

А.И. Дядык
А.Э. Багрий
И.В. Ракитская
Е.В. Щукина

Донецкий национальный
 медицинский университет
 им. Максима Горького

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Ключевые слова: системная красная волчанка, этиология, патогенез.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза системной красной волчанки. Представлены взгляды на роль вирусной инфекции, генетических факторов и половых гормонов в развитии заболевания; охарактеризованы дефекты Т-, В- и НК-лимфоцитов; обсуждена роль нарушений продукции цитокинов, дефектов толерантности к аутоантигенам и изменений идиотип-антиидиотипических сетей, изложены современные представления об аутоантителах к ДНК, растворимым антигенам тканевых рибунуклеопротеинов, антигенам цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов. Отдельно рассмотрены некоторые аспекты патогенеза волчаночного гломерулонефрита.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное заболевание с многообразными дефектами иммунной регуляции, характеризующееся нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран и образованием аутоантител к этим структурам (Hansen A. et al., 2007; Rahman A., Isenberg D.A., 2008).

В настоящем сообщении остановимся на общепринятых и достаточно хорошо изученных кардинальных вопросах этиологии и патогенеза СКВ. Рассмотрим современные взгляды на роль вирусной инфекции, генетических факторов и половых гормонов в развитии заболевания; охарактеризуем развивающиеся при СКВ дефекты Т-, В- и НК-лимфоцитов; обсудим патофизиологическую роль нарушений продукции цитокинов, дефектов толерантности к аутоантигенам и изменений идиотип-антиидиотипических сетей, рассмотрим аспекты поликлонального В-клеточного ответа при СКВ, современные представления об аутоантителах (ауто-АТ) к ДНК, к растворимым антигенам тканевых рибунуклеопротеинов, к антигенам цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов, особенности неконтролируемого иммунокомплексного процесса при СКВ (Ardoin S.P., Pisetsky D.S., 2008; Horwitz D.A., 2008; Sestak A.L. et al., 2008). Отдельно рассмотрим некоторые аспекты патогенеза волчаночно-гломерулонефрита (ВГН).

РОЛЬ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В последние годы отмечается активация исследований возможной роли вирусной инфекции в развитии СКВ, что связано с установлением наличия отчетливых взаимоотношений молекулярной иммунологической мимикрии между протеинами вируса Эпштейна — Барр и некоторыми ауто-АТ при волчанке у человека и экспериментальных животных.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Представлено довольно много доказательств существования генетической предрасположенности к СКВ у человека, о чем свидетельствуют семейная и этническая предрасположенность к этому заболеванию и его связь с различными генетическими факторами. Так, если заболеваемость СКВ в общей популяции варьирует от 1:10 000 до 1:1000 населения, то у родственников первой степени родства она составляет от 1:250 до 1:20. Заболеваемость СКВ у монозиготных близнецов с СКВ достигает $\geq 60\%$, а у дизиготных приближается к таковой у родственников первой степени родства. В США заболеваемость СКВ у представителей негроидной расы с черной кожей в 3 раза выше, чем у лиц европеоидной расы (Sestak A.L. et al., 2008).

Среди генетических факторов, определяющих предрасположенность к развитию СКВ (или отдельных иммунологических изменений, повышающих риск ее возникновения), ведущее место отводится генам главного комплекса гистосовместимости. У больных СКВ наблюдается превалирование определенных гаплотипов HLA-системы I класса (A1, B7, B8, B8, B18, C4A, C4B), II класса (DR2 — аллели DRB1*03, DRB1*15, DRB1*16, DRB1*1601, DRB1*1503; DR3, DR7, DQ2, DQ3 — аллели DQA1*0102, DQB1*0502, DQB1*0602, DQB1*0201, DQB1*0303, DQB1*0304) и III класса. Показано, что риск развития СКВ существенно повышается при наличии у обследуемого одновременно ≥ 2 перечисленных гаплотипов HLA-системы.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

На определенную роль половых гормонов в развитии СКВ указывает значительное превалирование заболевания у женщин репродуктивного возраста, что существенно меньше его распространенности у детей и лиц пожилого возраста. Получены доказательства нарушения метаболизма эстрогенов у больных СКВ и их родственников, что представляется важным в свете данных о вли-

янии половых гормонов на гены, контролирующие иммунный ответ.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В патогенезе СКВ важное место отводится иммунным механизмам, многие аспекты которых, несмотря на интенсивное изучение, остаются неясными. СКВ характеризуется изменениями практически всех известных функций иммунокомпетентных клеток.

