

КОЖНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА. ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

И.Е. Белик

Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Резюме. *Изложены основные принципы и современные требования ведения больных и выбора базисной терапии при кожной красной волчанке. В зависимости от выраженности воспалительных явлений, активности заболевания и индивидуального статуса больного проводится выбор детерминированной комплексной базисной терапии.*

Ключевые слова: *кожная красная волчанка, ведение, базисная терапия.*

ВВЕДЕНИЕ

Красная волчанка (КВ) – аутоиммунное иммунокомплексное заболевание, хронический рецидивирующий дерматоз, который часто имеет непредсказуемый характер течения и требует регламентированного, индивидуального подхода в ведении больных. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении КВ и определены основные концепции и подходы в ведении этой категории больных, однако, проблема разработки перспективных методов терапии остается актуальной из-за отсутствия четкого понятия об этиопатогенезе заболевания [1,2,5,8,9,16,23]. Стандартные схемы лечения больных КВ основаны на различных направлениях патогенетической терапии заболевания и оказывают иммунодепрессивное, противовоспалительное, фотопротекторное, ангиопротекторное действие [6,7,9,11,12,18]. В ведении больных различными формами кожной красной волчанки (ККВ) используют системную и локальную медикаментозную терапию, эфферентные и физиотерапевтические методы лечения [6,7]. Для достижения ремиссии заболевания больные ККВ вынуждены длительно принимать иммунодепрессанты, приём которых сопровождается множеством побочных эффектов, - это утяжеляет состояние больных и требует назначения дополнительного, корректирующего лечения. У многих больных КВ заболевание часто осложняется сопутствующей патологией различных органов и систем, в связи с чем возникает необходимость детерминированного подхода при назначении лечения [3,8,10,19,20,21,22]. Индивидуальные особен-

ности лечения и течения КВ у каждого больного во многом определяют дальнейший прогноз и ход течения заболевания [3,4,13,23,24]. Поэтому составление программы ведения больного ККВ требует от врача-дерматовенеролога достаточных профессиональных и общемедицинских знаний, соблюдение определенных принципов и правил назначения базисной и сопровождающей терапии, которая должна быть адекватной и достаточной по объему и длительности, а также избирательной, обоснованной индивидуальным статусом больного.

Традиционно программа лечения больных ККВ включает: базисную терапию, сопровождающую корректирующую терапию, альтернативную базисную или базисную вспомогательную терапию, наружное лечение, системную и локальную фотозащиту, физиотерапевтическое и симптоматическое лечение. Базисная терапия (БТ) – это терапия, которая радикально изменяет, модифицирует течение заболевания, переводит болезнь из состояния обострения в состояние ремиссии [5,6,12,15,16]. Современные требования ведения больных КВ предусматривают максимально раннее начало БТ с целью быстрого развития клинического эффекта и индукции ремиссии. В качестве базисных препаратов при ККВ используют «малые» иммунодепрессанты - аминохинолиновые или противомаларийные препараты (ПМП), могут использоваться и глюкокортикостероиды (ГКС) [5,6,9,16].

Противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) – являются основными средствами в лечении больных ККВ, а также СКВ без тяжелых висцеральных поражений с низкой сте-

пенью активності волчаночного процесу на фоні фотосенсибілізації і умереного ураження шкіри і суглобів.

Основні фармакодинамічні ефекти ПМП:

- Іммунодепресивне діяння:
 - угнетення утворення простагландинів;
 - подавлення активності лімфоцитів;
 - зниження виділення лімфокинів;
 - блокування активації системи комплементу і Т-лімфоцитів;
 - затримання хемотаксису фагоцитарних клітин (подавлення процесу аутоенсибілізації і зниження кількості аутоенсибілізованих клітин).
- Протизапальне і фотодесенсибілізуюче діяння:
 - стабілізація клітинних мембран;
 - блокування виділення лізосомальних ферментів;
 - зв'язування вільних радикалів.
- Угнетення агрегації еритроцитів в судинах мікроциркуляторного русла.

Застосовують:

- *хлорохин (делакіл)*, 0,25 г – всередині в два прийоми в суточній дозі 1-2 таблетки (0,5 г) і
- *гідроксихлорохин (плаквеніл)*, 0,2 г – всередині в два прийоми в суточній дозі 2-3 таблетки (0,4 г).

ПМП приймають курсами по 5 або 10 днів з 2-х добовим інтервалом на протязі декількох місяців і більше (можливо неопределено довго) для запобігання розвитку синдрому відміни і загострення захворювання (при різкому припиненні лікування) слід поступово зменшувати суточну дозу і кратність прийому препарату. При недостатній ефективності монотерапії ПМП варіантом БТ може бути комплексна базисна терапія (КБТ) – поєднання традиційної монотерапії ПМП *per os* з внутрішньокішечним введенням ін'єкційних розчинів ПМП в осередки дискоїдної КВ, при якій відсутні побічні ефекти локальної ГКС-терапії, а препарат БТ вводиться безпосередньо в осередок запалення [6,12,16].

Показаннями для внутрішньокішкового введення ПМП є:

- Дискоїдні висипання з вираженою запальною інфільтрацією при відсутності клінічного ефекту при проведенні стандартної БТ ПМП
- Локалізація висипань рубцюючого еритематоза на шкірі волосистої частини голови.

В останньому випадку анатомо-функціональні особливості шкіри волосистої частини голови (більш виражений і щільний з'єднано-тканний каркас, апоневроз і погане проникнення лікарських препаратів в осередок запалення) обумовлюють необхідність проведення більш тривалого медикаментозного лікування і, відповідно, підвищення ризику виникнення дозозалежних побічних ефектів БТ ПМП. Тому, при ураженні цього топографічного регіону для прискорення регресу висипань і поліпшення переносимості ПМП, показано безпосереднє введення «базисного» лікарського засобу в область запальної інфільтрації. Наряду з ПМП, для внутрішньокішкового введення використовують також ГКС – в цьому випадку лікування слід проводити обережно з дотриманням кратності введення, разової і курсової дозування препарату з огляду на ризик розвитку місцевої атрофії. Використовують внутрішньокішкове введення розчинів ПМП (не більш 1 мл на 1 см²) і ГКС (не більш 1 мл на 2 см²) [1,12,16]:

- 5% розчин хлорохіну (делакіл);
- і
- 10% розчин гідроксихлорохіну (плаквеніл) 1-2 р в тиждень;
- дипроспан – внутрішньокішкове введення 5 мг (1 ампула) 1 раз в тиждень – 2-3 ін'єкції, потім – 1 раз в 2-4 тижні до 5 ін'єкцій;
- метилпреднізолон (депо-медрол, солумедрол) – внутрішньокішкове введення 40 мг метилпреднізолону в/о 1 раз в тиждень 1-4 ін'єкції.

Введення більш сильних препаратів (тріамцінолону ацетонід) ускладнюється швидким виникненням атрофії шкіри.

ПМП застосовують також як засіб профілактики рецидивів КВ в зв'язі з присутнім у вираженим ефектом фотодесенсибілізації, який оснований на здатності поглинати фотони сонячного світла і блокуванні процесів вільнорадикального пошкодження біологічних мембран і аутоантитілоутворення [11,14,17]. Як засіб профілактики загострення захворювання, особливо в сонячно-активний час року, ПМП застосовують за схемою: 1 т в добу щодня, через день, потім 2 рази в тиждень впродовж 3-6 і більш місяців.

Відсутність ефекту від проведення стандартної БТ ПМП у хворих КВ може відзначатися у хворих з розповсюдженими висипаннями і ураженням більш 3 топографічних регіонів, у хворих дисемінованою КВ, волчаночним паннікулітом, при підострій КВ

Сонтеймера (МКБ: L93.1) [1,2,7,9,15,18]. В этом случае с целью индукции ремиссии назначают КБТ с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или системных ГКС. НПВП обладают выраженным противовоспалительным, противоотечным, антитромботическим, ангиопротекторным обезболивающим действием – способствуют стабилизации лизосомальных мембран и снижению проницаемости сосудистой стенки, угнетают воспалительную дезорганизацию соединительной ткани и могут значительно ускорить наступление клинической ремиссии [5].

Показания для назначения НПВП в составе КБТ у больных ККВ:

- Отсутствие клинического эффекта при монотерапии ПМП.
- Распространенные высыпания КВ и выраженная воспалительная реакция сыпи при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунной агрессии.
- Наличие маловыраженных системных проявлений заболевания у больных ККВ (субфебрилитет, артралгии, астенический синдром) при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунной агрессии.

Обычно при КВ используют производные салициловой, мефенамовой кислоты, рофекоксиб и др. Выбор НПВП при КВ ограничен т.к. следует учитывать, что многие препараты этой фармакологической группы (фенилбутазон, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, мелоксикам, кетопрофен, целекоксиб) обладают фотосенсибилизирующим эффектом и могут вызвать фотодинамические реакции и ухудшение течения КВ [6,9,11].

Использование системной ГКС терапии при кожных формах КВ является агрессивным вариантом базисной терапии ККВ. Включение ГКС в состав КБТ у больных ККВ обосновано иммуносупрессивным, противовоспалительным и антиаллергическим свойствами этих препаратов (быстрым уменьшением количества иммуноактивных клеток в очаге воспаления, стабилизацией лизосомальных мембран, блокированием выделения различных БАВ, регрессом клинических проявлений сосудистого воспаления) [14,16]. Назначая системные ГКС необходимо учитывать особенности механизма действия различных ГКС-препаратов со свойственной каждому из них активностью и степенью выраженности иммунодепрессивного и противовоспалительного эффектов [5,6,9,14,16].

Иммунодепрессивное действие ГКС проявляется при введении минимальных, низких и средних доз кортикостероидных препаратов – менее 7,5 мг/сутки и 7,5-30 мг/сутки в пересчете на преднизолон [5,12,16].

Противовоспалительный эффект ГКС (стабилизация лизосомальных мембран, снижение проницаемости сосудистой стенки, угнетение воспалительной дезорганизации соединительной ткани) начинается при приеме более высоких доз ГКС – 30-100 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [5,12,16].

При кожных формах КВ *целью* назначения системных ГКС является подавление процесса аутоантителообразования и получение быстрой адекватной иммуносупрессии, в то время как противовоспалительный эффект ГКС ($\downarrow$ СОЭ, нормализация температурных показателей, уменьшение воспалительных явлений на коже, обезболивающий эффект при наличии артралгий и др.) в данной ситуации является вторичным [5,6].

Показания к комплексной БТ с применением ГКС при ККВ:

- Неэффективность стандартной БТ ПМП.
- Высокая активность и тяжелое течение заболевания – частые и длительные рецидивы волчанки, распространенные поражения кожи с вовлечением в процесс трех и более топографических регионов, глубокие и/или распространенные рубцово-образующие высыпания при резистентности к монотерапии ПМП.
- Наличие у больного лабораторных иммунологических показателей активности аутоиммунного волчаночного процесса в патологических титрах (антиядерные антитела; антитела к нДНК; низкие уровни комплемента СН50, С3, С5, СРБ и др.).

Среди всех ГКС, используемых при ККВ, наибольшим иммунодепрессивным действием (в эквивалентных дозах) обладает метилпреднизолон, затем в порядке убывания следуют: бетаметазон, дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, преднизон. Для получения немедленного и стойкого пролонгированного эффекта у больных ККВ используют сочетанное назначение ПМП с короткой ударной дозой системных ГКС (метилпреднизолон 8-32 мг/сут; дексаметазон 2-5 мг/сут; преднизолон 10-30 мг/сут) с быстрым и постепенным снижением дозировки, по достижении клинического эффекта [5].

Дозы ГКС (per os) в преднизолоновом эквиваленте:

- - 30 мг/день – 1я неделя
- - 20 мг/день – 2я неделя
- -10 мг/день – 3-я неделя (7-10 дней) с последующей отменой препарата при стабильном состоянии.

При необходимости более длительного применения ГКС возможно использование альтернирующего режима дозирования ГКС – назначение удвоенной суточной дозы препарата в один приём через день утром после завтрака – такой режим позволяет достичь максимального клинического эффекта при минимальных осложнениях длительной кортикостероидной терапии (угнетение гипоталамо-надпочечниковой секреции, синдром отмены, кушингоид и др.).

С целью *индукции* ремиссии часто применяют инъекционные формы введения быстродействующих и/или пролонгированных ГКС в сочетании со стандартной базисной терапией ПМП.

