический) анализ крови развернутый пациентам, которым планируется или проводится терапия циклоспорином или кортикостероидами системного действия для контроля безопасности терапии [20–22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Контроль уровня общего гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в крови необходим во время терапии циклоспорином в связи с возможным развитием анемии и тромбоцитопении и проводится перед началом лечения, а затем – 1 раз в месяц [20]. Во время терапии кортикостероидами системного действия необходим контроль уровня лейкоцитов в крови в связи с возможным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и лимфопении [21, 22]*

**Рекомендуется** анализ крови биохимический общетерапевтический пациентам, которым планируется терапия циклоспорином или кортикостероидами системного действия для контроля безопасности проводимой терапии, а также для определения уровня глюкозы в крови как показателя, указывающего на наличие заболевания, ассоциированного с некробиозом липоидным, – сахарного диабета [20–24].

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

**Комментарии:** *Контроль показателей анализа крови биохимического общетерапевтического необходим во время терапии циклоспорином в связи с возможным развитием токсического поражения почек с повышением уровня креатинина в крови, поражения печени, проявляющегося гипербилирубинемией и повышением активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, нарушений водно-электролитного баланса (гиперкалиемии, гипомагниемии), гиперурикемии, гиперлипидемии (особенно – гипертриглицеридемии). Уровень креатинина в крови необходимо определять перед началом терапии циклоспорином, через 2, 4, 6 и 8 недель терапии, а затем – 1 раз в месяц [20]. При выявлении нарушения функции почек может потребоваться уменьшение дозы или отмена циклоспорина. Во время терапии кортикостероидами системного действия необходим контроль уровня глюкозы в крови в связи с возможным развитием гипергликемии и стероидного сахарного диабета, а также уровня электролитов в плазме [21–24]*

**Рекомендуется** общий (клинический) анализ мочи пациентам, которым планируется терапия циклоспорином или кортикостероидами системного действия для контроля безопасности проводимой терапии [20–22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Контроль показателей общего (клинического) анализа мочи необходим во время терапии циклоспорином для выявления токсического поражения почек (протеинурии). Общий (клинический) анализ мочи проводится перед началом терапии циклоспорином, а затем – 1 раз в месяц [20]. При выявлении нарушения функции почек может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата. Во время терапии кортикостероидами системного действия необходим контроль глюкозурии вследствие возможного развития стероидного сахарного диабета, а также лейкоцитурии вследствие возможного развития инфекционного поражения мочевыводящих путей.*

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяются.

## 2.5 Иные диагностические исследования

**Рекомендуется** патолого-анатомическое исследованиебиопсийного материала кожи с окраской на муцин [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Возможны два типа изменений в дерме: некробиотический и гранулематозный. При некробиотическом типе преимущественно в глубоких отделах дермы присутствуют нерезко ограниченные очаги некробиоза коллагеновых волокон различных размеров. Волокна аморфные, базофильные, определяется небольшое количество «ядерной пыли». По периферии очагов некробиоза, а также в толще всей дермы и даже в подкожном жировом слое располагаются периваскулярные и очаговые инфильтраты из лимфоидных клеток, гистиоцитов, фибробластов, иногда с наличием групп эпителиоидных клеток. Наличие воспалительного инфильтрата, состоящего преимущественно из нейтрофилов внутри септ, характерно для ранних стадий некробиоза липоидного. Часто встречаются гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. Отмечаются значительные изменения в сосудах: пролиферация эндотелия, утолщение стенок, сужение просветов. При окраске суданом красным и шарлахом в очагах некробиоза часто, но не всегда выявляют большое количество липидов, окрашивающихся в ржаво-коричневый цвет, в отличие от оранжево-красной окраски нейтрального жира подкожного жирового слоя. При гранулематозном типе изменений видны гранулематозные очаги, состоящие из гистиоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток [25]. Изменения соответствуют палисадным гранулемам, с гистиоцитами, окружающими участки дегенерированного коллагена внутри септ [26].* *Очаги некробиоза и отложения жира выражены менее четко, чем при некробиотическом типе, а иногда отсутствуют. Изменения такого характера иногда рассматриваются как проявления прогрессивного хронического дискообразного гранулематоза Мишера-Ледера. Хотя в очагах поражения некробиоза липоидного обычно отсутствуют явления васкулита, иногда обнаруживаются признаки некротизирующего васкулита с нейтрофильными и лимфоцитарными инфильтратами в стенках сосудов в глубоких слоях дермы [10].Эпидермис при липоидном некробиозе не изменен или несколько атрофичен, в очагах изъязвления – разрушен. В старых очагах выражен склероз, мелкие сосуды в этих участках склерозированы, просветы их закрыты, отмечается периваскулярный фиброз, очень редко – гигантоклеточная реакция [14, 25]. Морфологическая картина некробиоза липоидного и кольцевидной гранулемы может быть похожа [12].* *Поэтому при дифференциальной диагностике некробиоза липоидного и кольцевидной гранулемы необходима дополнительная окраска гистологического препарата на муцин, чтобы различить эти заболевания. Для некробиоза липоидного характерно отсутствие окраски на муцин или она может быть слабо выраженной, при кольцевидной гранулеме окраска на муцин характерна выраженная окраска на муцин. Кроме того, некробиоз при некробиозе липоидном по сравнению с кольцевидной гранулемой более распространенный и имеет менее четкие границы.*

