

**С.В. Тополянская**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

# ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**S.V. Topolyanskaya**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

## Squamous Cell Skin Carcinoma in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Literature Review

**Резюме**

Приведено описание случая плоскоклеточного рака кожи, диагностированного у больной системной красной волчанкой через 26 лет после дебюта ревматического заболевания. Особенности данного наблюдения включают отсутствие кожных проявлений системной красной волчанки, возникновение опухоли на месте язв и трофических нарушений на голени, долгий период (6 лет) от момента возникновения язвенного дефекта на голени до установления диагноза рака кожи (несмотря на множественные биопсии и консультации различных специалистов), а также возникновение синдрома высвобождения цитокинов, непосредственно приведшего к гибели больной после первого применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Обсуждаются возможные причины возникновения рака кожи у больных системной красной волчанкой, а также особенности синдрома высвобождения цитокинов на фоне применения иммунотерапии онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, плоскоклеточный рак, кожа, язвы, синдром высвобождения цитокинов, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

**Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.07.2020 г.

Принята к публикации 30.08.2020 г.

**Для цитирования:** Тополянская С.В. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 390-397. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-390-397

**Abstract**

The case report of squamous cell skin carcinoma diagnosed in a patient with systemic lupus erythematosus 26 years after the onset of rheumatic disease is presented. The features of this case included the absence of skin manifestations of systemic lupus erythematosus, the occurrence of a tumor at the site of ulcers and trophic disorders on the leg, a long period (6 years) from the onset of a ulcerative defect on the leg to the diagnosis of skin cancer (despite multiple biopsies and consultations of various specialists), as well as the occurrence of a cytokine release syndrome, which directly led to the death of the patient after the first use of the immune checkpoint inhibitors. Possible causes of skin cancer in patients with systemic lupus erythematosus, as well as the features of the cytokine release syndrome after immunotherapy for oncological diseases, are discussed.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, squamous cell carcinoma, skin, ulcers, cytokine release syndrome, immune checkpoint inhibitors

\*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com

\*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests

**Sources of funding**

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.07.2020

Accepted for publication on 30.08.2020

**For citation:** Topolyanskaya S.V. Squamous Cell Skin Carcinoma in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Literature Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 390-397. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-390-397

СКВ — системная красная волчанка

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой одно из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний. При данном заболевании в патологический процесс вовлекается множество органов и систем, а к его основным проявлениям относят поражение почек, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи, слизистых и серозных оболочек. Терапия СКВ включает в себя обязательное применение системных глюкокортикостероидов, как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами. Несмотря на значительное увеличение ожидаемой продолжительности жизни у больных СКВ, вероятность летального исхода при этом заболевании все еще в два-пять раз выше, чем в общей популяции. Смертность при СКВ обусловлена не только проявлениями и осложнениями основного заболевания, но и другой патологией, в том числе онкологической. В последнее десятилетие проведен ряд когортных исследований и метаанализов, целью которых было изучение взаимосвязи между СКВ и злокачественными новообразованиями, однако их результаты оказались достаточно противоречивыми [1]. Так, убедительно было показано, что у больных СКВ значимо увеличивается риск возникновения онкогематологических заболеваний (особенно неходжкинских лимфом), а также новообразований репродуктивной системы у женщин. Что касается рака кожи, то данных по этой патологии достаточно мало, и они различаются; установлено, например, что наличие СКВ не повышает, а снижает риск возникновения меланомы кожи.

В представленном нами наблюдении плоскоклеточный рак кожи был диагностирован у 48-летней женщины спустя 26 лет от дебюта системной красной волчанки.

## Клинический случай

**Больная И.**, 48 лет, длительно наблюдалась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Институт ревматологии) и на кафедре госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с диагнозом «Системная красная волчанка».

