

Сложности в диагностике системной красной волчанки. Клиническое наблюдение

Е. П. Топычанова, М. М. Кохан, Н. В. Зильберберг, Н. Н. Филимонкова, О. Г. Римар, П. С. Гилёва, Я. В. Кашеева

Красная волчанка (КВ) – мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов и имеющее широкий спектр клинических проявлений: артрит, серозит, поражение почек и центральной нервной системы (ЦНС), нерубцовая алопеция, язвы слизистых оболочек [1, 2].

В Российской Федерации, как и во всем мире, с середины 1980-х годов наблюдается рост заболеваемости системной красной волчанкой (СКВ) [3, 4]. Распространенность СКВ составляет от 48 до 250 случаев на 100 тыс. населения, а ежегодная первичная заболеваемость — около 50–70 случаев на 1 млн человек в год [5].

Йозеф Смолен на Третьем международном конгрессе по дискуссионным проблемам ревматологии и аутоиммунитета в Сорренто в 2015 г. назвал СКВ «самым сложным заболеванием в мире» [6].

Дискоидная красная волчанка (ДКВ) — заболевание кожи из группы коллагенозов, обусловленное повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению и характеризующееся последовательным развитием эритематозных высыпаний, фолликулярного гиперкератоза и рубцовой атрофии [3].

Системная и кожная форма КВ имеют ряд общих черт: болеют преимущественно женщины молодого и среднего возраста, отмечается сосудистая эритема, фотосенсибилизация. При кожной форме КВ наблюдается изолированное или преимущественное поражение кожи, для СКВ характерна многосиндромность [7].

В основе терапии больных ДКВ лежит использование системных противомаларийных препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) для наружного применения. Основное место в лечении СКВ занимают ГКС, цитостатики и аминоксинолиновые препараты.

Клинический случай

Пациентка Н., 24 лет, поступила в клинику ГБУ СО УрНИИДВиИ в ноябре 2018 г. с жалобами на распространенные высыпания на коже лица, верхних конечностей, ушных раковин, в носовой полости, без субъективных ощущений; ноющие боли в суставах.

Считает себя больной с августа 2018 г., когда впервые появились ноющие боли в плечевых, локтевых суставах, мелких суставах кистей, что связывала с работой официантки. С сентября 2018 г. начала постоянно отмечать усталость, слабость, головную боль, головокружение, субфебрильную температуру тела. Больная расценила данные симптомы как вирусное заболевание и самостоятельно принимала противовирусные препараты, парацетамол, амоксициллин 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, без эффекта.

В этот же период появились высыпания: сначала одно пятно диаметром до 2,0 см, без четких границ на подушечке указательного пальца правой руки, затем высыпания стремительно распространились на все пальцы обеих рук, субъективных ощущений не отмечала. Пациентка продолжала связывать данные изменения с работой. Обратилась к дерматологу по месту жительства в начале октября 2018 г. в связи с появлением высыпаний на коже лица. Выставлен диагноз «токсико-аллергический дерматит».

ОАК от 12.10.2018 г.: СОЭ — 31 мм/ч, лейкопения ($2,7 \times 10^9/\text{л}$). УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы от 12.10.2018 г.: патологии не выявлено. Обследована на ВИЧ, гепатиты В и С (28.10.2018 г.) — результаты отрицательные.

Проведено амбулаторное лечение: дипроспан 1,0 в/м, № 1; глюконат кальция по 2 таблетки (1,0) 3 раза в день, панкреатин 25 тыс. ед. 3 раза в день, Магнерот по 2 таблетки (1,0) 3 раза в день, дезлоратадин 5 мг в сутки. Наружно — Цинковая мазь, мазь Белодерм. Эффекта от лечения не наблюдала.

С ноября 2018 г. отметила появление нового пятна на подушечке большого пальца правой стопы. Постепенно стали нарастать боли в суставах, отметила затруднения при самообслуживании (невозможность носить сумки, открывать бутылки), снижение массы тела на 7 кг при хорошем аппетите в течение последних 6 месяцев.

В связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения, нарастанием симптоматики, прогрессированием заболевания пациентка направлена в клинику УрНИИДВиИ с целью уточнения диагноза и подбора терапии.

