

Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения)

Шумилова А.А.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлено два клинических наблюдения: в одном из них имелись антифосфолипидный синдромом (АФС) и меланома, в другом – системная красная волчанка (СКВ) и АФС, меланома, инфильтративный туберкулез и Herpes zoster. Ведение больных СКВ в сочетании с АФС – непростая задача. Инфекции и злокачественные новообразования наряду с поражением почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями являются значимой причиной смерти в этой когорте больных. Продолжается обсуждаться роль антител к фосфолипидам в возникновении малигнизации. Сочетание ревматических заболеваний с онкологической или инфекционной патологией затрудняет терапию, ограничивая возможность применения препаратов, регламентированных клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; меланома; туберкулез легких; клинические наблюдения.

Контакты: Анастасия Александровна Шумилова; aastudennikova@mail.ru

Для ссылки: Шумилова АА, Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Ли́ла АМ. Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения). Современная ревматология. 2021;15(4):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-87-93

Difficulties in management of patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in combination with melanoma and infiltrative tuberculosis (clinical observations)

Shumilova A.A.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cheldieva F.A.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹Kashirskoye shosse, 34A, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

We present two clinical cases: the first patient had combination of antiphospholipid syndrome (APS) and melanoma, and the second – systemic lupus erythematosus (SLE) and APS, melanoma, infiltrative tuberculosis and Herpes zoster. Managing patients with SLE combined with APS is really challenging. Infections and malignant neoplasms, along with kidney damage and cardiovascular diseases, are a significant cause of death in this cohort of patients. The role of antibodies to phospholipids in the onset of malignancy is still under discussion. The combination of rheumatic diseases with oncological or infectious pathology complicates therapy, limiting the use of drugs, recommended by clinical guidelines.

Key words: antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; melanoma; pulmonary tuberculosis; clinical observations.

Contacts: Anastasia Aleksandrovna Shumilova; aastudennikova@mail.ru

For reference: Shumilova AA, Reshetnyak TM, Cheldieva FA, et al. Difficulties in management of patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in combination with melanoma and infiltrative tuberculosis (clinical observations). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-87-93

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное хроническое аутоиммунное заболевание, охватывающее широкий спектр симптомокомплексов, приводящих к различной тяжести состояния. СКВ характеризуется нарушением активации Т- и В-лимфоцитов, неконтролируемой гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, среди которых двуспиральная (нативная) ДНК (дсДНК), рибонуклеопротеины (RNP), комплекс Ro, РНК-связыва-

ющий белок LA, молекула РНК/комплекс белка Sm, субъединица С1q компонента комплемента С1, фосфолипиды, а также формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и внутренних органов [1, 2].

Антифосфолипидный синдром (АФС) является приобретенной аутоиммунной тромбофилией, которая проявляется рецидивирующими тромбозами, потерей плода и ассоциирована с продукцией аутоантител к фосфолипидам мем-

бран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови – антител к фосфолипидам (аФЛ). Более чем в 40% случаев при СКВ выявляются высокопозитивные аФЛ, при этом у 50–70% пациентов в последующие 10 лет развивается достоянный АФС [3, 4].

Среди причин смертности при СКВ в последние десятилетия на первое место вышли неоплазии и инфекции [5], которые также рассматриваются в качестве провоцирующих факторов развития катастрофического АФС [6]. Частота онкологических заболеваний при СКВ колеблется от 2,5 до 7,3% [7]. В свою очередь, больные злокачественными новообразованиями имеют высокий риск развития тромбозов, который повышается у носителей аФЛ. Взаимосвязь аФЛ с опухолями до конца не изучена, но накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют от том, что она достаточно тесная [8]. Появляется все больше доказательств роли инфекции, особенно вирусной, в индукции аФЛ и развитии тромбозов по механизму молекулярной мимикрии [9].