**История заболевания:** дебют СКВ в 22 года с возникновения артрита плюснефалангового сустава. Затем присоединились мигрирующие артралгии практически во всех группах суставов и «летучие» артриты мелких суставов кистей, отмечалось усиленное выпадение волос. В последующем отмечено появление лихорадки, протеинурии, гематурии, отеков нижних конечностей и одышки. Госпитализирована в Институт ревматологии, где был поставлен диагноз «Системная красная волчанка: гломерулонефрит, поражение ЦНС, энантема, лейкопения, иммунологические нарушения» и начата терапия глюкокортикостероидами *per os* в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом, эпизодически проводились сеансы плазмафереза. В последующие 10 лет основным проявлением СКВ был люпус-нефрит. Периодически проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, а также внутримышечные инъекции циклофосфамида с частыми отменами из-за плохой переносимости. Учитывая недостаточную эффективность и плохую переносимость циклофосфамида, препарат был отменен, и последовательно назначались другие иммунодепрессанты – циклоспорин А и мофетилла микофенолат. Самочувствие больной оставалось стабильным, других признаков активности СКВ не отмечалось. В анализах сохранялась протеинурия (2-3 г/сут) и высокие титры антиядерных антител. Последнее обострение СКВ наблюдалось 15 лет назад, когда у больной возникли клинические проявления нефротического синдрома, а уровень протеинурии увеличился до 7,42 г/сут. Вновь проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, с хорошим эффектом. В последующие годы пациентка регулярно не наблюдалась, принимала поддерживающие дозы метилпреднизолона (8 мг/сут), эпизодически – азатиоприн в невысоких дозах. Протеинурия снизилась до следовой, периодически белок в моче не определялся совсем; изменений мочевого осадка не было. Азотовыделительная функция почек была относительно сохранна, уровень креатинина повышался максимально до 120 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации соответствовала стадиям хронической болезни почек 2-3а. Других проявлений активности СКВ не отмечалось. Наблюдалось незначительное повышение уровня артериального давления, головокружение, «мушки» и двоение в глазах, эпизодически – кратковременное сужение полей зрения. Кроме того, больную беспокоило повышенное образование экхимозов, а при незначительной травме возникали долго незаживающие раны на передней

поверхности голени. Прогрессировала гиперпигментация и незначительная индурация кожи передней поверхности голени. При выполнении ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей значимых изменений артерий и вен нижних конечностей не выявлялось.

В августе 2012 года после минимальной травмы появился небольшой язвенный дефект на передней поверхности верхней трети правой голени. В последующие 2 года размеры и глубина этой язвы увеличились. Пациентка наблюдалась хирургами по месту жительства, назначалась местная терапия, без эффекта. При гистологическом исследовании предположительно были обнаружены клетки базальноклеточного рака кожи, однако при повторных биопсиях (в т.ч. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена (МНИОИ имени П.А. Герцена) данных за злокачественное новообразование кожи получено не было). Неоднократно консультирована на кафедре дерматологии и дерматоонкологии в ГБУЗ МО «Московский

областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНКИ имени М.Ф. Владимирского), диагноз рака кожи был отвергнут. Продолжена местная терапия, эффекта от которой не отмечалось. Появились небольшие язвочки вокруг основного язвенного дефекта (Рис. 1), а также казеозоподобное отделяемое (Рис. 2).

Консультирована повторно в отделении ран и раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского. Данных за активный гнойный процесс не получено; рекомендовано дообследование (исключение туберкулеза кожи, глубоких микозов, гангренозной пиодермии). В последующие месяцы проведено всестороннее обследование, больная неоднократно консультирована различными специалистами (от сосудистого хирурга до миколога), в том числе ведущими специалистами в области фтизиатрии, микологии и кожных васкулитов. Пациентку многократно госпитализировали в ведущие клиники Москвы и Санкт-Петербурга, однако точный диагноз так и не был поставлен. Проводилась лишь местная симптоматическая терапия, без заметного эффекта. За несколько лет у больной более 10 раз была взята биопсия кожного лоскута и подкожной клетчатки, данных за онкологическое заболевание не выявлялось. Морфологические изменения были расценены как неспецифичные и, возможно, являющиеся исходом хронического воспаления: «Эпидермис умеренно гиперплазирован, с выраженной вакуольной дистрофией клеток всех слоев. Дерма с выраженной эозинофилией и гомогенизацией (гиалиноз дермы). Сосуды расширены, в периваскулярных пространствах единичные лимфоциты, плазматические клетки и гистиоциты». В последний год больная наблюдалась в отделении гнойной хирургии, периодически выполнялось иссечение краев язвенного дефекта и его ревизия. После каждого оперативного вмешательства проводилось гистологическое исследование, данных за новообразование получено не было. В результате оперативных вмешательств размеры язв уменьшились, заметного отделяемого не было (Рис. 3).



