

Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез

Шумилова А.А.¹, Травкина Е.И.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

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

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

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

Поражение кожи и слизистых оболочек при системной красной волчанке (СКВ), хотя и не является грозным симптомом, значительно ухудшает качество жизни пациентов. Кожные проявления СКВ могут возникать как в дебюте заболевания, так и в более позднем периоде. Хотя в последних классификационных критериях СКВ изменения кожи и слизистых оболочек четко сгруппированы, верификация диагноза требует многопрофильного подхода. В этиологии СКВ играют роль факторы внешней среды, гормональные нарушения, генетическая предрасположенность. Дальнейшие исследования позволят обнаружить различия в подтипах кожной красной волчанки и будут способствовать разработке новых методов терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка; поражение кожи; поражение слизистых оболочек; кожная красная волчанка.

Контакты: Анастасия Александровна Шумилова; dr.anashumilova@gmail.com

Для ссылки: Шумилова АА, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез. Современная ревматология. 2022;16(3):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13

Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: classification, etiology, pathogenesis *Shumilova A.A.¹, Travkina E.I.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}*

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

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Skin and mucous membranes lesions in systemic lupus erythematosus (SLE) significantly impair the quality of life of patients, although they are not a formidable manifestation of the disease. Skin manifestations of SLE can occur both at the onset and on the late stage of the disease. Although skin and mucous membranes lesions are clearly grouped in the latest classification criteria for SLE, verification of the diagnosis requires a multidisciplinary approach. In the etiology of SLE, environmental factors, hormonal factors, and genetic predisposition play a role. Further research will reveal differences in subtypes of cutaneous lupus erythematosus and will facilitate the development of new therapies.

Key words: systemic lupus erythematosus; skin lesions; mucous membranes lesions; cutaneous lupus erythematosus.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Shumilova; dr.anashumilova@gmail.com

For reference: Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: classification, etiology, pathogenesis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13

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].

Предотвращение таких провоцирующих факторов, как пребывание на солнце, сдерживает развитие других признаков заболевания. Сочетание ККВ и СКВ создает трудности при ранней диагностике и иногда может обусловить задержку лечения пациентов или, наоборот, привести к назначению необоснованно интенсивной терапии. N.K. Das и соавт. [6] оценили частоту поражения кожи и слизистых оболочек, которые могли расцениваться как предвестники трансформации ККВ в СКВ. Среди многообразия клинических проявлений поражения кожи и слизистых оболочек статистически значимыми предикторами развития системности были нерубцовая алопеция, фотосенсибилизация, афтозный стоматит, сыпь на коже скул. Полиморфные высыпания ($p=0,0326$) также были ассоциированы с СКВ, в то время как дискоидное поражение кожи (особенно локализованный вариант) связано с ограниченной формой заболевания и низкой вероятностью возникновения СКВ ($p<0,0001$). Авторы не выявили суще-

ственной связи СКВ с папулосквамозной сыпью, феноменом Рейно и рубцовой алопецией.

Диагностика СКВ и ККВ

Разработка диагностических критериев СКВ до сих пор остается целью ревматологического сообщества. В настоящее время существуют лишь классификационные критерии, которые не обладают 100% чувствительностью и специфичностью и применяются для набора однородной когорты пациентов в клинические исследования, не направленные на диагностику СКВ. За последние 40 лет были разработаны пять вариантов классификационных критериев. Наиболее широко используются критерии СКВ, предложенные АСР (American College of Rheumatology). Их первая версия была опубликована в 1971 г. и пересмотрена в 1982 и 1997 гг. [7, 8]. Эти критерии содержат 11 клинических и лабораторных признаков. Достоверный диагноз СКВ может быть установлен при наличии 4 из них. В то же время Американская ассоциация дерматологов указала на недостатки критериев АСР: низкую специфичность и большое количество кожных признаков. В частности, поражение кожи и слизистых оболочек определяют 4 критерия (скуловая сыпь, дискоидные поражения, фотосенсибилизация и язвы полости рта), и они потенциально могут быть использованы для диагностики СКВ у пациентов с кожными заболеваниями [9, 10].

