

УДК:616.5-002.525.2-092-008.8+616.13/16

**РОЛЬ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ  
В ПАТОГЕНЕЗЕ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ**

И.Е.Белик, Хамуди Ильяс

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

**Ключевые слова:** красная волчанка, этиопатогенез, цитокины, люпус- васкулит, аутоиммунная гиперлипидемия

Красная волчанка (КВ) – заболевание с многокомпонентным этиопатогенезом, развитием аутоиммунного воспаления и иммунокомплексного повреждения мембранных структур различных тканей и органов. Разнообразные клинические проявления КВ, формирование полисиндромной симптоматики при системном процессе (СКВ), и некоторых интегументных формах КВ (ИКВ) объясняются прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани и преимущественным поражением микроциркуляторного русла кожи и внутренних органов.

Стрессовые события, персистирующий вирусный, бактериальный или др. инфекционный процесс, перенесенные аборт, роды, прием медикаментов (гидрохлортиазид, пироксикам, пеницилламин, сульфасалазин, прокаинамид, каптоприл, эналаприл, фенитоин, нитрофурантоин и др.) являются триггерными факторами развития рубцующегося эритематоза [4, 6]. Характерны фотосенсибилизация, лихорадка, похудение, астенический синдром, артралгии, миалгии [9]. Неконтролируемая, нарастающая продукция аутоантител к различным клеткам и клеточным структурам вследствие поликлональной активации В-клеток, образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и отложение аутоантител и ЦИК на эндотелии сосудов микроциркуляторного русла и соединительно-тканых структурах различных тканей и органов - основа иммунологической характеристики КВ [24]. Развитие аутоиммунных реакций обычно предшествует клинической манифестации КВ, и только увеличение титров аутоантител формирует клиническую картину заболевания [29]. В эпидемиологических исследова-

ниях, посвященных СКВ, (изучались 30 млн. образцов сыворотки крови военнослужащих США) было выявлено 130 человек с СКВ, из них более чем у 50% больных аутоантитела к ДНК обнаруживались за 2,7-9,3 года до установления диагноза СКВ [29]. Фотосенсибилизация является одним из основных факторов этиопатогенеза КВ, запускающих механизм формирования патологических иммунных реакций. Антигенные пептиды, образующиеся при соединении продуктов фотодеструкции с белковыми структурами кожи, взаимодействуют с клетками Лангерганса, которые мигрируют в регионарные л/у, активируют Т-лимфоциты и потенцируют пролиферацию В-лимфоцитов и неконтролируемый синтез ими аутоантител. Неотъемлемыми иммунологическими изменениями при КВ являются также увеличение соотношения  $CD4^+/CD8^+$  (за счет уменьшения количества  $CD8^+$ ), повышение относительного количества  $CD20^+$  В-лимфоцитов, увеличение IgG и др. [9]. Вследствие повреждающего действия антигенных пептидов происходит дегрануляция тучных клеток с выделением биологически активных веществ – гистамина, серотонина, гепарина, гиалуроновой кислоты, которые регулируют тонус и проницаемость сосудов кожи и развитие воспалительной реакции [5, 9]. Тканевые базофилы располагаются в местах локализации соединительной ткани – в коже, синовиальных оболочках, вокруг сосудов, брюшине и др. В коже наблюдается, преимущественно, периваскулярное, перифолликулярное и перигландулярное расположение мастоцитов [12, 19]. При хронических аутоиммунных воспалительных процессах происходит функциональная активация и увеличение количества тканевых базофилов кожи с перераспределением и накоплением их в стенке сосудов и периваскулярном пространстве и уменьшением их концентрации в дерме [12].