**Рисунок 1.** Язвы на передней и латеральной поверхности правой голени

**Figure 1.** Ulcers on the anterior and lateral surface of the right leg



**Рисунок 2.** Язва голени с патологическими грануляциями и казеозоподобным отделяемым

**Figure 2.** Leg ulcer with abnormal granulations and caseous-like discharge





**Рисунок 3.** Язвы на правой голени после хирургического вмешательства и ревизии  
**Figure 3.** Ulcers on the right leg after surgery and revision

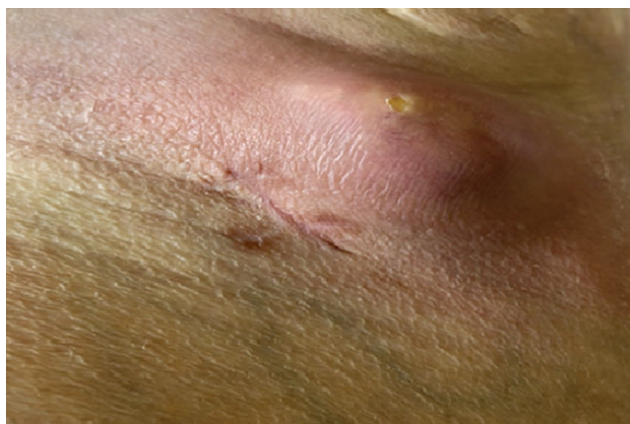


**Рисунок 4.** Состояние (через 1 месяц) после иссечения опухоли на правой голени  
**Figure 4.** Condition (1 month later) after excision of the tumor on the right leg

Однако при проведении очередного гистологического исследования после иссечения язвенного дефекта (07.2018) были выявлены признаки новообразования: «На уровне эпидермиса и дермы определяются аномальные пласты плоского эпителия с высокой дифференцировкой, с участками гиперкератоза, фокусы некроза». При пересмотре результатов гистологического исследования в МНИОИ имени П.А. Герцена: «Участки кожи с разрастаниями высокодифференцированного плоскоклеточного рака кожи с инфильтрацией дермы вплоть до всех краев участков». Поставлен диагноз веррукозной формы плоскоклеточного ороговевающего рака кожи. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) правой голени (08.2018): «Кожа передненаружной поверхности верхней трети правой голени на площади 7×8 см деформирована, в ее толще определяется ткань солидного строения, которая формирует экзофитный узел размерами 6,5×5,0×1,5 см. По внутренней поверхности дистальных отделов двуглавой мышцы бедра определяется узел 1,0×1,5×1,0 см. Узел диаметром 1,2 см определяется и в подкожно-жировой клетчатке передней поверхности правой голени». В сентябре 2018 года в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено иссечение опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом (Рис. 4).

Результаты интраоперационной биопсии: «В коже располагается опухолевый узел в виде разрастаний плотной серовато-белой ткани, распадающейся на участке 7,5×6 см, на расстоянии 1 см от него – 2-й опухолевый узел (4,5×3 см), а 5 см от него – второе бляшковидное образование (2,0×1,5 см). Микропрепараты: опухолевые узлы имеют строение умеренно-дифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака, прорастающего в подкожную жировую клетчатку и подлежащую фиброзную ткань».

Через 3 месяца после удаления опухоли обнаружены метастазы злокачественного новообразования в подвздош-



**Рисунок 5.** Метастазы в паховые лимфатические узлы справа (физикальный осмотр)  
**Figure 5.** Right inguinal lymph node metastases (physical examination)

ные лимфатические узлы справа (Рис. 5). Поставлен диагноз «Плоскоклеточный рак кожи T3N3M0».