В 2012 г. эксперты SLICC (Systemic lupus International Collaboration Clinics) пересмотрели классификационные критерии СКВ АСР 1997 г. Для большей клинической значимости были предложены классификационные критерии СКВ, предусматривающие наличие по меньшей мере 4 признаков, в том числе 1 иммунологического, включая антинуклеарные антитела (АНА) или антитела к двуспиральной ДНК (антидДНК) в случаях доказанного волчаночного нефрита как единственного проявления СКВ. Критерии SLICC допускают большую вариабельность кожных проявлений. Текущая версия предполагает три типа поражения кожи при СКВ: 1) острая ККВ (ОККВ) – сыпь на скулах, буллезные высы-

пания, поражение кожи, подобное токсическому эпидермальному некролизу, пятнисто-папулезная сыпь, фотосенсибилизация; 2) подострая ККВ (ПККВ) – неиндурированные псориазиформные и/или кольцевидные полициклические высыпания без образования рубцов); 3) хроническая ККВ (ХККВ) – дискоидная красная волчанка (ДКВ), гипертрофическая (веррукозная) красная волчанка, глубокая красная волчанка (волчаночный панникулит), опухолевидная красная волчанка, красная волчанка вследствие обморожения, перекрестный синдром (ДКВ/красный плоский лишай), язвы в полости рта или носа и нерубцующая алопеция [11].

В 2019 г. на конференции EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) критерии вновь были пересмотрены: теперь наличие АНА используется в качестве критерия включения, а сами критерии оцениваются в баллах в диапазоне от 2 (для делирия, неинфекционной лихорадки и антифосфолипидных антител) до 10 (для волчаночного нефрита III или IV класса). Критерии сгруппированы по системам органов, по каждой из которых учитывается только признак, набравший максимальное количество баллов, а не их сумма. В новые критерии включены следующие варианты поражения кожи и слизистых оболочек: нерубцовая алопеция (2 балла), язвы в полости рта (2 балла), подострая кожная волчанка или ДКВ (4 балла), острая кожная волчанка (6 баллов) [12]. В настоящее время используются все три группы классификационных критериев СКВ, выбор в конечном счете основывается на предпочтениях пользователей.

Классификация

Наиболее часто применяется классификация кожных поражений J.N. Gilliam и R.D. Sontheimer [13]. 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 ОККВ, ПККВ и ХККВ [13]. Терминология основана на клинической картине поражения кожи: 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, не склонные к рубцеванию.

В категорию хронического поражения кожи входят не только кожные проявления СКВ, но и менее распространенные признаки, такие как волчаночный панникулит, опухолевидная волчанка и волчанка обморожения (рис. 1, 2).

Специфическое поражение кожи не исключает наличия неспецифических изменений: у пациента может наблюдаться более одного типа кожных проявлений.

Существует и дополненная альтернативная классификация специфических и неспецифических кожных проявлений ККВ, представленная в таблице [13].



Рис. 1. Преобладающие локализации воспалительных инфильтратов при различных типах поражения кожи у пациентов с волчанкой: ОККВ, ПККВ, а также ДКВ, опухолевидная красная волчанка и волчаночный панникулит (последние три являются формами ХККВ). Локализация инфильтратов: поверхностная дерма (ОККВ и ПККВ); поверхностная, периаднексальная и глубокая дерма (дискоидная ККВ); поверхностная и глубокая дерма (опухолевидная ККВ); подкожная жировая клетчатка (люпус-панникулит). 1 – эпидермис и поверхностная дерма; 2 – глубокая дерма; 3 – подкожная жировая инфильтрация; 4 – инфильтрат; 5 – волосяной фолликул [14]

Fig. 1. Predominant localizations of inflammatory infiltrates in various types of skin lesions in patients with lupus: acute skin lupus erythematosus (ASkLE), subacute skin lupus erythematosus (SaSkLE) and also discoid lupus erythematosus (DLE), tumor-like lupus erythematosus and lupus panniculitis (the last three are forms of chronic skin lupus (CSkLE). Localization of infiltrates: superficial dermis (ASkLE and SaSkLE); superficial, periadnexal and deep dermis (DLE); superficial and deep dermis (tumor-like SkLE); subcutaneous fat (lupus panniculitis). 1 – epidermis and superficial dermis; 2 – deep dermis; 3 – subcutaneous fatty infiltration; 4 – infiltrate; 5 – hair follicle [14]