Представляем клинические наблюдения, которые демонстрируют сочетание ревматического и онкологического заболеваний, а также их комбинации с туберкулезом и герпесом. Подобное сочетание обнаружено у двух из 116 пациентов, которых мы наблюдаем с января 2019 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании и использование фотографий. Публикация фотографий одобрена комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 35 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с марта 2019 г. По данным анамнеза, в августе 2014 г. (29 лет) перенес острый илеофemorальный тромбоз правой нижней конечности, осложненный тромбозом левой легочной междолевой артерии. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей выявлялся тромбоз глубоких вен правой нижней конечности: неокклюзивные пристеночные тромбы подколенной вены, окклюзивные тромбы глубокой вены бедра, общей бедренной вены и наружной подвздошной вены; верхний уровень распространения тромботических масс в нижней полой вене соответствовал месту ее слияния с внутренней подвздошной веной. У пациента определен гетерозиготный полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), в гене α -субъединицы интегринов – специализированных рецепторов Ia/IIa-тромбоцитов (ITGA- α -интегрин), полиморфизм в генах фолатного цикла –

метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR 667, 1298), метионин-синтазы редуктазы (MTRR 66). По поводу тромботических осложнений в течение 2 нед получал эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно (п/к), ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. При повторной УЗДГ вен нижних конечностей отмечалась их начальная реканализация.

В сентябре 2014 г. – окклюзивный тромбоз сафено-фemorального соустья справа, в остальном без отрицательной динамики. В течение 3 мес находился на лечении варфарином (3,75 мг/сут) с поддержанием международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0. С января 2015 г. из-за плохой приверженности терапии варфарином и повышенного выпадения волос, которое рассматривалось как нежелательная реакция (НР) на прием препарата, пациент был переведен на ривароксабан 15 мг/сут

В феврале 2015 г. в области внутренней поверхности левого бедра диагностирована меланома, которая ранее расценивалась как невус. В мае 2015 г. (30 лет) проведено радикальное иссечение меланомы *in situ*. При гистологическом исследовании: лентиго-меланома *in situ*, неизъязвленная, со слабо выраженной мелкоочаговой лимфоидной инфильтрацией в верхних слоях дермы; удалена в пределах здоровых тканей. Продолжает наблюдаться у онколога, состояние остается стабильным.

В 2016 г. (31 год) самостоятельно отменил ривароксабан, сосудистого хирурга не посещал. В 2017 г. – повторный тромбоз глубоких вен нижних конечностей правой голени, тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. Возобновил прием ривароксабана в дозе 15 мг/сут, который получал до лета 2018 г. с последующим снижением дозы до 10 мг/сут, самочувствие было удовлетворительным.

В ноябре 2018 г. (33 года) впервые выявлен положительный волчаночный антикоагулянт (ВА), суммарные аФЛ IgG >100 МЕ/мл, IgM – 5,22 МЕ/мл, суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к β 2-гликопротеину 1 (β 2-ГП1) – 143,6 Ед/мл. Ривароксабан на месяц был заменен на эноксапарин натрия 1,6 мл/сут п/к, после чего продолжено лечение ривароксабаном в прежней дозе. При УЗДГ вен нижних конечностей обнаружены симптомы посттромбофлебитической болезни илеофemorального сегмента справа с признаками реканализации 60–65%, подколенной вены слева и передних большеберцовых вен с явлениями полной реканализации.

В марте 2019 г. (34 года) впервые был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре на коже нижних конечностей имелось неярко выраженное мелкоячеистое сетчатое ливедо.

Иммунологические маркеры СКВ и АФС, выявленные у пациента в период госпитализации, представлены в таблице.

Иммунологические маркеры СКВ и АФС, выявленные у пациента в период госпитализации
Immunological markers of SLE and APS in a patient, identified during hospitalization

СКВ-ассоциированные АТ	2019 г.	2020 г.	АФС-ассоциированные АТ	2019 г.	2020 г.
АНФ Нер ₂	1/640h+sp	1/320 sp	ВА	+ (в анамнезе)	
С3, г/л	0,814	0,780	аКЛ IgG, GPL	>120,0	>120,0
С4, г/л	0,119	0,130	аКЛ IgM, MPL	7,1	4,3
аSm, Ед/мл	0,1	0,1	а β 2-ГП-IgG, Ед/мл	69,4	93,5
адсДНК, Ед/мл	25,7	24,0	а β 2-ГП-IgM, Ед/мл	2,9	1,7

Примечание. аКЛ – антитела к кардиолипину; АНФ – антинуклеарный фактор; С3 и С4 – фракции комплемента; аSm – антитела к Smith-антигену; адсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы референсных значений.

