

УДК 616.581

### ОСОБЕННОСТИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Каменева Елена Сергеевна – канд. мед. наук  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Белозерова Наталья Павловна – канд. мед. наук  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Тихомирова Надежда Юрьевна – канд. мед. наук  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Вардосанидзе Важа Шалвович  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Голубенко Евгений Александрович  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Кукса Алексей Владимирович  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Чимерева Ирина Сергеевна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

Системная красная волчанка – гетерогенное хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание с широким спектром клинических проявлений, характеризующееся неконтролируемой гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и органов. Существуют разнообразные клинические формы заболевания – от локализованного поражения кожи до угрожающего жизни варианта с тяжелыми системными проявлениями. На протяжении заболевания вовлечение кожи встречается примерно у 75 % пациентов с системной красной волчанкой. Она может сопровождаться значительным повреждением кожи и дискомфортом с ухудшением качества жизни.

Ключевые слова: СИСТЕМНАЯ И КОЖНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, ДИАГНОСТИКА

UDC 616.581

### FEATURES OF SKIN MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST

Kameneva Elena Serheevna – MD  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Belozerova Natalia Pavlovna – MD  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Tikhomirova Nadezhda Yurievna – MD  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Vardosanidze Vazha Shalvovich  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Golubenko Evheniy Alexandrovich  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Kuksa Alexey Vladimirovich  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Chimereva Irina Sergeevna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar, Russia

Systemic lupus erythematosus is a heterogeneous chronic autoimmune rheumatic disease with a wide spectrum of clinical manifestations, characterized by uncontrolled hyperproduction of organ-nonspecific autoantibodies causing immune-inflammatory damage to tissues and organs. There are various clinical forms of the disease – from localized skin lesions to a life-threatening variant with severe systemic manifestations. Over the course of the disease, skin involvement occurs in approximately 75 % of patients with systemic lupus erythematosus. It can be accompanied by significant skin damage and discomfort with a deterioration in the quality of life.

Key words: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS, DIAGNOSIS

## **Введение**

Системная красная волчанка (СКВ) – гетерогенное хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание с широким спектром клинических проявлений, характеризующееся нарушением активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неконтролируемой гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител широкого спектра к ядерным антигенам и формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и органов [1, 2].

Существуют разнообразные клинические формы заболевания – от локализованного поражения кожи до угрожающего жизни варианта с тяжелыми системными проявлениями.

На протяжении заболевания вовлечение кожи встречается примерно у 75 % пациентов с СКВ [3, 4]. Кожная красная волчанка (ККВ) может сопровождаться значительным повреждением кожи и дискомфортом с ухудшением качества жизни [5].

Факторы, провоцирующие развитие кожных форм красной волчанки: ультрафиолетовое излучение, некоторые лекарственные препараты (тербинафин, ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ , антиконвульсанты, ингибиторы протонного насоса, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы, лефлуномид и др.), вирусные инфекции, травмы кожи. Около 1/3 всех случаев подострой кожной красной волчанки индуцировано приемом медикаментов. Курение ассоциировано с риском развития кожных форм красной волчанки и более тяжелым течением заболевания. Изменение уровня половых гормонов (эстрогенов) имеет важное значение в формировании предрасположенности к красной волчанке [6].

Сочетание ККВ и СКВ создает трудности при ранней диагностике и может обусловить задержку лечения пациентов или, наоборот, привести к назначению необоснованно интенсивной терапии.

В настоящее время существуют классификационные критерии СКВ, которые не обладают 100%-й чувствительностью и специфичностью и применяются для клинических исследований. В настоящее время наиболее применяемыми являются критерии EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г., на основании которых наличие антинуклеарных антител (АНА) используется в качестве критерия включения, а критерии оцениваются в баллах в диапазоне от 2 до 10, для диагностики СКВ требуется хотя бы один клинический критерий и  $\geq 10$  баллов.

В новые критерии включены следующие варианты поражения кожи и слизистых оболочек: нерубцовая алопеция (2 балла), язвы в полости рта (2 балла), подострая кожная или дискоидная красная волчанка (4 балла), острая кожная волчанка (6 баллов) [7].

Наиболее часто применяют классификацию кожных поражений J. N. Gilliam и R. D. Sontheimer [8]. Поражения кожи при ККВ разделены на специфические и неспецифические на основании гистопатологических данных. Специфические кожные поражения имеют типичную гистологическую картину с тканевой лихеноидной реакцией. К ним относятся острая кожная красная волчанка (ОККВ), подострая кожная красная волчанка (ПККВ) и хроническая кожная красная волчанка (ХККВ) [8].