Эпидемиология, этиология и патогенез поражения кожи при СКВ

Роль половых гормонов

СКВ обычно рассматривается как «женское» заболевание, что обусловлено эпидемиологическими показателями — соотношением заболеваемости среди женщин и мужчин репродуктивного возраста (сопоставимая по возрасту популяция) составляет 8–15:1 [2, 3, 17]. Однако среди больных ДКВ мужчин заметно больше (соотношение женщин и мужчин приближается к 2–4:1) [18]. Это нашло отражение в работе S.K. Tedeschi и соавт. [19], которые считали половые гормоны ключевой причиной преобладания женщин при СКВ, но не при ДКВ: более высокий уровень половых гормонов (в частности, эстрогенов) является фактором риска развития СКВ при воздействии сходных генетических факторов и факторов окружающей среды. В проспективном когортном исследовании показано, что существует более высокий риск развития СКВ после терапии экзогенным эстрогеном [20]. Эти данные подтверждают, что эстрогены могут запускать развитие СКВ у женщин [21]. Прогестерон, наоборот, скорее противодействует эффектам эстрадиола. Аналогичные результаты были получены для тестостерона, который, по-видимому, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов [22], оказывая протективное влияние в отношении СКВ. В то же время активность ДКВ не изменяется во время беременности и не зависит от приема эстроген-содержащих оральных контрацептивов, что указывает на эстроген-независимый механизм развития данного заболевания [23].

Микробиота

В настоящее время роль микробиоты в патогенезе аутоиммунных заболеваний привлекает все большее внимание, однако прямых доказательств, подтверждающих вклад микробиоты в развитие волчанки, недостаточно. Показано, что при СКВ в микробиоте кожи, в отличие от микробиоты кишечника, обнаруживается значительное увеличение числа стафилококков и коринебактерий, а также уменьшение количества кутибактерий. Примечательно, что *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, вероятно, участвуют в прогрессировании поражения кожи при СКВ [24]. Согласно недавно опубликованному данным, количественный и видовой состав кожного микробиома в местах высыпаний на коже при СКВ изменен по сравнению с таковым в контрольных группах, что требует дальнейшего изучения [25].

Ультрафиолетовое излучение

Известно, что ультрафиолетовое (УФ) излучение является провоцирующим фактором развития СКВ у предрасположенных лиц. В то же время действие УФ-излучения зависит от длины волны. В соответствии с диапазоном светового спектра выделяют три типа УФ-излучения: коротковолновое (УФ-С, с длиной волны

200–290 нм, поглощается озоновым слоем и не достигает поверхности земли), средневолновое (УФ-В, с длиной волны 290–320 нм) и длинноволновое (УФ-А, с длиной волны 320–400 нм). На основании различий в свойствах УФ-А рассматривают два его подтипа: УФ-А1 (340–400 нм), свойства которого частично перекрываются с видимым светом, и УФ-А2 (320–340 нм), имеющий некоторые общие характеристики с УФ-В. Показано, что у пациентов с СКВ и ДКВ воздействие УФ-В и УФ-А2 будет вызывать и усугублять повреждение кожи, тогда как облучение УФ-А1 в низких дозах может использоваться для лечения и значительно снижать активность заболевания [26].

Действие УФ-излучения зависит и от содержания индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) — фермента, ответственного за выработку оксида азота (NO) и отсутствующего в большинстве клеток в нормальных условиях. Имеются данные о том, что iNOS, продуцируемая эпидермальными кератиноцитами, после эндо- и экзогенной стимуляции играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ [27]. При СКВ УФ-В-излучение может вызывать длительную экспрессию iNOS в коже, особенно в базальном слое эпидермиса, тогда как в контрольной группе у пациентов без СКВ экспрессия iNOS ограничивалась поверхностным слоем и имела гораздо более короткую продолжительность после воздействия УФ-В, что может найти отражение в выраженности, длительности и возможной гетерогенности кожных проявлений данного заболевания [28].

Аутоиммунитет

СКВ характеризуется продукцией большого пула аутоантител к аутоантигенам, при этом антитела, нацеленные на белковый комплекс ДНК, вызывают повреждение тканей чаще, чем антитела, реагирующие только на ДНК [29]. Наиболее важными из антигенов являются Ro, La и snRNP, рибонуклеопротеины по строению [30].

