

## ВОЗМОЖНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ДИСКОИДНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

**С. Лебедева,**

**Н. Теплюк,** доктор медицинских наук, профессор,

**Т. Белоусова,** кандидат медицинских наук,

**В. Новоселов,** доктор медицинских наук,

**А. Парамонов,**

**О. Грабовская,** кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**E-mail:** simona.n@mail.ru

*У пациента 60 лет с проявлениями дискоидной красной волчанки на волосистой части головы и кератомой кончика носа после комплексного лечения с применением такролимуса отмечен выраженный клинический эффект.*

**Ключевые слова:** дискоидная красная волчанка, кератома, такролимус.

Дискоидная красная волчанка (ДКВ) — наиболее часто встречающаяся форма заболевания. При этой форме соотношение больных мужчин и женщин составляет 1:3, частота заболеваемости среди женского населения — 0,003–0,008%, средний возраст больных — 30–40 лет [1, 2].

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза ДКВ, определены основные подходы в терапии этой категории больных. Однако остается актуальной разработка новых патогенетически обоснованных и эффективных методов лечения [3–5].

ДКВ — аутоиммунное иммунокомплексное заболевание из группы коллагенозов, которое характеризуется хроническим рецидивирующим течением с периодически наступающими обострениями, преимущественно в весенне-летнее время; в ведении больных требуется индивидуальный подход. Стресс, переохлаждения, острые респираторные заболевания, алкоголь и солнечное облучение могут служить причиной обострения [6, 7]. При ДКВ образуются аутоантитела к различным компонентам клеточного ядра и иммунные комплексы, откладывающиеся в стенках мелких сосудов и в базальной мембране [2, 8–10].

Открытые фоточувствительные участки кожи (выступающие части лица, волосистая часть головы, ушные раковины, красная кайма губ, шейно-воротниковая зона) — излюбленная локализация процесса. Клиническая картина ДКВ характеризуется стадийностью и проявляется триадой симптомов: эритема, фолликулярный гиперкератоз и атрофия кожи [1, 11, 12].

Лечение больных красной волчанкой направлено на различные патогенетические звенья заболевания и оказывает иммунодепрессивное, противовоспалительное, фото- и ангиопротективное действие [6, 13–18].

В начале заболевания у ряда больных, страдающих ДКВ, стабилизация процесса достигается назначением системных глюкокортикостероидов (ГКС) короткими курсами.

Препараты хинолинового ряда (гидроксихлорохин) — являются основными средствами в лечении больных ДКВ.

Они оказывают иммунодепрессивное, противовоспалительное, фотозащитное действие, обуславливают угнетение агрегации эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла [3, 6, 13, 14].

В качестве наружной терапии на длительный срок назначают топические фторированные ГКС, при использовании которых отмечаются побочные эффекты, чего не наблюдается при применении топических блокаторов кальциневрина [15, 16]. Несмотря на рекомендованную FDA осторожность при их применении (возможно развитие лимфомы кожи), ни одного нежелательного эффекта не выявлено [17]. Блокаторы кальциневрина — безопасная альтернатива топическим ГКС при ДКВ [16, 18].

Пимекролимус и такролимус — основные препараты блокаторов кальциневрина. Такролимус обладает низкой липофильностью, степень его проникновения через кожу в 10 раз выше, чем у пимекролимуса. Такролимус отличается большей эффективностью и более быстрым, чем пимекролимус, началом действия [19–22]. Многочисленные исследования блокаторов кальциневрина показали, что, несмотря на возможность проникновения в глубину кожи, системные эффекты при применении препарата крайне редки [17].

Блокаторы кальциневрина связывают цитоплазматический белок макрофилин-12 и формируют комплекс, блокирующий кальциневрин, ингибируя таким образом, пролиферацию и активацию Т-клеток и подавляя иммунный механизм клеточного воспаления [16, 23]. Они также подавляют дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина, триптазы и цитокинов [16, 24].

По данным литературы, блокаторы кальциневрина широко используются не только при atopическом дерматите, но и при различных кожных заболеваниях, например при ДКВ [16, 18, 25, 34–40], склероатрофическом лихене, красном плоском лишае слизистых, псориазе, экземе, себорейном дерматите, витилиго, гранулематозной форме розацеа, буллезных дерматозах, гранулема лица и других дерматозах [15, 41].

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова находился пациент с диагнозом: «ДКВ, кератома кончика носа».

*Больной К., 60 лет, с 27.03. по 17.04.2014 наблюдался в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 по поводу высыпаний в области кончика носа и волосистой части головы, которые сопровождалась умеренным зудом.*

*Из анамнеза известно, что в 1972 г. (в возрасте 19 лет) впервые без видимых причин отметил появление высыпаний на кончике носа, не лечился. Через 1 год после пребывания на солнце отметил ухудшение процесса — в этой области образовались чешуе-корки. В 1974 г. врачом призывного пункта военкомата был выставлен диагноз системного красной волчанки, результаты исследований отсутствуют. В 1975 г. консультирован в НИИ ревматологии, где впервые больному выставлен диагноз ДКВ (LE-клетки не обнаружены). С этого времени эритема на лице наблюдалась постоянно, а через несколько лет возникла и на волосистой части головы. После пребывания на солнце высыпания становились более яркими. Больной наблюдался в НИИ ревматологии. Признаков системности не выявлялось, принимал делагил и плаквенил курсами по 2–3 мес. В январе 2014 г. в МОНИКИ был выставлен диагноз ДКВ,*

проводилось исследование на атипичные клетки, но они не были обнаружены. При назначении дополнительно-го лечения бепантеном и эмолиумом положительного эффекта не наблюдалось, в связи с чем больной обратился в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 для уточнения диагноза и подбора адекватной терапии.

**Сопутствующие заболевания:** хронический фарингит.

**Объективно:** на волосистой части головы хронический воспалительный процесс представлен в виде симметрично расположенных, умеренно инфильтрированных, красноватого цвета с фиолетовым оттенком очагов поражения с неправильными очертаниями, резкими границами. Очаги склонны к слиянию, на их поверхности отмечается незначительное среднеластинчатое шелушение с образованием белых, плотно сидящих чешуек; в отдельных очагах явления атрофии (рис. 1, а). На кончике носа процесс носил хронический

воспалительный характер, был представлен возвышающимся образованием размером около 1 см желтовато-белого цвета за счет наслоения чешуе-корок, с резкими границами, очертания — округлые, поверхность образования неровная, бугристая (рис. 2, а).

Кожа вне очагов поражения обычной окраски, умеренно сухая. Тургор и эластичность соответствовали возрасту. Слизистые оболочки, волосы, ногти не поражены. Лимфатические узлы не увеличены. Субъективно отмечался умеренный зуд.

**Диагноз:** ДКВ, кератома кончика носа.

**Результаты обследования:** анализ крови на ВИЧ, RW, HBsAg — отрицательный. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи без патологии.

В Московском областном кожно-венерологическом диспансере проведено цитологическое исследование материала из образования на кончике носа: «цитограмма кератомы; обнаружен Demodex folliculorum».

С 03.04. по 17.04.2014 проведено лечение: аскорутин — 100 мг: по 1 таблетке 2 раза в день, плаквенил — 200 мг: по 1 таблетке 2 раза в день, аевит — 200 мг: по 2 капсулы 1 раз в день. Местно: фотопротекторы SPF 50+, такролимус (протопик мазь 0,1%) — на волосистую часть головы; салициловая мазь 2%, акридерм СК, лоринден А — на область кератомы.

Лечение перенес хорошо, побочных явлений не было. Отмечалась положительная динамика кожного процесса на волосистой части головы и лице: практически полный регресс эритемы, инфильтрация, фолликулярное шелушение без образования грубой рубцовой атрофии, на месте эритемы наблюдались депигментация и истончение кожи; сохранялись очаги атрофии, возникшие в предыдущие годы (см. рис. 1, б). На кончике носа размеры кератомы уменьшились вдвое вследствие регресса выраженного гиперкератоза (см. рис. 2, б). Свежие элементы не наблюдались. Субъективные ощущения отсутствовали.

