

А.И. ДядыкДонецкий государственный
медицинский университет

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ключевые слова: системная красная волчанка, этиопатогенез, иммунопатология, прогноз, диагностика, лечение.

Резюме. Рассмотрены подходы к этиологии, патогенезу, диагностике и лечению системной красной волчанки (СКВ) в современной специализированной литературе. Отражена роль генетических и иммунопатологических факторов патогенеза заболевания. Особое внимание уделено вопросам диагностики, прогнозирования и изменениям в структуре летальности у больных СКВ за последние десятилетия. В публикации обосновано дифференцированное применение рациональных схем медикаментозного лечения, включающих нестероидные противовоспалительные препараты, противомаларийные средства, глюкокортикоиды, препараты цитотоксического действия, а также немедикаментозных методов терапии. Освещены инновационные подходы к лечению СКВ с использованием средств, оказывающих специфическое действие на определенные иммунопатологические процессы.

Последние три десятилетия ознаменовались достижениями в изучении различных аспектов системной красной волчанки (СКВ), что во многом обусловлено развитием иммунологии, генетики и коагулологии. Методологический прогресс в области молекулярной иммунологии и генетики, развитие иммунофлюоресцентных, иммуноферментных и иммуносорбентных методов исследований, разработка и широкое изучение экспериментальных моделей СКВ, обширные популяционные исследования раскрывают аспекты этиологии и патогенеза СКВ (Дядык А.И., 1995; Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1997; Ruiz-Irastorza G. et al., 2001).

Достигнуты успехи в исследовании генетических маркеров заболевания и влияния факторов окружающей среды на их экспрессию. Получили развитие концепция межклеточной кооперации, поликлональный синтез аутоантител (ауто-АТ), неконтролируемый иммунокомплексный процесс. В последние годы активно изучаются процессы внутримембранной и внутриклеточной передачи, стимулирующих и депрессорных сигналов, механизмы формирования различных типов патогенных ауто-АТ и их тканевые эффекты, роль нарушений идиотипических сетей в развитии СКВ (Cameron J.S., 1997; Sullivan K.E., 2000). К несомненным успехам следует отнести развитие и обоснование концепций патогенеза различных подтипов и вариантов СКВ, таких, как антифосфолипидный синдром и синдром волчанки новорожденных. Результаты многочисленных контролируемых исследований по изучению эффективности лечебных режимов, представленные в последние годы, позволяют осуществлять обоснованный выбор оптимальных лечебных режимов при различных клинических вариантах СКВ (Piset-

sky D.S. et al., 1997; Brooks E.B., Liang M.H., 1999; Wallace D.J., Linker-Israeli M., 1999; Ortmann R.A., Klippel J.H., 2000; Strand V., 2000).

Вместе с тем, остается невыясненным и требующим изучения ряд вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и лечения СКВ.

СКВ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

СКВ — мультисистемное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гетерогенным поликлональным аутоантительным ответом. Ауто-АТ обуславливают развитие клинических проявлений заболевания как непосредственным воздействием на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилимфоцитарные и другие антитела), так и опосредованно через формирование и депозицию иммунных комплексов (ИК) с активацией каскадных систем и индукцией воспалительного ответа (Kelley W., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

СКВ является одним из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний соединительной ткани. Заболеваемость СКВ по различным данным варьирует от 1:10 000 до 1:1 000 населения. Ежегодно регистрируют до 7 новых случаев СКВ на 100 000 населения (Urowitz M.B., Gladman D.D., 1999). В ряде исследований получены убедительные данные о существенном повышении уровня распространенности СКВ за последние десятилетия. Так, K. Uramoto и соавторы (1999) сообщили о повышении уровня распространенности СКВ более чем в 3 раза за последние четыре десятилетия: заболеваемость СКВ в 1950–1979 гг. составляла 1,51 случая на 100 000 населения, а в 1980–1992 гг. — 5,56 случая на 100 000 населения.