Иммуногистохимические исследования воспалительного инфильтрата при дисконидной КВ выявляют важную роль незрелых и зрелых дендритических клеток (CD45RA+, CD68+, CD123<sup>high</sup>+) в синтезе интерферона  $\alpha$  и  $\beta$  (IF $\alpha/\beta$ ) - активатора воспалительного процесса при КВ [9, 10]. Дендритические клетки (в том числе дендритические клетки эпидермиса - клетки Лангерганса (CD14+, CD1a+)) секретируют большой набор цитокинов и других БАВ, обладают способностью превращаться в макрофаги и стимулировать нативные Т-клетки [13]. При ревматических заболеваниях структурные и функциональные дефекты дендритических клеток, в частности макропиноцитоз и низкая активность лизосомальных ферментов превращают их в долгосрочный резервуар цитомегаловирусов, парвовирусов и др. и изменению антигенных свойств мезенхимальных тканевых и иммунокомпетентных клеток [13]. Экспрессируя высокий уровень белков NF- $\kappa$ B (Rel A/p65, RelB, RelC, p50, p52), дендритические клетки контролируют процесс экспрессии и транскрипции многих генов, кодирующих иммунные белки и белки воспаления [13]. Активные формы кислорода синтезируемые фагоцитирующими клетками, тромбоцитами, эозинофилами и эндотелиоцитами играют ключевую роль в образовании биологически активных веществ (простагландинов, лейкотриенов), а также участвуют в реализации эффекта киллерных клеток, обмене коллагена, влияют на экспрессию рецепторов [5]. При КВ гидроксильные радикалы вызывают деполимеризацию гиалуриновой кислоты, окисляют белки, нуклеиновые кислоты, SH-группы, увеличивают продукцию простагландинов в коже, а также взаимодействуют с полиненасыщенными жирными кислотами, остатками фосфолипидов и обуславливают реакцию инициирования ПОЛ [5, 9, 20]. Надпороговое усиление интенсивности ПОЛ (синдром перекисидации) наряду со снижением активности системы АОЗ у больных КВ способно приводить к разрушению лизосомных мембран с выделением деструктивных гидролитических ферментов, и к изменению функциональ-

ных характеристик клеточных мембран [17, 21]. Дисметаболические процессы в соединительной ткани различных органов и систем при КВ, поддерживающие воспалительные реакции, сопровождаются также явлениями гиповитаминоза (на фоне достаточного их поступления из-за нарушения биотрансформации свободной формы витаминов в коферментную) с нарушением процессов физиологической ферментации молекулярных структур. Развитие синдрома перекисидации нарушает структуру липидных и белковых молекул мембран клеток и сопровождается усилением агрегационных свойств тромбоцитов, повышением тканевой и сосудистой проницаемости, образованием цитокинов [6, 8, 15]. Именно с избыточной неконтролируемой продукцией медиаторов воспалительных реакций - провоспалительных цитокинов связывают патогенез многих аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [27, 28, 37]. При КВ выявлена положительная корреляция увеличения уровня IL12 с активностью заболевания, оцениваемой по системе SLEDAI [22, 25]. При изучении цитокиновой продукции у больных КВ обнаружена положительная взаимосвязь IL18 с активностью болезни и продукцией других провоспалительных цитокинов [12, 29]. IL18 является важнейшим регулятором иммунного ответа, а нарушение его регуляции обуславливает развитие большинства аутоиммунных заболеваний [28, 29]. По своему действию IL18 сходен с IL12, описана его способность индуцировать продукцию воспалительных цитокинов IL1 и IL8 иммунокомпетентными клетками, и регулировать FAS-лигандную экспрессию Th и NK, передавая сигналы к апоптозу [29]. Определенную роль в патогенезе КВ играют специфические ангиогенетические цитокины – основной фактор роста фибробластов (bFGF), IL18, эндотелин(CD-105) – гликопротеин клеточной мембраны, экспрессируемый пролиферирующими эндотелиальными клетками доброкачественных и злокачественных опухолей, антиангиогенетический фактор – эндостатин и фактор роста эндотелиальных клеток (VEGF) [24].