При воздействии УФ-излучения происходят некроз клеток и апоптоз, в результате которых нуклеосомы высвобождаются из ядра и инициируют повреждение тканей путем образования иммунных комплексов. S. Kouyouzov и соавт. [31] продемонстрировали, что нуклеосомы, по-видимому, являются одним из первичных антигенов в инициации СКВ, при этом в другом исследовании на мышах с СКВ было по-

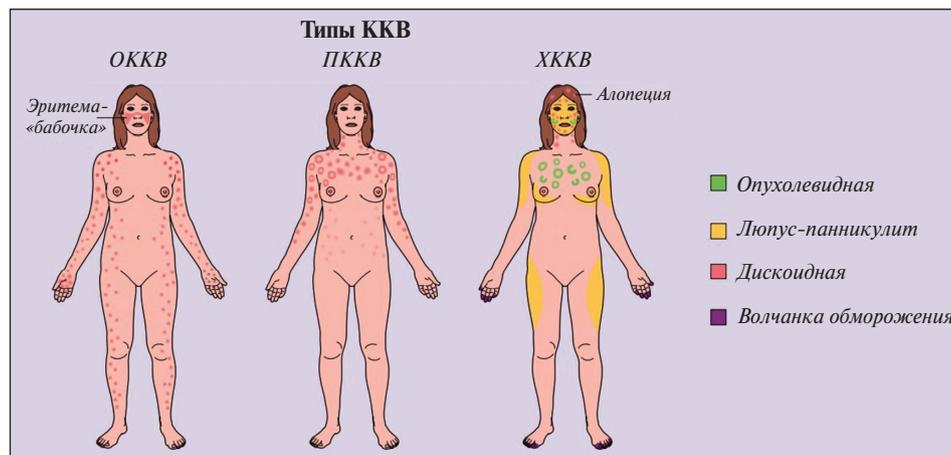


Рис. 2. Характерные локализации поражения кожи при основных типах ККВ [14]
Fig. 2. Characteristic localizations of skin lesions in the main types of SkLE [14]

Классификация поражений кожи при ККВ [13] Classification of skin lesions in SkLE [13]

I. Специфические	II. Неспецифические
1. ОККВ (15%): – локализованная (90–95%) – распространенная (5–10%) – ТЭН-подобная (очень редко)	1. Поражение сосудов кожи: – вторичный лейкоцитокластический васкулит: • пальпируемая пурпура • уртикарный васкулит – васкулопатии: • изменения, напоминающие болезнь Дегоса • ливедо-васкулит • телеангиэктазии околоногтевых валиков • сетчатое ливедо • тромбофлебит • феномен Рейно • эритромелалгия
2. ПККВ (8%): – кольцевидная (42%) – папуло-сквамозная/псориазиформная (39%)* – буллезная (редко) – ТЭН-подобная (очень редко)	2. Нерубцовые алопеции: – люпус-алопеция – телогеновая алопеция – гнездная алопеция
3. ХККВ (73%): – дискоидная (80–85%): • локализованная (70%) • распространенная (30%) – гипертрофическая/веррукозная – глубокая/люпус-панникулит – опухолевидная/папуломуцинозная ККВ (1%) – ККВ вследствие обморожения – ККВ слизистых оболочек (полости рта, носа, гениталий, конъюнктивы) – лихеноидная дискоидная ККВ (ККВ/красный плоский лишай – перекрестный синдром)	3. Склеродактилия
	4. Ревматоидные узелки
	5. Кальциноз кожи
	6. Неспецифические буллезные поражения
	7. Крапивница
	8. Папулонодулярный муциноз
	9. Анетодермия
	10. Черный акантоз
	11. Многоформная эритема
	12. Язвы голени
	13. Красный плоский лишай

Примечание. ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; * – в 16% случаев наблюдается сочетание кольцевидной и папулосквамозной форм [15, 16].

казано, что антитела к нуклеосомам возникают в дебюте заболевания раньше, чем анти-дсДНК [32].

У 77% пациентов с СКВ иммунологические нарушения (высокопозитивные уровни аутоантител) появлялись за несколько лет до ее первых клинических проявлений. Примечательно, что АНА, антитела к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) и La/SS-B (анти-La/SS-B) выявляются раньше, чем анти-дсДНК и антифосфолипидные аутоантитела, и в последнюю очередь (ближе к появлению клинических признаков) обнаруживаются антитела к Sm (анти-Sm) и рибонуклеопротеину (RNP) [33]. Это может свидетельствовать о том, что по мере прогрессирования заболевания в аутоиммунный ответ вовлекается все больше антигенов, которые способствуют рас-

познаванию лимфоцитами новых аутоантигенов и дальнейшему расширению иммунного ответа. Введение здоровым мышам сыворотки пациента с активной СКВ индуцировало у них поражение кожи [34].