ПРОГНОЗ, ЛЕТАЛЬНОСТЬ

В последние два десятилетия отмечено существенное повышение выживаемости больных СКВ. В 40–60-х годах XX столетия СКВ рассматривалось как фатальное заболевание, часто заканчивающееся летальным исходом в течение нескольких месяцев или лет, 5-летняя выживаемость больных СКВ в эти годы не превышала 50%. По результатам ретроспективного изучения летальности больных СКВ 90-х годов 10-летняя выживаемость составляла 75–85%, а 20-летняя — около 70%. По данным двух крупных проспективных исследований (Европейского, включавшего 1 000 человек, и Канадского, включавшего 644 человека), 5-летняя выживаемость больных СКВ составила соответственно 95 и 93%. Не столь оптимистичны сведения о выживаемости больных СКВ в развивающихся странах (Cervera R. et al., 1999; Uramoto K.M. et al., 1999; Kammer G.M., Mishra N., 2000). Повышение выживаемости больных СКВ обусловлено такими факторами, как улучшение качества диагностики (в том числе и ранней); применение в клинической практике глюкокортикоидов и препаратов цитотоксического действия; дифференцированный подход к проведению патогенетической терапии, базирующийся на комплексной оценке показателей клинических, лабораторных и морфологических исследований (прежде всего, прижизненного гистологического исследования почек); внедрение в клиническую практику при тяжелых поражениях почек и других внутренних органов, кроветворной системы и центральной нервной системы (ЦНС) лечебных режимов, включающих метилпреднизолон и циклофосфамид в сверхвысоких дозах, а также плазмафереза; повышение эффективности гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почек; усовершенствование искусственных и биологических клапанов сердца. Следует подчеркнуть, что в основном продолжительность жизни больных СКВ увеличивается благодаря применению оптимальных лечебных режимов, позволяющих адекватно контролировать активность заболевания при низком уровне побочных эффектов. Так, снижение летальности больных СКВ за два последних десятилетия, в частности обусловлено строго обоснованным назначением глюкокортикоидов (особенно в высоких дозах) и препаратов цитотоксического действия. Кроме того, последние десятилетия характеризуются производством новых эффективных антибактериальных, гипотензивных, диуретических средств и адекватным их применением у больных СКВ (Pisetsky D.S. et al., 1997; Ponticelli C., 1997; Wallace D.J., Linker-Israeli M., 1999; Bruce I.N. et al., 2000).

Для больных СКВ характерна бимодальная кривая летальности. При этом ранние леталь-

ные исходы обусловлены высокой, плохо контролируемой активностью заболевания. На последующем этапе развития СКВ ведущее место в структуре летальности занимает атеросклероз. Риск развития острого инфаркта миокарда и цереброваскулярных катастроф у женщин молодого возраста с СКВ существенно превышает таковой у женщин без СКВ (Ward M.M., 1999).

Инфекция является одной из основных причин летальных исходов на всех этапах течения СКВ (Cameron J.S., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

Тромботический инсульт, обычно ассоциируемый с антифосфолипидным синдромом, сегодня рассматривают как одну из основных причин летальных исходов больных СКВ (Amigo M.C., Khamashta M.A., 2000).

Неблагоприятный прогноз также для больных СКВ с поражением почек, с наличием тромбоцитопении, с вовлечением в патологический процесс легких и ЦНС (Kelley W., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

Уровень летальности больных СКВ в большей мере зависит от социально-экономических условий, и в меньшей — от расовой принадлежности. Низкий социально-экономический уровень населения существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания, проведение оптимальной патогенетической и симптоматической терапии, а при терминальной стадии почечной недостаточности ограничивает возможности применения гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки (Дядык А.И., 1995; Ponticelli C., 1997).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Авторы теорий, согласно которым ведущая роль в патогенезе СКВ принадлежит вирусным, генетическим, иммунологическим, гормональным или экзогенным факторам, не приводят объяснения всех изменений, развивающихся при данном заболевании (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1997; Cameron J.S., 1997; Kelley W., 1997).

