

# Влияние COVID-19 на развитие и обострение кожных форм красной волчанки

Э.С. Михеева<sup>1</sup>, Ю.М. Голубева<sup>2</sup>, Е.Е. Радионова<sup>2</sup>, О.В. Жукова<sup>1,2</sup>, И.М. Корсунская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

## Аннотация

В статье рассматривается влияние на развитие кожных форм красной волчанки (КВ) новой коронавирусной инфекции. Автор отмечает, что с начала пандемии COVID-19 зарегистрированы рост заболеваемости кожной КВ по всему миру, возникновение новых случаев, обострение и усугубление тяжести уже существующих. Проанализированы патогенез кожной КВ, роль в ее возникновении вирусных инфекций, главным образом COVID-19. Определены необходимость введения вакцины против SARS-CoV-2 и ее потенциальная опасность как возможного провоцирующего фактора. Необходимо отметить важность роли клинициста в диагностике КВ, поскольку дерматологу важно знать особенности ее развития, уметь заподозрить и, возможно, диагностировать даже самые редкие формы данного заболевания. Именно от правильно проведенной диагностики и адекватной настороженности зависят оптимальное назначение лекарственной терапии и здоровье пациента в будущем.

**Ключевые слова:** красная волчанка, кожные формы, эпидемиология, коронавирусная инфекция

**Для цитирования:** Михеева Э.С., Голубева Ю.М., Радионова Е.Е., Жукова О.В., Корсунская И.М. Влияние COVID-19 на развитие и обострение кожных форм красной волчанки. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):124–127. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202142

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Impact of COVID-19 on the occurrence and exacerbation of cutaneous forms of lupus erythematosus: A review

Eleonora S. Mikheeva<sup>1</sup>, Iuliia M. Golubeva<sup>2</sup>, Ekaterina E. Radionova<sup>2</sup>, Olga V. Zhukova<sup>1,2</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

## Abstract

The article addresses the impact of the new coronavirus infection on the occurrence of cutaneous forms of lupus erythematosus (LE). Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there has been an increase in the incidence of cutaneous LE worldwide, the emergence of new cases, and exacerbation and aggravation of the severity of existing ones. The pathogenesis of cutaneous LE, and the role of viral infections in its occurrence, mainly COVID-19, is reviewed. The need for the SARS-CoV-2 vaccination and its potential as a possible trigger is described. It is necessary to note the importance of clinicians in diagnosing LE since it is essential for the dermatologist to know the features of its course and be able to suspect and diagnose even the rarest forms of this disease. Proper awareness and correct diagnosis determine the optimal drug therapy and patient health in the future.

**Keywords:** lupus erythematosus, cutaneous forms, epidemiology, coronavirus infection

**For citation:** Mikheeva ES, Golubeva IuM, Radionova EE, Zhukova OV, Korsunskaya IM. Impact of COVID-19 on the occurrence and exacerbation of cutaneous forms of lupus erythematosus: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):124–127. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202142

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБНУ ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

**Михеева Элеонора Сергеевна** – аспирант каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8934-3197

**Голубева Юлия Михайловна** – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0003-2047-7925

**Радионова Екатерина Евгеньевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-2642-9126

**Жукова Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, глав. врач ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0001-5723-6573

<sup>✉</sup>**Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

**Eleonora S. Mikheeva** – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8934-3197

**Iuliia M. Golubeva** – Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-2047-7925

**Ekaterina E. Radionova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-2642-9126

**Olga V. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0001-5723-6573

**К**расная волчанка (КВ) – аутоиммунное заболевание с необычайно широким спектром клинических и кожных проявлений. Клинический спектр кожной КВ (ККВ) варьируется от изолированных бляшек до широко распространенных поражений, а симптомы и клиническое течение ККВ сильно различаются у пациентов.

ККВ может проявляться как изолированное кожное заболевание или как проявление системной КВ (СКВ). У больных СКВ кожные проявления присутствуют в 70–80% случаев и почти в 25% случаев являются первым признаком СКВ [1].

Исследователи выделяют острую ККВ – форму с быстрым развитием кожных проявлений и острым клиническим течением, часто связанную с системным поражением; подострую форму ККВ – форму с подострым клиническим течением продолжительностью в несколько недель; хроническую форму ККВ – форму, характеризующуюся медленным прогрессированием и хроническим клиническим течением продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, редко вовлекающую внутренние органы [2].