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

Для терапии пациентов с некробиозом липоидным могут использоваться наружное лечение, системная терапия и ультрафиолетовое облучение кожи (фототерапия).

## 3.1 Консервативное лечение

Часто для достижения эффекта необходимо использовать несколько лекарственных препаратов или сочетать лекарственную терапию с фототерапией, при этом следует учитывать возможность сочетания различных методов лечения. Основой лечения некробиоза липоидного являются глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии. Использование этих препаратов у пациентов, страдающих сахарным диабетом, должно контролироваться для предотвращения нарушений углеводного обмена, особенно при нанесении на большие площади поверхности кожи. Так как глюкокортикоиды могут способствовать развитию атрофии кожи и увеличивать ее выраженность, предпочтительно наносить на активные границы очагов поражения, чтобы уменьшить воспаление и остановить прогрессирование патологического процесса [5].

В случае выявления инфицированных очагов поражения требуется использование соответствующих перевязочных средства, содержащие антисептики [27]. Глубокая инфекция обычно требует системной антимикробной терапии [5].

* **Рекомендуются** для наружнойтерапии пациентов глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии, или другие дерматологические препараты:

гидрокортизон\*\* 0,1% крем для наружного применения наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 1–3 раза в сутки в течение 2–4 недель [16]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Аппликации* *крема 0,1% гидрокортизона\*\* бутирата на очаг поражения кожи вокруг язвенного дефекта при некробиозе липоидном привели к уменьшению выраженности воспаления, но на заживление язвенного дефекта не повлияли [16]. Применение крема гидрокортизона\*\* бутирата 0,1% возможно с 6-месячного возраста.*

или

клобетазол 0,05% крем, 0,05% мазь наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 3–4 недель [28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Описан случай значительного улучшения состояния кожи после 3-х недельного нанесения клобетазола на очаг поражения [28]. В случае недостаточного ответа наружная терапия клобетазолом может быть продолжена [30]. Противопоказанием к назначению препарата клобетазол является детский возраст до 1 года.*

или

флутиказон мазь 0,005% наносить 1 или 2 раза в сутки тонким слоем в количестве, не большем, чем необходимо для покрытия всего пораженного участка, и осторожно втирать, в течение 2–4 недель [31].

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

**Комментарии:** *Описано улучшение состояния кожи у пациентки с некробиозом липоидным при использовании мази флутиказона под окклюзионную повязку [32]. Противопоказанием к назначению мази флутиказон является детский возраст до 6 месяцев, крема флутиказон – детский возраст до 1 года.*

или

триамцинолон крем 0,1%, мазь 0,1% наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. Возможно использование окклюзионной повязки [32, 33].

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

**Комментарии:** *Противопоказанием к назначению крема и мази триамцинолон является детский возраст до 2 лет.*

или

бетаметазон\*\* 0,05% крем наносить на пораженный участок кожи тонким слоем 1–2 раза в сутки, слегка втирая [34].