Из анамнеза жизни заслуживает внимания: страдает папилломатозом гортани с 2 лет (лечение хирургическое —

11 операций); дермоидная киста правого уха (оперирована в детстве); курит в течение 3 лет по 4 сигареты в день. Наследственность по кожным заболеваниям отягощена: у двоюродного брата псориаз. В течение 3 лет использовала гормональную контрацепцию: Зоэли (номегэстрол + эстрадиол), последние 2 месяца — пластырь Евра.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, температура тела — 36,8 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульс — 72 удара в минуту, артериальное давление — 110/60 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Слизистые оболочки губ, щек, дужек миндалин, неба, задней стенки глотки розовые, чистые, гладкие, блестящие. Живот мягкий безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Почки не пальпируются. Отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Status localis. Кожный процесс носит распространенный симметричный полиморфный характер, локализуется на коже лица, верхних и нижних конечностей; представлен пятнами без четких границ застойно красно-розового цвета, 1,0–3,0 см в диаметре; папулами с четкими границами темно-розового цвета, отечными, 2,0–3,5 см в диаметре. На поверхности отдельных элементов визуализируются точечные эскориации в небольшом количестве, покрытые геморрагическими корочками. В области пальцев — пятна застойно-розового цвета, размерами 2,0–3,0 см, местами мишеневидной формы, склонные к слиянию. Дермографизм розовый. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены (рис. 1, А, Б, В).



Рис. 1. А, Б, В — фото до лечения

Лабораторные данные: ОАК: лейкопения ($2,9 \times 10^9/\text{л}$); незначительный моноцитоз — 9,9%; гемоглобин — 122 г/л; тромбоцитопения ($162 \times 10^9/\text{л}$); повышение СОЭ до 21 мм/ч. Ревмопробы: С-реактивный белок — 3,92 мкг/мл (отрицательный). Иммуноглобулины: повышение IgG до 17,2 г/л. LE-клетки 04.12.2018 г. — не обнаружены. ИФА на ГПИ: обнаружены антитела к описторхам (1:100). Биохимический анализ крови: гиперглобулинемия (40 г/л), понижение креатинина — 58 мкмоль/л, повышение АСТ — 51,1 МЕ/л, повышение СРБ-ультра до 2,26 мг/л, незначительное повышение ЛДГ до 255,2 МЕ/л. Молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) на вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*) — результат отрицательный, ПЦР на вирус Эпштейна–Барр (*Epstein–Barr virus*) — обнаружено. Микробиологическое исследование материала с кожи лица: *Staph. epidermidis* умеренный рост. Микробиологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки — *Candida albicans* умеренный рост, чувствительный к флуконазолу.

На основании жалоб пациентки, анамнеза заболевания, клинко-лабораторных данных выставлен предварительный диагноз: «Острая кожная форма красной волчанки? Системная красная волчанка?»

Пациентке проведена конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) образования на коже лица. В эпидермальном слое (глубина 13,72 мкм) отмечается наличие фолликулярного гиперкератоза (рис. 2, красная звезда), перифолликулярных полей вакуольной дистрофии клеток с единичными воспалительными гиперрефрактивными клетками (рис. 2, голубой круг).



Рис. 2. Изображение эпидермального слоя кожи, полученное при конфокальной микроскопии (13,72 мкм)



Рис. 3. Изображение эпидермо-дермального соединения кожи, полученное при конфокальной микроскопии (74,68 мкм)

В эпидермально-дермальном соединении (глубина — 74,68 мкм) также визуализируются фолликулярные гиперкератотические пробки (рис. 3, красная звезда), очаги перифолликулярного инфильтрата из воспалительных клеток (рис. 3, красный круг), расположенные перифолликулярно утолщенные коллагеновые волокна (рис. 3, голубой круг).

Заключение: визуализированные КЛСМ признаки свидетельствуют о перифолликулярном воспалительном процессе в эпидермисе и дерме, совокупность выявленных симптомов позволяет предположить диагноз «красная волчанка».

При поступлении выполнена инцизионная биопсия кожи из очага поражения в области спины. В исследуемом препарате эпидермис тонкий за счет атрофии шиповатого слоя с диффузным и фолликулярным гиперкератозом, умеренным неравномерным акантозом, резкой вакуольной дистрофией клеток, в том числе базального слоя. Пигмент в базальном слое отсутствует. Роговые массы в устьях фолликулов содержат клетки дрожжеподобных грибов.