VEGF известен как фактор ангиогенеза, играющий определенную роль в развитии воспалительной реакции при ревматоидных и некоторых других аутоиммунных заболеваниях, а также в развитии антифосфолипидного синдрома при СКВ [2, 3, 15, 16, 21]. У пациентов с СКВ выявлена взаимозависимость и увеличение уровней VEGF и IL18, в то время как содержание bFGF и эндостатина не отличалось от уровня здоровых доноров [13]. Считают, что основные системные проявления КВ связаны с секрецией тканевыми макрофагами TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  [30, 37]. Выброс TNF- $\alpha$  в межклеточное пространство стимулирует адгезию нейтрофилов на эндотелиальных клетках, их экстравазацию и миграцию к очагу воспаления, а также усиливает продукцию супероксидных радикалов, экспрессию рецептора комплемента на нейтрофилах, экспрессию дополнительных Fas-рецепторов на Т-лимфоцитах и их активацию [13]. Цитокины IF $\gamma$ , IL1, TNF $\alpha$  являются антагонистами пролиферации эндотелиальных клеток, а IL8 является для них хемоаттрактантом, и в условиях *in vivo* может функционировать как ангиогенный фактор [29]. Иммунокомплексное повреждение эндотелия стенок сосудов микроциркуляторного русла многих органов и систем, экспрессия адгезивных молекул, связывающих циркулирующие нейтрофилы и моноциты, нарастающее выделение цитокинов, простагландинов и других БАВ обуславливает развитие аутоиммунного васкулита и многообразие клинических проявлений заболевания [13, 31, 34]. В последние годы увеличилось количество публикаций о роли аутоиммунного воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов при СКВ [32, 33, 35]. По данным многих исследований у больных СКВ дислипотеинемия четко коррелирует с увеличением в крови противовоспалительных цитокинов и клеточных молекул адгезии (sVCAM-1, sCD62L) [21]. У женщин, больных СКВ чаще, чем в группе контроля выявляли клинические (ИБС) и субклинические (атеросклеротические бляшки) проявления атеросклероза [1, 14, 17, 28]. Результаты исследований

больных СКВ выявили раннее развитие атеросклероза независимо от наличия традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Нарушение липидного спектра крови у пациентов с СКВ выявляются уже в дебюте заболевания и коррелирует с воспалительной активностью болезни [17, 34]. Развитие гиперлипидемии при СКВ объясняется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и острофазовых белков и блокированием ими активности липопротеинлипазы – фермента, регулирующего липолиз [25, 30]. Одним из возможных причин атеросклеротического поражения сосудов являются нарушения в системе транспорта холестерина крови - апобелков, располагающихся на поверхности липопротеидных частиц (апо-В в составе ЛПНП, апо-А1 в составе ЛПВП и фосфолипидам), уровень которых коррелирует с активностью СКВ [1, 14, 17, 20, 23]. Сообщается о повышении уровня ЛПНП-содержащих иммунных комплексов (IgM, IgG ЛПНП-ИК) при СКВ [8, 31, 36]. На высоте активности воспалительного процесса при СКВ гепатоциты синтезируют острофазовые белки (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и апоА) и вероятно секретируют в кровь не липопротеиды а комплексы липопротеидов с острофазовыми белками [21]. Такие комплексы обладают антигенными свойствами, вследствие чего они поглощаются макрофагами и нейтрофилами, присутствующими в интима сосудов, что приводит к увеличению содержания острофазовых белков в стенке сосудов, их повреждению и дальнейшему прогрессированию атеросклероза [8]. Выявлена связь аутоиммунной гиперлипидемии с развитием антифосфолипидного синдрома у больных СКВ [29]. Нередко заболевание сопровождается симптомами невропатологии [2, 6, 12, 27], что обусловлено развитием ЦНС-васкулита с отложением иммунных комплексов и компонентов комплемента в стенках сосудов головного мозга. ЦНС-васкулит характеризуется неврозоподобными астеническими синдромами, головными болями (в т.ч. мигренозного характера), вегетативными син-

дромами, кардиоваскулярними, желудочно-кишечными дисфункциями, цереброваскулярными нарушениями, энцефалопатиями, энцефаломиелопатиями, психопатологическими синдромами и др. [4, 29].