В таблице 1 представлена классификация поражений кожи при ККВ. Терминология основана на клинической их картине: ОККВ – характеризуется фоточувствительной эритемой в области скул; ХККВ – длительно существующие, медленно прогрессирующие очаги, приводящие к рубцеванию; ПККВ – высыпания, занимающие промежуточное положение между ОККВ и ХККВ, локализующиеся на участках тела, подверженных солнечному облучению, несклонные к рубцеванию.

На рисунке 1 показаны характерные локализации поражения кожи при основных типах ККВ.

Таблица 1 – Классификация поражения кожи при кожной красной волчанке [8]

Специфические	Неспецифические
1. Острая кожная красная волчанка: локализованная; распространенная; подобная токсическому эпидермаль- ному некролизу	1. Поражение сосудов кожи: – вторичный лейкоцитокластический вас- кулит: • пальпируемая пурпура • уртикарный – васкулопатии: • изменения, напоминающие болезнь Де- госа • ливедо-васкулит • телеангиэктазии околоногтевых валиков • сетчатое ливедо • тромбофлебит • феномен Рейно • эритромелалгия
2. Подострая кожная красная волчанка: кольцевидная; папуло-сквамозная/псориазиформная; буллезная; подобная токсическому эпидермаль- ному некролизу	2. Нерубцовые алопеции: – люпус-алопеция – телогеновая – гнездная
3. Хроническая кожная красная волчанка: дискоидная: локализованная; распространенная; гипертрофическая/веррукозная; глубокая/люпус-панникулит; опухолевидная/папуло-муцинозная; вследствие обморожения; слизистых оболочек (полости рта, носа, гениталий, конъюнктивы); лихеноидная дискоидная (красная вол- чанка/красный плоский лишай перекрест- ный синдром)	3. Склеродактилия
	4. Ревматоидные узелки
	5. Кальциноз кожи
	6. Неспецифические буллезные пораже- ния
	7. Крапивница
	8. Папулонодулярный муциноз
	9. Анетодермия
	10. Черный акантоз
	11. Многоформная эритема
	12. Язвы голени
	13. Красный плоский лишай

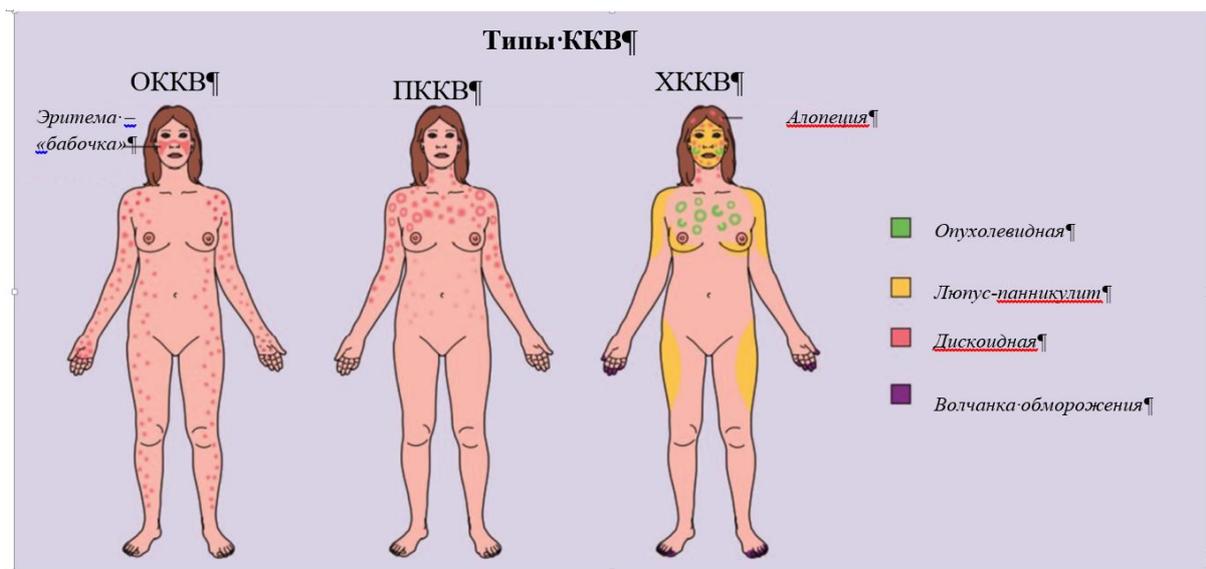


Рисунок 1 – Характерные локализации поражения кожи при основных типах кожной красной волчанки [9]

Системная красная волчанка характеризуется выработкой большого количества различных аутоантител к антигенам клеточного ядра, наиболее значимыми из которых являются Ro, La и snRNP, рибонуклеопротеины по строению [10]. Этот процесс запускается под воздействием ультрафиолетового излучения (УФ-излучения), которое приводит к некрозу и апоптозу клеток. В результате нуклеосомы высвобождаются из ядра и инициируют повреждение тканей путем образования иммунных комплексов [11].