В сосочковом слое дермы выражен интерстициальный отек с формированием крупной субэпидермальной, унилокулярной полости, содержащей некротизированные эпидермоциты и акантолитические клетки. Эпидермис в области пузыря с серозным пропитыванием и клеточным детритом. Мелкие сосуды расширены, полнокровны. Определяются базофильная дегенерация и фокальный муциноз коллагеновых волокон. Инфильтрат очаговый эпидермо- и фолликулотропный, лимфогистиоцитарный с примесью плазмоцитов и меланофагов (рис. 4, А, Б, В).

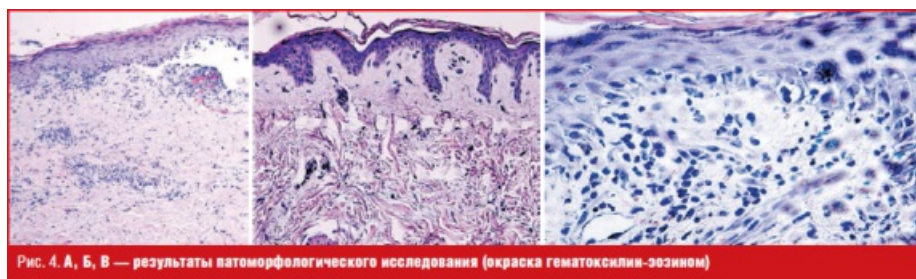


Рис. 4. А, Б, В — результаты гистоморфологического исследования (окраска гематоксилин-эозином)

Заключение: морфологическая картина соответствует острому интерфейс-дерматиту, возможна при дерматомиозите, СКВ и многоформной экссудативной эритеме.

Консультирована гинекологом: отмена гормональной контрацепции (пластырь Евра), рекомендованы только барьерные методы контрацепции.

В клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ пациентка с диагнозом «подострая кожная форма красной волчанки» получала лечение: преднизолон 30 мг с раствором натрия хлорида 0,9% — 200,0, внутривенно капельно № 4, р-р глюконата кальция 10% — 5,0 внутримышечно № 15, р-р никотиновой кислоты 1% — 1,0 внутримышечно № 10, гидроксихлорохин (плаквенил) 200 мг 2 раза в день, токоферола ацетат 100 мг в день во время еды, эторикоксиб (Аркоксия) 90 мг 1 раз в день после еды. Наружно: крем Комфодерм 0,1% (метилпреднизолона ацепонат) на кожу лица, на верхние конечности крем Акридерм гента (бетаметазон и гентамицин), крем Сикальфат на лицо.

На фоне проводимой терапии больная отмечала значительное улучшение общего состояния, уменьшение болезненности и слабости в области суставов, отсутствие головных болей, положительную динамику по кожному процессу (рис. 5, А, Б, В).



Пациентка была направлена на консультацию к ревматологу ГБУЗ СО Свердловская ОКБ № 1. Выполнена рентгенография кистей: костно-суставных изменений не выявлено. Ревматологом выполнены внутрисуставные инъекции препарата дипроспан 1,0 в области проксимальных межфаланговых суставов (ПМФ) с обеих сторон.

Проведены дополнительные методы обследования: антитела (АТ) к двухцепочечной ДНК — 36 (норма до 10), снижение С3 и С4 компонентов комплемента, анти-Sm (антитела к U1, U2, U4-рибонуклеопротеинам) в пределах нормы, ANA-screen (антинуклеарные антитела) — 14 (норма до 0,7). Повторная консультация ревматолога в ОКБ № 1 с предварительным диагнозом: «Системная красная волчанка?». Проведено дообследование: выявлен АНФ (антинуклеарный фактор) — 1:2560. В связи с чем в январе 2019 г. пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение МАУ ГKB № 40 Екатеринбурга, где проходила лечение с диагнозом: «Системная красная волчанка, подострое течение с поражением кожи, суставов, гематологическим синдромом (лейкопения), иммунологическими изменениями (АНФ, АТ к ДНК) А2».