На момент обследования убедительных данных в пользу наличия СКВ не получено. Диагноз удовлетворял критериям первичного АФС: рецидивирующие венозные тромбозы нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тройная позитивность (наличие всех трех маркеров) по аФЛ. Учитывая наличие позитивных титров АНФ, незначительное повышение уровня адсДНК, пациенту был назначен гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут, показаний для начала терапии глюкокортикоидами (ГК) не было. Выявление иммунологических маркеров СКВ (адсДНК, гипокплементемия С3, позитивность по АНФ) рассматривалось в рамках как волчаночноподобного синдрома, так и активности АФС. Рецидивирующие венозные тромбозы, сохранение высокого уровня аФЛ, а также носительство полиморфизмов генов тромбофилии являются показаниями к пожизненному приему антикоагулянтов. В связи с повышенным уровнем растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) лечение ривароксабаном было прекращено. Пациент был негативно настроен на возобновление терапии варфаринном, в связи с чем назначен апиксабан 10 мг/сут. За год наблюдения (с 2019 по 2020 г.) на фоне лечения апиксабаном 10 мг/сут и ГКХ 200 мг/сут состояние оставалось стабильным, тромбозы не рецидивировали. Сохранялись иммунологические нарушения без значимого нарастания уровня адсДНК, отсутствовали клинические проявления СКВ.

Таким образом, пациент с диагнозом АФС: острый илеофemorальный тромбоз правой нижней конечности (неокклюзивные пристеночные тромбы подколенной вены, окклюзивные тромбы глубокой бедренной вены, общей бедренной вены и наружной подвздошной вены), тромбоз правой бедренной вены с распространением на наружную подвздошную вену справа (2014 г.), повторный тромбоз глубоких вен нижних конечностей правой голени без флотации тромба, тромбоз глубоких вен левой нижней конечности (2017 г.), ТЭЛА левой нижнедолевой артерии (2014 г.), высокопозитивные аФЛ, гипокплементемия, позитивный ВА в анамнезе относится к группе высокого риска рецидива тромбозов и развития системного заболевания соединительной ткани, что обосновывает дальнейшее наблюдение у ревматолога.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ю., 40 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля 2012 г. Из анамнеза известно, что с 1994 г. (16 лет) выявляется ложноположительная реакция Вассермана, с 1996 г. — фотосенсибилизация, с 1998 г. — позитивные аКЛ. В 2000 г. (22 года) при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки был диагностирован очаговый туберкулез правого легкого. Получала противотуберкулезные препараты по стандартам лечения туберкулеза под наблюдением фтизиатра. В августе 2001 г. на фоне терапии впервые выявлена лейкопения (л. $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), расцененная как следствие приема противотуберкулезных препаратов. В 2001 г. при контрольном обследовании зафиксировано полное клиническое и лабораторное излечение туберкулеза легких, и пациентка была снята с диспансерного учета. В течение 8 лет состояние оставалось удовлетворительным.

В 2009 г. (31 год) — 1-я беременность, завершившаяся срочными родами, гестация и послеродовый период протекали без патологии. После родов появилась язва на слизистой оболочке носа. В 2010 г. (32 года) впервые выявлены эритематозные высыпания на коже, беспокоили артралгии. К врачам не обращалась.

В 2011 г. (33 года) наступила 2-я беременность. При УЗИ вен нижних конечностей выявлен тромбоз малой подкожной вены (МПВ) левой нижней конечности. В декабре 2011 г. при обследовании обнаружены анемия легкой степени (Hb 108 г/л), лейкопения (л. $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ — до 60 мм/ч, гипербилирубинемия, высокопозитивные аКЛ и аФ-ГП1. При УЗИ органов брюшной полости определялись признаки портальной гипертензии. Обследована у гематолога, на основании данных трепан-биопсии исключены заболевания крови.