СКВ ассоциирована с многообразными **клеточными иммунологическими нарушениями** (Rahman A., Isenberg D.A., 2008). При активном течении заболевания наблюдаются увеличение пролиферации стволовых клеток, преждевременная инволюция тимуса, вакуолизация тимического эпителия, нарушение продукции тимических гормонов.

Особое место среди иммунных нарушений занимают **T-клеточные дефекты**. Часто выявляются уменьшение количества циркулирующих T-лимфоцитов, изменение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Многие исследователи полагают, что дефекты T-клеточных субпопуляций с нарушением иммунорегуляции могут играть центральную роль в патогенезе СКВ. Показано, что блокирование CD4+ T-клеток предупреждает начало заболевания, кроме того, атимические мыши не развивают СКВ (Horwitz D.A., 2008).

Отмечаемый при СКВ дефицит супрессорной функции ведет к повышению синтеза антител (АТ) и, возможно, к продукции ауто-АТ. Показано, что продукция АТ к ДНК может воспроизводиться *in vitro* совместным культивированием T- и В-клеток больных активной СКВ. CD8+-клетки (супрессоры/цитотоксики) больных неактивной СКВ супрессируют продукцию АТ к ДНК, в то время как CD8+-клетки больных активной СКВ таким свойством не обладают. Это свидетельствует о возможной роли нарушения CD8+-супрессорной активности в продукции АТ к ДНК у пациентов с СКВ.

Среди наиболее убедительных доказательств важной роли T-клеток в патогенезе СКВ приводятся сообщения о значительных и часто драматических терапевтических эффектах, получаемых при воздействии агентов, истощающих T-клетки. У части пациентов с тяжелыми ренальными поражениями, резистентными к общепринятой иммунодепрессивной терапии, получен хороший клинический эффект в результате облучения лимфатических узлов (Navarra S.V., 2006).

НАРУШЕНИЯМ СИСТЕМ ЦИТОКИНОВ

Им отводится важное место в развитии СКВ у человека и у экспериментальных животных. Цитокины I типа (интерлейкины-2, -12, интерферон-γ) принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях. При СКВ снижена продукция интерлейкина-2 CD4+клетками; T-лимфоциты имеют нарушенную способность к образованию интерлейкина-2; значительно повышен уровень интерферона-γ (введение интерферона-γ активирует течение СКВ; бло-

кирование рецепторов интерферона-γ превентивует развитие ВГН у мышей); интерлейкин-12 ингибирует спонтанную продукцию иммуноглобулинов; образование интерлейкина-12 В-лимфоцитами нарушено (в эксперименте введение интерлейкина-12 мышам снижает активность СКВ). Цитокины II типа (интерлейкины-4, -6, -10) регулируют продукцию АТ. Продукция интерлейкина-10 при СКВ значительно увеличена, что коррелирует с активностью заболевания; продукция ауто-АТ к ДНК блокируется АТ к интерлейкину-10. Цитокины III типа (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-альфа — TNF-α, фактор, трансформирующий рост-бета — TGF-β) влияют на различные компоненты клеточных и гуморальных иммунных реакций. Уровни интерлейкина-1 и TNF-α повышены при СКВ. Продукция TNF-α активируется иммунными комплексами, он выявляется в гломерулярных структурах при биопсии почки у больных ВГН.

При СКВ наблюдаются разноплановые **В-клеточные нарушения**, обуславливающие гиперактивность В-лимфоцитов, что является одной из характерных особенностей заболевания.

Внутренний дефект В-лимфоцитов при СКВ проявляется увеличением спонтанного синтеза иммуноглобулинов на одну клетку *in vitro*, повышением количества IgG- и IgA-секретирующих клеток и снижением ответа на митоген лаконоса. В-клетки больных СКВ имеют дефекты восприятия регуляторных сигналов, что также отчасти может объяснять их избыточную реактивность.

У пациентов с СКВ отмечают увеличенные количества созревающих В-клеток, а также повышение скорости пролиферации и активации В-клеток и скорости секреции иммуноглобулинов В-клетками. Так, количество иммуноглобулин-секретирующих В-клеток у больных с высокой степенью активности СКВ в 50 раз превышает нормальные значения, а у больных с неактивной СКВ эти уровни превосходят норму лишь в 2–3 раза.

