

В.М. Коваленко¹
Н.М. Шуба²
О.П. Борткевич¹
Ю.В. Білявська¹

¹ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
АМН України, Київ
²Національна медична
академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика
МОЗ України, Київ

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ, СУЧАСНА ДІАГНОСТИЧНА І ТЕРАПЕВТИЧНА ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ

ЧАСТИНА 1

Ключові слова: системний червоний вовчак, патогенез, клінічні симптоми, діагностика, лікування.

Резюме. Публікація містить аналіз даних літератури останніх років, присвячених вивченню проблеми системного червоного вовчака (СЧВ). На підставі результатів великих епідеміологічних досліджень наведено рівні захворюваності та поширення СЧВ, їх залежність від окремих характеристик популяцій. У статті описано сучасну гіпотезу етіології та з урахуванням останніх наукових досягнень пояснено основні патогенетичні ланки розвитку захворювання. Клінічна симптоматика СЧВ розглядається з позицій патогенезу і наведена у вигляді сучасних класифікацій. Мета написання цієї статті — оптимізація діагностичного процесу та удосконалення терапевтичної тактики ведення хворих на СЧВ на основі даних останніх міжнародних рекомендацій і настанов.

Системний червоний вовчак (СЧВ) — системне захворювання сполучної тканини, яке розвивається на основі генетично зумовленої недосконалої імунорегуляторних процесів, що призводить до утворення безлічі антитіл до власних клітин і їх компонентів та виникнення імунотоксичного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004). В основі розвитку СЧВ — втрата імунологічної толерантності, поліклональна В-лімфоцитарна активація та продукція антитіл, що реагують із широким спектром аутоантигенів і зумовлюють полісистемний характер патологічного процесу. (Дядик А.И., Багрий А.Э., 2003; D’Cruz D.P. et al., 2007).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

СЧВ — найбільш тяжке й поширене хронічне захворювання, яке за умови ураження життєво важливих систем та органів, є потенційно небезпечним для життя, але у більшості випадків СЧВ характеризується розвитком хронічного виснажливого для пацієнта патологічного стану. **Рівень захворюваності** на СЧВ у загальній популяції залежить від її окремих характеристик (зокрема віку, статі, раси, етнічних/національних параметрів та від періоду року, коли проводиться збір даних), а також від змін у загальноприйнятих класифікаційних критеріях (Cervera R. et al., 2009).

У Європейському Союзі річна захворюваність становить від 3,3 випадки на 100 тис. осіб у Ісландії (Gudmundsson S., Steisson K., 1990) до 5,0 випадка на 100 тис. осіб у Франції (Danченко N. et al., 2006). У США річна захворюваність становить від 1,6

до 7,6 випадків на 100 тис. осіб на рік (Uramoto K.M. et al., 1999).

Поширеність СЧВ серед жінок у 10 разів вища порівняно із чоловіками, причому для осіб жіночої статі більш типовим є розвиток патологічного процесу у репродуктивному віці (Ward M.M., 2004). Дані про **рівень поширеності** СЧВ у різних країнах світу відрізняє висока варіабельність, а також те, що достовірні показники поширеності СЧВ у тій чи іншій популяції отримати досить важко. Причини цього можуть полягати в нижчезазначеному: 1) різні методики збору даних; 2) суперечливість нозологічного трактування окремих випадків, однак, безумовно, не можна виключити залежність поширеності СЧВ від 3) географічного положення країни, що відображає різницю у генотипі та окремих факторах навколишнього середовища (Cervera R. et al., 2009). Епідеміологічне дослідження, що проводилось у Великобританії, визначило поширеність СЧВ як 27,7 на 100 тис. осіб у загальній популяції, при цьому серед жінок Африканської етнічної групи поширеність була у 9 разів вищою (Jonson A.E. et al., 1995). Найвищу поширеність СЧВ відзначено в Італії — 71 випадок на 100 тис. осіб (Danченко N. et al., 2006). Рівні поширеності СЧВ у США становлять від 14,6 до 50 випадків на 100 тис. населення, включаючи осіб європеїдної та негроїдної раси (Hochberg M.C. et al., 1995).

В Україні згідно з даними 2008 р. рівень захворюваності на СЧВ становив 1,3 на 100 тис. населення, а поширеність — 17,1 на 100 тис. населення. Але водночас у різних регіонах також відзначено суттєву варіабельність даних. Так, найвищі показники поширеності та захворюваності

на СЧВ зареєстровані у Волинській та Житомирській областях і у 2–3 рази перевищують середні по Україні. Зокрема, захворюваність і поширеність СЧВ у Волинській та Житомирській області становлять 1,6 та 36,3 на 100 тис. населення та 2,8 та 33,6 на 100 тис. населення відповідно. Водночас найнижчу захворюваність на СЧВ у 2008 р. відмічено в Івано-Франківській області — 0,1 на 100 тис. населення, а найнижчу поширеність СЧВ — у Одеській області — 10,2 на 100 тис. населення (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2009).

Останнім часом відзначене зростання поширеності СЧВ, що, очевидно, пов'язане з покращенням виявлення більш легких форм хвороби. Так, К.М. Uramoto та співавтори (1999) відмітили, що протягом останніх 40 років поширеність СЧВ зростає більше ніж у 3 рази, що, в свою чергу, супроводжується підвищенням виживаності цього контингенту хворих. На сьогодні, на думку J.J. Trager (2001), у більшості пацієнтів із СЧВ легка форма перебігу захворювання, і, відповідно, — прогноз виживаності більш сприятливий, порівняно із хворими на СЧВ декілька десятиріч тому. Це пов'язано із покращенням ранньої діагностики та своєчасним виявленням легких форм СЧВ. Але, незважаючи на поліпшення виживаності, показники якості життя хворих на СЧВ не змінилися.

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Етіологія СЧВ остаточно залишається невідомою. Відомим фактом є значення спадкової схильності у розвитку СЧВ, особливо це виражене серед родичів першої лінії. Частота розвитку захворювання у однозиготних близнюків становить 25–30%, у дизиготних — близько 5% (Pisetsky D.S., 1997). Це підтверджує важливість **генетичних факторів** у схильності до розвитку захворювання, зокрема у багатьох популяціях відмічається асоціація СЧВ із ділянкою, розміщеною на довгому плечі хромосоми-1 (1q23–24) (D'Cruz D.P. et al., 2007). Результати іншого великого дослідження свідчать про те, що поліморфізм єдиного нуклеотиду у гені програмованої смерті клітин-1 (PDCD-1) також асоціюється з розвитком СЧВ (Prokunina L. et al., 2002). Останніми роками велику зацікавленість дослідників викликає визначення ролі вродженого імунітету у розвитку СЧВ. Оскільки серія генетичних досліджень продемонструвала залучення таких генів уродженого імунітету, як інтерферонрегулюючий фактор 5 (сигнали Т-подібних рецепторів) (Kelly J.A. et al., 2008) та NALP1 (Jin Y. et al., 2007).

Водночас СЧВ — спорадичне захворювання без чітко визначених факторів, що зумовлюють його генетичну схильність, що дало підстави припустити важливість впливу тригерів навколишнього середовища або будь-яких інших, досі не відомих, впливів, які потенційно також можуть бути відповідальними за розвиток хвороби.

Як вже зазначалося раніше, СЧВ є переважно хворобою жінок, причому нетиповим є дебют СЧВ

до пубертатного періоду та у постменопаузальний період (Formiga F. et al., 1999). Саме цей факт став підґрунтям активного вивчення **ролі статевих гормонів у патогенезі СЧВ**. Внаслідок цього у хворих на СЧВ обох статей виявлено порушення синтезу естрогенів, що проявляється зростанням 16 α -гідроксилюванням, призводячи до зростання концентрації 16 α -гідроксиестрону (Lahita R.G. et al., 1979). Крім того, для осіб жіночої статі, хворих на СЧВ, характерний низький плазматичний рівень андрогенів, включаючи тестостерон, дигідротестостерон, дигідроепіандростерон (ДГЕА) та дигідроепіандростерону сульфат. До того ж рівень андрогенів у сироватці крові обернено корелює з активністю захворювання (Lahita R.G. et al., 1987). Роль окремих гормонів у патогенезі СЧВ наведена у табл. 1.

Таблиця 1
Роль гормонів у розвитку СЧВ у людини (Mok C.S., Lau C.S., 2003)

1. Схильність до розвитку СЧВ
<ul style="list-style-type: none"> • Низька ендогенна концентрація естрогенів – захисна риса від розвитку СЧВ • Низький рівень андрогенів – фактор ризику розвитку СЧВ у чоловіків • Застосування екзогенних естрогенів підвищує ризик розвитку СЧВ у жінок
2. Характеристика гормонального профілю та гіпоталамо-гіпофізарної осі у хворих на СЧВ
<ul style="list-style-type: none"> • Характерна риса – підвищення метаболізму естрогенів, з утворенням більш активних метаболітів (для обох статей) • Характерна риса – низький рівень андрогенів (для обох статей) <p>Рівень андрогенів обернено корелює з активністю захворювання у жінок</p> <ul style="list-style-type: none"> • У схильних пацієнтів обох статей виникає гіперпролактинемія. У деяких дослідженнях продемонстровано, що рівень пролактину корелює з активністю захворювання • Доведено дефект у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної осі у осіб жіночої статі, хворих на СЧВ, які не лікуються
3. Гормони, активність СЧВ та прогноз
<ul style="list-style-type: none"> • У постменопаузальний період активність захворювання має тенденцію до зниження • Загострення СЧВ можуть виникати у період швидких гормональних змін • Протягом менструального циклу характерні циклічні коливання активності захворювання • Для пацієнок із дебютом захворювання у постменопаузальний період характерні більш низька активність захворювання та краший прогноз

Зазвичай гормони не мають прямої причинної ролі у розвитку СЧВ, але комплексні зміни у рівнях статевих гормонів плазми крові, а також порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної осі може створити таке ендогенне середовище у схильних осіб, яке сприятиме більш швидкій клінічній маніфестації захворювання.

Імунопатологія. Основними патологічними рисами СЧВ є запалення, аномалії кровоносних судин, зокрема окклюзивна васкулопатія, васкуліт і відкладання імунних комплексів. Найбільш специфічні патогістологічні для СЧВ зміни виникають у нирках і проявляються проліферацією мезангіальних клітин, запаленими аномаліями базальної мембрани, нагромадженням імунних комплексів, до складу яких входять імуноглобуліни та компоненти комплементу.

Ураження при СЧВ патологічним процесом інших систем та органів носять переважно неспецифічний запальний та судинний характер. У цьому разі

дуже важким є питання «що викликає зазначені зміни?». Хоча СЧВ є гетерогенним захворюванням, центральне місце у його розвитку займає імунна дисфункція та продукція аутоантитіл.

ПРОДУКЦІЯ АУТОАНТИТІЛ

Характерною рисою В-лімфоцитів у хворих на СЧВ є порушення ауто толерантності та надмірна продукція антитіл, спрямованих проти декількох власних молекул, які знаходяться у ядрі, цитоплазмі, клітинній мембрані, а також до розчинних молекул, таких як імуноглобуліни (IgG) та фактори коагуляції. З усього переліку найбільш характерними є антинуклеарні антитіла (АНА), що виявляються у 95% хворих на СЧВ. У свою чергу, найбільш специфічними для СЧВ є антитіла проти двоспиральної ДНК (dsДНК) та анти-Sm-антитіла, саме внаслідок цього їх виявлення у сироватці крові було вирішене питання про їх включення у перелік класифікаційних критеріїв СЧВ (Tan E.M. et al., 1982). Антигеном Sm називається маленький ядерний нуклеопротеїн, що складається з унікальної сукупності молекул РНК, багатих на уридин, з яким саме і реагують анти-Sm-антитіла. Зазначимо, що в той час, коли титр анти-dsДНК дуже часто змінюється у різні проміжки часу, сироватковий титр анти-Sm-антитіл залишається сталим (Mok C.S., Lau C.S., 2003).

Найбільш важливою рисою анти-ДНК-антитіл є їх зв'язок із розвитком люпус-нефриту. По-перше, клінічно доведено, що у більшості пацієнтів з активним люпус-нефритом відмічається значне зростання титру анти-ДНК-антитіл та зниження рівнів комплементу (Bootsma H. et al., 1995). По-друге, нагромадження анти-ДНК-антитіл відбувається переважно у нирках, що дало привід стверджувати, що саме імунні комплекси ДНК — анти-ДНК-антитіла є основними медіаторами запалення. Але водночас кореляція між рівнем анти-ДНК-антитіл та люпус-нефритом є неповною, оскільки у частини хворих із активним люпус-нефритом виявляють негативні результати щодо виявлення анти-ДНК-антитіл, водночас у іншій частини пацієнтів, незважаючи на постійні високі персистувальні титри анти-ДНК-антитіл симптоматика залучення у патологічний процес нирок відсутня.

Слід також пам'ятати, що анти-ДНК-антитіла мають різні властивості, зокрема різні ізотопи, різну здатність до фіксації комплементу та до зв'язування із клубочками, викликаючи патологічні зміни. Отже, лише частина анти-ДНК-антитіл є патогенною (Hahn V.H., 1998).

Останнім часом доведено зв'язок між окремими клінічними проявами та наявністю тих чи інших антитіл, зокрема між анти-рибосомальними Р-антитілами та психозом, між анти-Ro антитілами та вродженою атріовентрикулярною блокадою і підгострим шкірним люпусом. Але точні імунні механізми розвитку та потенційна патогенність зазначених антитіл потребують подальшого вивчення (Mok C.S., Lau C.S., 2003).

Патогенез інших проявів СЧВ, окрім люпус-нефриту, вивчені недостатньо, принциповим механізмом прийнято вважати відповідне локальне нагромадження імунних комплексів та активацію комплементу. Іншим можливим механізмом може бути пряма ушкоджувальна дія антитіл та клітинна цитотоксичність щодо тканин-мішеней.

ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

СЧВ характеризується значною кількістю порушень у функціонуванні імунної системи, у які залучені В-лімфоцити, Т-лімфоцити та клітини моноцитарного походження. Результатом цього є поліклональна активація В-лімфоцитів, збільшення кількості антитілпродукуючих клітин, гіпергаммаглобулінемія, продукція аутоантитіл та формування імунних комплексів. Для хворих на СЧВ характерна патологічна активація В-лімфоцитів, що проявляється збільшенням у периферичній крові кількості В-лімфоцитів, які знаходяться на різних стадіях активації. М. Linker-Israeli та співавтори (1991) довели, що В-лімфоцити у хворих на СЧВ порівняно із групою здорового контролю є більш чутливими до стимулюючих впливів цитокінів, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-6. Отже, В-лімфоцити у хворих на СЧВ схильні до поліклональної активації внаслідок стимуляції антигенами, цитокінами тощо.

Однак у пацієнтів із СЧВ зміни відбуваються і у Т-лімфоцитарній ланці імунітету, що проявляється зменшенням їх кількості у периферичній крові. Це явище прийнято пояснювати впливом антилімфоцитарних антитіл. Зміна відбувається і у функціональній активності Т-лімфоцитів, що проявляється переважно у стимулюючому впливі на В-лімфоцити з посиленням продукції ними антитіл, а також у зниженні здатності до проліферації у відповідь на мітогенну стимуляцію та продукцію ІЛ-2 (Fujii Y. et al., 2006). Причини порушення Th1-відповіді при СЧВ залишаються дискусійними. Серед можливих механізмів розвитку розглядаються: інгібуючий вплив надлишком Th2 цитокінів, порушення взаємодії між антигенпрезентуючими клітинами та Т-лімфоцитами, суперечливі впливи CD8+ Т-лімфоцитів та натуральних кілерів, присутність інгібіторів ІЛ-2 та пригнічуючий вплив на рецептори ІЛ-2 (Lauwerys V.R., Houssiau F.A., 1998; Fujii Y. et al., 2006).