В феврале-марте 2012 г. впервые госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании был подтвержден гемолитический характер анемии (позитивная проба Кумбса), выявлены позитивные аSm, АНФ, полиморфизм в генах свертывания крови: гомозиготный в генах PAI-1, эпоксиэстеразы витамина К, в генах тромбосподин 4, гликопротеина 1, CYP2C9 (цитохром P450, семейство 2, субсемейство С, полипептид 9), ангиотензинпревращающего фермента. Наличие дискоидных эритематозных очагов на волосистой части головы, фотосенсибилизации, артралгий, гемолитической анемии, лейкопении, позитивных аSm, АНФ послужило основанием для диагностики СКВ. Тромбоз МПВ, ложноположительная реакция Вассермана, высокопозитивные аФЛ, выявляемые с 16 лет, были расценены как проявления АФС. На момент госпитализации срок беременности составлял 16–17 нед, что наряду с сохранением высокопозитивных аФЛ явилось показанием для назначения антикоагулянтной терапии — надропарина кальция 0,6 мл/сут п/к. В стационаре к терапии были присоединены метилпреднизолон (МП) 12 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут. Отмечалась положительная динамика в виде снижения СОЭ, однако сохранялось повышение уровня РФМК, допустимое для данного срока беременности.

После выписки наблюдалась амбулаторно, состояние оставалось стабильным, была снижена доза МП до 8 мг/сут, продолжена терапия ГКХ 200 мг/сут, надропаринном кальция 0,6 мл/сут п/к. В июле 2012 г. — роды путем кесарева сечения. Послеродовый период протекал без осложнений, периодически появлялись эритематозные очаги на коже, применяла местно топические стероиды, у врача не наблюдалась, терапия не корректировалась.

Состояние оставалось удовлетворительным до января 2017 г. (39 лет), когда стала отмечать постепенное появление и нарастание кожных проявлений СКВ — алопеции, ярких эритематозных болезненных высыпаний на лице, коже рук, спины, плеч, рецидивы афтозного стоматита. В мае 2017 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В анализах крови выявлялись лейкопения (л. $3,23 \cdot 10^9/\text{л}$), анемия (Hb 92 г/л), положительная прямая проба Кумбса, высокопозитивные адсДНК, аФЛ, гипокплементемия. Активность СКВ расценивалась как высокая с преобладанием поражения кожи с язвенно-некротическими изменениями, очаговой алопецией и воспалением кожи головы, отмечались афтозный стоматит, гематологические и иммунологические нарушения. Проведена пульс-терапия МП 500 мг внутривенно (в/в) капельно №3. Увеличена пероральная доза МП до 16 мг/сут, ГКХ до 400 мг/сут, назначена антикоагулянтная терапия фондапаринуксом, после выписки принимала ривароксабан 15 мг/сут. На фоне лечения кожно-слизистые проявления исчезли. Наблюдалась у ревматолога амбулаторно. В ноябре 2017 г. в связи с рецидивом кожной симптоматики к терапии был присоединен микофенолата мофетил (ММФ), проведена пульс-терапия МП 500 мг в/в капельно №3, продолжала прием ривароксабана. Исчезли эри-

темазные язвенно-некротические высыпания на коже, волосистой части головы, оставались очаги алопеции без воспаления кожи.

В июне 2018 г. удален невус поясничной области. При гистологическом исследовании выявлена узловая злокачественная пигментная меланома кожи поясничной области стадии 1В T2N0M0 (4-й уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу – 1,2 мм), без изъязвления эпидермиса, в краях резекции опухолевого роста нет, митотичекый индекс 1х1 мм². ММФ был отменен, доза МП постепенно снижена с 16 до 8 мг/сут, продолжена терапия ГКХ 400 мг/сут.