Учитывая «пограничную» операбельность и сложную локализацию метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов, рекомендовано первоначальное проведение химиотерапии (паклитаксел в сочетании с карбоплатином). Однако на фоне химиотерапии отмечено дальнейшее прогрессирование метастазов; кроме того, наблюдалась плохая переносимость данного режима химиотерапии. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) (04.2019, через 9 месяцев после установления диагноза «плоскоклеточный рак»): «В области правого пахового канала определяется единый конгломерат наружных подвздошных и паховых лимфатических узлов размерами до 69×52,5×76 мм, с некротическими изменениями в центральном отделе и с гиперфиксацией радио-

фармпрепарата. Также определяются лимфатические узлы по ходу наружной, внутренней и общей подвздошных артерий размером по 8,5 мм. В мягких тканях нижней трети правого бедра определяется патологическое образование размерами 49×46×52 мм, с некротическими изменениями и с гиперфиксацией радиофармпрепарата, похожий на конгломерат в подвздошной области. Заключение: картина патологического конгломерата лимфатических узлов в мягких тканях нижней трети правого бедра, аналогичной структуры некротического конгломерата правых наружных подвздошных и паховых лимфатических узлов, наиболее вероятно – метастатического генеза». В ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (РНЦРР) проведено оперативное вмешательство по удалению паховых лимфатических узлов, во время оперативного вмешательства обнаружен некротически измененный конгломерат лимфатических узлов без четкой границы с окружающими тканями и диссеминацией. После операции был проведен повторный курс химиотерапии (карбоплатин в сочетании с 5-фторурацилом), без эффекта (прогрессирование заболевания). Данный тип опухоли обладает рефрактерностью как к химиотерапии, так и к лучевой терапии, поэтому дальнейшие попытки проведения химиотерапии не предпринимались.

В октябре 2019 года в качестве «терапии отчаяния» однократно выполнена инфузия атезолизумаба (моноклональных антител анти-PD-L1) в сочетании с дексаметазоном. Через сутки после введения атезолизумаба возникла гектическая лихорадка (до 40 градусов), ознобы, миалгии, отмечено резкое снижение уровня артериального давления, спутанность сознания. В анализах крови зарегистрировано нарастание СОЭ до 51 мм/ч, лейкоцитов до  $16 \times 10^9/\text{л}$ , снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, повышение С-реактивного белка с 28,2 до 120,9 мг/л, увеличение уровня креатинина (до 11,6 мкмоль/л) и мочевины (до 11,8 ммоль/л), мочевой кислоты (до 539 мкмоль/л), триглицеридов (до 3,2 ммоль/л), калия (до 5,53 ммоль/л), гамма-глутамилтранспептидазы (до 120 ед/л); в анализах мочи патологии не выявлено. На фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

## Обсуждение

Плоскоклеточный рак кожи представляет собой злокачественную опухоль, происходящую из клеток эпидермиса кожи и/или волосяных фолликулов. Это второе по распространенности новообразование (после базальноклеточного рака) в группе немеланомных опухолей кожи [2]. К факторам риска развития плоскоклеточного рака кожи относят пожилой возраст, воздействие ультрафиолетового излучения, определенный (светлый) фототип кожи, а также иммунодефицитные состояния [2]. Одна из особенностей плоскоклеточного рака кожи состоит в том, что данная опухоль является наиболее частым новообразованием, возникающим на месте

длительно существующего рубца или долго незаживающей раны; эта форма плоскоклеточного рака имеет худший прогноз и часто рецидивирует после лечения [2].

По данным МНИОИ имени П.А. Герцена средний возраст диагностики этого рака кожи составляет 70,5 лет; при первичном обращении III стадия болезни регистрируется лишь у 1,6%, а IV стадия — у 0,5% больных. Средний возраст умерших от этого новообразования — 77,6 года; при этом смертность на первом году болезни составляет 10,6% [2]. В отличие от общепопуляционных данных, у нашей больной диагноз плоскоклеточного рака кожи был поставлен на 48-м году жизни и практически сразу была диагностирована III стадия, а умерла она через 16 месяцев после обнаружения опухоли.

В нашем наблюдении к факторам, способным спровоцировать возникновение и прогрессирование рака кожи, можно отнести длительную иммуносупрессию на фоне приема различных иммунодепрессантов, наличие аутоиммунного заболевания с патологическими особенностями иммунной системы, длительно незаживающий (более 6 лет) язвенный дефект на передней поверхности голени, а до этого — множественные рецидивирующие раны на голених после минимальной травматизации. Дополнительным фактором можно считать светлый фототип кожи. Стоит отметить, однако, что в связи с многолетним анамнезом СКВ избыточного воздействия ультрафиолетового излучения больная избегала, поэтому роль данного фактора можно исключить. Более того, новообразование возникло в верхней трети голени, на участке, постоянно прикрытым одеждой (брюками).

Одной из ключевых особенностей описываемого клинического наблюдения был длительный (на протяжении 26 лет) анамнез системной красной волчанки. По данным литературы рак кожи является редким, но тяжелым осложнением СКВ [3]. Имеющаяся при СКВ патология иммунной системы и нарушения ее регуляции могут препятствовать удалению опухолевых клеток и, в конечном итоге, способствовать повышению риска новообразований [1, 3]. Еще одним потенциальным фактором риска развития рака кожи считают длительно персистирующее воспаление у больных с волчаночным поражением кожи [3]. Для этого варианта кожного синдрома характерно скопление Т-регуляторных лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, а также значительное повышение уровня трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  и интерлейкина-6, стимулирующих канцерогенез. Считают, что про-онкогенные иммунные клетки и цитокины у больных волчанкой способны преодолевать подавляющие опухоль эффекты Th1-лимфоцитов и стимулировать развитие рака кожи [3].

Следует подчеркнуть, что у нашей больной каких-либо проявлений кожного синдрома, обусловленного СКВ, на всем протяжении болезни зарегистриро-



вано не было. Вместе с тем в доступных литературных источниках встречаются, как правило, описания случаев или серии случаев рака кожи у больных, уже имеющих волчаночное поражение кожи в виде дискоидной или подострой кожной волчанки. По данным ряда авторов плоскоклеточный рак кожи, возникающий у пациентов с дискоидной красной волчанкой, имеет более агрессивное течение с повышенной частотой рецидивов, метастазирования и смертности, по сравнению с другими формами рака кожи [4].

Интервал между дебютом волчанки и плоскоклеточным раком кожи варьирует обычно от 4 до 20 лет [4]. Факторами, увеличивающими риск возникновения плоскоклеточного рака кожи при волчанке, считают возраст более 40 лет, мужской пол, воздействие ультрафиолетового излучения, пигментацию кожи, а также хронические воспалительные процессы [4]. В нашем наблюдении рак кожи был диагностирован у 48-летней больной через 26 лет от дебюта СКВ. При этом отмечалась выраженная гиперпигментация кожи голеней, особенно, по передней поверхности, и длительно незаживающие язвы на голенях.

Наше наблюдение подтверждает данные литературы о неблагоприятном прогнозе плоскоклеточного рака кожи, возникшего на месте рубца или длительно незаживающей язвы. Так, по мнению французских исследователей, изучивших трансформацию язв на нижних конечностях у 80 больных старческого возраста, язвенные дефекты обычно задолго (не менее 3-х лет) предшествуют возникновению рака кожи (как и в случае нашей пациентки) [5]. Практически все больные в этом исследовании имели плоскоклеточный рак кожи, а необычные для «сосудистых» язв находки включали патологическую грануляцию, аномальные вегетации, отсутствие заживления и необычную локализацию язв; все эти признаки были и у нашей больной. Каждый третий пациент в этой когорте умер (на фоне метастазирования), и основной причиной смертности была поздняя диагностика новообразования. Более половины больным (57%) была выполнена ампутация нижних конечностей [5], однако от данного вмешательства наша больная категорически отказалась.

Иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения СКВ (циклоsporин А, мофетила микофенолат, такролимус и азатиоприн), также могут способствовать развитию плоскоклеточного рака кожи, подавляя противоопухолевый иммунный ответ в коже [3]. Как было отмечено ранее, наша больная в связи с рефрактерным течением волчаночного нефрита, получала и циклоsporин А, и мофетила микофенолат, и азатиоприн, и циклофосфамид, однако в течение последних 15 лет она принимала лишь поддерживающие дозы глюкокортикостероидов, эпизодически — азатиоприн.