Предложено несколько объяснений характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности:

- экспансия уникальных популяций В-клеток, предрасположенных к продукции ауто-АТ;
- внутренние дефекты В-клеток (увеличенная восприимчивость к стимулирующим влияниям и/или гиперпродукция факторов роста, сниженная восприимчивость к ингибиторным влияниям);
- избыточная продукция факторов роста в микроокружении;
- аутоантигенуправляемая иммуностимуляция;
- поликлональная активация В-клеток.

НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К АУТОАНТИГЕНАМ

К важнейшим факторам патогенеза СКВ относят нарушения процессов, обеспечивающих развитие толерантности к аутоантигенам, закономерным следствием чего является ненормальная продукция широкого спектра ауто-АТ (Sanchez E. et al., 2006; Navarra S.V., 2008). Возможными причинами

развития дефектов толерантности могут быть как Т-, так и В-зависимые нарушения. При этом среди первых можно выделить:

- нарушения внутритимических отбора и уничтожения аутореактивных Т-клеток;
- нарушения развития периферической Т-клеточной анэргии;
- дефекты функции Т-супрессоров;
- гиперактивность Т-хелперов, ведущая к гиперактивации В-клетки.

Среди В-клеточных дефектов выделяют:

- избыточный ответ В-клеток на иммуностимуляторные сигналы и избыточную продукцию В-лимфоцитами таких сигналов;
- сниженный ответ на толерогенные сигналы и сниженную продукцию таких сигналов;
- селективный отбор атипических аутореактивных В-клеток.

ДЕФЕКТЫ ИДИОТИП-АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ СЕТЕЙ

Определенное место в развитии гиперпродукции ауто-АТ при СКВ отводится нарушениям идиотипических сетей. Полагают, что имеет место сдвиг идиотипической регуляции в направлении стимулирования образования ауто-АТ. Дефекты идиотипической регуляции описываются у больных с активной СКВ, в то время как в период ремиссии они либо отсутствуют, либо представляются менее выраженными.

РОЛЬ НК-КЛЕТОК

Важное значение в развитии иммунопатологических процессов при СКВ придается снижению абсолютного и относительного количества и нарушению функциональной способности НК-клеток. При этом развиваются нарушения как цитотоксической, так и иммунорегуляторной функций НК-лимфоцитов. Снижение цитотоксической активности НК-клеток при СКВ представляет широко известный феномен, причем степень выраженности нарушения возрастает с увеличением активности заболевания. Изменения регуляторных НК-клеточных влияний включают как ослабление активирующего действия на CD8⁺ Т-супрессоров, так и усиление прямых хелперных влияний на В-клетки. Оба эти влияния обуславливают «разрешающий» эффект НК-клеток на накопление АТ-продуцирующих лимфоцитарных клонов. Инактивация НК-клеток может быть обусловлена воздействием антилимфоцитарных АТ, дефектами интерферонзависимой активации этих иммунцитов, а также связыванием Fc-рецепторов НК-клеток ЦИК и другими гуморальными факторами.

ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЙ АУТОАНТИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ СКВ

СКВ характеризуется гетерогенным поликлональным ауто-АТ ответом. Ауто-АТ обуславливают развитие клинических проявлений заболевания как непосредственным воздействием на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилим-

фоцитарные и др. АТ), так и опосредованно, через формирование и депозицию иммунных комплексов (ИК) с активацией каскадных систем и индукцией воспалительного ответа. По данным различных исследователей, частота выявления ауто-АТ и их спектр при СКВ широко варьируют, что может быть обусловлено как неоднородностью популяций больных по степени активности процесса, так и разнообразием используемых методов и реагентов (Bigler S. et al., 2008; Rahman A., Isenberg D.A., 2008). Различные типы ауто-АТ определяются с неодинаковой частотой. Так, АТ к нативной ДНК и к гистонам выявляются соответственно у 70–95 и 40% больных, в то время как АТ к ALU-протеину отмечаются лишь в 3% случаев. Некоторые ауто-АТ высокоспецифичны для СКВ (АТ к нативной или двуспиральной ДНК (dsДНК) и к Sm) и широко используются в качестве диагностических маркеров заболевания. Характерной особенностью «аутоантительного профиля» больных СКВ является наличие одновременно нескольких (обычно не менее 3) различных ауто-АТ, причем в ряде случаев их сочетания являются высокоспецифичными для заболевания, хотя специфичность каждого из них существенно ниже.

Среди ауто-АТ наиболее специфичными для СКВ являются антинуклеарные АТ, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы (Bigler S. et al., 2008). Наряду с АТ к нуклеарным структурам при СКВ могут определяться АТ к мембранным и цитоплазматическим детерминантам различных клеток, растворимым протеинам и другим компонентам. Полагают, что в индукции образования ауто-АТ задействованы как неспецифические, так и антиген-специфические иммунорегуляторные нарушения.

Важная роль ауто-АТ в развитии некоторых клинических проявлений СКВ требует более подробного обсуждения отдельных типов АТ.

АУТО-АТ К ДНК

Среди выявляемых при СКВ антинуклеарных АТ особое значение в патогенезе заболевания придается ауто-АТ к ДНК, которые рассматриваются как классические ауто-АТ, характеризующие СКВ. Высокоавидные IgG-АТ к двуспиральной ДНК играют ведущую роль в индукции некоторых проявлений СКВ (особенно ВГН) и являются хорошими маркерами активности заболевания.

В соответствии с современными представлениями выделяют различные подклассы АТ-ДНК, которые отличаются по изотипам, комплементфиксирующим способностям, авидности к ДНК, антигенным специфичностям, заряду и идиотипам. Здоровые лица и здоровые мыши продуцируют АТ-ДНК в качестве компонента нормального иммунного репертуара. Эти «естественные» ауто-АТ представляют собой преимущественно IgM и реагируют, в основном, с односпиральной ДНК. Они имеют низкую авидность к ДНК и являются полиреактивными. Показано, что моноклональные ан-

титела к ДНК реагируют с многими полинуклеотидами, Sm-антигеном, цитоскелетными протеинами, гистонами, ламинином, фосфолипидами, Fc участками Ig, структурами клеточной поверхности (на тромбоцитах, лимфоцитах), протеогликанами, таких как гепаран-сульфат, миелин, ганглиозиды, бактериальные полисахариды и протеины. При этом следует отметить, что в условиях нормального иммунного репертуара образуются не только IgM-низкоавидные ауто-АТ к односпиральной ДНК, но также некоторое количество IgM и IgG подклассов, которые связываются с двуспиральной (ds) ДНК. Важно указать, что IgM и IgG-АТ к односпиральной ДНК могут выявляться как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях, связанных с В-клеточной активацией, включая инфекции, хронические воспалительные заболевания.

Пациенты с СКВ способны к продукции повышенного количества АТ-ДНК и синтезу подклассов АТ-ДНК, которые отличаются от имеющихся в нормальном иммунном репертуаре. Установлено, что АТ-ДНК, коррелирующие с активностью СКВ в целом и ВГН в частности, относятся к IgG, являются комплементфиксирующими и имеют высокую авидность к двуспиральной ДНК. Такие АТ обычно связывают как двуспиральную, так и односпиральную ДНК, только малая часть их связывает изолированно двуспиральную ДНК. Патогенные АТ-ДНК не имеют широкой низкоавидной полиреактивности, характерной для IgM АТ-ДНК из нормального иммунного репертуара.

У больных с ВГН показано также наличие ДНК-анти-ДНК ИК в структурах клубочков, что дает основание некоторым исследователям считать депозицию подобных ИК одним из центральных факторов патогенеза ренальных повреждений. Интимные механизмы локализации АТ к ДНК в структурах клубочка неясны. Предполагается возможность как сочетанного (одновременного или последовательного), так и изолированного вовлечения различных типов аккумуляции ИК, включая депозицию преформированных ИК и образование их *in situ*.

АТ К РАСТВОРИМЫМ АНТИГЕНАМ ТКАНЕВЫХ РИБОНУКЛЕОПРОТЕИНОВ

У 25–30% больных СКВ выявляются АТ к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов — Ro (SS-A) и La (SS-B). Важным представляется тот факт, что наличие в циркуляции Ro (SS-A) и La (SS-B) ауто-АТ ассоциировано с развитием волчанки новорожденных.

Антифосфолипидные антитела (АФАТ) представляют гетерогенную группу ауто-АТ, выявляемых в сыворотке крови пациентов с различными системными заболеваниями соединительной ткани (прежде всего, с СКВ), лимфопролиферативными заболеваниями (парапротеинемические гемобластозы, острый и хронический лимфолейкозы), инфекциями (сифилис, СПИД, боррелиоз Луте, инфекции, связанные с вирусом Эпштейна — Барр), а также при хроническом применении некоторых лекарственных препаратов (хлорпромазин, ново-

каинамид, гидралазин, фенитоин). Наличие этих ауто-АТ в сыворотке крови ассоциировано с рекуррентными артериальными и/или венозными тромбозами, повторными самопроизвольными абортными, тромбоцитопенией, неврологическими и другими нарушениями, что объединено собирательным термином «антифосфолипидный синдром». АФАТ, включающие волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину и АТ, ответственные за образование ложноположительных реакций на сифилис, выявляются при СКВ с частотой от 7 до 86%.

АНТИТЕЛА К АНТИГЕНАМ ЦИТОПЛАЗМЫ НЕЙТРОФИЛОВ (АНСА)

В патогенезе СКВ, протекающей с развитием поражения артерий малого калибра, определенное место отводится образованию ауто-АТ к АНСА с последующим развитием медиированного нейтрофилами повреждения эндотелиальных клеток. Понятием АНСА объединяют ауто-АТ, специфичные по отношению к протеинам, находящимся внутри цитоплазматических гранул нейтрофильных гранулоцитов и лизосом моноцитов.

Роль АНСА при СКВ рассматривается как неоднозначная. По данным ряда авторов, АНСА выявляются у 16–22% больных СКВ и ассоциированы с наличием венозных тромбозов, серозитов и livedo reticularis. Полагают, что некоторые из типов АНСА были ассоциированы с определенными активными клиническими проявлениями заболевания.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ (ЦИК)

Гиперпродукцию ЦИК, отмечаемую при СКВ, связывают с избыточной реактивностью В-клеток. Данные многочисленных исследований, характеризующих уровни ЦИК в зависимости от активности заболевания, противоречивы, что может быть обусловлено использованием различных методов, неоднородностью обследованных контингентов. Отсутствие корреляций между уровнями ЦИК и активностью заболевания, выявляемое рядом исследователей, не позволяет отрицать роль ИК в патогенезе СКВ, а скорее указывает на значимость не столько уровней ИК, сколько их свойств, определяющих патогенность и тропность к тканям.

При СКВ выявляются многообразные нарушения систем клиренса ИК. В удалении ИК из циркуляции важную роль играют эритроциты, связывающие комплемент-фиксированные ИК с помощью CR1 (C3b/C4b)-рецепторов. Способность каждого эритроцита связывать ИК коррелирует с плотностью поверхностных CR1-рецепторов. Эта связь, вовлекающая как комплементарные, так и Fc-рецепторы ИК, является обратимой. Скорость обратной реакции определяется свойствами ИК.

В тканях могут депонироваться только не связанные ИК. Снятие ИК с эритроцита фиксированными тканевыми фагоцитами происходит путем дезактивации описанных связей. Элиминация ИК, не способных к фиксации с CR1-рецепторами эритроцитов, осуществляется путем Fc-рецепторного

макрофагального клиренса. У больных СКВ отмечено снижение уровней CR1, выраженность чего соответствует степени активности заболевания. При тяжелом течении СКВ также наблюдаются глубокие дефекты комплемент-зависимого и Fc-зависимого клиренса. Некоторые исследователи считают последние нарушения генетически детерминированными, хотя в других сообщениях такая связь отрицается. Больные с ВГН, имеют обычно более низкие уровни C3, C4 и C5, чем пациенты с СКВ без поражения почек. В ряде исследований с серийными измерениями параметров комплемента показано, что уровни комплемента часто возрастают по мере клинического улучшения СКВ и снижаются при обострениях заболевания. Больные с активной СКВ обычно имеют повышенный катаболизм и увеличенный синтез C3, C4.

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ВОЛЧАНОЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (ВГН)

Все вышеперечисленные механизмы, вовлеченные в развитие СКВ, в той или иной степени участвуют и в реализации почечных поражений при ВГН (Hill J.S. et al., 2005). Применительно к патогенезу ВГН некоторые патофизиологические механизмы рассмотрим более подробно. Ведущим компонентом становления и развития ВГН считают депонирование в почечных структурах ИК (образовавшихся как в циркуляции, так и *in situ*) с активацией каскадных воспалительных систем и развитием иммунокомплексного повреждения почечных тканей (Schwartz M.M. et al., 2008). Депонированию ИК способствует ряд факторов, включая их гиперпродукцию, нарушения состава (с нарастанием патогенности), дефекты систем эритроцитарного и фагоцитарного клиренса ИК, нарушения комплементарного каскада (Bihl G.R. et al., 2006; Ferraccioli G., 2008).