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

Комментарии: *Описан случай значительного улучшения поражения кожи при некробиозе липоидном после 2 месяцев аппликаций 0,05% крема бетаметазона\*\* на ночь под окклюзию [34]. Противопоказанием к назначению препарата бетаметазон\*\* крем 0,05% является детский возраст до 1 года.*

или

#такролимус\*\* 0,1% мазь взрослым и детям старше 16 лет наносить 2 раза в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи [35–38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Отмечен значительный регресс высыпаний после терапии 0,1% мазью такролимуса\*\* в течение 8–20 недель [35–37]. Применение 0,1% мази такролимус\*\* противопоказано детям до 16 лет.*

* Рекомендуются для профилактики вторичного инфицирования и в случае инфицирования язвенных поражений у пациентов с некробиозом липоидным с появлением гнойного отделяемого на поверхности язвы противомикробные препараты для местного назначения или противомикробные препараты и антисептики другие:

сульфадиазин серебра крем для наружного применения 1% взрослым и детям старше 2 лет поврежденную поверхность после очистки раны смазывают слоем крема толщиной 2 мм 2 раза в сутки [39]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Большие поврежденные поверхности кожи закрываются стерильной повязкой, сменяемой 2 раза в сутки, в серьезных случаях до 4 раз. В число противопоказаний для назначения сульфадиазина серебра входит детский возраст до 2 лет.*

или

повидон-йод\*\* раствор для наружного применения 10% наружно, местно [40]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В число противопоказаний для назначения повидон-йода\*\* входит период новорожденности.*

* Рекомендуются в случае недостаточной эффективности наружной терапии или при распространенном поражении кожи кортикостероиды системного действия [41]:

преднизолон\*\* перорально 1 мг/кг массы тела с последующим снижением дозы или в дозе 30 мг в сутки [39, 40]

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

Комментарии: *Описан случай регресса высыпаний и заживления язв в результате системной терапии преднизолоном\*\*, назначенном из расчета 1 мг/кг массы тела в течение недели, с последующим постепенным снижением дозы. Весь курс терапии преднизолоном\*\* составил 9 недель [39]. В случае, когда терапию преднизолоном\*\* проводили перорально в дозе 30 мг в сутки, заживление язвы началось через 1 неделю лечения, а через 1 месяц терапии было достигнуто значительное улучшение [40]. До начала и во время терапии преднизолоном\*\* необходимо контролировать общий анализ крови, гликемию и глюкозурию, содержание электролитов в плазме.*

или

метилпреднизолон\*\* перорально 1 мг/кг массы тела с последующим снижением дозы [42]

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

Комментарии: *Описан случай регресса высыпаний и заживления язв в результате системной терапии метилпреднизолоном\*\*, назначенном из расчета 1 мг/кг массы тела в течение недели, с последующим снижением дозы в течение 6 недель. [42]. Метилпреднизолон\*\* может приводить к повышению концентрации глюкозы в крови, вызывать задержку ионов натрия и воды, повышать экскрецию калия и выведения кальция, способствовать развитию лейкоцитоза, а также инфекционных заболеваний.*

* Рекомендуются взрослым пациентам для улучшения кровоснабжения в очагах поражения периферические вазодилататоры:

пентоксифиллин 400 мг перорально 2–3 раза в сутки [43–46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Описаны случаи регресса высыпаний и заживления язв при некробиозе липоидном после терапии пентоксифиллином продолжительностью от 2 до 6 месяцев [43–45]. Противопоказанием к назначению пентоксифиллина является возраст до 18 лет.*

* Рекомендуются антималярийные препараты аминохинолины [47, 48]:

#хлорохин перорально по 1 таблетке 250 мг 2 раза в сутки [48]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Описано улучшение состояния пациентки через 1 месяц терапии хлорохином, а через 3 месяца терапии на месте очага поражения некробиоза липоидного у нее осталась только гиперпигментация [48]. В период лечения необходимо проведение систематических осмотров окулиста и общих анализов крови.*