Для исключения метастазирования была проведена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ), при которой выявлены изменения в верхней доле правого легкого (рис. 1, а, б). При бронхоскопии в материале бронхоальвеолярного лаважа обнаружены микобактерии туберкулеза. Была госпитализирована в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ), где находилась с 12.09.2018 г. по 13.05.2019 г. с диагнозом «инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого». Иницирована стандартная противотуберкулезная терапия (пиразинамид 1500 мг/сут, циклосерин 0,5 г/сут, спарфлоксацин 0,4 г/сут, линезолид 0,6 г/сут, протионамид 0,75 г/сут, глутаминовая кислота 1 таблетка 3 раза в день, метионин 1 таблетка 3 раза в день). Во время лечения в ЦНИИТ развилось обострение СКВ: артриты мелких суставов кистей, утренняя скованность в суставах до 2 ч, очаги подострой кожной красной волчанки на лице, шее, в области декольте, на спине, верхних конечностях. В апреле 2019 г. самостоятельно отменила ривароксабан.

Учитывая закрытую форму туберкулеза (по заключению фтизиатра противопоказания для нахождения в стационаре общего профиля, в том числе ревматологического, отсутствовали), обострение СКВ, в мае 2019 г. пациентка была госпитализирована НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании выявлялись низкие уровни аФЛ, гипокплементемия (С3 – 0,52 г/л, С4 – 0,02 г/л). Признаки обострения СКВ были ограничены поражением кожи и слизистых оболочек: тяжесть и площадь поражения по CLASI (Cutaneous Lupus Area and Severity Index) – 32 балла, повреждение – 9 баллов (рис. 2, а–г), а также костно-мышечной системы.

В связи с высокой активностью заболевания, выраженными кожными проявлениями (очаги подострой кожной красной волчанки, занимающие примерно 48% поверхности тела) проводилось в/в введение МП 500 мг №5 с хорошим эффектом (регресс сыпи и артралгий). Противопоказанием для назначения цитостатических препаратов было наличие активного туберкулеза легких. В этиологии лейкопении обсуждались активность СКВ и ятрогенный (лекарственный) генез. В качестве антикоагулянтной терапии получала эноксапарин натрия 0,5 мл 2 раза в день в течение 2 мес с последующим переходом на апиксабан 10 мг/сут. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога и фтизиатра по месту жительства.

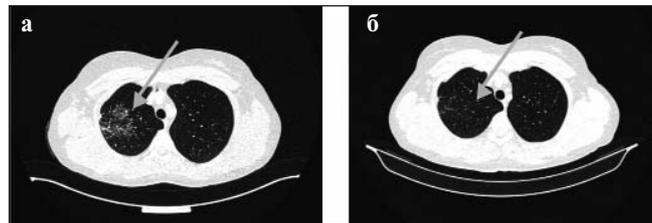


Рис. 1. Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого по данным ПЭТ/КТ у пациентки Ю.: август 2018 г. (а) и динамика к марту 2020 г. (б; стрелки)

Fig. 1. Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the right lung according to PET/CT in patient Yu.: August 2018 (a) and dynamics by March 2020 (b; arrows)



Рис. 2. Эритематозные язвенно-некротические высыпания и очаг алопеции у пациентки Ю. (а–г, май 2019 г.)

Fig. 2. Erythematous ulcerative-necrotic rash and alopecia areata in patient Yu. (a–g, May 2019)

В августе 2019 г. на фоне стресса вновь отметила появление и быстрое прогрессирование эритематозных язвенно-некротических высыпаний на лице, шее, ушных раковинах, кистях, локтевых сгибах, верхней трети плеч, выраженный хейлит. К сентябрю 2019 г. самостоятельно отменила апиксабан, возобновила прием ривароксабана 15 мг/сут, от лечения варфарином отказалась, остальную терапию не корректировала. Местно на эритематозные очаги применяла акридерм, наблюдался частичный эффект в виде временного уменьшения покраснения.

В августе 2019 г. при повторном обследовании в ЦНИИТ выдано заключение: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ (-). Предшествующая широкая лекарственная устойчивость в анамнезе. Дыхательная недостаточность II стадии. Умеренное нарушение функции дыхательной системы. Было рекомендовано продолжить противотуберкулезную терапию, согласно стандартам терапии туберкулеза в течение 1-го года. В декабре 2019 г. перенесла Herpes zoster.