Динамику течения ДКВ волосистой части головы оценивали по фотоснимкам до и после лечения, а также по критериям тяжести и степени активности кожного процесса [22].

Критерии тяжести процесса были представлены следующими показателями: эритема (Э), шелушение (Ш), инфильтрация (И), атрофия поверхностная (Ап), атрофия грубая (Аг). Степень активности кожного процесса определялась по 3-балльной шкале: 0 — норма, 1 — легкая степень, 2 — средняя степень, 3 — тяжелая. Таким образом, минимальная оценка соответствовала 0, максимальная — 12 баллам. Результаты клинических исследований переводили в проценты, и эффективность терапии оценивалась следующим образом: >75% — отличный, 74–50% — хороший, 49–25% — удовлетворительный <25% — плохой результат. Также учитывали побочное действие такролимуса (см. таблицу).

Пациенту рекомендовано ограничить пребывание на солнце, использовать одежду с длинными рукавами и шляпу с широкими полями. Постоянно наносить на кожу лица и кистей фотозащитные средства SPF 50+. Назначен плаквенил — 200 мг: по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 мес под контролем общего анализа крови; аевит — 200 мг: 1 капсула 2 раза в день в течение



**Рис. 1.** Высыпания на волосистой части головы (больной К.): а — до лечения; б — после лечения (дефект в теменной области пациент самостоятельно эксфолировал)



**Рис. 2.** То же наблюдение. Высыпания на кончике носа: а — до лечения; б — после

**Эффективность терапии такролимусом больного К. (в соответствии с критериями тяжести процесса)**

Клинический показатель тяжести ДКВ, 0–12 баллов	Эффективность терапии, %	Побочное действие
(Э+Ш+И+Ап+Аг)	83%	Не наблюдалось
8 (3+1+2+2+0)		

*1 мес, в дальнейшем повторные курсы по 2–3 раза в год с интервалом 2–3 мес; при зуде: антигистаминные препараты — чередовать курсами по 10–14 дней. Местно: на волосистую часть головы — такролимус 2 раза в день. Консультация онколога по месту жительства для решения вопроса об удалении кератомы на кончике носа.*

Данное наблюдение наглядно демонстрирует эффективность наружной терапии такролимусом. Быстрое начало действия и отсутствие побочных эффектов свидетельствуют о том, что блокаторы кальциневрина — безопасная альтернатива топическим ГКС при ДКВ.

## Литература

- Варданян К.Л., Ткаченко С.Б., Потекаев Н.Н. и др. Возможности неинвазивных методов оценки структурных изменений кожи при красной волчанке // Экспер. и клинич. дерматокосметол. — 2009; 4: 4–8.
- Ревматология. Нац. рук-во. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720 с.
- Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней: Рук-во для врачей в 2 т. / М.: МИА, 2006; т. 1: 904 с.
- Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка / Донецк: Регион, 2003; 464 с.
- Дзыбик О.К. Комплексная иммунокорректирующая терапия, включающая перфторан и лейкинферон, у больных с различными разновидностями хронической красной волчанки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009; 10 с.
- Белик И.Е. Красная волчанка. Особенности назначения базисной терапии // Дерматология и венерология. — 2010; 2 (48): 30–5.
- Бак В.В. Комплексный метод лечения красной волчанки с использованием бензафлавина (витамин В2) и декспантенола (витамин В, регенератор). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; 3 с.
- Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология / Пермь, 2004; 964 с.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология / М.: Медицина, 1989; 420 с.
- Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней / М.: Медицина, 2006; 512 с.
- Дерматовенерология. Нац. рук-во. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 1024 с.
- Дерматовенерология, 2010. Под ред. А.А. Кубановой / М.: ДЭКС-Пресс, 2010; 428 с.
- Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. Пер. с англ. / М.: МЕДпресс-информ, 2008; 736 с.
- Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Рук-во для врачей и студентов / Харьков: Факт, 2007; 791 с.
- Luger T., Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors // *Dermatology*. — 2007; 215 (1): 45–54.
- Avgerinou G., Papafragkaki D., Nasiopoulou A. et al. Effectiveness of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or in combination with hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2012; 26; 762–7.
- Ring J., Barker J., Behrendt H. et al. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2005; 19 (6): 663–71.
- Han Y., Kim H., Park S. et al. Four cases of facial discoid lupus erythematosus successfully treated with topical pimecrolimus or tacrolimus // *Ann. Dermatol.* — 2010; 22 (3): 307–11.
- Paller A., Lebwohl M., Fleischer A. Jr. et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005; 52 (5): 810–22.
- Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study // *Br J Dermatol.* — 2001; 144 (3): 507–13.
- Callen J., Chamlin S., Eichenfield L. et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 2007; 156 (2): 203–21.
- Scheinfield N. The use of topical tacrolimus and pimecrolimus to treat psoriasis: a review // *Dermatol. Online J.* — 2004; 10 (1): 3.
- Marsland A., Griffiths C. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of actions // *Eur. J. Dermatol.* — 2002; 12: 618–22.
- Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D. et al. Pimecrolimus — an anti-inflammatory drug targeting the skin // *Exp. Dermatol.* — 2004; 13: 721–30.
- Sticherling M. Cutaneous lupus erythematosus and skin manifestations in systemic lupus erythematosus // *Z. Rheumatol.* — 2013; 72 (5): 429–35.
- Sticherling M., Bonsmann G., Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus // *J. Deutsch. Dermatol. Ges.* — 2008; 6: 48–61.
- Walling H., Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2009; 10 (6): 365–81.
- Kuhn A., Ruland V., Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2011; 65 (6): 179–93.
- Wollina U., Hansel G. The use of topical calcineurin inhibitors in lupus erythematosus: an overview // *J. Eur. Acad. Dermatol.* — 2008; 22: 1–6.
- Sigges J., Biazar C., Landmann A. et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus // *Autoimmun. Rev.* — 2013; 12 (7): 694–702.
- Sárdy M., Ruzicka T., Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus // *Arch. Dermatol. Res.* — 2009; 301 (1): 93–8.
- Lampropoulos C., D'Cruz D. Topical calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2010; 6: 95–101.
- Kuhn A., Ochsendorf F., Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus // *Lupus*. — 2010; 19 (9): 1125–36.
- Kuhn A., Ruland V., Bonsmann G. Skin manifestations in lupus erythematosus: clinical aspects and therapy // *Z. Rheumatol.* — 2011; 70 (3): 213–26.
- Winkelmann R., Kim G., Del Rosso J. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on oxford centre for evidence-based medicine criteria // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* — 2013; 6 (1): 27–38.
- Sticherling M. Update on the use of topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus // *Biologics*. — 2011; 5: 21–31.
- Pothinamthong P., Janjumsang P. A comparative study in efficacy and safety of 0,1% tacrolimus and 0,05% clobetasol propionate ointment in discoid lupus erythematosus by modified cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2012; 95 (7): 933–40.
- Khondker L., Wahab M., Khan S. Efficacy of topical application of Pimecrolimus cream in the treatment of discoid lupus erythematosus // *Mymensingh. Med. J.* — 2012; 21 (2): 259–64.
- Tlacuilo-Parra A., Guevara-Gutiérrez E., Gutiérrez-Murillo F. et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005; 44 (12): 1564–8.
- Fabroni C., Lotti T. Pimecrolimus in dermatology // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* — 2009; 144 (3): 321–5.
- Sehgal V., Pahwa M. Pimecrolimus, yet another intriguing topical immunomodulator // *J. Dermatol. Treat.* — 2007; 18 (3): 147–50.

## POSSIBILITIES OF TOPICAL THERAPY FOR DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS

**S. Lebedeva**; Professor **N. Teplyuk, MD**; **T. Belousova**, Candidate of Medical Sciences; **V. Novoselov, MD**; **A. Paramonov**; **O. Grabovskaya**, Candidate of Medical Sciences

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*Combination treatment using tacrolimus produced a pronounced clinical effect in a 60-year-old patient with the manifestations of discoid lupus erythematosus on the scalp and keratoma at the nasal tip.*

**Key words:** discoid lupus erythematosus, keratoma, tacrolimus.