или

#гидроксихлорохин\*\* перорально по 1 таблетке 200 мг 2 раза в сутки [47]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Имеются данные об улучшении состояния пациента с некробиозом липоидным через 2 месяца терапии гидроксихлорохином\*\*, а значительное улучшение было отмечено через 6 месяцев терапии [47]. Противопоказаниями к назначению гидроксихлорохина\*\* является детский возраст при необходимости длительной терапии (у детей имеется повышенный риск развития токсических эффектов), детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг). Перед началом длительного курса лечения препаратом следует провести тщательное обследование обоих глаз. Обследование должно включать определение остроты зрения, осмотр глазного дна, оценку цветового зрения и полей зрения. Во время терапии такое обследование должно проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев. У больных, получающих длительное лечение, периодически следует проводить полный анализ крови и при возникновении гематологических нарушений гидроксихлорохин\*\* должен быть отменен. Все больные, длительно получающие препарат, должны периодически обследоваться у врача-невролога в отношении функции скелетных мышц и выраженности сухожильных рефлексов. При возникновении слабости в мышцах препарат следует отменить.*

* Рекомендуется ультрафиолетовое облучение кожи:

#Фотохимиотерапия с наружным применением фотосенсибилизаторов [49–53]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Показана эффективность фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизаторов в режиме 1–3 процедуры в неделю с начальной дозой облучения 0,25–0,5 Дж/см2 и постепенным последующим ее повышением [49–53]. При режиме процедур облучений 3 раза в неделю значительное улучшение у пациентов с некробиозом липоидным наблюдалось в среднем после 47 процедур и достижения кумулятивной дозы облучения 69,5 Дж/см2) [53].* Перед назначением фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизаторов для выявления противопоказаний следует провести клиническое обследование пациента и комплекс лабораторных исследований, включающий общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (включая определение показателей функции печени и почек), консультация врача-терапевта, врача-эндокринолога, врача-акушера-гинеколога (для женщин). По показаниям рекомендуют обследование у врачей других специальностей. ПУВА-терапия применяется с 18 лет.

или

#фотохимиотерапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов (ПУВА) [52]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *Показана эффективность фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизаторов (ПУВА) с начальной дозой облучения 0,25–0,5 Дж/см2 и постепенным последующим ее повышением [52]. Отмечено значительное улучшение поражений кожи на кистях и регресс высыпаний на голенях у пациента, получавшего фотохимиотерапию с внутренним применением фотосенсибилизатора после 32 процедур [52].* Перед назначением фототерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора для выявления противопоказаний следует провести клиническое обследование пациента и комплекс лабораторных исследований, включающий общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (включая определение показателей функции печени и почек), консультация врача-терапевта, врача-эндокринолога, врача-акушера-гинеколога (для женщин), врача-офтальмолога. По показаниям рекомендуют обследование у врачей других специальностей. ПУВА-терапия применяется с 18 лет.

* Рекомендуется взрослым пациентам с язвенным поражением кожи при неэффективности иной терапии системная терапия иммунодепрессантами ингибиторами кальциневрина:

#циклоспорин\*\* 2,5–5 мг/кг массы тела в сутки [16, 54–56]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Описаны случаи заживления длительно существующих язв у пациентов с некробиозом липоидным через 2–8 месяцев после начала терапии циклоспорином\*\* [16, 54–56]. В число противопоказаний для назначения циклоспорина\*\* входит детский возраст до 18 лет для всех показаний, не связанных с трансплантацией за исключением нефротического синдрома.*

*Перед назначением циклоспорина\*\* и во время лечения циклоспорином\*\* следует контролировать состояния пациента для предупреждения развития побочных эффектов. 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 [20]. При достижении удовлетворительного клинического результата циклоспорин\*\* отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед. Применение препарата должно быть прекращено, если не достигнут удовлетворительный ответ после 6 недель лечения в дозе 5 мг/кг в сутки. При лечении циклоспорином\*\* повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Применение живых ослабленных вакцин во время лечения циклоспорином\*\* не рекомендуется.*

## 3.2 Хирургическое лечение

Не проводится.