Считается, что повышение уровней анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-Sm и антител к рибосомальному белку Р (анти-Р) ассоциируется с поражением кожи и фотосенсибилизацией [35]. Что касается ПККВ, то у пациентов с кольцевидной эритемой чаще выявляются анти-La/SS-B и менее значимые системные проявления, чем у пациентов с папулосквамозной (псориазиформной) сыпью, которая может рассматриваться как вариант ДКВ. Отрицательные анти-Ro/SS-A или их низкие уровни чаще встречаются при ДКВ,

что можно использовать для дифференциации ДКВ от СКВ и ПККВ [36, 37].

Генетические и клеточные механизмы

Полиморфизм различных генов имеет значение в развитии СКВ. То, что СКВ редко развивается у обоих близнецов-монозигот, может быть обусловлено не только генетической восприимчивостью, но и эпигенетическими факторами. Гены, которые могут влиять на общую иммунореактивность, содержат белки, участвующие в деятельности В- и Т-клеток, которых насчитывается более 40 [38]. Взаимодействие генетических и эпигенетических факторов запускает сложный каскад провоспалительных реакций цитокинов, хемокинов и воспалительных клеток. Он затрагивает эпидермис, дерму, придаточные структуры, активируя кератиноциты, эндотелиальные клетки и дендритные клетки кожи, а также выработку интерферонов (ИФН) I типа с последующим рекрутированием и активацией цитотоксических Т-клеток CD4+ и CD8+. Как имеющийся генетический фон, так и мутации в специфических генах способствуют клинической гетерогенности кожных проявлений СКВ [38].

W. Zhong и соавт. [39] выявили увеличение процентного содержания субпопуляций Т-клеток, особенно Т-хелперов, С-С-рецептор хемокина 6 (CCR6)+ Т, CCR6+ Th22, Th17, Th17.1 и CCR6- Th2 наряду с повышением концентрации интерлейкина (ИЛ) 22, ИФН γ , фактора некроза опухоли (ФНО) α и ИЛ17 у пациентов с СКВ. Наиболее высокие показатели CCR6+ Т и CCR6+ Th22, а также ИЛ22 в плазме определялись при изолированном поражении кожи и/или поражении почек. Наблюдалась прямая корреляция процента Th22-клеток с площадью и выраженностью поражения кожи, уровнем IgG и обратная — с уровнем С3-компонента комплемента.

Значение ИФН I типа

Повышение уровня ИФН I типа имеет значение в механизме поражения кожи при СКВ и ККВ [40, 41]. ИФН I типа (в частности, ИФН α и ИФН β) обычно являются компонентом противовирусной защиты в нормальной иммунной системе, однако при ККВ их выработка плазмацитоидными дендритными клетками значительно увеличена. Противовирусный миксовирусный белок (МхА) — специфический суррогатный маркер продукции ИФН I типа — был обнаружен при ККВ, что подтвердило участие ИФН I типа в развитии кожно-слизистых изменений при СКВ. ДКВ специфически характеризуется большим количеством гранзимов (семейство сериновых

протеаз, экспрессирующихся в цитотоксических Т-лимфоцитах и естественных киллерах), тесно связанных с нарушенной экспрессией белка устойчивости к миксовирусам (МхА) [42]. При поражениях кожи выработка ИФН I типа является ключевым фактором, стимулирующим воспаление, посредством образования инфильтрата, связанного с Т-хелперными клетками 1, который может способствовать развитию аутоиммунного ответа [43]. Соответственно, описаны случаи, когда у пациентов без аутоиммунного заболевания после терапии ИФН α наблюдаются синдромы, подобные СКВ. Это позволяет предположить, что увеличение уровня ИФН I типа служит патогенетическим фактором развития СКВ [44, 45]. У пациентов с СКВ и их здоровых родственников выявлялось повышение уровня ИФН α в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами (контрольные группы), что может быть связано с изменением в генах сигнатуры ИФН [46]. ИФН α способен стимулировать выработку хемокинов (например, CXCL9, CXCL10), экспрессия которых значительно повышается и напрямую коррелирует с распределением воспалительного инфильтрата при поражении кожи у больных ККВ [47]. При ККВ ИФН I типа вместе с ИФН λ индуцирует выработку лиганда 9 и 10 хемокинов (CXCL9 и CXCL10), что приводит к развитию паттерна interface-дерматита (гистологически проявляется как наличие гидропической дистрофии базального слоя эпидермиса, лимфоцитов в базальном слое эпидермиса, коллоидных телец) на границе дермы и эпидермиса за счет рекрутирования CXCR3+ [48]. Также было обнаружено, что у больных СКВ при дифференцировке дендритных клеток моноциты (но не лимфоциты), а также ФНО α и ФНО R1, но не ФНО R2, имеют решающее значение в развитии воспаления кожи [49]. Дальнейшее изучение патогенеза поражения кожи при различных вариантах ККВ расширит наши представления об отличиях и перекрестных связях в патогенетических механизмах ККВ и СКВ, в также об их прогностических биомаркерах и методах лечения [50].