Специалисты также отмечают, что в патогенезе ККВ может участвовать инфекционный процесс. Обнаружено, что вирусные заболевания чаще связаны с ККВ. Вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19, цитомегаловирус и ВИЧ 1-го типа являются хорошо известными примерами [3]. Эти агенты могут играть роль в патогенезе волчанки, вызывая аутоиммунитет через различные механизмы, включая структурную или функциональную молекулярную мимикрию, модулировать процессинг антигена, активацию или апоптоз В- и Т-клеток, макрофагов или дендритных клеток или кодирующих белков, которые вызывают перекрестную реактивность, иммунные ответы на собственные антигены.

Возникают опасения по поводу связи между инфекцией COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями [4]. Известно, что пациенты с тяжело протекающим COVID-19 имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов и биомаркеров [5], что вызывает вторичные кожные проявления инфекции как результат иммунного ответа [6]. Патофизиология COVID-19 показала, что у генетически предрасположенных пациентов это может привести к проявлению или обострению хронических аутоиммунных заболеваний в целом и ККВ в частности.

Адаптивная иммунная система у больных волчанкой нарушена. Специалистами выявлены повышенная аутореактивность Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, продукция аутоантител и дифференцировка В-клеток при СКВ. Это приводит к нарушению продукции интерферона- $\gamma$ , BAFF/BLyS, интерлейкина (ИЛ)-1, 2, 6, 10, 1 $\beta$ , 15, 17 и 18 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , что ставит под угрозу Th1-тип ответа на вирусные инфекции, который, как правило, более эффективен, чем Th2-тип ответа [7–11].

Адаптивная иммунная система может быть нарушена при инфекции SARS-CoV-2. Инфекция SARS-CoV-2 приводит к аутоиммунитету с помощью следующих возможных механизмов: молекулярной мимикрии (перекрестно реагирующий эпитоп между вирусом и хозяином), стандар-киллинга (вирус-специфические CD8+ Т-клетки мигрируют в ткани-мишени и проявляют цитотоксичность), распространение эпитопа, вирусная персистенция (поликлональная активация из-за постоянного присутствия вирусных антигенов, вызывающих иммуноопосредованное повреждение) и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [12].

У пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, сообщалось о распространенности антинуклеарных антител в 35,6% и волчаночного антикоагулянта в 11,1% случаев. Сообщалось также о других аутоантителах, таких как анти-Ro/SSA [13]. Эти данные указывают на роль SARS-CoV-2 в стимуляции иммунной системы и развитии волчанки.

**Рис. 1. Пациентка П., 71 год. Высыпания на коже лица, октябрь 2022 г.**



**Рис. 2. Дiskoидная КВ, распространенная форма.**



В литературе описано, как при введении вакцин происходит активация иммунного ответа, что может в итоге привести к обострению или даже к возникновению нового аутоиммунного заболевания у людей, имеющих конкретную предрасположенность [14]. По данным многих исследований, в редких случаях после прохождения вакцинации от COVID-19 возможно возникновение или обострение СКВ. В литературе описано несколько таких случаев [15–25].

Авторы предполагают, что благодаря свойствам белков и адъювантов в составе вакцины после ее введения формируется провоспалительная среда, воздействие которой вызывает кожные и системные проявления КВ. При этом происходит активация воспалительных хелперных Т-клеток 1-го типа, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня интерферона  $\gamma$ , ИЛ-2 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [20, 21, 26].

В Нью-Йоркском университете проведено исследование, в результате которого выяснилось, что при введении вакцины против COVID-19 возможно обострение СКВ: 11–13% случаев, чаще в легкой форме, среди них 1,3% – в тяжелой форме, при этом 5% всех случаев требуют смены лекарственных средств [27, 28].

Регистр EULAR COVAX сообщил о частоте вспышек в 3%, при этом тяжелые вспышки являлись редкими (<1%) [29]. Другие исследования располагают сходными данными относительно частоты и степени тяжести обострений независимо от типа вакцины [27, 28, 30].

Известно, что при СКВ большинство живых вакцин противопоказано, а инактивированные вакцины нужно вводить до начала иммуносупрессии [31], что необходимо для формирования активного иммунного ответа.

По данным исследований Нью-Йоркского университета, ученых из Гонконга и EULAR COVAX, выяснено, при вакцинации от COVID-19 у пациентов с СКВ выявлен более низкий уровень нейтрализующих антител по сравнению со здоровым контролем, особенно у тех, кто получает ММЕ, RTX, GC и инактивированные вакцины [28–30, 32].