Еще одной особенностью нашей больной можно считать быстрое развитие летального исхода спустя

несколько дней после введения препарата атезолизумаб. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело (IgG1), которое непосредственно связывается с PD-L1 и относится к группе современных противоопухолевых препаратов под названием ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (check-point inhibitors или чекпойнт-ингибиторы). Механизм действия этих препаратов направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа путем блокирования ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитов, так называемых ключевых точек иммунитета (в частности, белка программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лигандов PD-L1 и PD-L2), позволяющих опухолевым клеткам «ускользнуть» от иммунологического надзора. При блокировании сигнального пути контрольных точек иммунного ответа PD-1/PD-L1 достигается усиление противоопухолевого иммунного ответа, восстановление активности цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение количества и активности Т-супрессоров.

В последние годы была продемонстрирована хорошая эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в терапии различных онкологических заболеваний. Однако за счет ингибирования ряда звеньев иммунной системы этот класс препаратов усиливает не только иммунную активность против раковых клеток, но и против неизмененных клеток различных органов и систем, что приводит к возникновению ряда иммуноопосредованных нежелательных явлений. Наиболее тяжелым побочным эффектом является синдром высвобождения цитокинов, представляющий собой системное воспалительное заболевание, характеризующееся массивным высвобождением цитокинов [6]. Синдром высвобождения цитокинов может проявляться различными симптомами, от умеренных до угрожающих жизни и иногда приводящих к летальному исходу. Более легкие проявления синдрома высвобождения цитокинов включают лихорадку, общую слабость и недомогание, тошноту, рвоту, головную боль, сыпь, артралгии и миалгии. Более тяжелые случаи характеризуются очень высокой лихорадкой, артериальной гипотензией, требующей высоких доз вазопрессорных препаратов, и могут приводить к неконтролируемой системной воспалительной реакции с развитием шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [6-7]. При синдроме высвобождения цитокинов часто регистрируют различные лабораторные нарушения, в частности цитопению, коагулопатию, повышение уровня печеночных ферментов и креатинина, а также высокий уровень С-реактивного белка [6-7]. Термин «синдром высвобождения цитокинов» был впервые предложен в начале 1990-х годов, когда в качестве иммуносупрессивного препарата стали использовать антитела к Т-лимфоцитам. Впоследствии этот синдром был описан после

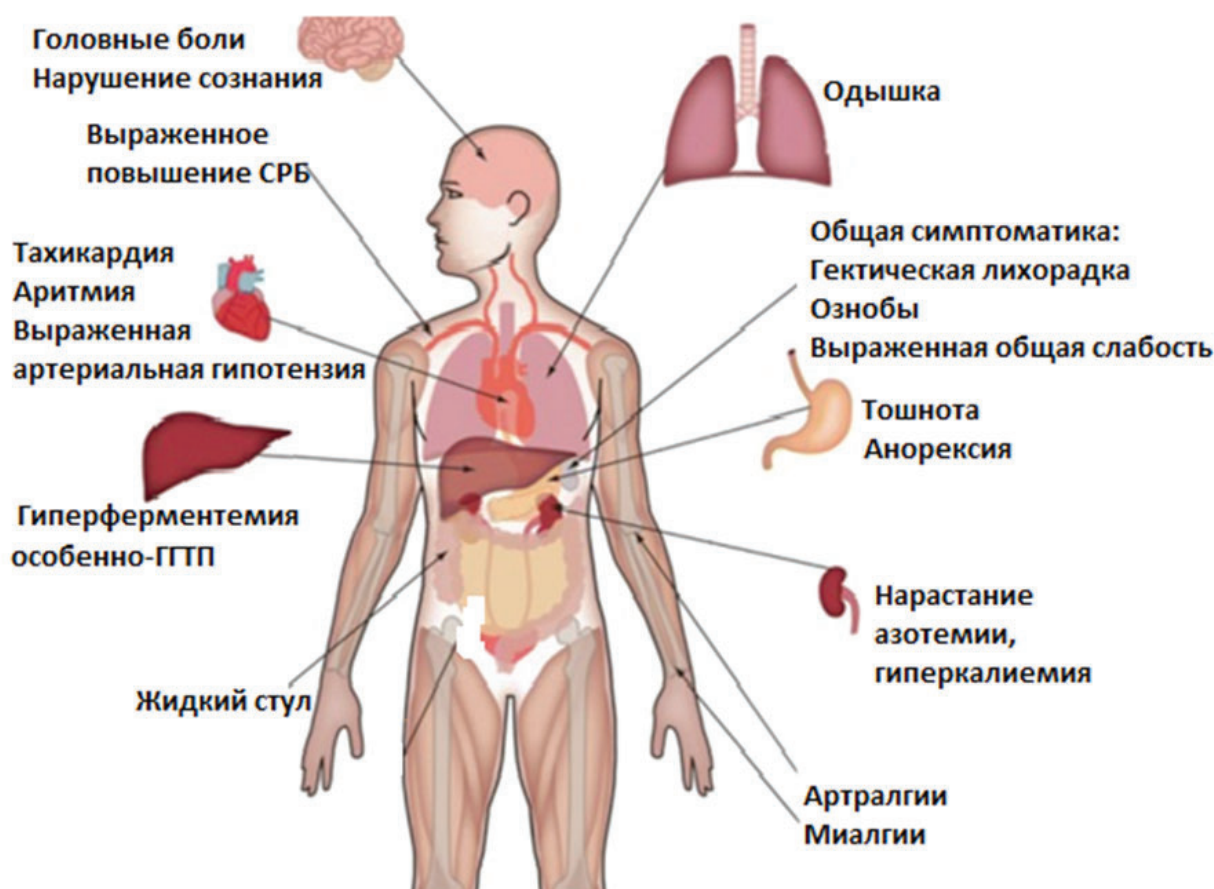
применения различных моноклональных антител (например, ритуксимаба), некоторых химиотерапевтических агентов и препаратов для иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [7]. Цитокиновый «шторм», вызванный массивной стимуляцией Т-лимфоцитов, также может развиваться при тяжелых вирусных инфекциях, включая новую коронавирусную инфекцию и грипп [8-9].