Многие медикаментозные препараты, оказывающие противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, не являются достаточно эффективными вследствие отсутствия этиологической направленности терапии при КВ, поэтому актуальными остаются исследование причин и механизмов развития КВ и повышение эффективности лечения данной категории больных. Предметом и аргументом изучения остается и вопрос соотношения системных и интегументных форм КВ. Относительно доброкачественное, хроническое,

изнурительное течение ИКВ, лимитированное поражением покровных тканей в 3-12% случаев может изменяться и приобретать более распространенный характер и тяжелое течение у индивидуумов с детерминированной генетической иммунологической реактивностью. Таким образом, многофакторный характер этиопатогенеза КВ, наличие комплекса иммунологических и метаболических нарушений, с развитием микроциркуляторного ангиита и формированием атерогенного профиля крови при КВ требует проведения дальнейших исследований и усовершенствование методов терапии больных КВ с использованием средств метаболической коррекции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова З.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. и др. Липидно-белковые показатели системы транспорта холестерина крови при системной красной волчанке // Тер. арх. - 1999. - Т. 70, № 5. - С. 34-38.
2. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. Антифосфолипидный синдром: оценка диагностических и классификационных критериев // Клин. мед. - 1996. - Т. 74, № 6. - С. 39-41.
3. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.В. и др. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме // Тер. арх. - 2002. - Т. 74, № 5. - С. 23-27.
4. Амосова Е.Н., Якименко И.Л. Характеристика дебюта системной красной волчанки в современных условиях // Укр. ревматол. журн. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 22-24.
5. Белик И.Е. Изменения системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных хронической красной волчанкой. // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А.Торсуева. - 2006. - № 1-2 (12). - С. 58-63.
6. Болотная Л.А. Проблемы системных болезней соединительной ткани // Дерматологія та венерологія. - 2004. - № 4. - С. 24-28.
7. Болотная Л.А., Сидельник В.М. Эффективность гиполипидемической терапии больных хронической красной волчанкой // Дерматологія та венерологія. - 2005. - № 1 (27). - С. 48-51.
8. Герасимова Е.В., Алекберова З.С., Попкова Т.В. и др. Атерогенные холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы - один из компонентов сыворотки крови больных системной красной волчанкой // Клиническая медицина. - 2003. - № 9. - С. 39-41.
9. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. - Донецк: Регион, 2003. - 464с.
10. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$  в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 18-21.
11. Коваленко В.М., Шевчук С.В. Рівні ліпідів гомоцистеїну та стан серцево-судинної системи у хворих на системний червоний вовчак та їх динаміка під впливом лікування // Український ревматологічний журнал. - 2008. - № 1 (31). - С. 62-66.
12. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л., и др. Аллергические болезни кровеносных сосудов кожи. Руководство для врачей. - Луганск: «Элтон-2». - 2006. - 168 с.