У 77 % пациентов с СКВ иммунологические нарушения (высокопозитивные уровни аутоантител) появлялись за несколько лет до ее первых клинических проявлений. Примечательно, что антинуклеарные антитела (АНА), антитела к цитоплазматическим антигенам SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A) и SS-B (La) (анти-La/SS-B) выявляются раньше, чем антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и антифосфолипидные аутоантитела. В последнюю очередь (ближе к появлению клинических признаков) обнаруживаются антитела к экстрагируемому ядерному антигену Smith (анти-Sm) и рибонуклеопротеину (RNP) [12]. Это свидетельствует о том, что по мере прогрессирования заболевания в аутоиммунный ответ вовлекается все больше ан-

тигенов, которые способствуют распознаванию лимфоцитами новых аутоантигенов и дальнейшему расширению иммунного ответа. Введение здоровым мышам сыворотки пациента с активной СКВ индуцировало у них поражение кожи [13].

Примерно у 50 % пациентов с ПККВ выявляют позитивность по анти-Ro/SS-A (отличительный маркер для этого типа поражения кожи) [14]. У пациентов с кольцевидной эритемой часто выявляют анти-La/SS-B и менее значимые системные проявления, чем у пациентов с папуло-сквамозной (псориазиформной) сыпью. Отрицательные анти-Ro/SS-A или их низкие уровни часто встречаются при дискоидной красной волчанке (ДКВ), что можно использовать для дифференциации ДКВ от СКВ и ПККВ [15, 16].

### **Описание клинического случая**

Пациентка Ю., 74 года. При обращении предъявляла жалобы на появление сыпи на коже конечностей и туловища, повышенное выпадение волос на голове, повышенную слабость и утомляемость, одышку при физической нагрузке, боль в суставах (плечевых, голеностопных, мелких суставах стоп), сухость в глазах.

Анамнез болезни: впервые отметила появление кожных высыпаний около 30 лет назад, лечилась у аллерголога и дерматолога. В 2012 г. пациентке выполнена тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака, наблюдается у эндокринолога. С июня 2023 г. после проведенного стентирования отметила прогрессирование кожного синдрома, обратилась к дерматологу. Назначена терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – преднизолон 35 мг в сутки с последующей коррекцией дозы. На фоне приема ГКС отмечена положительная динамика кожных проявлений. В условиях ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края (ККВД) проведена биопсия пораженных участков кожи: по описанию «морфологическая картина больше соответствует системной красной волчанке». Дерматологом ККВД рекомендована

консультация ревматолога для исключения СКВ. Пациентка была направлена на обследование в ревматологический центр поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2).

Дообследование включало: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ)), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – в пределах нормы.

Иммунологическое исследование крови: антинуклеарный фактор (АНФ) на HEp-2 клетках 1:320, антитела (АТ) к нуклеопротеинам Ro-52+++, к SSA+++, АТ к двухцепочечной ДНК (дс-ДНК) отрицательно, компоненты комплемента С3, С4, волчаночный антикоагулянт, антитела (АТ) к бета-2-гликопротеину 1 класса IgG, к кардиолипину IgG – в пределах референсных значений.

Пациентка консультирована офтальмологом, проведена проба Ширмера – диагностирован синдром сухого глаза. По эхокардиографии – признаки незначительного снижения глобальной сократимости миокарда левого желудочка, его гипертрофии, дилатации полости левого и правого предсердия, атеросклероза аорты, склеродегенеративных изменений митрального и кальциноза аортального клапана, умеренной легочной гипертензии. По результатам ультразвукового исследования слюнных желез – очаговой, структурной патологии не выявлено. Компьютерная томография органов грудной клетки – состояние после тотальной тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Образования переднего средостения (тимома? Mts?). Признаки дисковидного ателектаза язычковых сегментов левого легкого, средней доли правого легкого. Кардиомегалия.

Пациентке верифицирован диагноз: Подострая красная волчанка. Образование переднего средостения (тимома? Mts?). Рекомендовано совместное наблюдение у дерматолога и ревматолога, а также проведение пункции выявленного образования переднего средостения для решения вопроса об оперативном лечении.

### **Обсуждение**

Кожные проявления ККВ многообразны, но не всегда связаны с системной ревматологической патологией. Кожную красную волчанку иногда связывают со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Дискоидная кожная волчанка (ДКВ) может быть обусловлена рубцовыми карциномами. Подострая кожная красная волчанка (ПККВ) может быть паранеопластическим явлением, связанным с солидными и несалидными опухолями органов [17]. Шведское исследование 3663 пациентов с ПККВ продемонстрировало повышенный риск развития злокачественных новообразований (лимфомы, немеланомного рака кожи, рака щеки и легких и др.) [18]. Диагноз должен побуждать к скринингу на злокачественные новообразования у пожилых пациентов.