Применяют:

- Комбинированный препарат бетаметазона (дипроспан, флостерон) – 1 ампл. однократно в/м 1 раз в 10-14 дней 1-5 инъекций в зависимости от реактивности процесса;

- Метилпреднизолон (депо-медрол, солумедрол, метипред) – 40-80 мг метилпреднизолон в/м 1 раз в неделю 1-4 инъекции.

«Большая» иммунодепрессивная терапия (азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, циклофосфамид и т.д.) при ККВ не используется, – при необходимости назначения «большой» супрессивной иммунной терапии – больному следует провести расширенное клинико-лабораторное обследование с целью верификации диагноза СКВ.

Альтернативными или вспомогательными методами БТ являются эфферентные методы терапии (ЭМТ) (плазмаферез, гемосорбция) и системная энзимотерапия (СЭТ) [10,12,16]. Плазмаферез и гемосорбцию используют обычно у больных СКВ с высокой степенью активности иммунновоспалительного процесса при неэффективности адекватной базисной комплексной медикаментозной терапии, а также при развитии люпус-нефрита с нефротическим синдромом и др. тяжелых проявлений заболевания, а также при невозможности применения ГКС и цитостатиков и т.д. Курс лечения ЭМТ составляет 3-5 сеансов с интервалом в 2-3 дня. Включение ЭМТ в КБТ больных СКВ по данным многих исследований [5,6,8,19,22] приводит к клиническому регрессу основных проявлений заболевания и замедляет прогрессирование болезни [5,6,12]. При ККВ

назначение ЭМТ не является стандартным вариантом БТ и могут быть применены у некоторых больных при наличии противопоказаний к ПМП и ГКС.

Препараты СЭТ усиливают фармакодинамический эффект средств традиционной терапии [3,6,12,14,20,22], и в этой связи дают возможность скорее снизить суточные и курсовые дозы ПМП и ГКС, уменьшить или предотвратить их побочные действия. Системные полиэнзимы содержат сбалансированные смеси энзимов (панкреатин, папаин, бромелаин, химотрипсин, трипсин, липаза, амилаза, рутин), которые оказывают разнонаправленное позитивное метаболическое действие.

Основные фармакодинамические эффекты СЭТ[12]:

- снижение продукции и ускорение элиминации ЦИК;
- снижение активности системы комплемента;
- подавление образования иммунных депозитов в тканях;
- выраженный интерфероногенный эффект;
- регуляция уровня цитокинов;
- улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови;
- регулирующее влияние на активность печеночных трансаминаз и равновесие плазменных липидов.

Применяют:

- Вобензим внутрь по 5-10 драже 3 р/сут за 30 мин до еды до достижения клинической ремиссии.

- Флогензим внутрь – 6 таб/сут – по 2 таб 3 р/сут или по 3 таб 2 р/сут за 30-60 мин до еды до достижения клинической ремиссии.

Таким образом, современные требования к назначению БТ при ККВ предполагают:

1. Максимально раннее начало базисной терапии ПМП (учитывают, что максимальный клинический эффект ПМП запаздывает на 1 месяц).

2. Длительный прием «базисного препарата» (после достижения клинической ремиссии эффективный «базисный препарат» не отменяют, а продолжают его прием в поддерживающей дозе в течение 3-6 месяцев и более до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии).

3. Комбинированное применение ПМП с НПВП, СЭТ у больных с выраженной воспалительной реакцией сыпи, при наличии артралгий, увеличении СОЭ, субфебрилитета, также для усиления противовоспалительного эффекта стандартной базисной монотерапии ПМП у больных с распространенными высыпаниями,

4. Проведение КБТ (сочетание монотерапии ПМП с другими средствами БТ или замена одного ПМП на другой) у больных с наличием лабораторных иммунологических признаков активности заболевания, отсутствии эффекта от стандартного лечения:

4.1. - использование комбинации двух ПМП до достижения неполной клинической ремиссии с дальнейшим возвратом на монотерапию ПМП;

4.2. - с очетание ПМП с ГКС в дозе 10-30 мг/сутки в преднизолоновом эквиваленте;

4.3.- сочетание ПМП с СЭТ;

4.4.- сочетание ПМП с ЭМТ.