## 3.3 Иное лечение

В случае развития осложнений пациентам может потребоваться дополнительная терапия. Инфицирование очагов поражения требует проведения терапии антибиотиками для местного назначения и/или антибактериальными препаратами системного действия. В связи с тем, что пациенты могут испытывать боль в области язвенных очагов поражения, может потребоваться терапия с использованием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [57]

* Рекомендуются в случае инфицирования язвенных поражений (гнойное отделяемое на поверхности язвы) у пациентов с некробиозом липоидным антибиотики для местного назначения:

мупироцин мазь для наружного применения 2% – небольшое количество мази наносят на пораженную поверхность кожи 2–3 раза в сутки с помощью ватного или марлевого тампона [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *После нанесения мази может быть наложен стерильный бандаж или марлевая повязка. Не следует применять препарат более 10 дней.*

* Рекомендуются в случае инфицирования язвенных поражений с обильным гнойным отделяемым на поверхности язвы у пациентов с некробиозом липоидным антибактериальные препараты системного действия:

миноциклин в начальной дозе 200 мг (2 капсулы по 100 мг или 4 капсулы по 50 мг), в дальнейшем – по 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) каждые 12 часов (2 раза в сутки) [36]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Противопоказанием к назначению миноциклина является детский возраст до 8 лет.*

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

Не применяется.

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

Первичная профилактика не разработана.

Для профилактики развития язвенного поражения кожи у пациентов с некробиозом липоидным важны изменения образа жизни, направленные в первую очередь на предотвращение травмирования кожи, так как после появления язвы заживление может быть затруднено [5].

6. Организация медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с некробиозом липоидным оказывается в виде:

* первичной медико-санитарной помощи;
* специализированной медицинской помощи.

Медицинская помощь может оказываться в следующих условиях:

* амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
* в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
* стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению некробиоза липоидного, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни.

Первичная медико-санитарная помощь включает:

* первичную врачебную медико-санитарную помощь;
* первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается в медицинских организациях врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи, врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) при выявлении у пациентов высыпаний на коже и (или) слизистых оболочках, кожного зуда направляют пациента в медицинскую организацию для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями медицинской организации дерматовенерологического профиля, при отсутствии медицинских показаний для направления в нее.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь пациентам с некробиозом липоидным осуществляется врачами-дерматовенерологами. Оказание медицинской помощи в медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь, осуществляется по медицинским показаниям при самостоятельном обращении больного или совместно с его законным представителем.

При невозможности оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях и наличии медицинских показаний пациент направляется в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях.

Специализированная медицинская помощь пациентам с некробиозом липоидным оказывается врачами-дерматовенерологами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию. Оказание медицинской помощи в медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь, осуществляется по медицинским показаниям при самостоятельном обращении больного или совместно с его законным представителем, по направлению медицинского работника со средним медицинским образованием, врача-терапевта участкового, врача-педиатра участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-терапевта, врача-педиатра, врача-дерматовенеролога медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

При наличии медицинских показаний лечение проводят с привлечением врачей-специалистов по специальностям, предусмотренным Номенклатурой специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2009 г. N 210н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 июня 2009 г., регистрационный N 14032), с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 февраля 2011 г. N 94н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 марта 2011 г., регистрационный N 20144).

Плановая медицинская помощь пациентам с некробиозом липоидным оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациентов, не требующих экстренной и неотложной помощи, отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния больных, угрозу их жизни и здоровью.

Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с некробиозом липоидным в федеральных государственных медицинских организациях, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, осуществляется при необходимости установления окончательного диагноза в связи с нетипичностью течения заболевания, отсутствии эффекта от проводимой терапии и (или) повторных курсов лечения при вероятной эффективности других методов лечения, высоком риске хирургического лечения в связи с осложненным течением основного заболевания или наличием сопутствующих заболеваний, необходимости дообследования в диагностически сложных случаях и (или) комплексной предоперационной подготовке у больных с осложненными формами заболевания, сопутствующими заболеваниями, при необходимости повторной госпитализации по рекомендации указанных федеральных государственных медицинских организаций в соответствии с Порядком направления граждан Российской Федерации в федеральные государственные учреждения, находящиеся в ведении Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, для оказания специализированной медицинской помощи, приведенным в приложении к Порядку организации оказания специализированной медицинской помощи, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2010 г. N 243н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 мая 2010 г., регистрационный N 17175), а также при наличии у больного медицинских показаний - в федеральных государственных медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь, в соответствии с Порядком направления граждан органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения к месту лечения при наличии медицинских показаний, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 октября 2005 г. N 617 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 27 октября 2005 г., регистрационный N 7115).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:

отсутствуют

1. Показания для оказания медицинской помощи стационарно:
* Прогрессирование поражения кожи;
* Увеличение язвенного поражения кожи в размерах;
* Инфицирование язвенных поражений кожи.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

* Прекращение прогрессирования патологического кожного процесса;
* Прекращение роста язвенного поражения кожи.
* Уменьшение или исчезновение гнойного отделяемого на поверхности язвенного поражения кожи.

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

Необходимо предупреждать травмирование кожи для предотвращения развития язв в очагах поражения.

В настоящее время считается, что контроль уровня глюкозы в крови не влияет на прогрессирование некробиоза липоидного [5]. Поэтому контроль уровня глюкозы в крови не является важным компонентом лечения пациентов с некробиозом липоидным [4].

Критерии оценки качества медицинской помощи

| **№** | **Критерии качества** | **Уровень убедительности рекомендаций**  | **Уровень достоверности доказательств** |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический:  глюкоза, креатинин, билирубин общий, холестерин общий, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза | 5 | С |
|  | Проведена наружная терапия глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, и/или другими дерматологическими препаратами | 5 | С |
|  | Проведена терапия противомикробныыми препаратами и антисептиками другими и/или противомикробными препаратами для местного назначения и/или антибиотиками для местного назначения пациентам с инфицированными язвами | 5 | С |
|  | Достигнуто уменьшение или исчезновение гнойного отделяемого со дня язв у пациентов с инфицированными язвами | 5 | С |