Важная роль при ВГН отводится депонированию в почках ИК, включающих ауто-АТ к нативной/двуспиральной ДНК (формирование таких патологических ауто-АТ является одной из частых особенностей измененного ауто-АТ репертуара при СКВ) (Rahman A., Isenberg D.A., 2008). Эти ИК отличаются высокой тропностью к структурам гломерул и значительным нефропатогенным потенциалом (Ardoin S.P., 2008). В последние годы установлено существенное место в развитии ВГН также других вариантов ауто-АТ, в частности антинуклеосомных и АТ к α -актину (Bigler S. et al., 2008).

Значительная морфологическая, серологическая и прогностическая гетерогенность, отличающая ВГН, обусловила возникновение представлений о полиморфизме патогенеза различных вариантов почечных поражений. Так, М.М. Schwartz и соавторы (2008) полагают, что механизмы развития фокального (ВОЗ, класс III) и диффузного пролиферативного (ВОЗ, класс IV) ВГН могут отличаться (Schwartz M.M. et al., 2008). При первом из них более весомое место в развитии гломерулярных поражений эти авторы отводят иммунокомп-

лексному механизму; при втором, как они считают, в основе поражений почечных структур лежат процессы, сходные с таковыми при *rauci-immune* вариантах системных васкулитов. J.S. Hill и соавторы (2005) отмечают, что при диффузном сегментарном (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society — класс IV-S) ВГН, в сравнении с диффузным глобальным (класс IV-G) ВГН, имеют место более высокая степень выраженности Т-клеточных нарушений; также представлен ряд особенностей патогенных ауто-АТ к нативной/двуспиральной ДНК, что, возможно, свидетельствует о различиях в патофизиологии этих вариантов ВГН.

Среди иммунологических механизмов при ВГН сейчас активно дискутируется место полиморфизма генов суперсемейства TNF, например цитокина APRIL (известного также как индуцирующий пролиферацию лиганд, или TNFSF13 или TRDL-1) (Lee Y.H. et al., 2007). Этот цитокин играет ключевую роль в активации и дифференцировке В-лимфоцитов, образовании ими АТ, ауто-АТ, в частности, ауто-АТ к нативной/двуспиральной ДНК. Полагают, что управление системой APRIL (первые шаги к фармакологическому воздействию на нее уже предпринимаются) может снизить уровень продукции ауто-АТ к ДНК, замедлить их гломерулярное депонирование и благоприятно повлиять на морфологические и клинические особенности ВГН (Lee Y.H. et al., 2007). В развитии СКВ в целом и ВГН, в частности, обсуждается также роль других цитокиновых систем, таких как BlyS (стимулятор В-лимфоцитов)/BAFF (фактор, активирующий В-лимфоциты); а также систем ко-стимуляторных молекул, участвующих во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов (лиганд CD40, антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов — CTLA-4) (Navarra S.V., 2006; Rahman A., Isenberg D.A., 2008).

Весомый вклад в прогрессирование ВГН вносят многообразные изменения систем полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов/макрофагов, способствующие инфильтрации этими клетками почечных структур с усугублением их повреждения (Marks S.D. et al., 2008). Среди таких изменений — дефекты экспрессии поверхностных протеинов, регулирующих хемотаксис указанных клеток; повышение продукции субстанций, усиливающих их пролиферацию; нарушения продукции гуморальных хемотаксических факторов (Adalid-Peralta L. et al., 2008; Marks S.D. et al., 2008).

Определенное место в развитии и прогрессировании ВГН (что, в первую очередь, касается процессов гломерулярного склерозирования и тубулоинтерстициального фиброобразования) отводится неиммунологическим механизмам, включая оксидативный стресс, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы эндотелина-1, изменения липидного баланса (Zalba G. et al., 2006; Adalid-Peralta L. et al., 2008; Marks S.D. et al., 2008). В последние годы среди таких неспецифических механизмов прогрессирования ВГН (как и других гломерулопатий) придают особое значение нарушениям в системе металлопротеиназа (ММП) гло-

мерулярного матрикса (в особенности MMP-2 и MMP-9) и тканевых ингибиторов MMP (TIMP) (в особенности TIMP-1) (Tveita A. et al., 2008). Система MMP/TIMP представляет собой сложную систему цинк-содержащих ферментов и их ингибиторов, обеспечивающих, в частности, поддержание структурного состава базальной мембраны капилляров клубочков и экстрацеллюлярного гломерулярного матрикса (включая метаболизм коллагена IV типа и ламининов). Коррекция нарушений в системе MMP/TIMP, независимо от механизмов их развития, рассматривается как возможный перспективный лечебный подход при ВГН (Tveita A. et al., 2008).