В основе патогенеза синдрома высвобождения цитокинов лежит, прежде всего, активация Т-лимфоцитов, приводящая к усилению высвобождения гамма-интерферона и фактора некроза опухоли-альфа. Следствием этого является активация макрофагов, дендритных клеток, других иммунных и эндотелиальных клеток, дополнительно высвобождающих провоспалительные цитокины. Важно, что макрофаги и эндотелиальные клетки продуцируют большое количество интерлейкина-6, который по механизму положительной обратной связи активирует Т-лимфоциты и другие иммунные клетки, что приводит в свою очередь к цитокиновому «шторму» [7].

Самая большая серия случаев синдрома высвобождения цитокинов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (в том числе, атезолизумабом) включала 58 больных; результаты были опублико-

ваны в мае 2020 года [6]. В этой когорте синдром высвобождения цитокинов возникал на 1-18 неделе после начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и привел к летальному исходу лишь в 2-х случаях. По данным авторов этой статьи наиболее часто регистрировались следующие клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов: конституциональные симптомы (общая слабость, утомляемость, астения, лихорадка (чаще всего), артралгии, миалгии; кожная сыпь; патология желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея); поражение органов дыхания (отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, плевральный выпот, гипоксия); сердечно-сосудистая патология (тахикардия, артериальная гипотензия); нефропатия (острое повреждение почек, нефрит); неврологические симптомы (головные боли, тремор) [6].

У описанной нами больной среди признаков синдрома высвобождения цитокинов наблюдалась гектическая лихорадка с ознобами, выраженная артериальная гипотензия, требующая введения вазопрессорных препаратов, тахикардия, некупирующаяся с помощью стандартных бета-адреноблокаторов, поражение центральной нервной системы, выраженное повышение уровня С-реактивного белка, а также другие проявления (Рис. 6).



**Рисунок 6.** Клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов у описанной больной  
**Figure 6.** Clinical manifestations of cytokine release syndrome in the described patient

В нашем наблюдении, в отличие от других описаний синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового «шторма», не отмечено цитопении. Однако в описанной выше когорте больных, получавших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, цитопения также регистрировалась крайне редко — по 1 случаю анемии, лейкопении и лимфопении, по 2 случая тромбоцитопении и нейтропении [6].