Заключение

Кожные проявления СКВ могут возникать как в дебюте заболевания, так и в более позднем периоде. В последних классификационных критериях СКВ изменения кожи и слизистых оболочек четко сгруппированы, но, несмотря на это, верификация диагноза требует многопрофильного подхода. В этиологии СКВ играют роль факторы внешней среды, гормональные нарушения, генетическая предрасположенность. Будущие исследования позволят обнаружить различия в подтипах ККВ и определить соответствующие цели терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113–27. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-media; 2017. P. 113–27].

2. Решетняк ТМ. Системная красная волчанка. В кн.: Бадокин ВВ, редактор. Ревматология. Клинические лекции. Москва:

Литтера; 2012. С. 245–331. [Reshetnyak TM. Systemic lupus erythematosus. In: Badokin VV, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie lektsii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Littera; 2012. P. 245–331].

3. Иванова ММ. Системная красная волчанка. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ, редакторы. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2004. С. 253–341. [Ivanova MM. Systemic lupus erythematosus.

In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM, editors. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diffuse connective tissue diseases. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 253–341].

4. Mireles-Canales MP, Gonzalez-Chavez SA, Quinonez-Flores CM, et al. DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair: Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 2018 Jul 12;2018:8214379. doi: 10.1155/2018/8214379.