Особливості зміни окремих цитокінів у хворих на СЧВ наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Цитокіни у хворих на СЧВ	
ІЛ-2	
<ul style="list-style-type: none"> • Зростання синтезу ІЛ-2 у мононуклеарах периферичної крові • Зростання експресії ІЛ-2 мРНК у лімфоцитах • Зростання експресії ІЛ-2-рецепторів • Зниження продукції ІЛ-2 Т-лімфоцитами у відповідь на антигенні та мітогенні впливи 	
ІЛ-6	
<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення експресії ІЛ-6 мРНК у мононуклеарах периферичної крові • Зростання продукції ІЛ-6 у стимульованій культурі лейкоцитів • Підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові 	

Продовження табл. 2

ІЛ-10
<ul style="list-style-type: none"> Підвищення спонтанного синтезу ІЛ-10 у мононуклеарах периферичної крові Зростання співвідношення ІЛ-10: інтерферон (ІНФ)-γ секретуючих клітин Зростання експресії ІЛ-10 мРНК у мононуклеарах периферичної крові Зростання концентрації ІЛ-10 у сироватці крові та його кореляція з активністю захворювання
ІЛ-12
<ul style="list-style-type: none"> Зниження продукції ІЛ-12 стимульованими мононуклеарами периферичної крові Додавання ІЛ-12 пригнічує продукцію мононуклеарами периферичної крові Іg та анти-ДНК-антитіл ІЛ-12 пригнічує впливи ІЛ-10 на мононуклеари периферичної крові
Інші цитокіни
<ul style="list-style-type: none"> Зростання концентрації ІЛ-15, ІЛ-16 та ІЛ-18 у сироватці крові Зростання експресії ІНФ-γ мРНК у мононуклеарах периферичної крові Зростання рівня ІНФ-α у сироватці крові

ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

У хворих на СЧВ відзначається порушення захоплення імунних комплексів фагоцитуючими клітинами, що виникає внаслідок зниження кількості CR1-рецепторів комплементу та функціональних дефектів рецепторів на клітинній мембрані. Крім того, у разі СЧВ доведено погіршення фагоцитозу апоптичних клітин. Постійно циркулюючі залишки апоптичних клітин можуть бути імуногеном для індукції аутореактивних лімфоцитів або антигеном для імунних комплексів (Munoz L.E. et al., 2005).

Синтез та секреція патогенних аутоантитіл при СЧВ регулюється взаємодією між CD4+, CD8+ Т-лімфоцитами, а також між подвійно негативними Т-лімфоцитами (CD4-, CD8-) та В-лімфоцитами.

Таким чином, клітини, що в нормі пригнічують активацію В-лімфоцитів, наприклад CD8+ Т-лімфоцити та натуральні кілери, характеризуються порушенням їх супресивної активності. Саме порушення супресії В-лімфоцитів розглядається як провідний фактор забезпечення хронізації захворювання (Lauwerys B.R., Houssiau F., 1998).

Основні зміни імунологічної активності та імунної регуляції наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Особливості зміни імунної відповіді та імунної регуляції у хворих на СЧВ

Гіперактивація В-лімфоцитів
<ul style="list-style-type: none"> Зростання у периферичній крові кількості активованих В-лімфоцитів, що продукують антитіла Аномалії В-лімфоцитів наявні у неуражених членів родини і можуть сприяти розвитку СЧВ Вовчакові В-лімфоцити більш схильні до поліклональної активації специфічними антигенами Підвищений рівень ІЛ-6 та ІЛ-10 може сприяти гіперактивації В-лімфоцитів Аномальна відповідь В-лімфоцитів на активуючі сигнали
Гіперактивація Т-лімфоцитів
<ul style="list-style-type: none"> Зростання кількості активованих Т-лімфоцитів у периферичній крові Порушення ранніх стадій активації Т-лімфоцитів Функціонування Т-лімфоцитів направлене у бік активації В-лімфоцитів та продукції антитіл Вовчакові Т-лімфоцити продукують понижено кількість ІЛ-2 у відповідь на стимулюючі впливи
Порушення фагоцитуючих властивостей
<ul style="list-style-type: none"> Фагоцити не можуть ефективно зв'язувати та обробляти імунні комплекси Фагоцитоз апоптичних клітин ослаблений

Порушення імунної регуляції
<ul style="list-style-type: none"> Порушення кліренсу імунних комплексів та апоптичного матеріалу внаслідок кількісних та якісних дефектів білків комплементу (C2, C4, C1q) Fcγ, CR1, C1q-рецепторів на клітинній мембрані Неадекватна супресивна активність супресивних Т-клітин та натуральних кілерів на активовану Т- та В-лімфоцитарну сітку Порушення регуляції ідіотипового контролю продукції антитіл

ТРИГЕРНІ ФАКТОРИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

В той час, коли роль генетичних та гормональних факторів полягає у формуванні схильності до СЧВ, ініціюють дебют захворювання тригери навколишнього середовища та вплив інших екзогенних факторів. Основні з них наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Основні фактори зовнішнього середовища, що мають значення у патогенезі СЧВ

Хімічні/фізичні фактори
<ul style="list-style-type: none"> Ароматичні аміни Гідрозид Лікарські засоби (прокаїнамід, гідралазин, ізоніазид, фенітоїн, хлорпромазин, пеніциламін) Тютюнопаління Фарбування волосся Ультрафіолетове (УФ)-опромінення
Дієтичні фактори
<ul style="list-style-type: none"> L-канаванін (люцерна) Зловживання жирами з високим вмістом насичених жирних кислот
Інфекційні агенти
<ul style="list-style-type: none"> Бактеріальні ДНК/ендотоксини (?) Ретровіруси (?)
Гормони та екзогенні естрогени
<ul style="list-style-type: none"> Замісна гормональна терапія, застосування пероральних контрацептивів Пренатальний вплив естрогенів (?)

ХІМІЧНІ ТА ФІЗИЧНІ ФАКТОРИ

Багато лікарських засобів, таких як прокаїнамід та гідралазин, які є ароматичними амінами, можуть стати причиною розвитку вовчакоподібного синдрому, особливо у осіб, які генетично є повільними ацетиляторами. Ароматичні аміни, гідрозиди, а також їх деривати, виявляються у численних сполуках, що використовуються у сільському господарстві та промисловості. Крім того, гідрозид сам по собі виявляється у тютюні та тютюновому димі. У осіб, які поглинають або контактують із зазначеними сполуками, відзначена схильність до розвитку вовчакоподібних синдромів.

Періодичне фарбування волосся розчинами, що містять ароматичні аміни, асоціюється з поглинанням зазначених сполук через шкіру голови. Friend-Tetulaer та співавтори (1989) стверджували про те, що часте фарбування волосся асоціюється з розвитком СЧВ. Але серією інших досліджень це твердження не підтвердилося (Petri M., Allbritton J., 1992; Sanchez-Guerreo J. et al., 1996), а G.S. Cooper та співавтори (2001) встановили лише слабкий взаємозв'язок між розвитком СЧВ та фарбуванням волосся.

Вплив УФ-опромінення, а особливо УФ спектра В (УФВ), добре відомий зовнішнім фактором індукції та прискоренням розвитку як шкірного вовчака, так і СЧВ. Серед можливих механізмів впливу є те, що УФ-опромінення впливає на структуру ДНК в бік підвищення її імуногенності. Крім того, УФ-

опромінення внаслідок впливу на кератиноцити призводить до формування скупчення апоптичних клітин, що містять як цитоплазматичні, так і ядерні антигени. Це є проявом механізму презентації власних антигенів імунній системі, що провокує розвиток аутоімунного процесу.

ДІЄТИЧНІ ТА ІНФЕКЦІЙНІ ФАКТОРИ

Хоча прийнято вважати, що декілька дієтичних та інфекційних факторів залучені у патогенез СЧВ, достовірно підтвердження ролі жодного з них не було продемонстровано більше ніж у одному дослідженні. Значення люцерни, що містить L-канаваїн, у розвитку вовчакоподібного синдрому продемонстровано у декількох клінічних випадках (Prete P.E., 1985). Роль інфекційних агентів, зокрема вірусів, теоретично полягає у ініціації загострень СЧВ шляхом активації В-лімфоцитів, ураженні тканин та виділенні аутоантигенів, а також мають значення тригерні властивості вірусів, зокрема вірусу Епштейна — Барр, як результат молекулярної мімікрії (Gross A.J. et al., 2005). Але доказова база у підтримку інфекційної теорії розвитку СЧВ недостатня і це питання потребує подальшого вивчення.

Загальну схему патогенезу СЧВ зображено на схемі 1.

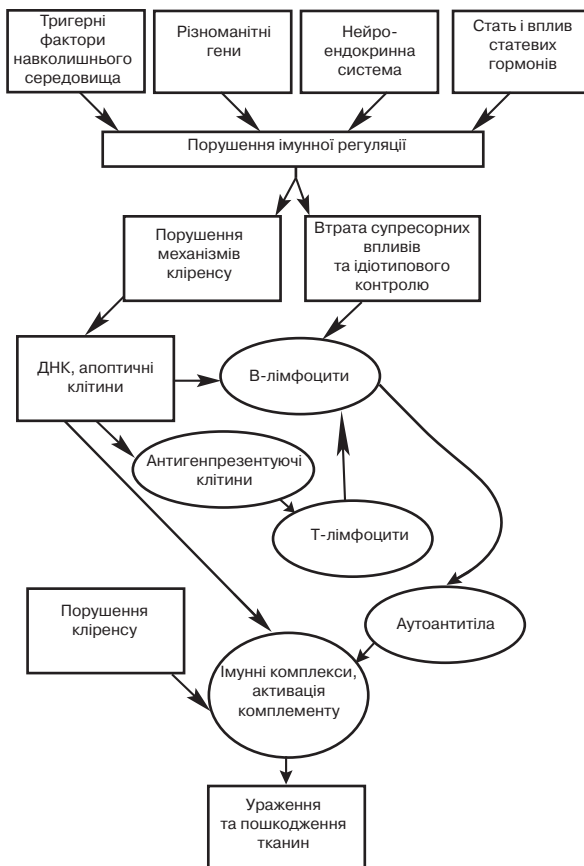


Схема 1. Загальна схема патогенезу СЧВ

Сучасні уявлення щодо патогенезу СЧВ можна висловити такими тезами:

1. У разі СЧВ імунна відповідь спрямована проти ендогенних ядерних антигенів і ініціюється ен-

догенними та екзогенними (тригерами навколишнього середовища) факторами у схильних осіб, внаслідок наявності певного комплексного генетичного профілю.

2. Серією геномних досліджень підтверджено важливість ролі генів, залучених у імунну відповідь, а також генів, залучених у ендотеліальну функцію, та відповідь тканини на пошкодження.

3. На сьогодні підтверджено й активно досліджується роль деяких компонентів вродженого імунітету та встановлено значення нових індукторів, сенсорів, медіаторів та ефекторів імунної відповіді, зокрема компонентів нуклеосом (dsДНК, зв'язана з HMGB1) (Urbonaviciute V. et al., 2008), Toll-подібні рецептори/NOD-подібні рецептори (McCormack W.J. et al., 2009), ІНФ- α та дендритні клітини (Eloranta M.L. et al., 2009).

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СЧВ

Клінічні прояви СЧВ — дуже різноманітні й мають розглядатися за окремими системами й органами. Частоту кожного клінічного прояву добре описано у результатах проспективного Європейського дослідження, проведеного R. Servera та співавторами (2003), в якому під спостереженням перебували 1000 хворих на СЧВ протягом 10 років.

ЛЮПУС-АРТРОПАТІЯ ТА УРАЖЕННЯ СТРУКТУР ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Суглоби, м'язи, зв'язки та сухожилля — це структури, які найчастіше залучаються у патологічний процес при СЧВ (до 90%). Симптоми ураження опорно-рухового апарату — основна скарга хворих на СЧВ, а біль у суглобах — перший симптом у 50% пацієнтів (Egol K.A. et al., 2001). Ступінь ураження суглобів у хворих на СЧВ варіює від артралгії до важкого деформівного артриту. При цьому у процес можуть залучатися як великі, так і дрібні суглоби, хребет, серед позасуглобових патологічних процесів слід виділити люпус-міозит, ентезопатії та тендопатії. Крім того, застосування глюкокортикоїдів пов'язане з розвитком остеопорозу та асептичних некрозів.

Найбільш частою ознакою ураження структур опорно-рухового апарату при СЧВ є помірно виражені **артралгії**, що проявляються болем та скутістю того чи іншого суглоба без об'єктивних клінічних ознак запалення. Періодично можливе виникнення синовітів, які носять непостійний, мігруючий та зворотний характер.

У 10–35% пацієнтів із СЧВ виникає **неерозивний деформівний артрит**, або так звана **артропатія Жаку**, розвиток якої характерний для різних патологічних станів, але найтипівішою артропатія Жаку є саме для СЧВ. Якщо при ревматоїдному артриті (РА) виникнення деформацій можна пов'язати виключно з гіпертрофією синовіальної оболонки та кістковими ерозіями, то у разі артропатії Жаку у патологічний процес залучаються лише зв'язки та м'які періартикулярні тканини. Основою виникнення деформацій при цьому виді ураження є нестабільність суглобів, що виникає

внаслідок слабкості суглобових капсул, сухожиль та зв'язок. Слабкість зв'язкового апарату (внаслідок периартикулярного капсулярного фіброзу чи васкуліту синовіальної оболонки) в поєднанні з компресивним впливом м'язів вздовж кисті є найтипівшим (порівняно з деструктивним) впливом синовіту, механізмом виникнення деформацій при артропатії Жаку. Водночас існування персистувальної запальної реакції синовіальної оболонки призводить до зростання рівня білків гострої фази, зокрема С-реактивного протеїну, а також до підвищення рівня IgM ревматоїдного фактора (РФ). Значення останнього полягає у формуванні імунних комплексів, які індукують місцеву запальну реакцію. Доведено, що існування високої лабораторної активності процесу, навіть за умови відсутності синовіту в перспективі, асоціюється з більш вираженою деформацією суглобів (van Vugt R.M. et al., 1998).

При дослідженні синовіальної рідини у хворих на СЧВ у більшості випадків виявляють лейкоцити у кількості <math><3000/\text{мм}^3</math>, переважно моноцити. Крім того, за даними імунологічного аналізу синовіальної рідини часто відзначають серопозитивність за РФ та АНА (Hochberg M.C. et al., 1995)

Ураження дрібних суглобів кистей характеризується розвитком неерозивних деформацій, першою ознакою яких є підвивихи у п'ястково-фалангових суглобах (ПФС). Більш пізніми ознаками артропатії Жаку є формування ульнарної девіації, деформації за типом «шиї лебедя», за типом бутоньєрки, а також Z-подібної деформації великого пальця.

Неерозивний артрит у дрібних суглобах стоп характеризується формуванням деформації за типом hallux valgus, молоткоподібним пальцем стопи та/чи підвивихами плюснефалангових суглобів.

Для полегшення виявлення хворих з артропатією Жаку розроблено діагностичний індекс, який базується виключно на клінічних ознаках ураження суглобів та розраховується за сумарною кількістю балів (Sponk P.E. et al., 1992) (табл. 5).

Таблиця 5

Розрахунок діагностичного індексу артропатії Жаку

Індекс артропатії Жаку (ІАЖ)	Кількість уражених суглобів	Бали
Ульнарна девіація	1–4	2
	5–8	3
Деформація за типом «шиї лебедя»	1–4	2
	5–8	3
Деформація бутоньєрки	1–4	1
	5–8	2
Z-подібна деформація	1	2
	2	3

Вважається, що артропатія Жаку наявна при значенні індексу в ≥ 5 балів.

Рідше відзначають таку форму ураження суглобів (1–2%) при СЧВ, як «рупус» (Rhus) (Wallace D.J. et al., 1997). Цей термін введено у 1971 р. Р.Н. Schur для описання категорії пацієнтів, які відповідають діагностичним критеріям як для СЧВ, так і для РА (Panush R.S. et al., 1988). На сьогодні як «рупус» прийнято розглядати ерозивний симетричний артрит, що поєднується із

клінічними симптомами СЧВ та характеризується наявністю високоспецифічних аутоантитіл, зокрема анти-dsДНК, анти-Sm антитіл (анти-SSA, анти-SSB), антинуклеарних антитіл (АНА), РФ, а часто ($\leq 57\%$) навіть антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) (Amezcuа-Guerra L.M. et al., 2006).

Клінічною особливістю для пацієнтів із «рупус» є те, що у дебюті захворювання переважають симптоми, характерні для РА, а в середньому через 4 роки додаються клінічні ознаки (найчастіше — фотосенсибілізація, типове ураження шкіри, васкуліт) та лабораторні зміни, що дозволяють діагностувати СЧВ. Для цього контингенту хворих типове для люпуса ураження нирок є дуже рідким явищем.

Варто зазначити, що «рупус» — варіант люпус-артропатії, що становить типовий overlap-синдром між РА та СЧВ (частота якого — близько 20%), не є поєднанням РА та СЧВ, що виникає вкрай рідко (1–2%) (Maddison P.J. et al., 1998). Підтвердженням того, що «рупус» є саме overlap-синдромом між РА та СЧВ, є факт одночасного виявлення високоспецифічних антитіл як для РА (аЦЦП), так і для СЧВ (анти-dsДНК) (Amezcuа-Guerra L.M. et al., 2006).

Для проведення полегшення диференційного діагнозу деформівної артропатії при СЧВ P.E. Sponk та співавтори (1992) розробили діагностичний алгоритм (схема 2).

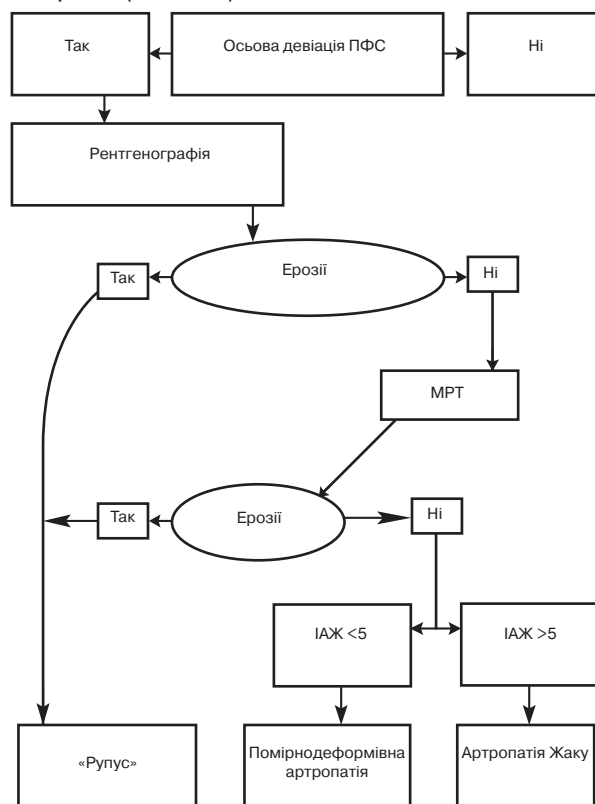


Схема 2. Діагностичний алгоритм для встановлення форми деформівної артропатії при СЧВ. МРТ – магнітно-резонансна томографія

Запальне ураження, або синовіт кульшового суглоба рідко виникає у пацієнтів із СЧВ, тому

при скаргах хворого на однобічний біль у паховій ділянці або у ділянці стегна чи кульшового суглоба необхідний підхід з позиції підозри на розвиток **остеонекрозу**. Частота остеонекрозу у хворих на СЧВ становить від 5 до 10%, причому у 80% випадків патологічний процес виникає у голівці стегнової кістки. Серед можливих причин виникнення розглядається безпосередній вплив захворювання, зокрема тромбоз дрібних судин, або вторинний вплив, пов'язаний із застосуванням у терапії глюкокортикоїдів. Крім того, існує думка про наявність взаємозв'язку між остеонекрозом та синдромом Рейно, а також можливе патогенетичне значення жирової емболії. Перебіг остеонекрозу часто непередбачуваний, але у більшості випадків розвивається артрит ураженого суглоба, що супроводжується інтенсивним больовим синдромом (Wallace D.J., 1997).

Іншим патологічним станом, розвиток якого часто пов'язаний із СЧВ, є **асептичний некроз**, частота виникнення якого у цього контингенту хворих становить від 4 до 16%. Переважна більшість випадків асептичного некрозу виникає внаслідок застосування терапії глюкокортикоїдами, хоча потенційну патогенетичну роль у виникненні цього стану здатна відігравати жирова емболія, синдром Рейно, васкуліт дрібних судин і антифосфоліпідний синдром. Ураження виникає у багатьох ділянках, але найчастіше локалізується у голівці стегнової кістки, виростках стегна, суглобовій поверхні великогомілкової кістки та проксимальній ділянці плеча. Доведеною є кореляція між частотою виникнення асептичного некрозу та прийомом глюкокортикоїдів у високих дозах або тривалого лікування (Egol K.A., 2001).

Важливим діагностичним засобом виявлення цього типу уражень, в тому числі асимптоматичних, є МРТ, яка у цьому разі є методикою вибору, оскільки комп'ютерна томографія або сцинтиграфія менш чутливі і часто не виявляють «дорентгенологічних» змін.

Виникнення асептичного некрозу — фактор ризику розвитку септичного артриту, у разі якого оптимальною терапевтичною тактикою є системне призначення глюкокортикоїдів і антибактеріальних засобів з урахуванням чутливості мікроорганізмів (Markov G. et al., 1996).

Ураження сухожиль виникає у 10–13% хворих на СЧВ і проявляється розвитком тендинітів, тендосиновітів, епикондилітів або плантарного фасциїту. Розриви сухожиль, переважно ахілового та інфрапателлярного, виникають внаслідок їх запального ураження, а також в результаті тривалого застосування глюкокортикоїдів (Egol K.A. et al., 2001).

Ураження м'язів є доволі типовим і виникає у 30–50% хворих на СЧВ. Хоча міалгія, м'язова слабкість та болючість можуть бути наслідком інших ускладнень. Так, застосування кортикостероїдів та рідше — хлорохіну у терапії СЧВ може бути причиною розвитку міопатії. Крім того, міаглія може бути

результатом артриту поряд розташованого суглоба (Cervera R. et al., 2009).

Таким чином, ураження структур опорно-рухового апарату у хворих на СЧВ виникає найчастіше і проявляється цілим рядом клінічних, морфологічних і меншою мірою — рентгенологічних проявів із залученням як дрібних, так і великих суглобів із переважною локалізацією процесу у ділянках прикріплення зв'язок, сухожиль і суглобових капсул.

Терапевтична тактика ведення хворих на СЧВ із переважним ураженням суглобів та інших структур опорно-рухового апарату полягає у нижчезазначеному:

1. Препаратами вибору (препарати першої лінії) є: глюкокортикоїди та/чи антималярійні лікарські засоби (гідроскихроїн), нестероїдні протизапальні препарати у разі відсутності протипоказань.

2. У більш тяжких випадках рекомендоване призначення метотрексату, лефлуноміду, азатиоприну у терапевтичних дозах. Крім того, доцільне застосування корегуючих оперативних втручань (артропластика, остеотомія).

3. У окремих пацієнтів із вкрай рефрактерним перебігом суглобового синдрому доцільним може бути використання нетипової для терапії СЧВ групи препаратів, а саме інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП)- α (інфліксимаб) (Aging M. et al., 2007).

Шкірний вовчак є другим за частотою виникнення клінічним проявом ураження шкіри, яке виникає майже у 85% хворих. Крім того, значна кількість пацієнтів із симптоматикою, характерною для *шкірного люпуса*, причому останній може виникати у 2 або 3 рази частіше ніж СЧВ. Серед тригерних факторів виникнення шкірного люпуса прийнято розглядати УФ-опромінення, лікарські засоби, гормони, стрес, віруси і травматичне ушкодження шкіри. У індукції виникнення специфічних уражень для шкірного люпуса відіграють роль апоптоз, некроз, у процес залучаються Т-, В-лімфоцити та плазмоцити. Крім того, важливою є участь аутоантитіл та наявність функціональних і органічних змін у судинах (Werth V., 2007).

Шкірні прояви при СЧВ поліморфні і проявляються широким діапазоном змін шкіри — від еритематозної плями до бульозної висипки (Дядик А.І., Багрий А.Э., 2003). Ураження шкіри при СЧВ прийнято розділяти на дві групи: **специфічні** (гістопатологічні зміни при біопсії є характерними лише для СЧВ) та **неспецифічні** (гістологічні зміни, що виявляються при біопсії шкіри, не є специфічними для СЧВ і можуть виникати і при інших захворюваннях чи патологічних станах). Наявність у хворого специфічних для СЧВ змін дає привід встановлювати діагноз шкірного люпуса незалежно від наявності інших класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматологів (1997) (Sontheimer R.D., 1997).

У свою чергу, специфічні шкірні прояви СЧВ прийнято класифікувати залежно від гостроти процесу на:

- 1) *гострий шкірний вовчак* (виникає у 30–50% пацієнтів із специфічними ураженнями шкіри);
- 2) *підгострий шкірний вовчак* (10–15% хворих зі специфічними ураженнями шкіри);
- 3) *хронічний шкірний люпус* (15–20% хворих відповідно) (Yell J.A. et al., 1996). Клінічні варіанти специфічного для люпуса ураження шкіри наведено у табл. 6.

Таблиця 6

Специфічні для люпуса ураження шкіри

Шкірний люпус		
гострий	підгострий	хронічний
<ul style="list-style-type: none"> • Фациальна (вилічена) еритема • Поширена еритема Біета • Бульозне ураження або ураження за типом токсичного епідермального некролізу 	<ul style="list-style-type: none"> • Папулосквамозні, псоріазоподібні бляшки • Кільцеподібні поліциклічні бляшки (везикуло-бульозний кільцеподібний підгострий шкірний вовчак; ураження, подібне до токсичного епідермального некролізу) 	<ul style="list-style-type: none"> • Локалізований дискоїдний вовчак (ДВ) (дистальний або навколо шиї) • Генералізований ДВ • Гіпертрофічний ДВ • Глибокий вовчак (люпус-паннікуліт) • Набрякове ураження (папуломуцинозний вовчак)

Окремі ураження шкіри, що спостерігаються у хворих на вовчак, носять неспецифічний характер і можливі при інших захворюваннях або патологічних станах. Серед цього виду уражень шкіри також можна виділити окремі категорії залежно від структур, що вражаються.

1. Ураження судин шкіри.

1.1. **Васкуліти** (лейкоцитокластичний васкуліт, ураження шкіри за типом вузлового періартеріїту).

1.2. **Васкулопатія** (ураження за типом хвороби Дега, вторинний атрофічний мармуровий васкуліт, судинне ліведо; навколонігтьові теліангіектазії; сітчатте ліведо, тромбофлебіти, синдром Рейно, еритромелалгія).

2. Нерубцева алопеція.

- 2.1. «Вовчакове» волосся.
- 2.2. Алопеція зачатків волосся (telogen effluvium).
- 2.3. Вогнищева алопеція (alopecia areata).

3. Склеродактилія.

4. Ревматоїдні вузлики.

5. Шкірний кальциноз.

6. Бульозні ураження, неспецифічні для вовчака.

7. Кропив'янка.

8. Вузликово-вузловий муциноз.

9. Анетодермія.

10. Акантокератодермія.

11. Мультиформна еритема.

12. Виразки нижніх кінцівок.

13. Плоский лишай.

Така різноманітність проявів шкірного люпуса потребує проведення досить ретельного дерматологічного обстеження та диференційної діагностики.

Всі сучасні терапевтичні стратегії лікування шкірних проявів СЧВ базуються виключно

на індивідуальних повідомленнях у літературі, а також на тривалому досвіді дерматологів. Такий стан речей пояснюється гетерогенністю спектра клінічних проявів уражень шкіри при СЧВ, недостатній кількості подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень та застосуванні лікарських засобів, що переважно є офіційно «несхваленими» для застосування при цьому виді патології. Серед основних напрямків оптимальної терапевтичної стратегії ведення хворих із шкірними проявами СЧВ необхідні виділити такі:

1. **Захист від УФ-опромінення**, що включає традиційні засоби та нові експериментальні розробки.

2. **Місцева терапія**, що включає традиційні та експериментальні засоби.

3. **Системна терапія**, що також включає традиційні та експериментальні лікарські засоби.

В подальшому на кожному з цих напрямків зупинимось більш детально.

Традиційні рекомендації щодо захисту хворих на СЧВ від УФ-опромінення (Ting W.W., Sontheimer R.D., 2001; Faurschou A., Wulf H.C., 2007):

1. Мінімізація впливу УФ-опромінення, яке досягається уникненням перебування на сонці о 10.00–16.00, а також слід максимально уникати перебування на УФ-віддзеркалюючих поверхнях — пісок, вода, сніг. Важливою є щоденна перевірка УФ-індексу.

2. Уникати прийому фотосенсибілізуючих засобів.

3. Використовувати захисні засоби від УФ-опромінення: носити капелюхи та захисний одяг, використовувати дома та в машині блокуючі УФ-плівки. Використовувати захисні креми та лосьйони широкого спектра від УФА та УФВ.

4. Як експериментальні засоби захисту від УФ-опромінення розглядають антиоксиданти, засоби підвищення меланогенезу, стимулювання за смаги тимідинлинуклеотидами та нейтралізацію активності NF-κB.

До засобів місцевої терапії уражень шкіри при вовчаку належать глюкокортикоїди, які застосовують зовнішньо, у пов'язках та аплікації всередину уражень. Крім того, серед інших препаратів хотілось би відмітити препарати на основі кальциневрину (0,1% мазь такролімусу, 1% крем пімекролімусу) (Sardy M. et al., 2009).

На сьогодні проводяться дослідження щодо застосування інших засобів у ролі місцевої терапії (експериментальні препарати) шкірного люпуса. Зокрема, K.R. Edwards, W.A. Burke (1999) вивчали можливість застосування ретиноїдів, зокрема тазаротину при дискоїдному вовчаку; U. Gul та співавтори (2006) описали успішне використання 5% крему іміквімоду при генералізованій формі дискоїдного вовчака; H.C. Wulf, S. Ullman (2007) експериментально використовували як місцеву терапію у пацієнтів із дискоїдним та підгострим шкірним люпусом — 5% крем R-сальбутамолу.

Одним із напрямків лікування шкірних проявів вовчака є використання системної терапії

імуносупресивними препаратами. При цьому всі лікарські засоби поділяються на такі групи (Stichlerling M., 2008):

1. Препарати першої лінії.

1.1. Антималарійні препарати (гідроксихлорохін у дозі $\leq 6,5$ мг/кг/добу або хлорохін $\leq 4,0$ мг/кг/добу).

1.2. Глюкокортикоїди.

2. Препарати другої лінії.

2.1. Метотрексат.

2.2. Ретиноїди (ацитретин, ізотретиноїн).

2.3. Дапсон.

2.4. Натрієвий розчин мофетилу мікофенолату (ММФ).

3. Препарати подальшої терапевтичної стратегії.

3.1. Талідомід.

3.2. Імуноглобулін внутрішньовенно.

3.3. Клофазимін.

3.4. Фенітоїн.

4. **Експериментальні засоби** — використання анти-CD20 (ритуксимабу).

Застосуванню окремих із зазначених засобів хочемо приділити більше уваги.

Дапсон (Dapsone) — 4,4-діамінодифенілсульфон — антимікобактеріальний засіб для лікування пацієнтів із лепрою та використовується у терапії шкірного лейшманіозу. Хоча рандомізовані контрольовані дослідження щодо використання дапсону при СЧВ відсутні, ефективність зазначеного засобу доведена у серії клінічних випадків та на невеликій когорті хворих при терапії бульозної форми СЧВ, підгострого шкірного люпуса, виразках слизових оболонок, тяжкій формі лейкопенії та тромбоцитопенії (Nishina M. et al., 1997; Neri R. et al., 1999; Sontheimer R.D., 2005). Рекомендованою дозою вважається 25–100 мг/добу, хоча будь-які стандартизовані терапевтичні протоколи відсутні. До основних побічних явищ належить нудота і диспепсія, враховуючи які застосовувати препарат рекомендується під час прийому їжі. Дапсон протипоказаний у період вагітності та потребує ретельного моніторингу при застосуванні у хворих з анемією та поліневритом. Дапсон — препарат другої лінії та рекомендується у разі шкірного люпуса, стійкого до традиційних лікарських засобів (Neri R. et al., 1999; Sontheimer R.D., 2005).

Талідомід (Thalidomide) був розроблений як легкий снодійний засіб, а також призначався для покращення стану вагітних із легкою формою токсикозу. На початку 60-х років ХХ ст. було виявлено значний тератогенний вплив талідоміду, внаслідок чого його використання було призупинено. На початку 80-х років серією досліджень було доведено ефективність талідоміду у терапії пацієнтів із СЧВ, зокрема у разі стійких до традиційних засобів уражень шкіри при СЧВ (Calien J.P., 2004; 2005; Briani C. et al., 2005; Coelho A. et al., 2005; Wu J.J. et al., 2005). Рекомендованими є дози від 50–200 мг/добу, при цьому ефективність від використання спостерігається у 82–90%. Остаточні механізми дії талідоміду невідомі, але не виключається його антиангіогенний вплив (Kar-

im M.Y. et al., 2001). Основним лімітуючим фактором застосування талідоміду є побічні явища, зокрема тяжкі нейропатії, що спостерігаються у 20–50% хворих і часто є незворотними (Karim M.Y. et al., 2001; Briani C. et al., 2004; 2005; Coelho A. et al., 2005; Wu J.J. et al., 2005). Ремісія клінічних проявів при застосуванні талідоміду є нестійкою, що супроводжується загостреннями після зупинки прийому препарату у 35–80% хворих. Враховуючи це, талідомід рекомендовано застосовувати хворим із тяжкими шкірними проявами СЧВ, що не відповідають на використання інших засобів. Лікування талідомідом має проводитись із застосуванням у максимально низьких дозах та ретельним моніторингом стану нервів з метою своєчасного виявлення їх можливого ураження. Використання талідоміду у період вагітності суворо заборонений (Ostensen M. et al., 2006).

Ритуксимаб — химерні анти-CD20-моноклональні антитіла — ефективний при цілому ряді аутоімунних захворювань (РА, СЧВ, синдром Шегрена, дерматоміозит) (Gottenberg J.E. et al., 2005). Особливо варто відзначити ефективність ритуксимабу у терапії шкірних проявів СЧВ. У 2006 р. A.P. Risselada, C.G. Kallenberg у журналі «Rheumatology» (Oxford) опублікували повідомлення про ефективність ритуксимабу у терапії 2 хворих на СЧВ із резистентною формою ураження шкіри. При цьому ритуксимаб вводився у дозі 1000 мг/м² в комбінації з метилпреднізолоном (100 мг в/в) двічі з інтервалом 2 тиж. В результаті у обох хворих вдалось досягти повної клінічної ремісії шкірних проявів, а в подальшому навіть знизити дозу глюкокортикоїдів. Це дозволило зробити висновок, що ритуксимаб має розглядатись як перспективний засіб лікування резистентних форм ураження шкіри при СЧВ.

ЛІТЕРАТУРА

- Дядик А.И., Багрий А.Э.** (2003) Системная красная волчанка (научно-медицинское издание), Регион, Донецк, 464 с.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М.** (2009) Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (аналітично-статистичний посібник). Київ, 108–121.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, с. 27–32.
- Amezcuca-Guerra L.M., Springall R., Marquez-Velasco R. et al.** (2006) Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with «rhus» a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.*, 8(5): R144.
- Aringer M., Steiner G., Graninger W.B., Hoffer E., Steiner C.W., Smolen J.S.** (2007) Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 56(1): 274–279.
- Briani C., Zara G., Rondinone R., Iaccarino L., Ruggero S., Toffanin E., Ermani M., Ghirardello A., Zampieri S., Sarzi-Putti ni P., Doria A.** (2005) Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 38: 549–555.
- Briani C., Zara G., Rondinone R., Della Libera S., Ermani M., Ruggero S., Ghirardello A., Zampieri S., Doria A.** (2004) Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology*, 62: 2288–2290.
- Bootsma H., Spronk P., Derksen R. et al.** (1995) Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 24(345): 1595–1599.

- Callen J.P.** (2005) Management of «refractory» skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 19: 767–784.
- Callen J.P.** (2004) Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 151: 731–736.
- Cervera R., Espinosa G., D’Cruz D.** (2009) Systemic lupus erythematosus pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. In *Bijlsma J.W.J. (ed) EULAR Compendium on rheumatic diseases. 1st Edition* BMJ Publishing Group, 257–269.
- Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al.** (2003) Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 83: 299–308.
- Coelho A., Souto M.I., Cardoso C.R., Salgado D.R., Schmal T.R., Waddington Cruz M., de Souza Papi J.A.** (2005) Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus.*, 14: 434–439.
- Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L.** (2001) Smoking and the use of hair treatment in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 28, 2653–2656.
- D’Cruz D.P., Khamashta M.A., Hughes G.R.** (2007) Systemic lupus erythematosus, *Lancet*, 369: 587–596.
- Danchenko N., Satia J.A., Anthony M.S.** (2006) Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 15: 308–318.
- Edwards K.R., Burke W.A.** (1999) Treatment of localized discoid lupus erythematosus with tazarotene. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 41(6): 1049–1050.
- Egol K.A., Jazrawi L.M., DeWai H., Su E. et al.** (2001) Orthopaedic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Hospital for Joint Disease*, 60(1): 29–34.
- Eloranta M.L., Lövgren T., Finke D., Mathsson L., Rönnelid J., Kastner B., Alm G.V., Rönnblom L.** (2009) Regulation of the interferon-alpha production induced by RNA-containing immune complexes in plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.*, 60(8): 2418–2427.
- Faurschou A., Wulf H.C.** (2007) The relation between sun protection factor and amount of sunscreen applied *in vivo*. *Br. J. Dermatol.*, 156(4): 716–719.
- Formiga F., Moga I., Pac M. et al.** (1999) Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI, *Lupus*, 8: 462–465.
- Freni-Titulaer L.W., Kelley D.B., Grow A.G.** (1989) Connective tissue disease in southeastern Georgia: a case-control study of etiologic factors. *Am. J. Epidemiol.*, 130: 404–409.
- Fujii Y., Fujii K., Tanaka Y.** (2006) Attempt to correct abnormal signal transduction in T-lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmun. rev.*, 5: 143–144.
- Gottenberg J.E., Lambotte O., Combe B., Allanore Y., Cantagrel A., Larroche C. et al.** (2005) Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 913–920.
- Gross A.J., Hochberg D., Rand W.M., Thorley-Lawson D.A.** (2005) EBV and systemic lupus erythematosus: new perspective. *J. Immunol.*, 174: 6599–607.
- Gudmundsson S., Steisson K.** (1990) Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J. Rheumatol.*, 1990; 17: 1162–1167.
- Gul U., Gonul M., Cakmak S.K. et al.** (2006) A case of generalized discoid lupus erythematosus: successful treatment with imiquimod cream 5%. *Adv. Ther.*, 23(5): 787–92.
- Hahn B.H.** (1998) Antibodies to DNA. *N. Engl. J. Med.*, 338: 1359–1368.
- Hochberg M.C., Perlmuter S.L., Medsger T.A. et al.** (1995) Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus*, 4: 454–456.
- Jin Y., Mailloux C.M., Gowan K., Riccardi S.L., LaBerge G., Bennett D.C., Fain P.R., Spritz R.A.** (2007) NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 356(12): 1216–1225.
- Jonson A.E., Gordon C., Palmer R.G., Bacon P.A.** (1995) The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.*, 38: 551–558.
- Karim M.Y., Ruiz-Iratorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R.** (2001) Update on therapy- thalidomide in the treatment of lupus. *Lupus*, 10: 188–192.
- Kelly J.A., Kelley J.M., Kaufman K.M., Kilpatrick J., Bruner G.R., Merrill J.T., James J.A., Frank S.G., Reams E., Brown E.E., Gibson A.W., Marion M.C., Langefeld C.D., Li Q.Z., Karp D.R., Wakefield E.K., Petri M., Ramsey-Goldman R., Reveille J.D., Vilá L.M., Alarcón G.S., Kimberly R.P., Harley J.B., Edberg J.C.** (2008) Interferon regulatory factor-5 is genetically associated with systemic lupus erythematosus in African Americans. *Genes Immun.*, 9(3): 187–194.
- Lahita R.G., Bradlow H.L., Kunkel H.G. et al.** (1979) Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 22: 1195–1198.
- Lauwerys B.R., Houssiau F.A.** (1998) Cytokines: clues to pathogenesis of SLE. *Lupus*, 7: 211–213.
- Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J. et al.** (1991) Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J. Immunol.*, 147: 117–123.
- Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N.** (1998) Oxford textbook of rheumatology. Oxford: Oxford university press., 5.7: 1147–1148.
- Markov G., Dobro J., Shankman S. et al.** (1996) Enterococcal arthritis with avascular necrosis in a lupus patient. *Br. J. Rheum.* 35(6): 595–597.
- McCormack W.J., Parker A.E., O’Neill L.A.** (2009) Toll-like receptors and NOD-like receptors in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.*, 11(5):243.
- Mok C.C., Lau C.S.** (2003) Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Pathol.*, 56: 481–490.
- Munoz L.E., Gaipil U.S., Franz S. et al.** (2005) SLE – a disease of clearance deficiency? *Rheumatology*, 44: 1101–1107.
- Neri R., Mosca M., Bernacchi E., Bombardieri S.** (1999) A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with Dapsone. *Lupus*, 8: 240–243.
- Nishina M., Saito E., Kinoshita M.** (1997) Correction of severe leukocytopenia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus by treatment with Dapsone. *J. Rheumatol.*, 24: 811–812
- Ostensen M., Khamashta M., Lockshin M., Parke A., Brucato A., Carp H. et al.** (2006) Antiinflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res. Ther.*, 8: 209.
- Panush R.S., Edwards N.L., Longley S., Webster E.** (1988) «Rhu-syndrom» *Arch. Inter. Med.*, 148: 1633–1636.
- Petri M., Allbritton J.** (1992) Hair product use in systemic lupus erythematosus. A case-control study. *Arthritis Rheum.*, 39: 657–62.
- Pisetsky D.S.** (1997) Systemic lupus erythematosus. A. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel J.H. (ed.) *Primer on rheumatic diseases 11th ed.* Georgia, USA: Arthritis Foundation, 246–251.
- Prete P.E.** (1985) The mechanism of action L-canavanin in inducing autoimmune phenomena. *Arthritis Rheum.*, 28: 1198–1200.
- Prokunina L., Castillejo-Lopez G., Oberg F. et al.** (2002) A regulatory polymorphism in PCDC1 associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat. Genet.*; 32: 666–669.
- Risselada A.P., Kallenberg C.G.** (2006) Therapy-resistant lupus skin disease successfully treated with rituximab. *Rheumatology* 45(7): 915–916.
- Sanchez-Guerrero J., Karlson E.W., Colditz G.A.** (1996) Hair dye use and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 39, 657–662.
- Sardy M., Ruzicka T., Kuhn A.** (2009) Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch. Dermatol. Res.*, 301(1): 93–98.
- Sontheimer R.D.** (2005) Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoim. rev.*, 4: 253–263.
- Sontheimer R.D.** (1997) The lexicon of cutaneous lupus erythematosus. A review and personal prospective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*, 6(2) 84–95.
- Spronk P.E., Ter Borg E.J., Kallenberg C.G.M.** (1992) Jaccouds arthropathy a clinical subset with an increase C- reactive protein response? *Ann. Rheum. Dis.*, 51: 358–361.
- Sticherling M., Bonsmann G., Kuhn A.** (2008) Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *JDDG*, 6(1): 48–59.

Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25: 1271–1277.

Trager J., Ward M.M. (2001) Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 13: 345–351.

Ting W.W., Sontheimer R.D. (2001) Local therapy for cutaneous and systemic lupus erythematosus: practical and theoretical considerations. *Lupus*, 10(3): 171–184.

Uramoto K.M., Michet C.J., Thumboo J. et al. (1999) Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE) 1950–1992. *Arthritis Rheum.*, 42: 46–50.

Urbonaviciute V., Fürnrohr B.G., Meister S., Munoz L., Heyder P., De Marchis F., Bianchi M.E., Kirschning C., Wagner H., Manfredi A.A., Kalden J.R., Schett G., Rovere-Querini P., Herrmann M., Voil R.E. (2008) Induction of inflammation and immune response by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J. Exp. Med.*, 205(13): 3007–3018.

Wallace D.J., Hahn B.H., Quismorio F.P. (1997) Dubois' lupus erythematosus., 5th edition Philadelphia Lea and Febiger, 635–639.

Ward M.M. (2004) Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J. Women Health (Larchmt)*, 13: 713–718.

Werth V.P. (2007) Cutaneous lupus: insights into pathogenesis and disease classification. *Bull NYU Hosp. Jt. Dis.*, 65(3): 200–204.

Wu J.J., Huang D.B., Pang K.R., Hsu S., Tyring S.K. (2005) Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br. J. Dermatol.*, 153: 254–273.

Wulf H.C., Ullman S. (2007) Discoid and subacute lupus erythematosus treated with 0.5% R-Salbutamol cream. *Arch. Dermatol.*, 143(12): 1589–1590.

Yell J.A., Mbuagbaw J., Burge S.M. (1996) Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 135(3): 355–62.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ, СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Часть 1

**В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба,
О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская**

Резюме. Публикация содержит анализ данных литературы последних лет, посвященных изучению проблемы системной красной волчанки (СКВ). На основании результатов крупных эпидемиологических исследований приведены уровни заболеваемости и распространенности СКВ, их зависимость от отдельных характеристик популяций. В статье описана современная гипотеза этиологии, а также с учетом последних научных достижений объяснены основные па-

тогенетические звенья развития заболевания. Клиническая симптоматика СКВ рассматривается исходя из позиций патогенеза и приводится в виде современных классификаций. Цель написания этой статьи — оптимизация диагностического процесса и усовершенствование терапевтической тактики ведения больных СЧВ на основании данных последних международных рекомендаций и руководств.

Ключевые слова: системная красная волчанка, патогенез, клинические симптомы, диагностика, лечение.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PATHOGENETIC CHARACTERISTIC OF CLINICAL MANIFESTATIONS, CURRENT DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGY

Part 1

**V.M. Kovalenko, N.M. Shuba,
O.P. Bortkevych, Y.V. Biliavska**

Summary. The analysis of latest literature data, devoted to the problem of systemic lupus erythematosus (SLE) is presented in the article. The levels of SLE incidence and prevalence, taking in account some population characteristics are described according to results of large epidemiologic studies. The recent hypothesis of SLE etiology is described, and main links of SLE pathogenesis are presented due to data of current investigations. The clinical symptoms of SLE are described according with pathogenic mechanisms of their development and presented in recent classifications. The main aim of this article is to optimize the diagnostic process and to improve the management of such patients, according to international recommendations and guidance.

Key words: systemic lupus erythematosus, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics, treatment.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
АМН України