Ведение больных с синдромом высвобождения цитокинов зависит от степени выраженности этого патологического состояния. В качестве рутинных прогностических маркеров данного синдрома (особенно при невозможности определения уровня интерлейкина-6, субпопуляций Т-лимфоцитов и других иммунных клеток) было предложено наличие высокой лихорадки и существенное повышения С-реактивного белка [7]. При легких проявлениях синдрома высвобождения цитокинов применяют только симптоматическую терапию (в частности, антигистаминные и жаропонижающие препараты) [7]. Больным с тяжелым течением этого синдрома рекомендуют немедленное введение моноклональных антител к интерлейкину-6 (например, тоцилизумаба). Глюкокортикостероиды в таких случаях не должны назначаться в качестве препаратов первой линии; их целесообразно применять у больных с неэффективностью моноклональных антител к интерлейкину-6, а также при тяжелом поражении ЦНС. При неэффективности антител к интерлейкину-6 и глюкокортикостероидов возможно проведение терапии моноклональными антителами к фактору некроза опухоли- $\alpha$ , к интерлейкину-1 или использование иммуноадсорбции [7]. К сожалению, возможностей применения вышеуказанных методов лечения тяжелого синдрома высвобождения цитокинов у нашей больной не было (за исключением глюкокортикостероидов); пациентка погибла на фоне нарастающей полиорганной недостаточности.

Таким образом, основными особенностями описанного случая являются:

1. Возникновение плоскоклеточного рака кожи через 26 лет от дебюта системной красной волчанки у больной, никогда не имевшей каких-либо кожных проявлений СКВ.
2. Наличие такого фактора риска плоскоклеточного рака кожи, как иммуносупрессия (связанная и с наличием СКВ, и с длительным применением иммунодепрессантов).
3. Развитие плоскоклеточного рака кожи на месте длительно незаживающего (в течение 6 лет) язвенного дефекта на передней поверхности верхней трети правой голени.
4. Недостаточная ясность (и по настоящее время) этиологии язвенного дефекта на голени, несмотря на многочисленные консультации в ведущих клинических центрах России и множество гистологических исследований кожи и подкожной

клетчатки. Язвенный дефект отличался своеобразной локализацией (верхняя треть передней поверхности голени), патологической грануляцией и аномальными вегетациями, а также отсутствием заживления на протяжении многих лет, несмотря на проводимую терапию.

5. Быстрое прогрессирование плоскоклеточного рака кожи с развитием метастазирования, несмотря на проводимое оперативное и химиотерапевтическое лечение, в отличие от спорадических форм данной опухоли, хорошо отвечающей на резекцию.
6. Возникновение вероятного синдрома высвобождения цитокинов после первого введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа у больной с наличием аутоиммунной патологии (СКВ).

### Список литературы/ References:

1. Song L., Wang Y., Zhang J., et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and metanalysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1):270. doi:10.1186/s13075-018-1760-3.
2. Плоскоклеточный рак кожи. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. URL: [https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj\\_rak\\_kozhi.pdf](https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj_rak_kozhi.pdf). (дата обращения: 22.07.2020). Squamous cell carcinoma of the skin. Clinical guidelines. 2020. [Electronic resource]. URL: [https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj\\_rak\\_kozhi.pdf](https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj_rak_kozhi.pdf). (date of the application: 22.07.2020). [In Russian].
3. Zaalberg A., Tuchayi S.M., Ameri A.H., et al. Chronic inflammation promotes skin carcinogenesis in cancer-prone discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):62-70. doi:10.1016/j.jid.2018.06.185.
4. Bhat M.R., Hulmani M., Dandakeri S., et al. Disseminated discoid lupus erythematosus leading to squamous cell carcinoma. *Indian J Dermatol*. 2012;57(2):158-161. doi:10.4103/0019-5154.94298
5. Combemale P., Bousquet M., Kanitakis J., et al. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):935-941. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02118.x.
6. Ceschi A., Nosedà R., Palin K., et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front. Pharmacol*. 2020;11:557. doi: 10.3389/fphar.2020.00557.
7. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9.
8. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
9. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection. Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020: 10.1002/GLB.3COVR0520-272R. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520 272R