РОЛЬ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В 70-е годы XX столетия после выявления в гломерулярных структурах, коже, лейкоцитах и тромбоцитах вирусоподобных включений, напоминающих нуклеопротеиновые тяди миксовирусов и парамиксовирусов, возникла теория о роли вирусной инфекции в развитии СКВ (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997). Однако оказалось, что подобные включения не являются специфическими для СКВ, а отношение их к вирусам оспаривается рядом исследователей. Вирусная теория СКВ сегодня не получила реальных доказательств, но заслуживает дальнейшего углубленного изучения.

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 1:1 000 населения, то у родственников первой степени родства она составляет от 1:250 до 1:20. Заболеваемость СКВ у монозиготных близнецов достигает 60% и более, а у дизиготных приближается к таковой у родственников первой степени родства. В США заболеваемость СКВ у представителей негроидной расы в 3 раза выше, чем у лиц белой расы (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Ruiz-Irastorza G. et al., 2001).

Среди генетических факторов, определяющих предрасположенность к развитию СКВ, ведущую функцию выполняют гены *главного комплекса гистосовместимости*. У больных СКВ наблюдается превалирование определенных гаплотипов HLA-системы I класса (A1, B7, B8) и II класса (DR2 и DR3). Выявлено, что риск развития СКВ существенно повышается при наличии у обследуемого одновременно двух и более из перечисленных гаплотипов HLA-системы (Sullivan K.E., 2000).

Важную роль в кодировании наследственной предрасположенности к СКВ играют *гены, не относящиеся к системе главного комплекса гистосовместимости*, в первую очередь, кодирующие процессы распознавания антигена и регуляцию иммунного ответа. Многообразие генов, экспрессия которых обеспечивает развитие предрасположенности к СКВ, определяет широкий спектр возможных первичных иммунологических дефектов. Выявление первичных нарушений может представлять значительные сложности из-за вероятности наличия одновременно нескольких предрасполагающих генетических факторов.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

О роли половых гормонов в развитии СКВ свидетельствует значительное превалирование заболевания в детородном возрасте у женщин. Получены доказательства нарушения метаболизма эстрогенов у больных СКВ и их родственников, что представляется важным в свете данных о влиянии половых гормонов на гены, контролирующие иммунный ответ (Petri M., Robinson C., 1997; Kammer G.M., Mishra N., 2000; van Vollenhoven R.F., 2000).

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В патогенезе СКВ важное место отводится иммунным механизмам, многие аспекты которых, несмотря на интенсивное изучение, остаются невыясненными. СКВ — заболевание,

предъявляющее серьезный вызов клинической и теоретической иммунологии. СКВ характеризуется «обескураживающей пестротой» иммунологических феноменов, что связывают с изменениями практически всех известных функций иммунокомпетентных клеток (Cameron J.S., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997;).

СКВ ассоциирована с многообразными клеточными иммунологическими нарушениями. При активном течении заболевания выявляют увеличение пролиферации стволовых клеток, преждевременную инволюцию вилочковой железы, вакуолизацию тимического эпителия, нарушение продукции тимических гормонов (Дядык А.И., 1995; Cameron J.S., 1997; Kelley W., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

Особое место среди иммунных нарушений занимают *T-клеточные дефекты*. Часто определяют снижение количества циркулирующих T-лимфоцитов, изменение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Многие исследователи полагают, что дефекты T-клеточных субпопуляций с нарушением иммунорегуляции могут играть основную роль в патогенезе СКВ (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1997; Cameron J.S., 1997; Kelley W., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

В 60–80 годы XX века СКВ считали преимущественно В-клеточным заболеванием, отражающим гиперактивность гуморального компонента иммунного ответа и сопутствующую T-клеточную гипоактивность. В настоящее время многочисленные данные свидетельствуют о том, что это мнение является упрощенным и даже ошибочным. По современным представлениям, СКВ характеризуется многообразными T-клеточными дефектами. Установлено, что блокирование CD4⁺ T-клеток превентивует начало заболевания (Wallace D.J., 1999; Strand V., 2000).

Отмечаемый при СКВ *дефицит супрессорной функции* приводит к увеличению синтеза антитела и, возможно, к продукции ауто-АТ.

Нарушение продукции цитокинов (в частности, интерлейкинов 2 и 10) в результате изменения функции CD4⁺-клеток выявляют у больных СКВ. Наряду с измененным ответом этих иммуноцитов на воздействие цитокинов это нарушение может определять патологию активирующих регуляторных воздействий (Cameron J.S., 1997; Kelley W., 1997).

При СКВ наблюдают разноплановые *В-клеточные нарушения, обуславливающие гиперактивность В-лимфоцитов*, что является одной из характерных особенностей заболевания. СКВ характеризуется избыточной активацией В-клеток, секретирующих иммуноглобулины, реактивные к различным аутоантигенам, включая молекулы клеточных мембран, цитоплазматические протеины и ядерные детерминанты (Strand V., 1999).

У больных СКВ часто определяют увеличение количества иммуноглобулинсекретирующих

В-лимфоцитов периферической крови по сравнению со здоровыми лицами. Эти лимфоциты продуцируют аутореактивные антитела с широким спектром аутоспецифичностей, которые индуцируют как тканевые волчаночные повреждения (гемолитическая анемия, гломерулонефрит, васкулит), так и изменения в регуляции и функционировании различных элементов иммунной системы (например, ауто-АТ, влияющие на функцию Т-супрессоров).

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 (Sullivan K.E., 2000).

Роль естественных клеток-киллеров. Важное значение в развитии иммунопатологических процессов при СКВ имеют снижение абсолютного и относительного количества естественных клеток-киллеров и нарушение их функциональной способности. При этом развиваются нарушения как цитотоксической, так и иммунорегуляторной функций естественных клеток-киллеров.

СКВ характеризуется *гетерогенным поликлональным ответом ауто-АТ*. Среди ауто-АТ наиболее специфичными для СКВ являются антинуклеарные антитела, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы. Наряду с антителами к нуклеарным структурам при СКВ могут определяться антитела к мембранным и цитоплазматическим детерминантам различных клеток, растворимым протеинам и другим компонентам. Считают, что в индукции образования ауто-АТ задействованы как неспецифические, так и антигенспецифические иммунорегуляторные нарушения (Kelley W., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Ruiz-Irastorza G. et al., 2001).

ДИАГНОСТИКА СКВ

Диагностика СКВ, особенно ранняя, нередко затруднительна. В связи с этим для подтверждения диагноза СКВ необходимо проведение лабораторных, инструментальных, а при необходимости и гистологических исследований.

На протяжении трех десятилетий во многих странах для диагностики СКВ используют критерии, предложенные экспертами Американской ревматологической ассоциации в 1971 г., пересмотренные в 1982 г. (хорошо известные и применяемые в нашей стране) и несколько измененные в 1997 г. В 1997 г. из критериев был исключен положительный тест на наличие LE-клеток, а ложноположительный серологический тест на сифилис был расширен «наличием антифосфолипидных антител, включающих IgG

и IgM, антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт» (Hochberg M.C., 1997).

ЛЕЧЕНИЕ СКВ

По мнению многих практических врачей, в лечении больных СКВ больше от искусства, чем от науки. Подобная ситуация объясняется целым рядом факторов. Остается неизвестной этиология СКВ, требуют уточнения отдельные звенья патогенеза заболевания. СКВ характеризуется неоднородностью генетических и иммунологических нарушений, разнообразием клинических, морфологических и лабораторных проявлений. Ее течение отличается непредсказуемостью. Для СКВ характерны индивидуальные особенности организма больного в клинико-лабораторных, морфологических проявлениях и в реакции на проводимую терапию, а также способность к спонтанным эволюциям. В связи с этим представляется довольно затруднительным прогнозирование течения, исхода СКВ, а также эффективности патогенетической терапии у конкретного больного, что нередко усложняет выбор адекватной лечебной тактики (Cameron J.S., 1997; Kelley W., 1997; Wallace D.J., Linker-Israeli M., 1999).

Вышеизложенное свидетельствует об отсутствии унифицированного метода лечения СКВ. Однако, несмотря на существующие проблемы, следует отметить значимые успехи в лечении СКВ за последние два десятилетия, позволившие существенно изменить прогноз заболевания и снизить летальность. Своевременная диагностика заболевания и использование адекватных методов лечения позволяют достаточно успешно контролировать течение СКВ у большинства больных. Результаты многочисленных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности различных методов лечения, послужили основанием для выработки стратегических подходов к ведению больных с СКВ (Pisetsky D.S. et al., 1997; Alina-Zubieta J.A. et al., 1998; Cervera R. et al., 1999; Brooks E.V., Liang M.H., 1999).

Для лечения больных с СКВ применяют нестероидные лекарственные средства, среди которых важное место занимают **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**. Они довольно эффективны при таких проявлениях СКВ, как лихорадка, артрит, артралгия, умеренный серозит, головная боль, недомогание. Способность некоторых НПВП (прежде всего, ацетилсалициловой кислоты) оказывать антитромбоцитарное действие обусловила возможность их применения у больных с СКВ при развитии антифосфолипидного синдрома. Однако отсутствуют убедительные доказательства положительного влияния НПВП на поражения внутренних органов при СКВ.

Противомалерийные препараты (ПМП), по мнению Wallace D.J. и Hahn B.N. (1997), не заня-

ли достойного места в терапии больных СКВ. Это можно объяснить недостаточной информированностью врачей об особенностях механизма действия, показаниях к применению, клинической эффективности (в частности, подтвержденной результатами контролируемых исследований) и побочных эффектах этих препаратов. Слабая осведомленность врачей и пациентов о ретинопатии (одного из серьезных осложнений терапии ПМП) нередко приводят к неоправданному исключению ПМП из схем лечения СКВ, а также к отказу самих больных от приема этих препаратов. Результаты ряда крупномасштабных исследований, посвященных оценке побочных эффектов ПМП хлорохина и гидроксихлорохина, свидетельствуют, что ретинопатия является очень редким осложнением при использовании этих препаратов в суточных дозах ниже 4 мг/кг и 6 мг/кг соответственно. ПМП достаточно эффективны при таких проявлениях СКВ, как кожные поражения, артриты, артралгии, умеренные серозиты (Grierson D.J., 1997; Alina-Zubieta J.A. et al., 1998).

Учитывая серьезные осложнения **глюкокортикоидной терапии (ГКТ)**, развивающиеся в ближайший и отдаленный период, глюкокортикоиды ограниченно назначают при лечении активной СКВ, когда применение НПВП и/или ПМП не позволяет контролировать ее активность, а также в случаях, когда в патологический процесс вовлекаются жизненно важные органы (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Wallace D.J., Linker-Israeli M., 1999).

В последние годы при СКВ также строго ограничиваются назначение **препаратов цитотоксического действия (ПЦТД)**. Их применение лимитируется случаями с тяжелыми поражениями жизненно важных органов, когда отсутствует или недостаточен эффект ГКТ, а также при необходимости снижения доз ГКТ или полной их отмене в связи с побочными эффектами. Среди ПЦТД наиболее часто применяют азатиоприн и циклофосфамид. Многие клиницисты отдают предпочтение последнему при лечении волчаночного гломерулонефрита и тромбоцитопении (Ponticelli C., 1997; Ortmann R.A., Klirpel J.H., 2000).

В ряде сообщений отмечен положительный эффект при СКВ циклоспорина, где эффективность ГКТ и/или ПЦТД была недостаточной (Cascavo D. et al., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Wallace D.J., Linker-Israeli M., 1999).

Резистентность ряда больных СКВ к терапии, включающей глюкокортикоиды, ПЦТД, НПВП, ПМП, развитие побочных эффектов к ним послужили основанием для применения в качестве патогенетической терапии СКВ других классов лекарственных средств, включающих противовирусные препараты, андрогеноподобные агенты, простагландины и др. (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Alvarez-Nemegyei J. et al., 1998).

Среди немедикаментозных методов лечения СКВ наиболее широкое распространение в клинической практике получил плазмаферез. При развитии терминальной стадии почечной недостаточности используют гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантацию почки. Эффективность плазмафереза у больных СКВ доказана при наличии криоглобулинемии, синдрома повышенной вязкости и тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Кроме того, возможно, плазмаферез эффективен у больных с СКВ при наличии васкулитов ЦНС, при пролиферативном волчаночном гломерулонефрите. Применение плазмафереза не показано при СКВ, протекающей без тяжелых поражений внутренних органов (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Wallace D.J., 1999; Wallace D.J., Linker-Israeli M., 1999).

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СКВ

Предложенные в 70–90-е годы XX столетия в качестве дополнительных лечебных программ при различных вариантах СКВ неспецифические биостимулирующие, иммуностимулирующие и иммуномодулирующие средства не оправдали ожиданий. Исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности этих подходов при СКВ, не были рандомизированными и контролируемыми, имели разрозненный и хаотичный характер, не были четко спланированы, имели невысокий методологический уровень. Это в соответствии с рамками доказательной медицины не позволяет рекомендовать эти средства к применению (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

В течение последнего десятилетия предложены методы **специфического направленного воздействия на определенные иммунопатологические процессы при СКВ**. Среди инновационных методов лечения СКВ, находящихся на различных этапах апробирования и внедрения в клиническую практику, можно назвать:

1. Ингибирующие активацию Т-лимфоцитов и Т-, В-клеточную кооперацию:
 - моноклональные антитела к лиганду CD40, экспрессируемому Т-лимфоцитами;
 - рекомбинантный человеческий CTLA-4 протеин;
 - моноклональные антитела к семейству рецепторов В7 (1/2), экспрессируемых антиген-презентирующими клетками.
2. Блокирующие продукцию аутоантител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК):
 - внутривенный иммуноглобулин;
 - В-лимфоцитарный толероген LJP 394.
3. Ингибирующие депонирование в тканях аутоантител к двуспиральной ДНК:
 - рекомбинантная человеческая ДНКаз.
4. Блокирующие активацию системы компонента и депонирование ее компонентов в тканях:

- моноклональні антитіла к С5 (а/в).
- 5. Модулюючі активацію цитокінів:
 - моноклональні антитіла к інтерлейкіну 2;
 - генна терапія;
 - талидомід.
- 6. Існуючі імунотерапевтичні підходи з комплексним механізмом дії:
 - іммуноадсорбція;
 - біндарит;
 - майкофенолат мофетил;
 - 2-хлордезоксиаденозин.
- 7. Модулюючі баланс естрогенів:
 - дегідроепіандростерон;
 - селективні модулятори естрогенних рецепторів;
 - бромокриптин.

Розвиток цих методів обумовлено досягненнями в експериментальній і клінічній іммунології і ґрунтується на документованих даних високотехнологічних лабораторних досліджень з використанням експериментальних моделей СКВ на тваринах. Предварительні результати, отримані в провідних лабораторіях і клініках світу, свідчать про позитивні перспективи розвитку нових методів лікування хворих СКВ (Alvarez-Nemegyei J. et al., 1998; Strand V., 1999; Ruiz-Irastorza G. et al., 2001).

ЛІТЕРАТУРА

- Дядько А.І.** (1995) Волчаночний гломерулонефрит. Донецька, 196 с.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г.** (1997) Клінічна ревматологія. Медицина, Москва, с. 143–174.
- Alina-Zubieta J.A., Galindo-Rodriguez G., Newman S., Suarez-Almazor M.E., Russell A.S.** (1998) Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 582–587.
- Alvarez-Nemegyei J., Cobarrubias-Cobos A., Escalante-Triay F., Sosa-Mucoz J., Miranda J.M., Jara L.J.** (1998) Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus*, 7: 414–419.
- Amigo M.C., Khamashta M.A.** (2000) Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 331–348.
- Brooks E.B., Liang M.H.** (1999) Evaluation of recent clinical trials in lupus. *Curr. Opin. Rheum.*, 11: 341–347.
- Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B.** (2000) Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 257–278.
- Caccavo D., Lagana B., Mitterhofer A.P., Ferri G.M., Afeltra A., Amoroso A., Bonomo L.** (1997) Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Amer. Coll. Rheumatol.*, 40: 27–35.
- Cameron J.S.** (1997) Systemic lupus erythematosus. In: E.G. Neilson, W.G. Couser (Eds.) *Immunologic renal diseases*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 1055–1098.
- Cervera R., Khamashta M.A., Font J.** (1999) Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1,000 patients. *European working party on systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore)*, 78: 167–175.
- Grierson D.J.** (1997) Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatology outpatient clinic. *Ann. Rheum. Dis.*, 56: 188–190.
- Hochberg M.C.** (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 40: 1725.
- Kammer G.M., Mishra N.** (2000) Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 475–492.
- Kelley W.** (Eds.) (1997) *Textbook of rheumatology*. Lippincott Williams&Wilkins, London, pp. 1028–1039.
- Ortmann R.A., Klippel J.H.** (2000) Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 363–375.
- Petri M., Robinson C.** (1997) Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 40: 797–803.
- Pisetsky D.S., Gilkeson G., St. Clair E.W.** (1997) Systemic lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Med. Clin. North. Am.*, 81: 113–128.
- Ponticelli C.** (1997) Treatment of lupus nephritis — the advantage of a flexible approach. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 12: 2057–2059.
- Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Castellino G., Hughes G.R.V.** (2001) Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 357: 1027–1032.
- Strand V.** (1999) Biologic agents and innovative interventional approaches in the management of systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheum.*, 11: 330–349.
- Strand V.** (2000) New therapies for systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 389–408.
- Sullivan K.E.** (2000) Genetics of systemic lupus erythematosus. *Clinical implications. Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 229–256.
- Uramoto K.M., Michet C.J., Thombo J., O'Fallon W.M.** (1999) Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthritis Rheum.*, 42: 46–50.
- Urowitz M.B., Gladman D.D.** (1999) Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus*, 8: 253–255.
- van Vollenhoven R.F.** (2000) Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26: 349–362.
- Wallace D.J., Hahn B.N.** (Eds.) (1997) *Dubois lupus erythematosus*. Lippincott-Raven Publishers, Baltimore, 5-th edition.
- Wallace D.J.** (1999) Aphaeresis for lupus erythematosus. *Lupus*, 8: 174–180.
- Wallace D.J., Linker-Israeli M.** (1999) It's not same old lupus or Sjögren's any more: one hundred new insights, approaches, and options since 1990. *Curr. Opin. Rheum.*, 11: 321–329.
- Ward M.M.** (1999) Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Amer. Coll. Rheumatol.*, 42: 338–346.

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

О.І. Дядько

Резюме. Розглянуто погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування системного червоного вовчака (СЧВ) у сучасній спеціалізованій літературі. Висвітлено роль генетичних та імунпатологічних факторів патогенезу захворювання. Особливу увагу приділено питанням діагностики, прогнозування та змін у структурі летальності у хворих на СЧВ за останні десятиріччя. У публікації обґрунтоване диференційоване застосування раціональних, які включають нестероїдні протизапальні препарати, протималарійні засоби, глюкокортикоїди, препарати цитотоксичної дії, а також немедикаментозних методів лікування. Висвітлено інноваційні підходи до лікування СЧВ, які виявляють специфічний вплив на певні імунпатологічні процеси.

Ключові слова: системний червоний вовчак, етіопатогенез, імунпатологія, прогноз, діагностика, лікування.

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:
CURRENT STATE OF THE PROBLEM**

A.I. Dyadyk

Summary. The literature review consists of current opinions on the etiopathogenesis, immunopathologic features, prognosis, diagnostic principles and treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). The questions of differential medicament treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antimalarial, corticosteroids and cytotoxic drugs, efferent methods are represented in details. Special attention

is focused on innovational approaches in treatment of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, etiopathogenesis, immunopathological features, diagnosis, treatment.

Адрес для переписки:

Дядык Александр Иванович
83003, Донецк, просп. Ильича, 16
Донецкий государственный медицинский университет им. Максима Горького, кафедра терапии

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**Блокада *in vivo* фактора некроза опухли- α у больных ревматоидним артритом. Долговременный эффект после повторного введения химерных моноклональных антител CA2**

Lorenz H.M., Grunke M., Hieronymus T., Antoni C., Nusslein H., Schaible T.F., Manger B., Kalden J.R. (2000) *In vivo* blockade of tumor necrosis factor- α in patients with rheumatoid arthritis: longterm effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody CA2. *J. Rheumatol.*, 27(2): 304–310.

Исследовали отдаленные последствия блокады фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), обусловленной введением CA2 моноклональных антител у больных с однократной и повторной инфузией моноклональных антител. После первого введения моноклональных антител количество Т-лимфоцитов увеличилось и незначительно отличалось от начального в течение всего периода наблюдения. Количество моноцитов и уровень сывороточной концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6) и растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (ММКА-1) оставались сниженными в течение нескольких недель после инфузии моноклональных антител.

После повторного введения CA2 вновь отмечалось увеличение количества Т-лимфоцитов и уменьшение числа моноцитов сывороточной концентрации ИЛ-6 и ММКА-1. Изменения количества клеток, однако, выражены меньше, особенно в группе больных, первоначально получавших низкую дозу (1 мкг/кг) CA2. Та же закономерность выявлена и для ИЛ-6 и ММКА-1, концентрация которых снижалась на 7-й день после инфузии моноклональных антител и оставалась сниженной в течение более короткого периода, чем при однократном введении моноклональных антител. Таким образом, блокада *in vivo* ФНО- α приводит к долговременным клеточным и серологическим изменениям. Этот эффект, по-видимому, менее выражен после повторной, чем после однократной инъекции CA2 у пациентов, получавших моноклональные антитела в низкой дозе.

Гострі гемодинамічні та протеїнуричні ефекти преднізолону у хворих з нефротичним синдромом

Reichert L.J.M., Koene R.A.P., Wetzels J.F.M. (1999) *Acute haemodynamic and proteinuric effects of prednisolone in patients with a nephrotic syndrome. Nephrol. Dial. Transplant.*, 14(1): 91–97.

З метою встановлення механізмів спричиненого преднізолоном різкого підвищення протеїнурії при нефротичному синдромі (НС) проведено клінічне плацебо-контрольоване дослідження з участю 26 хворих із НС. Після застосування преднізолону (125–150 мг внутрішньовенно) загальна протеїнурія підвищилася з $6,66 \pm 4,42$ до $9,37 \pm 6,07$ мг/хв ($p < 0,001$). Під час аналізу екскреції білків різного заряду (альбуміну, трансферину, IgG, IgG₄ і β_2 -мікроглобуліну) встановлено, що підвищення протеїнурії було результатом зміни селективності щодо геометричних розмірів, а не зміни гломерулярної селективності щодо заряду або реабсорбції білка в канальцях. Через 5 год швидкість гломерулярної фільтрації збільшилася з 83 ± 34 до 95 ± 43 мл/хв ($p < 0,001$), а ендогенний кліренс креатиніну та ефективний потік ренальної плазми не змінилися. Унаслідок цього фракція фільтрації підвищилася, як і гломерулярний тиск, що, вірогідно, бере участь у зміні селективності щодо розміру. Оскільки кортикостероїди впливають як на ренін-ангіотензинову систему, так і на ниркові простагландини, оцінювали ефекти преднізолону на рівень протеїнурії після попереднього тримісячного курсу лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлом або двотижневого курсу інгібітором синтезу простагландинів індометацином, і не виявили будь-якого впливу цих препаратів на індуковане преднізолоном підвищення протеїнурії. Автори вважають, що преднізолон підвищує рівень протеїнурії через зміну селективного щодо розміру бар'єра гломерулярних капілярів. Цей ефект не реалізується через ренін-ангіотензинову систему або простагландини.