Список литературы

1. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? J Dermatol. 2017; 44 (3): 297–303.
2. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters M.A., Laffitte E. Cutaneous granulomatosis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54 (1): 131–146.
3. Sibbald C., Reyd S., Alavi A. Necrobiosis lipoidica. Dermatol Clin. 2015; 33 (3): 343–360.
4. Kota S.K., Jammula S., Kota S.K. et al. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: a case-based review of literature. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16 (4): 614–620.
5. Reid S.D., Ladizinski B., Lee K. et al. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. J Am Acad Dermatol. 2013; 69 (5): 783–791.
6. Boateng B., Hiller D., Albrecht H.P., Hornstein O.P. Cutaneous microcirculation in pretibial necrobiosis lipoidica. Comparative laser Doppler flowmetry and oxygen partial pressure determinations in patients and healthy probands. Hautarzt. 1993; 44 (9): 581–586.
7. Ngo B., Wigington G., Hayes K. et al. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabeticorum. Int J Dermatol. 2008; 47 (4): 354–358.
8. Holland C., Givens V., Smoller B.R. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. J Cutan Pathol. 2001; 28 (6): 287–290.
9. Shimanovich I., Erdmann H., Grabbe J. et al. Necrobiosis lipoidica in monozygotic twins. Arch Dermatol. 2008; 144 (1): 119–120.
10. Muller S.A., Winkelmann R.K. Necrobiosis lipoidica diabeticorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. Arch Dermatol. 1966; 93 (3): 272–281.
11. O’Toole E.A., Kennedy U., Nolan J.J. et al. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. Br J Dermatol.1999; 140 (2): 283–286.
12. Peyri J., Moreno A., Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. Semin Cutan Med Surg. 2007; 26 (2): 87–89.
13. Erfurt-Berge C., Dissemond J., Schwede K. et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study. Eur J Dermatol. 2015; 25 (6): 595–601.
14. Самсонов В.А., Бутов Ю.С. Липоидный некробиоз. В кн.: Клиническая дерматовенерология: в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – С.511–521.
15. Дифференциальная диагностика кожных болезней / Беренбейн Б.А., Студницин А.А. и др.; под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М.: Медицина,1989. – 672 С.
16. Stanway A., Rademaker M., Newman P. Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporin. Australas J Dermatol. 2004; 45 (2): 119–122.
17. Santos-Juanes J., Galache C., Curto J.R. et al. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18 (2): 199–200.
18. Lim C., Tschuchnigg M., Lim J. Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipoidica. J Cutan Pathol. 2006; 33 (8): 581–583.
19. Clement M., Guy R., Pembroke A.C. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. Arch Dermatol. 1985; 121 (1): 24–25.
20. Ryan C., Amor K.T., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part II. J Am Acad Dermatol. 2010; 63 (6): 949–972.
21. Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 2002; 96 (1): 23–43.
22. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, Mackie SL. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy. Current Rheumatology Reports 2015; 17 (6): 513. (10.1007/s11926-015-0513-4)
23. Liu X.X., Zhu X.M., Miao Q. et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in non-diabetic patients: a meta-analysis. Ann Nutr Metab. 2014; 65 (4): 324–332.
24. Rafacho A., Ortsäter H., Nadal A., Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. J Endocrinol. 2014; 223 (3): R49–R62.
25. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. – 496 с.
26. Verrotti A., Chiarelli F., Amerio P. et al. Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum in Children and Adolescents: A Clue for Underlying Renal and Retinal Disease. Pediatr Dermatol. 1995; 12 (3): 220–223.
27. Wu S.C., Driver V.R., Wrobel J.S., Armstrong D.G. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3 (1): 65–76.
28. Goette D.K. Resolution of necrobiosis lipoidica with exclusive clobetasol propionate treatment. J Am Acad Dermatol. 1990; 22 (5 Pt 1): 855–856.
29. Marcoval J., Gómez-Armayones S., Valentí-Medina F. et al. Necrobiosis lipoidica: a descriptive study of 35 cases. Actas Dermosifiliogr. 2015; 106 (5): 402–407.
30. Özkur E., Hasçiçek S.Ö., Altunay İ.K. Atypical presentation of necrobiosis lipoidica in a pediatric patient. Pediatr Dermatol. 2019; 36 (1): e31–e33.
31. Лезвинская Е.М., Шамаева И.В., Ломовцева О.Б. Клинические и диагностические особенности липоидного некробиоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000;  4:  22–27.
32. Tong L.X., Penn L., Meehan S.A., Kim R.H. Necrobiosis lipoidica. Dermatol Online J. 2018; 24 (12): 13030/qt0qg3b3zw.
33. Поляков В.А. Мелкоузелковая форма липоидного некробиоза. Вестник дерматологии и венерологии. 1983; 6: 62–63.
34. YahyaH.Necrobiosis Lipoidica in a nigerian woman – report of a case. Niger J Clin Pract. 2019; 22 (11): 1626–1628.
35. Patsatsi A., Kyriakou A., Sotiriadis D. Necrobiosis lipoidica: early diagnosis and treatment with tacrolimus. Case Rep Dermatol. 2011; 3 (1): 89–93.