### **Заключение**

Предложенное клиническое наблюдение подчеркивает важность междисциплинарного наблюдения пациентов с кожными проявлениями красной волчанки для раннего установления диагноза системной красной волчанки и других аутоиммунных заболеваний, а также исключения ЗНО, что позволит улучшить прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

### Список литературы

1. Системная красная волчанка / под ред. *Е. Л. Насонова* // Ревматология : российские клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 113–27.
2. *Решетняк Т. М.* Системная красная волчанка / *Т. М. Решетняк* // Ревматология : клинические лекции / под ред. *В. В. Бадокина*. – М.: Литтера, 2012. – С. 245–331.
3. *Иванова М. М.* Системная красная волчанка / *М. М. Иванова* // Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей / под ред. *Я. А. Сигидина, Н. Г. Гусевой, М. М. Ивановой*. – М.: Медицина, 2004. – С. 253–341.
4. DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair: Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus / *M. P. Mireles-Canales, S. A. Gonzalez-Chavez, C. M. Quinonez-Flores et al.* // *M. J. ImmunolRes.* – 2018. – Jul 12;2018:8214379. doi: 10.1155/2018/8214379.
5. Measuring disease activity and damage in discoid lupus erythematosus / *S. Wahie, E. McColl, N. Reynolds, S. Meggitt* // *Br J Dermatol.* – 2010. – May; 162(5):1030–7. doi: 10.1111/j. 1365-2133.2010.09656.x. Epub 2010 Mar 1.
6. Российское общество дерматовенерологов и косметологов: проект клинических рекомендаций общероссийской общественной организации, 2020.
7. *Aringer M.* EULAR/ACR classification criteria for SLE / *M. Aringer* // *Semin Arthritis Rheum.* – 2019. – Dec; 49(3S):S14–S17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
8. *Gilliam J. N.* Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus / *J. N. Gilliam, R. D. Sontheimer* // *J Am Acad Dermatol.* – 1981. Apr; 4(4):471–5. doi: 10.1016/s0190–9622(81)80261–7.
9. Lupus erythematosus / *L. A. Lee, V. P. Werth, J. L. Bolognia, J. L. Jorizzo, R. P. Rapini et al.* // *Dermatology.* – 3rd ed. Elsevier Limited. – 2012. – P. 615.
10. *Riemekasten G.* Key autoantigens in SLE / *G. Riemekasten, B. H. Hahn* // *Rheumatology (Oxford).* – 2005. Aug; 44(8):975–82. doi: 10.1093/rheumatology/keh688. – Epub. – 2005 May 18.
11. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus / *S. Koutouzov, A. L. Jeronimo, H. Campos, Z. Amoura* // *Rheum DisClin North Am.* – 2004. Aug.; 30(3):529–58. doi: 10.1016/j.rdc.2004.04.001.
12. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus / *M. R. Arbuckle, M. T. McClain, M. V. Rubertone et al.* // *N Engl J Med.* – 2003. Oct 16; 349(16): 1526–33. doi: 10.1056/NEJMoa021933.
13. The features of skin inflammation induced by lupus serum / *L. Liu, G. Xu, H. Dou, G. M. Deng* // *Clin Immunol.* – 2016 Apr; 165:4–11. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.007
14. *Sontheimer R. D.* Subacute cutaneous lupus erythematosus / *R. D. Sontheimer* // *Clin Dermatol.* – 1985. – Jul-Sep; 3(3):58–68. doi: 10.1016/0738- 081x(85)90078-1.
15. *Haber J. S.* Classifying discoid lupus erythematosus: background, gaps, and difficulties / *J. S. Haber, J. F. Merola, V. P. Werth* // *Int J Womens Dermatol.* – 2017. Feb. 16; 3(1 Suppl):S62–S66. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.02.013.
16. High Ro52 expression in spontaneous and UV-induced cutaneous inflammation / *V. Oke, I. Vassilaki, A. Espinosa et al.* // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Aug; 129(8):2000–10. doi: 10.1038/jid.2008.453.
17. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (JEADV) / *A. Kuhn, E. Aberer, Z. Bata-Csorgo, M. Caproni, A. Dreher, C. Frances* // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* – 2017; 31:389–404.

18. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: A population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden / *C. M. Gronhagen, C. M. Fored, M. Linder, F. Granath, F. Nyberg* // *Br J Dermatol.* – 2012; 167:296–305.