Проведенная терапия: преднизолон 20 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг 2 раза/сут, диклофенак 50 мг/сут, омепразол 20 мг/сут. На фоне проводимой терапии достигнута стойкая положительная динамика по кожному процессу — высыпания регрессировали полностью, оставив гиперпигментированные пятна, суставные боли отсутствуют, слабости, температуры, головных болей нет. Выписана с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона по 16 мг/сут в течение 1 месяца, гидроксихлорохина — 200 мг 2 раза в день, далее снижение дозы метилпреднизолона по 1/2 таблетки в 2 недели, далее по 1/4 раз в 2 недели до 6 мг (поддерживающая доза).

На фоне лечения: антитела к двухцепочечной ДНК снизились до 7,6 МЕ/мл (норма до 10). Положительная динамика сохраняется и в настоящее время: суставные боли отсутствуют, слабости, головных болей нет, увеличение массы тела на 2 кг, кожный процесс стабилен — свежих высыпаний нет, сохраняются гиперпигментированные пятна. Пациентка удовлетворена результатами лечения (рис. 6, А, Б, В).



Рис. 6. А, Б, В – фото пациентки через 3 месяца после лечения

Обсуждение

При постановке диагноза ДКВ в первую очередь следует исключить признаки системного заболевания, от чего зависят тактика лечения и прогноз для жизни больного. При СКВ, в отличие от ДКВ, фолликулярный кератоз отсутствует, а атрофия выражена незначительно. Для СКВ клинически характерны артралгия, полисерозиты, эндокардит с поражением митрального клапана, поражения центральной нервной системы, почек, тяжелые васкулиты [8]. LE-клетки при СКВ в острой фазе заболевания обнаруживаются у 90–100%, при ДКВ — в 3–7%, что расценивается как неблагоприятный фактор. Антиядерные антитела при СКВ встречаются более чем у 95% больных, при ДКВ — у 30–40% больных. Аутоиммунная гемолитическая анемия, лейкопения и лимфопения с ускоренной СОЭ в крови, белок и цилиндры в моче — косвенные признаки системного заболевания [4].

Поражение кожи при КВ характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений. В масштабном многоцентровом исследовании, проведенном С. Biazar и соавт. (2013 г.), две и более клинические формы кожной КВ наблюдались у 34,6% больных, острая кожная КВ была ассоциирована с дискоидной КВ у 30,3%, с подострой кожной КВ — у 13,8%, с дискоидной и подострой кожной КВ — у 15,3% пациентов [3].

Острая кожная форма КВ всегда служит проявлением СКВ, которая манифестирует с поражения кожи в 70–85% случаев. Острая форма КВ характеризуется развитием на коже лица в области скул и носа эритемы с цианотичным оттенком в центре и отеком. Реже встречаются распространенные пятнисто-папулезные высыпания [3, 9].

Подострая кожная КВ проявляется развитием папуло-сквамозных или кольцевидных эритематозных высыпаний. При псориазiformной КВ элементы представлены гиперемическими папулами и небольшими бляшками в области плеч, верхней части груди и спины, редко — на коже лица, ушных раковин, волосистой части головы, которые могут сливаться между собой. На поверхности пятен и бляшек имеются плотно сидящие чешуйки и незначительный гиперкератоз, усиливающийся в области устьев волосных фолликулов. Высыпания при подострой кожной КВ могут разрешаться без рубцов, образуя длительно существующие очаги гипопигментации (гиперпигментации) с телеангиэктазиями на поверхности, или формировать поверхностную рубцовую атрофию. У данной категории больных часто имеются относительно нетяжелые системные проявления КВ: артралгии, артриты без вовлечения почек, ЦНС и серозных оболочек [1].

У большинства пациентов с подострой кожной формой КВ выявляются ANA (60–80%). При проведении дифференциальной диагностики важно учитывать, что для СКВ характерно наличие антител к экстрагируемому ядерному антигену Sm (Smith) — анти-Sm и положительные тесты на анти-dsDNA (антитела к двухцепочечной ДНК) [3].

Следует отметить, что не у всех пациентов будут положительными все иммунологические показатели, характерные при СКВ.

Неврологические симптомы возникают у 25–80% пациентов при СКВ. Нарушения когнитивных функций представлены снижением памяти, внимания, эмоционально-личностными расстройствами. В клинической картине неврологических проявлений встречаются головные боли, чаще мигренозного характера [3].

Заклучение

В последние годы участились случаи стертых, молниеносных, атипичных форм диффузных заболеваний соединительной ткани, в частности СКВ. Разнообразие клинической картины, малые кожные проявления в сочетании с яркой, выступающей на первый план патологией внутренних органов приводят к поздней верификации данной нозологической единицы [4, 10].

Дифференциальный диагноз СКВ и кожной формы КВ на сегодняшний день представляется достаточно сложным и трудоемким процессом.

Диагноз СКВ должен устанавливаться на основании клинико-лабораторных данных и в соответствии с классификационными критериями: критерии диагноза Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR, 1997 г.) — наличие 4 и более из 11 критериев (чувствительность 90%, специфичность 80%) и критерии диагноза Клиники международного сотрудничества по системной красной волчанке (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics — SLICC, 2012 г.) — 4 критерия, один из которых должен быть клинический и один — иммунологический (любой из следующих лабораторных показателей: а-ДНК, АНФ, Sm, аКЛ, С3, С4) (чувствительность 95%, специфичность 74%) [6, 10].

В описанном случае у пациентки при поступлении в клинику ГБУ СО УрНИИДВиИ имелись следующие критерии: фотосенсибилизация (работа официантом на открытом воздухе на крыше здания в летний период); дискоидная сыпь; артрит (не менее 2 периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отеком); гематологические нарушения (лейкопения). Таким образом, при наличии 4 критериев, характерных для СКВ, на догоспитальном этапе данное заболевание заподозрено не было. Пациентка была госпитализирована в клинику с направительным диагнозом «токсико-аллергический дерматит».

Данное клиническое наблюдение приведено с целью привлечения внимания врачей к проблеме ранней диагностики СКВ и своевременного начала лечения до развития фатальных событий, особенно учитывая, что больными чаще являются женщины репродуктивного возраста. Ошибки диагностики связаны с отсутствием настороженности врачей в отношении СКВ. В связи с этим следует обращать внимание на такие клинические особенности, как начало заболевания в молодом возрасте, суставные боли, наличие высыпаний на коже, язв в ротовой полости, нарушение общего состояния, фотосенсибилизация, гематологические нарушения, предшествующий прием препаратов, способных исказить истинную картину заболевания, и необходимость иммунологических исследований в ранние сроки.

Литература

1. Попкова Т. В., Панафилина Т. А., Соловьев С. К. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии // Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (5): 496–510.
2. Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Сычева Н. Л. и др. Системная красная волчанка: междисциплинарный подход к диагностике // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 3: 141–147.
3. Biazar C., Sigges J., Patsinakidis N., Ruland V., Amler S. et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) // Autoimmun Rev. 2013; 12: 444–454.
4. Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И., Юнусова Е. И., Гараева З. Ш. Красная волчанка // Лечащий Врач. 2015; 7: 34–38.
5. Егорова О. Н. Системная красная волчанка или генерализованная герпетическая вирусная инфекция? // Consilium Medicum. Дерматология. 2013; 2 (3): 21–28.
6. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: Updated Version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questi // Arthritis Care Res. 2011; 63: 37–46.
7. Потехин Н. П., Филатова Е. А., Фурсов А. Н., Гладыко В. В., Орлов Ф. А. Системная красная волчанка: взаимосвязь кожных проявлений с активностью заболевания // Военно-медицинский журнал. 2012; 4: 50–54.
8. Клюквина Н. Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке // РМЖ. 2015; 7: 370–377.
9. Трофимов П. Н., Антонова О. В., Швырев Д. Н., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия // Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 5: 24–33.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России. 2016 г., доступно на: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

Н. Н. Филимонкова, доктор медицинских наук, профессор

Я. В. Кашеева¹, кандидат медицинских наук
Е. П. Топычанова, кандидат медицинских наук
О. Г. Римар
П. С. Гилёва

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

¹ Контактная информация: yan-kashheeva@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.84.96.007

Сложности в диагностике системной красной волчанки. Клиническое наблюдение/ Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Н. Н. Филимонкова, Я. В. Кашеева, Е. П. Топычанова, О. Г. Римар, П. С. Гилёва
Для цитирования: Лечащий врач № 5/2020; Номера страниц в выпуске: 36-41
Теги: кожа, иммуновоспалительное повреждение, коллагеноз, высыпания

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.