13. Макаренкова В.П., Кост Н.В., Щурин М.Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний // Иммунология. – 2002. - № 2. – С. 68-75.
14. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза в кн. Антифосфолипидный синдром М.: «Литтера». - 2004. - С. 278-279.
15. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и соавт. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой // Клиническая медицина – 2006. - № 10. – С. 49-54.
16. Попкова Т.В. Липид-белковый спектр крови при СКВ и АФС: Автореф. дисс. ...канд.мед.наук, 1997.
17. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Герасимова Е.В. и др. Метаболический синдром у больных системной красной волчанкой // Научно-практическая Ревматология. - 2008. - № 4. - С. 14-19.
18. Савенкова В.В. Метаболические нарушения и возможности их коррекции у больных склеродермией и красной волчанкой // Дерматология та венерология. - 2007. - № 3 (37). - С. 22-27.
19. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В. и соавт. Патоморфология болезней кожи. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.
20. Чурилов А.В., Барабадзе И.В., Кушнир С.В. и соавт. Метаболизм липидов, их перекисного окисления и антиоксидантной защиты в развитии патологии женских половых органов у больных системной красной волчанкой // Здоровье Донбасса. - 2007. - № 2. - С. 33-35.
21. Шевчук С.В. Зв'язок рівнів прозапальних цитокінів та клітинних молекул адгезії з ліпідним спектром крові у хворих на системний червоний вовчак//Український кардіологічний журнал. - 2007. - № 4. - С. 50-55.
22. Шевчук С.В. Порівняльна характеристика систем оцінки активності запального процесу у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з рівнем цитокінів у крові// Український ревматологічний журнал. - 2005. - № 2 (20). – С. 23-25.
23. Artiss J.D., Zak B. Measurement of cholesterol concentration. In: Rifai N., Warmic G.R., Dominiczak M.H. et al. Handbook of lipoprotein testing. Washington: AACC Press, 1997, 99-114.
24. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation // Circulation Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 763-771.
25. Borba E.F., Bonfa E. Dyslipoproteinemias in SLE: influence of disease activity and anticardiolipin antibodies. // Lupus. – 1997. – Vol.6. – P. 533-9.
26. Bruce I.N., Urowitz M.B., Ibanez D., Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic luhus erythematosus // Arthr. Rheum. - 2003. – Vol. 48. - P. 3159-67.
27. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et. al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients // Medicine (Baltimore). – 2003. – Vol. 82. – P. 299-308.
28. Chung C.P., Oeser A., Solus J. et al. Prevalence of metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 196. – P. 765-769.
29. David P. D`Cruz, Munther A. Khamashta, Graham R. V. Hughes Systemic lupus erythematosus // The Lancet. - Vol. 369. – P. 587-596.
30. Frostegard J., Guozhong F., Jensen-Urstad K. et al. TNF-alfa – a link between inflammation and dyslipoproteinemia in SLE patients with cardiovascular disease EULAR Annual Congress of Rheumatology, june 12-14. – 2002. – OP0095 (abst.).
31. George J.,Harats S., Gilburd B. et al. Atherosclerosis-related markers in SLE patients: The role of immunity in enhanced atherogenesis // Lupus. – 1999. – Vol. 8. – P.220-226.

32. Kodera M., Hayakawa I., Komura K. et al. Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: association with elevated serum triglyceride concentrations // J. Rheum. – 2005. - Vol. 32 (4). – P. 629-636.
33. Magadmi M., Ahmad Y., Turkie W. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus // J. Rheum. - 2006. - Vol. 33. – P. 50-56.
34. Roman M.J., Shanker B.A, Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in Systemic lupus erythematosus // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2399-2406.
35. Urowitz M.B., Gladman D.D., Ibanez D. et al. Modification of hypertension and hypercholesterolaemia in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study // Ann. Rheum. – 2006. - Vol. 65 (1). – P. 115-117.
36. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults // J. Am. Med. Assoc. – 1999. - Vol. 282. – P. 2131-2135.
37. Zahorska-Markewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M. Serum concentration of TNF- $\alpha$  and soluble TNF- $\alpha$  receptors in obesity // Int. J. Obesity. - 2000. - Vol. 24. - P. 1392-1395.

### СУДИННА ПАТОЛОГІЯ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

І.Ю.Белік, Хамуді Ільяс

Наведено огляд літературних даних за патогенез червоного вовчака, ролі порушень тканинного метаболізму - окисного стресу, активації системи оксиду азоту, порушень цитокінової регуляції імункомпетентних клітин у механізмах розвитку аутоімунного запалення при червоному вовчаку.

### VASCULAR PATHOLOGY AND METABOLIC DISTURBANCES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*I.Y. Byelik, Hamoudi Elyes*

The review of the literary data about pathogenesis of lupus erythematosus, roles of tissue metabolism disturbances, oxidative stress, cytokines regulation, vascular invading, autoimmune dislipidemia in mechanisms of autoimmune inflammations development is observed.

УДК 616.5-004.1-085.244/.326

### КОМПЛЕКСНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЕПАТОПРОТЕKTOPУ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ

В.В.Савенкова

*ДУ „Інститут дерматології та венерології АМН України”*

**Ключові слова:** обмежена склеродермія, етіопатогенез, захворювання печінки, гепатопротектор, магній, терапія, глутаргін, магнерот

Обмежена склеродермія (ОСД) – це хронічне захворювання сполучної тканини

автоімунної природи, що характеризується осередковими запально-склеротичними змінами шкіри і підлеглих тканин без залучення в патологічний процес внутрішніх органів.

Вченими та клініцистами спостерігається негативна тенденція в перебігу