В своей практике мы также сталкиваемся с обострением и впервые возникающими кожными формами КВ. В качестве примера приводим историю болезни пациентки П., 71 год. Считает себя больной с октября 2022 г., когда без видимых причин появились высыпания на коже лица (рис. 1). Амбулаторная терапия топическими кортикостероидами уменьшила кожные проявления. Через месяц процесс распространился, к декабрю 2022 г. появились зудящие высыпания на коже туловища. Лечение давало незначительный положительный эффект. В январе 2023 г. после консультации ревматолога и гистологического исследования установлен диагноз – «дискоидная КВ, распространенная форма» (рис. 2).

Перед госпитализацией пациентки проведены исследования на антитела к инфекции COVID-19, по результатам – иммуноглобулин (Ig)G 2500 и IgM 7,54, что свидетельствует о перенесенном заболевании. Со слов больной, в конце сентября наблюдала симптомы по типу острой респираторной вирусной инфекции.

## Заключение

Необходимо отметить важность роли клинициста в диагностике КВ, поскольку дерматологу нужно знать особенности ее развития и уметь заподозрить и, возможно, диагностировать даже самые редкие формы данного заболевания с соответствующей поддержкой иммунофлюоресценции, обычно показывающей зернистые отложения IgG, IgM в дермальном-эпидермальном соединении. Именно от правильно проведенной диагностики зависят оптимальное назначение лекарственной терапии и здоровье пациента в будущем. При этом, учитывая опасность коронавирусной инфекции, пациенты с КВ должны быть вакцинированы против COVID-19, однако вакцинацию

против SARS-CoV-2 следует рассматривать как потенциальный провоцирующий фактор обострения заболевания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):199.
2. Gartshteyn Y, Askana AD, Schmidt NM, et al. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: a case series. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e452-4.
3. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2019;158(3):153-60. DOI:10.1111/imm.13103
4. Dorgham DA, Anwar S, Khaled AS. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol.* 2021;43(2):115-8.
5. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
6. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20):32126-5.
7. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102524. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102524
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Aringer M, Stummvoll GH, Steiner G, et al. Serum interleukin-15 is elevated in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(8):876-81. DOI:10.1093/rheumatology/40.8.876
10. Collins CE, Gavin AL, Migone TS, et al. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R6. DOI:10.1186/ar1855
11. Rönnelid J, Tejde A, Mathsson L, et al. Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an Fc $\gamma$ RIII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):37-42. DOI:10.1136/ard.62.1.37
12. Zamani B, Moeini Taba SM, Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):29.
13. Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MA. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int.* 2021;41(4):799-809.
14. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine.* 2005;23:3876-86.
15. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, et al. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e415-6.

16. Niebel D, Ralser-Isselstein V, Jaschke K, et al. Exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine. *Dermatol Ther.* 2021;34:e15017.
17. Kreuter A, Burmann SN, Burckert B, et al. Transition of cutaneous into systemic lupus erythematosus following adenoviral vector based SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(11):e733-5. DOI:10.1111/jdv.17514
18. Liu V, Messenger NB. New-onset cutaneous lupus erythematosus after the COVID-19 vaccine. *Dermatol Online J.* 2021;27. DOI:10.5070/D3271156093
19. Am N, Saleh AM, Khalid A, et al. Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2022;17:1-6.
20. Kreuter A, Licciardi-Fernandez MJ, Burmann SN, et al. Induction and exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following mRNA-based or adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:161-3.
21. Joseph AK, Chong BF. Subacute cutaneous lupus erythematosus flare triggered by COVID-19 vaccine. *Dermatol Ther.* 2021;34:e15114.
22. Lemoine C, Padilla C, Krampe N, et al. Systemic lupus erythematosus after Pfizer COVID-19 vaccine: a case report. *Clin Rheumatol.* 2022;16:1-5. DOI:10.1007/s10067-022-06126-x
23. Raviv Y, Betesh-Abay B, Valdman-Grinshpoun Y, et al. First presentation of systemic lupus erythematosus in a 24-year-old male following mRNA COVID-19 vaccine. *Case Rep Rheumatol.* 2022;2022:9698138.
24. Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e613-5.
25. Barbhajya M, Levine JM, Siegel CH, et al. Adverse events and disease flares after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2021;30:1-4.
26. van der Laan JW, Gould S, Tanir JY. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine.* 2015;33:1507-14. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.01.073
27. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open.* 2021;7:e001814. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001814
28. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2021;74:284-94. DOI:10.1002/art.41937
29. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:695-709. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221490
30. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:575-83. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221097
31. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39-52. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215882
32. Ferri C, Ursini F, Gragnani L, et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun.* 2021;125:102744. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102744

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU