

КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА И РЕВМАТОЛОГА – ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ГОУ ВПО РГМУ, Москва

В статье представлены основные формы красной волчанки: хроническая кожная, подострая кожная и системная, рассмотрены особенности клинической и гистологической картины каждого субтипа болезни, а также основные направления в лечении красной волчанки с учетом современных рекомендаций. Медикаментозная терапия включает антималярийные средства (в частности, гидроксихлорохин), глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные препараты, витамины; местно – фотозащитные кремы, мази и кремы с глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: дискоидная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, системная красная волчанка, гидроксихлорохин

The present article is concerned with main forms of lupus erythematosus: chronic cutaneous lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus; clinical and histological features of each disease subtype are considered; basic directions in the treatment of lupus erythematosus in light of current recommendations are discussed. Drug therapy includes antimalarial medicines (in particular, hydroxychloroquine), steroids, immunosuppressive drugs, vitamins, locally - sunscreen creams, ointments and creams with steroids.

Key words: discoid lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, hydroxychloroquine

Красная волчанка (КВ, *lupus erythematosus*) – аутоиммунное заболевание с широким спектром кожных проявлений – от единичных хронических кожных очагов до распространенных полиморфных высыпаний, часто ассоциированное с повышенной чувствительностью к солнечному и ультрафиолетовому облучению. Преимущественно страдают женщины детородного возраста. С точки зрения большинства клиницистов, следует выделять три основные формы заболевания: системную, подострую кожную и хроническую кожную КВ, каждая из которых имеет свои особенности кожных проявлений.

Хроническая кожная КВ (ХККВ) наиболее часто представлена дискоидной КВ, реже – диссеминированной КВ, центробежной эритемой Бьетта, глубокой КВ и опухолевидной КВ. ХККВ чаще встречается у женщин, пик заболевания приходится на четвертую декаду жизни.

Дискоидная КВ. Очаги при дискоидной КВ возникают на любой поверхности тела, но наиболее часто поражаются волосистая часть головы, лицо и уши. В начале заболевания появляются четко ограниченные плоские приподнятые розовые или красно-фиолетовые бляшки диаметром 1–2 см, которые постепенно покрываются

в центре мелкими, плотно прилегающими серовато-белыми сухими чешуйками. Отмечаются гиперкератоз и воспаление. Кератин скапливается и, расширяя устье фолликула, вызывает его закупорку, собирается вокруг волосяного стержня, заполняя фолликулярный канал (фолликулярный гиперкератоз). При снятии чешуек появляется боль (симптом Бенъе–Мещерского). Если приподнять поверхностную чешуйку пинцетом, то на ее обратной стороне видны роговые шипики, заходящие в фолликулярный канал. По форме эти кератиновые массы напоминают канцелярские кнопки, поэтому их иногда называют “кнопочные”, или “каблук дамских туфель” (симптом “дамского каблука”). Постепенно в центре очага развивается рубцовая атрофия и очаг принимает характерный для дискоидной КВ вид: в центре – гладкий и белый (реже морщинистый) атрофический рубец, далее к периферии – зона гиперкератоза и инфильтрации, снаружи – венчик гиперемии. Такие очаги существуют месяцами; они либо спонтанно разрешаются, либо прогрессируют с дальнейшей атрофией, образуя гладкие белые или гиперпигментированные вдавленные рубцы с телеангиэктазиями и необратимой рубцующейся алопецией. Очаги дискоидной красной волчанки могут воз-

никать на ладонях и подошвенной поверхности стоп или на слизистой оболочке полости рта. Дискоидная КВ имеет длительное непрерывное течение с периодами ухудшения в весенне-летний период, что связано с фотосенсибилизацией. Следует отметить, что в 5 % случаев дискоидная КВ прогрессирует в системную красную волчанку (СКВ), пациенты с нелокализованной распространенной формой заболевания подвержены большему риску развития СКВ.

Диссеминированная КВ характеризуется рассеянными множественными очагами поражения, которые локализуются на коже лица, шеи, волосистой части головы, открытых участках верхних конечностей, на красной кайме губ в виде красных пятен с небольшой инфильтрацией и гиперкератозом, не имеют выраженной склонности к периферическому росту. Эти очаги схожи с проявлениями дискоидной КВ, однако атрофия, возникающая на их месте, обычно более поверхностная. Описаны случаи трансформации в СКВ.

Глубокая КВ (волчаночный панникулит, волчанка Капоши–Ирганга) характеризуется развитием узлов (нередко одиночного) на лице, плечах, ягодицах (т. е. там, где наиболее развита подкожная клетчатка) с выражен-

ным плотным инфильтратом, захватывающим дерму и гиподерму. Кожа над узлами может быть нормальной или на ней наблюдаются изменения, характерные для дискоидной КВ. На месте такого поражения остается грубый вдавленный рубец. Данная форма заболевания может быть проявлением СКВ, но никогда не трансформируется в СКВ.

Поверхностная КВ (центробежная эритема Биетта) характеризуется преобладанием в очаге поражения эритемы розового цвета, обычно без инфильтрации, шелушения (или с легким шелушением) и атрофии. Очаг эритемы часто располагается в средней трети лица, по очертаниям напоминает форму бабочки и отличается склонностью к выраженному центробежному росту. Поверхностная форма может быть начальным проявлением СКВ.

Опухолевидная КВ — редкая форма хронической кожной КВ, впервые описанная в 1930 г. Gougerot и Bournier. Клиническая картина характеризуется высыпаниями в виде бляшек красно-фиолетового цвета с гладкой поверхностью или слабовыраженным шелушением. Элементы часто разрешаются спонтанно, не оставляя рубцовых изменений, а затем рецидивируют на том же месте. Гистологические изменения включают поверхностные и глубокие лимфоцитарные периваскулярные и перифолликулярные инфильтраты, отложения муцина в дерме; эпидермальные симптомы отсутствуют или слабо выражены [1].

Подострую кожную КВ рассматривают как самостоятельное заболевание, которое проявляется рецидивирующим фотодерматитом, артритом и серозитом, чаще развивается у мужчин. Пациенты с подострой кожной КВ не удовлетворяют критериям СКВ, хотя при этой форме могут встречаться гематологические нарушения (лейко-, лимфопения), симптомы поражения почек, неврологические нарушения. К вариантам подострой кожной КВ относятся кольцевидная, папулосквамозная, лекарственная подострая КВ.

Высыпания возникают после нахождения на солнце, могут прогрессировать, захватывая большую поверхность кожи, постепенно приобретают хро-

ническое рецидивирующее течение обострением в весенне-летний период. Очаги поражения локализируются на верхней части туловища, разгибательных поверхностях рук, задней поверхности шеи, лице, тыльной стороне кистей. При подострой кожной КВ чаще встречаются папулосквамозное и кольцевидное полициклическое поражения, которые могут слегка шелушиться, напоминая псориаз. Легкая серая гипопигментация и телеангиэктазии развиваются в центре кольцевидных очагов, гипопигментация в течение нескольких недель-месяцев проходит, но телеангиэктазии остаются. Фолликулярный гиперкератоз атрофия дермы не выражены, рубцевания не наблюдаются.

Лекарственная КВ. Клиническая картина, напоминающая СКВ, может развиваться при приеме некоторых лекарственных препаратов. Чаще всего лекарственная КВ (лекарственный волчаночный синдром, лекарственно-индуцированная СКВ) развивается при лечении прокаинамидом, гидралазином, пенициллинами, сульфаниламидами, психотропными средствами и др.

Наиболее типичные клинические проявления лекарственной СКВ: лихорадка, боли в мышцах, артралгии/артриты, поражение легких (плевриты, пневмониты), эритематозные очаги на туловище, конечностях, иммунологический маркер — антитела к гистонам, антиядерные антитела.

Для лекарственно-индуцированной СКВ нехарактерно развитие:

- тяжелых нефритов;
- поражения центральной нервной системы (ЦНС);
- высыпания на скулах или дискоидное поражение кожи.

Своевременная отмена препарата, спровоцировавшего волчаночный синдром, может привести к регрессу клинических проявлений.

Системная красная волчанка — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с поливариантными проявлениями, течением и прогнозом [2–4]. СКВ характеризуется неконтролируемой продукцией антител к собственным клеткам и их компонентам, иммуновоспалитель-

ным поражением жизненно важных органов и систем с развитием полиорганной недостаточности.

Во всем мире СКВ подвержены более 5 млн человек. Заболеваемость составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения [4]. Хорошо известно, что волчанкой болеют чаще женщины, чем мужчины [2].

Течение СКВ может быть острым, подострым и хроническим, а на основании клинико-лабораторных показателей, выраженности иммуновоспалительного повреждения внутренних органов выделяют три степени ее активности: минимальная (I), умеренная (II) и высокая (III). Для оценки активности заболевания также используют международные индексы SLAM (*SLE Activity Measure*), SLEDAI (*SLE Disease Activity Index*), BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group Scale*). Оценка повреждения внутренних органов и систем проводится по индексу повреждения *SLICC/ACR Damage Index* [2].

Клиническая картина СКВ включает конституциональные нарушения (слабость, лихорадку, снижение массы тела) и синдромы поражения внутренних органов (*табл. 1*).

Наиболее частый синдром СКВ — поражение кожи. Только у 10–15 % больных отсутствуют кожные изменения. Наиболее характерными являются изолированные или сливающиеся эритематозные пятна различной формы и величины: отечные, отграниченные от здоровой кожи, которые локализуются на лице, шее, груди, в области локтевых, коленных, голеностопных суставов. Особенно характерной является фигура бабочки (расположение эритематозных пятен на носу и щеках), которая в 80 % случаев появляется в дебюте заболевания, является первым симптомом. Нередко эритематозные пятна бывают чрезвычайно яркими, красными (как после солнечного ожога), отечными; при хроническом течении СКВ эритематозные очаги характеризуются инфильтрацией, гиперкератозом, шелушением. В 10–15 % случаев при СКВ выявляются очаги дискоидной волчанки, в 10 % — уртикарный васкулит.

Диагностика СКВ основывается на тщательном сборе анамнеза, деталь-

Таблица 1. Клинические проявления СКВ

Пораженные органы и системы	Клинические проявления
Кожа (55–90 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Эритема над скуловыми выступами (“бабочка”) • Фотодерматоз • Изолированные или сливные пятна по типу экссудативной эритемы • Дискоидные очаги, папулосквамозные и кольцевидные высыпания, панникулит • Люпус-хейлит • Сетчатое ливедо • Капилляриты пальцев и ладоней • Трофические нарушения (сухость кожи, алопеция, деформация и ломкость ногтей)
Слизистые оболочки (7–40 %)	Эрозии и/или язвы на слизистой оболочке рта и носа, часто безболезненные
Опорно-двигательный аппарат (80–90 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Артралгии • Неэрозивный артрит • “Ревматоидоподобная” деформация пальцев кисти (артропатия Жакку) • Миалгии, амиотрофии
Респираторная система (15–50 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Плеврит • Острый волчаночный пневмонит • Фиброзирующий альвеолит • Легочная гипертензия • Тромбозмболии легочной артерии
Сердечно-сосудистая система (50–80 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Перикардит • Миокардит • Эндокардит • Васкулит • Вторичная артериальная гипертензия • Вторичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий с развитием в последующем инфаркта миокарда
Желудочно-кишечный тракт (50 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Диспепсические нарушения • Асцит • Перитонит • Панкреатит • Васкулит сосудов кишечника
Почки (35–90 %)	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит нефротического или смешанного типа
ЦНС (10–80 %)	Волчаночный цереброваскулит, проявляющийся судорогами, психотическими нарушениями, развитием острого психоза и др.
Кроветворная система (50–85 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Лейкопения • Аутоиммунная тромбоцитопения (синдром Верльгофа) • Лимфопения
Ретикуло-эндотелиальная система (15–20 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованная лимфаденопатия • Спленомегалия • Гепатомегалия

ном клиническом обследовании, проведении необходимых лабораторных и инструментальных исследований, использовании стандартизованных диагностических критериев. Традиционно диагноз СКВ базируется на классификационных критериях заболевания, предложенных Американской коллегией ревматологов (АКР, табл. 2) [2]. По результатам клинического обследования необходимо наличие по крайней мере 4 из 11 критериев, выявляющихся последовательно или одновременно в течение любого периода наблюдения за больным. Чувствительность критериев составляет 85 %, специфичность — 95 %.

Таким образом, классификация KB базируется на сочетании клинических

проявлений и серологических маркеров (табл. 3) [5].

При постановке диагноза KB имеются некоторые общие рекомендации для всех форм заболевания [2, 5]:

- диета с низким содержанием жира и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, кальция и витамина D;
- изменение образа жизни (отказ от курения, снижение массы тела, занятия спортом);
- избегание пребывания на солнце, переохлаждений;
- использование солнцезащитных кремов;
- исключение приема оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов;

- противопоказания к грязелечению и другим бальнеопроцедурам.

Подходы к медикаментозной терапии определяются активностью заболевания и вовлечением жизненно важных органов и систем (при СКВ). Для лечения кожного процесса при ХКKB, подострой KB и СКВ наиболее часто используют антималярийные (аминохинолиновые) препараты, для лечения ревматических заболеваний (ревматоидного артрита и СКВ) используемые с 1894 г., а гидроксихлорохин — с 1951 г. [6, 7]. Гидроксихлорохин (Плаквенил) обладает противовоспалительным и умеренным иммуносупрессивным действиями [8]. Механизм действия связан со способностью препарата изменять активность ряда ферментов

ПЛАКВЕНИЛ — неотъемлемый компонент комплексной терапии СКВ



sanofi aventis

Главное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru

 **ПЛАКВЕНИЛ**
Гидроксихлорохин

С подробной информацией Вы сможете ознакомиться в инструкции по препарату

RU.HCQ.10.02.02 Реклама

Таблица 2. Диагностические критерии СКВ (АКР, 1997)

Признак	Характеристика
Сыпь на скулах	Фиксированная эритема на скуловых выступах плоская или приподнимающаяся с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
Дискоидная сыпь	Эритематозные приподнимающиеся бляшки
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате повышенной реакции на инсоляцию
Язвы в ротовой полости	Изъязвления в полости рта и носоглотке, обычно безболезненные
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов с болезненностью, припуханием или выпотом
Серозит	Плеврит и/или перикардит – диагноз ставится на основании выслушиваемых врачом шумов или подтверждается инструментально
Поражение почек	Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут или цилиндрурия (эритроцитарная, гемоглобиновая, гранулярная канальцевая или смешанная)
Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарственных средств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированные два и более раз в отсутствие приема лекарственных средств, способных вызывать данные нарушения
Иммунные нарушения	Антитела к нативной ДНК в повышенных титрах Наличие антител к Sm-антигену Наличие антифосфолипидных антител: а) повышенный титр антител к кардиолипину; б) выявление волчаночного антикоагулянта стандартными методами; в) ложноположительная серологическая реакция на сифилис в течение 6 месяцев при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флуоресцентной абсорбции трепонемных антител
Антинуклеарные антитела (АНА)	Повышенные титры АНА, выявляемые методом непрямой иммунофлуоресценции или с помощью сходных методик, в любой период болезни в отсутствие приема лекарственных средств, способных индуцировать волчаночноподобный синдром

Таблица 3. Красная волчанка – некоторые клинические особенности субтипов

Признаки	СКВ	Подострая кожная КВ	Дискоидная КВ
Характеристика высыпаний			
Чешуйки/шелушение	Тонкие, легко отслаивающиеся	Тонкие, легко отслаивающиеся	Толстые, плотно прилегающие
Фолликулярный гиперкератоз	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Связь с инсоляцией	Присутствует	Очень характерна	Присутствует
Рубцы	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Атрофия дермы	Обычно отсутствует	Обычно отсутствует	Присутствует, очень характерна
Пигментация	Слабая	Слабая	Очень характерна
Телеангиэктазии	Присутствует	Присутствует	Присутствует
≥ 4 АКР критерия для диагностики СКВ (% случаев)	100	40	10
Положительный бэнд-тест (реакция иммунофлуоресценции в области контакта эпидермиса с дермой в биоптатах, полученных от больных КВ)			
Биоптаты из очагов поврежденной кожи, %	> 90	60	90
Биоптаты неповрежденной кожи с открытых участков тела, %	II–III степени активности – 90; I степень активности – 30	30	0–10

(фосфолипазы, НАДФ-цитохрома, С-редуктазы, холинэстеразы, протеазы, гидролазы), стабилизировать мембраны лизосом, угнетать образование простагландинов, тормозить фагоцитоз и уменьшать продукцию интерлейкина-1.

При поражении кожи при КВ начинают лечение Плаквенилом с дозы 200 мг 2 раза в сутки во время еды или со стаканом молока с последующим

переходом через 3–4 месяца на поддерживающую дозу от 200 до 400 мг 1 раз в сутки. Результаты большинства исследований продемонстрировали стабилизацию кожного процесса, уменьшение выраженности артритов/артралгий на фоне лечения Плаквенилом уже к 12-й неделе лечения [9]. Плаквенил предотвращает обострение заболевания как у пациентов с ХККВ, так и у пациентов с уме-

ренно выраженной активностью СКВ, снижает уровень липидов и уменьшает риск тромботических осложнений. Во время лечения следует систематически (1 раз в 6 месяцев) обследоваться у окулиста для исключения развития ретинопатии, которая является наиболее опасным побочным эффектом [10].

Очень редко в клинической практике встречаются формы КВ, сочетающиеся

с псориазом. В этом случае препарат Плаквенил не показан, т. к. может способствовать возникновению рецидивов и/или развитию тяжелого пустулезного псориаза. В этом случае для лечения кожного синдрома препаратом выбора будет метотрексат в дозе 7,5–15,0 мг в неделю.

Местная терапия кожных проявлений КВ включает применение фотозащитных кремов, мазей и кремов с глюкокортикостероидами (ГКС), однако при этом необходимо учитывать возможность усугубления атрофических явлений. Одновременно рекомендуют витамины группы В, оказывающие противовоспалительное, фотодесенсибилизирующее действия, витамины А, С, Е, Р, нормализующие процессы окислительного фосфорилирования и активирующие обмен соединительнотканых компонентов дермы.

Глюкокортикостероиды, которые применяют как в виде монотерапии, так и в комбинации с иммуносупрессивной терапией, являются наиболее эффективными в лечении СКВ [4]. При низкой активности СКВ используют дозу < 10 мг/сут, при умеренной активности — 20–40 мг/сут, при высокой активности СКВ — высокие дозы ГКС из расчета 1–1,5 мг/кг/сут и более в течение 4–8 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы (5–10 мг/сут). Поддерживающую дозу преднизолона принимают длительно, часто — пожизненно.

Иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат и др.) назначают при рефрактерности к высоким дозам ГКС, невозможности снижения дозы ГКС до поддерживающей

в течение длительного времени, тяжелом поражении ЦНС и люпус-нефрите.

В случае высокой активности СКВ с развитием полиорганной недостаточности и угрожающих жизни поражений различных органов и систем используют пульс-терапию ГКС и цитостатиками, проводят экстракорпоральные процедуры (плазмаферез) [11].

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти кожная КВ отнесена к классу XII “Болезни кожи и подкожной клетчатки”, а системная и лекарственная КВ — к классу XIII “Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани”. Однако в настоящее время термин “волчанка” комитетом EULAR (European League Against Rheumatism, 2007) признан устаревшим, вызывающим негативные эмоции у больного, что указывает на необходимость его модификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka Th, et al. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: Review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:901–08.
2. Национальное руководство. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., 2008.
3. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., 1980, 295 с.
4. Jakobs Y, Hoes J, Bijlsma J. EULAR recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in Rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):8–9.
5. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001;28:1–23.
6. Dubois EL. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1978;8:33–51.
7. Muilins JF, Watts FL. Plaquenil in the treatment of lupus erythematosus. *JAMA* 1956;161:879–81.
8. Wollina U, Hein G. Lupus erythematosus: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:470–79.
9. Canadian hydroxychloroquine study group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–54.
10. Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimalarial agents. *Am J Med* 1988;85:23–9.
11. Panjwani S. Early Diagnosis and Treatment of Discoid Lupus Erythematosus. *J Am Board Fam Med* 2009;22(2):206–13.

Информация об авторах:

Шостак Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. Тел. (495)236-99-20, e-mail: nshostak44@mail.ru;

Клименко Алеся Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. E-mail: aaklimenko@yandex.ru