Повторная госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2019 г. Диагноз: СКВ, хронического течения, активность по SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) – 7 баллов, с поражением кожи: подострая кожная волчанка (неиндурированная псориазоформная сыпь, очаговая алопеция, хейлит) по индексу CLASI активность – 16 баллов, повреждение – 4 балла, адгезивный перикардит, гематологические (лейкопения) и иммунологические (гипокплементемия) нарушения, в анамнезе – поражение суставов (артралгии), слизистых оболочек (язвы слизистых оболочек)



Рис. 3. Эритематозные высыпания на коже спины (а), герпетические проявления (б) и язвенно-некротические высыпания на коже кистей (в) у пациентки Ю. (декабрь 2019 г.)

Fig. 3. Erythematous skin rash on the back (a), herpetic manifestations (a) and ulcerative necrotic hands skin rash (b) in patient Yu. (December 2019)

полости рта и носа), гематологические нарушения (Кумбс-положительная анемия, высокопозитивные адсДНК), АНФ (+). Индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) – 1 (катаракта). АФС: тромбоз МПВ левой нижней конечности, портальная гипертензия, позитивные аФЛ. Сохранились лейкопения, гипокплементемия, аКЛ IgM и αβ-ГП IgM в средних титрах. На фоне обострения кожно-слизистых проявлений СКВ у пациентки отмечались остаточные явления опоясывающего распространенного герпеса (рис. 3, а–в).

Учитывая активность заболевания, поражение кожи смешанного характера (очаги подострой кожной красной волчанки, наличие вторичной вирусной инфекции) проводилась заместительная терапия человеческим иммуноглобулином 20 г в/в с премедикацией МП 1500 мг суммарно в/в капельно. На фоне терапии отмечался регресс сыпи, проявлений герпеса. На амбулаторном этапе продолжала принимать МП и ГКХ, состояние оставалось удовлетворительным, наблюдалась у ревматолога и фтизиатра. В марте 2020 г. снята с учета у фтизиатра в связи с клиническим излечением от туберкулеза.

Обсуждение. Меланома – потенциально смертельное злокачественное новообразование кожи, развивающееся из пигментных клеток, продуцирующих меланин – меланоцитов, локализующихся преимущественно в коже, реже – в сетчатке глаза, слизистых оболочках (полость рта, влагалище, прямая кишка). У большинства пациентов на момент установления диагноза отмечается локализованное образование, требующее только хирургического лечения, но нередко развивается метастазирование опухоли, которое коррелирует с глубиной проникновения в дерму [10]. С 1960-х гг. заболеваемость меланомой растет, особенно у лиц европеоидной расы, и, по данным D.S. Rigel и соавт. [11], только в США с 1973 по 2002 г. она увеличилась на 270%. Наиболее важным и потенциально модифицируемым фактором риска развития этого заболевания является воздействие ультрафиолетовых (УФ) лучей. Наличие солнечных ожогов в анамнезе связано с высоким риском развития меланомы, тогда как хроническое непрерывное воздействие солнечных лучей в большей степени ассоциируется с актиническим кератозом и немеланомным раком кожи. Повышают риск развития меланомы искусственное УФ-излучение и фотохимиотерапия [12]. Эпидемиологические исследования показали, что хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит и СКВ, сопряжены с повышенным риском развития гемато-

логических, кожных и солидных злокачественных новообразований [13, 14]. Предполагают, что развитие злокачественных новообразований у больных аутоиммунными заболеваниями может быть обусловлено системной иммунной дисрегуляцией [15] или иммуносупрессивной терапией, что может модифицировать риск развития рака [16].

В 1865 г. А. Trousseau [17] высказал предположение о том, что наличие опухоли любой локализации связано с протромботической готовностью организма. Венозные и артериальные

тромбозы являются одними из наиболее распространенных осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. И хотя частота клинически значимых генетических маркеров тромбофилии, таких как мутация в факторе V (Лейдена) и мутация в гене протромбина, не различались у пациентов с онкопатологией и здоровых лиц, споры о первичности того или иного процесса продолжаются [18]. Еще до выделения АФС в самостоятельный диагноз была отмечена связь между наличием ложноположительной реакции Вассермана, ВА и некоторыми злокачественными новообразованиями [19, 20]. Позднее были описаны случаи сочетания онкологического заболевания у пациентов не только с высокопозитивными аКЛ, ВА или αβ-ГП1, но и с антителами к фосфатидилхолину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилглицерину, фосфатидилсерину и др., которые не являются классическими маркерами АФС [21, 22].

В 1995 г. E. Zuckerman и соавт. [23] предложили несколько механизмов связи между позитивностью по аФЛ и развитием онкологического заболевания: 1) продукция аутоантител иммунной системой как реакция на опухолевые антигены; 2) продукция моноклональных иммуноглобулинов ВА и аКЛ; 3) секреция аКЛ опухолевыми клетками.

Вопрос о повышении риска развития онкологических заболеваний, в том числе меланомы, при первичном АФС, как это наблюдается при другой системной аутоиммунной патологии, остается открытым. J.A. Gomez-Puerta и соавт. [24] выявили меланому у 6 (5%) из 120 пациентов, позитивных по аФЛ. Сообщается о повышении стандартизированного коэффициента заболеваемости для немеланомного рака кожи (плоскоклеточный и базально-клеточный), тогда как риск возникновения меланомы значимо не изменялся [14, 25]. Метаанализ, проведенный L. Song и соавт. [26], показал, что риск развития меланомы и рака предстательной железы гораздо ниже у пациентов с СКВ по сравнению с популяционными данными. Обнаружено также, что при СКВ риск развития меланомы кожи низкий. К факторам риска немеланомного рака кожи у пациентов с СКВ были отнесены использование ГК, особенно при их кумулятивной дозе >5 г, и ГКХ >1 г. Длительная терапия ГК может индуцировать выраженную иммуносупрессию, тогда как ГКХ благодаря противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам повышает уровень апоптоза и снижает уровень аутоиммунитета, устраняя аутореактивные лимфоциты [27].

Высокие кумулятивные дозы ГКХ у наших пациентов могут обсуждаться в качестве факторов, повлиявших на развитие меланомы: в первом случае общая кумулятивная доза

ГКХ составила 83 000 мг, а во втором – 729 800 мг, при этом кумулятивная доза ГК – 34 168 мг.

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое *M. tuberculosis complex* [28]. Более высокая распространенность туберкулеза у пациентов с СКВ объясняется множественными иммунными аномалиями, а также иммуносупрессивной терапией [29]. Реальные данные о безопасности лечения и исходах туберкулеза легких у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) скудны. Лечение туберкулеза у пациентов с/без РЗ практически идентично, однако сопутствующие заболевания, токсические эффекты лекарственных средств и метаболические взаимодействия иммунодепрессантов и противотуберкулезных препаратов могут создавать проблемы при лечении и влиять на его эффективность и комплаентность больных [30]. В работу D.W. Park и соавт. [31] было включено 37 больных туберкулезом легких и РЗ, в том числе 4 пациента с СКВ, группу контроля составил 191 пациента с туберкулезом без РЗ. Частота тяжелых НР на препараты и изменений противотуберкулезной терапии «первой линии» из-за тяжелых НР была значимо выше у пациентов с РЗ, чем в контрольной группе. Существенных различий в отдаленных неблагоприятных исходах, включая рецидив туберкулеза и смертность, между группами не получено.

В настоящее время данных о тактике терапии сразу нескольких заболеваний, осложняющих течение друг друга, недостаточно. Применение цитостатиков и генно-инже-

нерной биологической терапии у пациентов с онкологическим анамнезом ограничено, что затрудняет лечение основного РЗ. Единственным биологическим препаратом, имеющим официальное показание для лечения СКВ, является белимумаб. В то же время ритуксимаб (РТМ) одобрен EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) при рефрактерном волчаночном нефрите [32]. Данные литературы позволяют утверждать, что белимумаб не увеличивает риск развития туберкулеза при СКВ [33]. В регистр BIOGEAS (Study Group on Autoimmune Diseases: using of biological agents in patients with autoimmune diseases) было включено 344 пациента с системными аутоиммунными заболеваниями, в том числе 140 с СКВ; РТМ получали 77%, ГК – 91%. В группе РТМ зарегистрировано только 2 случая туберкулеза, что соответствует среднему популяционному риску [34].