5. Wahie S, McColl E, Reynolds N, Meggitt S. Measuring disease activity and damage in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):1030-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09656.x. Epub 2010 Mar 1.
6. Das NK, Dutta RN, Sengupta SR. Skin lesions in lupus erythematosus: a marker of systemic involvement. *Indian J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;56(5):537-40. doi: 10.4103/0019-5154.87150.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
8. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971;21:643-8.
9. Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):839-49. doi: 10.1191/0961203304lu2020oa.
10. Schultz HY, Dutz JP, Furukawa F, et al. From pathogenesis, epidemiology, and genetics to definitions, diagnosis, and treatments of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis: a report from the 3rd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE) 2013. *J Invest Dermatol*. 2015 Jan;135(1):7-12. doi: 10.1038/jid.2014.316.
11. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
12. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3S):S14-S17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
13. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Apr;4(4):471-5. doi: 10.1016/s0190-9622(81)80261-7.
14. Lee LA, Werth VP. Lupus erythematosus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Elsevier Limited; 2012. P. 615.
15. Gronhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Jan;5(1):7-13. doi:10.4103/2229-5178.126020.
16. Трофимов ПН, Антонова ОВ, Швырев ДН и др. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(5):24-33. [Trofimov PN, Antonova OV, Shvyrev DN, et al. Cutaneous forms of lupus erythematosus: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015;(5):24-33. (In Russ.)].
17. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, et al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. Apr-Jun 2016;52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12.
18. Vera-Recabarren MA, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Oct;35(7):729-35. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03764.x.
19. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol*. 2013 Nov;149(2):211-8. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.003. Epub 2013 Mar 16.
20. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1251-62. doi: 10.1002/art.22510.
21. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 15;47(2):202-9. doi: 10.1002/art.10248.
22. Trigunaita A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol*. 2015 Apr;294(2):87-94. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.
23. Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1993 Jul;129(1):18-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03305.x.
24. Sirobhushanam S, Parsa N, Reed TJ, et al. Staphylococcus aureus Colonization Is Increased on Lupus Skin Lesions and Is Promoted by IFN-Mediated Barrier Disruption. *J Invest Dermatol*. 2020 May;140(5):1066-74. e4. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.016.
25. Zhou HY, Cao NW, Guo B, et al. Systemic lupus erythematosus patients have a distinct structural and functional skin microbiota compared with controls. *Lupus*. 2021 Sep;30(10):1553-64. doi: 10.1177/09612033211025095.
26. McGrath H Jr. Ultraviolet-A1 irradiation therapy for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Oct;26(12):1239-51. doi: 10.1177/0961203317707064. Epub 2017 May 8.
27. Wang Z, Zhu F, Wang J, et al. Increased CD14+HLA-DR-/low Myeloid-Derived Suppressor Cells Correlate With Disease Severity in Systemic Lupus Erythematosus Patients in an iNOS-Dependent Manner. *Front Immunol*. 2019 May 29;10:1202. doi: 10.3389/fimmu.2019.01202. eCollection 2019.
28. Wang PW, Hung YC, Lin TY, et al. Comparison of the biological impact of UVA and UVB upon the skin with functional proteomics and immunohistochemistry. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Nov 20;8(12):569. doi: 10.3390/antiox8120569.
29. Deocharan B, Qing X, Beger E, Putterman C. Antigenic triggers and molecular targets for anti-double-stranded DNA antibodies. *Lupus*. 2002;11(12):865-871. doi:10.1191/0961203302lu308rr.
30. Riemekasten G, Hahn BH. Key autoantigens in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):975-82. doi: 10.1093/rheumatology/keh688. Epub 2005 May 18.
31. Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, Amoura Z. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004 Aug;30(3):529-58. doi: 10.1016/j.rdc.2004.04.001.
32. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):184-92. doi: 10.1172/JCI117305.
33. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933.
34. Liu L, Xu G, Dou H, Deng GM. The features of skin inflammation induced by lupus serum. *Clin Immunol*. 2016 Apr;165:4-11. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.007.
35. Li J, Leng X, Li Z, et al. Chinese SLE treatment and research group registry: III. association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:809389. doi: 10.1155/2014/809389.
36. Haber JS, Merola JF, Werth VP. Classifying discoid lupus erythematosus: background, gaps, and difficulties. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Feb 16;3(1 Suppl):S62-S66. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.02.013.
37. Oke V, Vassilaki I, Espinosa A, et al. High Ro52 expression in spontaneous and UV-induced cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):2000-10. doi: 10.1038/jid.2008.453.
38. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, et al. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2009 Jul;10(5):373-9. doi: 10.1038/gene.2009.39. Epub 2009 May 14.
39. Zhong W, Jiang Y, Ma H, et al. Elevated levels of CCR6+ T helper 22 cells correlate with skin and renal impairment in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2017 Oct 11;7(1):12962. doi: 10.1038/s41598-017-13344-w.
40. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, et al. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol*. 2001 Jul;159(1):237-43. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61689-6.
41. Magro CM, Segal JP, Crowson AN, Chadwick P. The phenotypic profile of dermatomyositis and lupus erythematosus: a comparative analysis. *J Cutan Pathol*. 2010 Jun;37(6):659-71. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01443.x.
42. Wenzel J, Uerlich M, Wörrenkämper E, et al. Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA. *Br J Dermatol*.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- 2005 Nov;153(5):1011-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06784.x.
43. Wenzel J, Wörrenkämper E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol.* 2005 Mar; 205(4):435-42. doi: 10.1002/path.1721.
44. Ehrenstein MR, McSweeney E, Swane M, et al. Appearance of anti-DNA antibodies in patients treated with interferon-alpha. *Arthritis Rheum.* 1993 Feb;36(2):279-80. doi: 10.1002/art.1780360224.
45. Rönnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med.* 1990 Mar;227(3):207-10. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x.
46. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, et al. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2007 Sep;8(6):492-502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408.
47. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1504-16. doi: 10.1002/art.21034.
48. Joshi R. Interface dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013 May-Jun; 79(3):349-59. doi: 10.4103/0378-6323.110780.
49. Deng GM, Liu L, Kyttaris VC, Tsokos GC. Lupus serum IgG induces skin inflammation through the TNFR1 signaling pathway. *J Immunol.* 2010 Jun 15;184(12):7154-61. doi: 10.4049/jimmunol.0902514.
50. Shumilova AA, Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Skin lesions in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis Jun 2021;80(Suppl 1):643-4.* doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3548.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.03.2022/11.04.2022/15.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003.

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 FURS-2022-003.

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>

Травкина Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-6399-8766>

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