5. Обязательное назначение, наряду с БТ, сопровождающей корригирующей терапии, направленной на коррекцию возникающих побочных эффектов БТ и метаболических нарушений, характерных для КВ (детоксиканты и гепатопротекторы, фотопротекторы и ангиопротекторы)

ЛИТЕРАТУРА

1. Белік І.Ю. Патогенетичні основи та принципи ведення хворих на хронічний червоний вовчак з використанням метаболічної терапії /Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. – Харків – 2007. – 38 с.

2. Болотная Л.А. Кожа и слизистые / В кн.: Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка.-Донецк: Регион, 2003. – С. 275-289.

3. Болотная Л.А., Сидельник В.М. Эффективность гипополипидемической терапии больных хронической красной волчанкой // Дерматология та венерология. – 2005. – №1 (27). – С. 48-51.

4. Ван Вэй III Ч.В., Айертон-Джонс К. Секреты питания / Пер с англ. – М. – СПб: «Издательство Бином» – «Издательство «Диалект», 2006. – 320 с.

5. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. – Донецк: Регион, 2003. – 464 с.

6. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти; пер с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.

7. Иванова М.М. Системная красная волчанка / В кн. Ревматические болезни / Под ред. В.А.Насоновой и Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 160-172.

8. Иванова М.М., Каратаев Д.Е., Лучихина Е.Л. Основные методы и индивидуализированные программы лечения больных системной красной волчанкой // Клини. мед.-2000.-Т.78, №5.-С.45-49.

9. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – Киев: «Катран груп». – 2002. – 214 с.

10. Кошевенко Ю.Н. Перспективы применения системной энзимотерапии при красной волчанке // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – №4. – С. 51-58.

11. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей /Под ред. А.Л. Машкиллейсона.– М.: Медицина, 1990.– 560 с.

12. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей и студентов. – Харьков: «Факт». – 2007. – 791с.

13. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; под общ. ред. В.Т. Ивашкина – М.: «Литтера», 2007. – 1056 с.

14. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной – М. «Литтера», 2005. – 882 с.

15. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / За ред. І.І. Маврова // «Довідник лікаря Дерматолог.Венеролог». – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 344 с.

16. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей в двух томах. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – Т. 1 – 904 с.

17. Самсонов В.А., Знаменская Л.Ф., Данилова А.А. и др. Фотозащитные средства у больных красной волчанкой и розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 3. – С. 42-44.

18. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 1994. – 543 с.

19. Синяченко О.В., Стефаненко Е.П., Ермолаева М.В. Содержание микроэлементов в волосах больных системной красной волчанкой //Дерматология та венерология. – 2009. – № 3. – С. 27-32.

20. Тищенко Л.Д., Бучина О.В. Рациональная витаминотерапия больных красной волчанкой // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 4. – С. 40-42.

21. Cohen M.R., Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol.-1999.-Vol.21.-P.1665-1669.

22. Das. U.N. Oxidants, anti-oxidants, essential fatty acids, eicosanoids, cytokines, gene/oncogene expression and apoptosis in systemic lupus erythematosus. // J. Assoc. Physicians India. – 1998. – Vol. 46, № 7. – P. 630-634.

23. Norris D.A., Benion S.D., David-Bajar R.M. Pathomechanism of cutaneous lupus erythematosus / In.: Dubois' lupus erythematosus / Ed. D.J.Wallace, B.H.Hahn. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. – P. 549-567.

24. Vanholder R., De Keyser F., Kips J. et al. The pathophysiology of lupus erythematosus //Eur. J. Dermat.– 1998.– Vol. 1. – P. 4-7.

**ШКІРНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.
ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ
БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ****CUTANEOUS LUPUS
ERYTHEMATOSUS. BASE
OF TREATMENT****І.Ю. Бєлік****I.U. Byelik**

Резюме. *Визначено основні принципи й сучасні вимоги ведення хворих і вибору базисної терапії при шкірному червоному вовчаку. Залежно від виразності запальних явищ, активності захворювання й індивідуального статусу хворого відбувається вибір детермінованої комплексної базисної терапії.*

Resume. *The main demands to management and base of treatment peculiarity in lupus erythematosus patients determined. The complex basic therapy depends of the expressiveness, degree of inflammation in lupus erythematosus lesions, disease activity and individual status of CLE patients.*

Ключові слова: *шкірний червоний вовчак, ведення, базисна терапія.*

Keywords: *cutaneous lupus erythematosus (CLE), management, base of treatment.*