Заключение. Представленные клинические наблюдения демонстрируют наличие разных коморбидных состояний у пациентов с СКВ и АФС, сложность их диагностики и ведения. Необходимо осторожное отношение к этой категории больных в связи с повышенным риском развития у них онкологических заболеваний и туберкулеза, особенно на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Изучение полиморбидности у больных РЗ позволит улучшить раннюю диагностику сопутствующих заболеваний, расширить терапевтические подходы и, возможно, снизить риск рецидива основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
- D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, et al. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):280-5.
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литтера; 2004. 36 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom. Monografiya* [Antiphospholipid syndrome. Monograph]. Moscow: Littera; 2004. 36 p.]
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56-71. (In Russ.)].
- Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizabal I, Canas CA, Tobon GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Dec;14(12):1043-53. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789.
- Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010. Epub 2016 Sep 15.
- Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):437-9. doi: 10.1136/ard.51.4.437.
- Islam MA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Semin Cancer Biol*. 2020 Aug;64:108-13. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.07.019. Epub 2019 Jul 24.
- Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Aug 20;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x.
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. Nov-Dec 2014;28(6):1005-11.
- Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Dec;29(4):204-9. doi: 10.1016/j.sder.2010.10.005.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016.
- Cao L, Tong H, Xu G, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0122964. doi: 10.1371/journal.pone.0122964. eCollection 2015.
- Singh AG, Crowson CS, Singh S, et al. Cancer risk in cutaneous lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):2009-13. doi: 10.1093/rheumatology/kew291. Epub 2016 Aug 12.
- Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2012 Feb;22(1):23-32. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.004. Epub 2011 Dec 24.
- Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al. Effect of Medications on Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Cohort Study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jun;90(6):738-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.024. Epub 2015 May 9.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens Clinique Medical de L'HotelDieu de Paris. Vol. 3. London: The New Sydenham Society; 1865. 94 p.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):

- 117-21. doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC.
19. Wuepper KD, Tuffanelli DL. False-positive reaction to VRDL test with prozone phenomena. Association with lymphosarcoma. *JAMA*. 1966 Mar 7;195(10):868-9. doi: 10.1001/jama.1966.03100100120044.
20. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood*. 1976 Oct;48(4):499-509.
21. Falcon CR, Hoffer AM, Carreras LO. Antiphosphatidylinositol antibodies as markers of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 1990 Apr 12;63(2):321-2.
22. Stern JJ, Ng RH, Triplett DA, McIntyre JA. Incidence of antiphospholipid antibodies in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Clin Pathol*. 1994 Apr;101(4):471-4. doi: 10.1093/ajcp/101.4.471.
23. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*. 1995 Aug; 72(2): 447-51. doi: 10.1038/bjc.1995.353.
24. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr;35(5):322-32. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.07.003.
25. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):373-396. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.013.
26. Song L, Wang Y, Zhang J, et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 6;20(1):270. doi: 10.1186/s13075-018-1760-3.
27. Jacobs JVG, Bijlsma JVG. Glucocorticoid therapy. In Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 932-57.
28. Яблонский ПК, редактор. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240 с. [Yablonskii PK, editor. *Fitzjatriya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii* [Phthysiology. National clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 240 p.].
29. Ghosh K, Patwardhan M, Pradhan V. Mycobacterium tuberculosis infection precipitates SLE in patients from endemic areas. *Rheumatol Int*. 2009 Jul;29(9):1047-50. doi: 10.1007/s00296-009-0903-x. Epub 2009 Apr 10.
30. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon Rosales S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):289-96.
31. Park DW, Chung SJ, Yeo Y, et al. Therapeutic issues with, and long-term outcomes of, pulmonary mycobacterial tuberculosis treatment in patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Thorac Dis*. 2019 Nov; 11(11):4573-82. doi: 10.21037/jtd.2019.10.74.
32. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Success and failure of biological treatment in systemic lupus erythematosus: A critical analysis. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:94-105. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.014. Epub 2016 Jun 30.
33. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1016-27. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7.
34. Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jul 11;13(4):R112. doi: 10.1186/ar3397.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.05.2021/9.07.2021/12.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic «Development of methods for personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology» (№AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>