ЛИТЕРАТУРА

- Bigler S., Lopez-Trascasa M., Potlukova E. et al.** (2008) Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis. *Amer. J. Kidney Dis.* 51: 624–629.
- Lee Y.H., Ota F., Kim-Howard X. et al.** (2007) APRIL polymorphism and systemic lupus erythematosus susceptibility. *Rheumatology*, 46: 1274–1276.
- Ardoin S.P., Pisetsky D.S.** (2008) Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthr. Res. Ther.*, 10: 218–226.
- Bihl G.R., Petri M., Fine D.M.** (2006) Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21: 1749–1752.
- Hill J.S., Delahousse M., Nochy D. et al.** (2005) Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int.*, 68: 2288–2297.
- Sestak A.L., Nath S.K., Sawalha A.H., Harley J.B.** (2008) Current status of lupus genetics. *Arthr. Res. Ther.*, 9: 210–219.
- Ferraccioli G.** (2008) Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus*, 17: 533–540.
- Marks S.D., Williams S.J., Tullus K.J., Sebbie N.J.** (2008) Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 is predictive of poor renal prognosis in pediatric lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 23: 3521–3526.
- Hansen A., Hiepe F., Dorner T.** (2007) Developments in lupus 2006. *Arthr. Res. Ther.*, 9: 215–225.
- Horwitz D.A.** (2008) Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Arthr. Res. Ther.*, 10: 226–235.
- Adalid-Peralta L., Mathian A., Tran T. et al.** (2008) Leucocytes and the kidney contribute to interstitial inflammation in lupus nephritis. *Kidney Int.*, 73: 172–180.
- Muller S.** (2008) Pathogenic anti-nucleosome antibodies. *Lupus*, 17: 431–436.
- Navarra S.V.** (2006) Immune therapy of lupus: what is on the horizon? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21: 579–581.
- Sanchez E., Torres B., Vilches J.R. et al.** (2006) No primary association of MICA polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 45: 1096–1100.
- Rahman A., Isenberg D.A.** (2008) Mechanisms of the disease. *Systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med.*, 358: 929–939.
- Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J.** (2008) The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 23: 1298–1306.

Tveita A., Rekvig O.P., Zykova S.N. (2008) Glomerular matrix metalloproteinases and their regulators in the pathogenesis of lupus nephritis. *Arthr. Res. Ther.*, 10: 229–237.

Zalba G., Fortuno A., Diez J. (2006) Oxidative stress and atherosclerosis in early kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21: 2686–2690.

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: ДЕЯКІ ПИТАННЯ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

О.І. Дядик, А.Е. Багрий, І.В. Ракітська, О.В. Щукіна

Резюме. В статті розглянуто питання етіології та патогенезу системного червоного вовчака. Наведено погляди щодо ролі вірусної інфекції, генетичних факторів та статевих гормонів у розвитку захворювання; обговорені дефекти T-, B- і NK-лімфоцитів; обговорена роль порушень продукції цитокінів, дефектів толерантності до аутоантигенів та змін ідіотип-антиідіотипічних мереж, викладено сучасні уявлення про аутоантитіла до ДНК, розчинних антигенів тканинних рибунуклеопротеїнів, антигенів цитоплазми нейтрофільних гранулоцитів. Окремо розглянуто деякі аспекти патогенезу вовчаково-гломерулонефриту.

Ключові слова: системний червоний вовчак, етіологія, патогенез.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ETHIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

A.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, I.V. Rakitskaya, E.V. Schukina

Summary. In this article epidemiology, ethiology and pathogenesis systemic lupus erythematosus was discussed. The role of virus infection, genetic and gender factors, defects of T-, B- and NK-lymphocytes, cytokines, autoantigens and autoantibody was demonstrated. The great attention was paid to pathogenesis of lupus nephritis.

Key words: systemic lupus erythematosus, ethiology, pathogenesis.

Адрес для переписки:

Багрий Андрей Эдуардович
83114, Донецк, ул. Университетская, 100А, кв.41
Тел.: 8 (0622) 57-40-74