36. Binamer Y., Sowerby L., El-Helou T. Treatment of ulcerative necrobiosis lipoidica with topical calcineurin inhibitor: case report and literature review. J Cutan Med Surg 2012; 16 (6): 458–461
37. Clayton T.H., Harrison P.V. Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipoidica with 0.1% topical tacrolimus ointment. Br J Dermatol. 2005; 152 (3): 581–582.
38. Bonura C., Frontino G., Rigamonti A. et al. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: a pediatric case report. Dermatoendocrinol. 2014; 6 (1): e27790.
39. Tan E., Patel V., Berth-Jones J. Systemic corticosteroids for the outpatient treatment of necrobiosis lipoidica in a diabetic patient. J Dermatolog Treat 2007; 18 (4): 246–248.
40. Dwyer C.M., Dick D. Ulceration in necrobiosis lipoidica – a case report and study. Clin Exp Dermatol. 1993; 18 (4): 366–369.
41. Feily A., Mehraban S. Treatment modalities of necrobiosis lipoidica: a concise systematic review. Dermatol Reports. 2015; 7 (2): 5749.
42. Petzelbauer P., Wolff K., Tappeiner G. Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. Br J Dermatol. 1992; 126 (6): 542–545.
43. Basaria S., Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: response to pentoxiphylline. J Endocrinol Invest. 2003; 26 (10): 1037–1040.
44. Noz K.C., Korstanje M.J., Vermeer B.J. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. Clin Exp Dermatol. 1993; 18 (1): 78–79.
45. España A., Sánchez-Yus E., Serna M.J. et al. Chronic balanitis with palisading granuloma: an atypical genital localization of necrobiosis lipoidica responsive to pentoxifylline. Dermatology. 1994; 188 (3): 222–225.
46. WeeE., Kelly R. Pentoxifylline: an effective therapy for necrobiosis lipoidica. Australas J Dermatol 2017; 58 (1): 65–68.
47. Durupt F., Dalle S., Debarbieux S. et al. Successful treatment of necrobiosis lipoidica with antimalarial agents. Arch Dermatol. 2008; 144 (1): 118–119.
48. Nguyen K., Washenik K., Shupack J. Necrobiosis lipoidica diabeticorum treated with chloroquine. J Am Acad Dermatol. 2002; 46 (2 Suppl Case Reports): S34–36.
49. McKenna D.B., Cooper E.J., Tidman M.J. Topical Psoralen plus Ultraviolet A treatment for necrobiosis lipoidica. Br J Dermatol. 2000; 143 (6): 1333–1335.
50. Patel G.K., Mills C.M. A Prospective open study of topical psoralen-UV-A therapy for necrobiosis lipoidica. Arch Dermatol. 2001; 137 (12): 1658–1660.
51. De Rie M.A., Sommer A., Hoekzema R., Neumann H.A. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. Br J Dermatol. 2002; 147 (4): 743–747.
52. Ling T.C., Thomson K.F., Goulden V., Goodfield M.J. PUVA therapy in necrobiosis lipoidica diabeticorum. J Am Acad Dermatol. 2002; 46 (2): 319–320.
53. Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A., Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. Clin Exp Dermatol 2006; 31 (1): 65–67.
54. Stinco G., Parlangeli M.E., De Francesco V. et al. Ulcerated necrobiosis lipoidica Treated with cyclosporin A. Acta Derm Venereol. 2003; 83 (2): 151–153.
55. Darvay A., Acland K.M., Russell-Jones R. Persistent ulcerated necrobiosis lipoidica responding to treatment with cyclosporin. Br J Dermatol. 1999; 141 (4): 725–727.
56. Smith K. Ulcerating necrobiosis lipoidica resolving in response to cyclosporine-A. Dermatol Online J 1997; 3: 2.
57. Franklin C., Stoffels-Weindorf M., Hillen U., Dissemond J. Ulcerated necrobiosis lipoidica as a rare cause for chronic leg ulcers: case report series of ten patients. Int Wound J 2015; 12 (5): 548–554.

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

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
2. Знаменская Людмила Федоровна – 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. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-дерматовенерологи
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по дерматовенерологии

**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 А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 г.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Пациент с подозрением на некробиоз липоидный

Диагностика

Наружная терапия глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, или другими дерматологическими препаратами

Да

Нет

Диагноз подтвержден?

Продолжение диагностического поиска в рамках других возможных заболеваний

Да

Нет

Есть ответ на терапию?

Кортикостероиды системного действия илиантималярийные препараты или ультрафиолетовое облучение кожи и/или периферические вазодилататоры

Продолжение проводимой терапии до регресса высыпаний

Есть ответ на терапию?

Наблюдение у врача-дерматовенеролога

Да

Нет

Циклоспорин

Нет

Есть признаки обострения заболевания?

Да

Приложение В. Информация для пациента

Необходимо оберегать очаги поражения кожи от травмирования, так как на месте травм легко образуются длительно незаживающие язвы.

Некробиоз липоидный ассоциирован с сахарным диабетом, и хотя эта связь не является выраженной, в связи с чем при некробиозе липоидном сахарный диабет часто отсутствует, определение уровня глюкозы в крови необходимо, особенно, если до установления диагноза некробиоза липоидного он не определялся длительное время.