

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.А. Болотная<sup>1</sup>, Я.Ф. Кутасевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

**Резюме.** Представлены сведения об основных механизмах развития системных болезней соединительной ткани, уделено внимание роли повреждения эндотелия, нарушений коллагенообразования, клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового дисбаланса в патогенезе ограниченной склеродермии и хронической красной волчанки.

**Ключевые слова:** склеродермия, красная волчанка, этиология, патогенез, расстройства микроциркуляции, дезорганизация соединительной ткани, иммунные нарушения.

Системные болезни соединительной ткани включают нозологические формы (заболевания), которые характеризуются поражением различных органов и тканей, вызванным неадекватными аутоиммунными или иммунокомплексными реакциями, а также избыточным фиброзообразованием. За последнее десятилетие существенно расширились представления о заболеваниях соединительной ткани, среди которых первое место по частоте занимает красная волчанка (КВ), второе место – склеродермия (СД) [8, 11, 19, 21]. Преимущественное поражение лиц среднего возраста, тенденция к хроническому рецидивирующему течению нередко приводят к потере трудоспособности и придают проблеме социальное значение. Внимание исследователей привлечено к этой группе болезней в связи с ростом заболеваемости, общими закономерностями патогенеза, половым диморфизмом, своеобразием

патологии, а также новыми подходами к исследованию механизмов развития иммунных и микроциркуляторных расстройств, молекулярно-клеточных основ фиброзообразования и склероза, важных с позиций общей клинической медицины.

СД характеризуется системным прогрессирующим поражением соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых изменений по типу облитерирующего эндартериита с распространенными вазоспастическими расстройствами [5, 6, 20, 24]. При КВ наблюдаются деструктивные изменения соединительной ткани и генерализованное поражение сосудистого русла, особенностью является поражение ядер (деформация, обеднение хроматином, кариопикноз и хроматолизис), преимущественно в клетках мезенхимы [8, 17]. Дискуссии о взаимосвязи системной (ССД) и ограниченной склеродермии

(ОСД), системной (СКВ) и хронической красной волчанки (ХКВ) продолжаются. По мнению некоторых авторов, ограниченные (локализованные) и системные формы представляет собой разновидности одного патологического процесса, что подтверждается наличием висцеропатий при ОСД и ХКВ, однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах болезней, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз или системный эритематоз [11, 15, 30]. Другие исследователи относят к группе «системных болезней соединительной ткани» лишь системные формы, считая, что ОСД и ССД, ХКВ и СКВ - резко различающиеся по клинической картине, течению и прогнозу заболевания, однако не всегда можно провести четкую границу между очаговым и системным процессом. Клинические наблюдения показали, что поражение кожи как один из первых признаков ССД наблюдается в 60-65% случаев, СКВ – 75-80%, описания трансформации ограниченного процесса, в частности, склероатрофического лишена, центробежной эритемы Биетта в системный процесс, дают основание предполагать единство этих форм.

Этиология заболеваний недостаточно изучена и представляется на сегодняшний день многокомпонентной проблемой, основу которой составляют взаимодействие внешних факторов и генетически обусловленная предрасположенность к заболеванию. Развитие СД связывают с травмами, охлаждением, вибрацией, инфекцией, воздействием кремниевой пыли, хлорвинилов, блеомицина, серотонинсодержащих препаратов, силиконовых материалов и др. Особое внимание привлекают группы ретровирусов и герпесвирусов со свойственной им склонностью к персистенции, возможностью латентных и эндогенных форм, активация или экспрессия которых обусловлены воздействием различных химических, биологических и других факторов [6, 7, 24].

Отдельные авторы рассматривают распространённую СД как позднее проявление боррелиоза (Лайма болезнь), что подтверждается определением у некоторых больных (особенно бляшечной и склероатрофическими формами) высокого титра антител к боррелиям Бургдорфера и быстрым улучшением после лечения пенициллином. Многие исследователи склонны расценивать случаи поражения кожи с высоким титром антител к боррелиям и выявление спирохет – как боррелиоз, протекающий под маской ОСД, а склерозирование кожи – как псевдосклеротические изменения. По мнению Н.С. Потеева и соавт. [13], патогенетическая связь ОСД с болезнью Лайма, также как и атрофодермии Пазини–Пьерини, синдрома Перри–Ромберга лишь предполагается. Для подтверждения наличия болезни Лайма у больного со склеродермическими очагами целесообразно определение специфических антител в сыворотках больных методами непрямой реакции иммунофлюоресценции, полимеразной цепной реакции, а также выявление боррелий в биоптатах кожи из очагов поражения методом серебрения.

В развитии КВ могут играть определенную роль бактериальные и вирусные инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов (гидралазин, амоксициллин, новокаиномид, оральные контрацептивы и т.д.), генетическая предрасположенность, гормональные и метаболические нарушения, тканевые повреждения. Возможно, пусковая роль в патологическом процессе принадлежит РНК-содержащим и так называемым медленным вирусам (ретровирусам). Аргументом в пользу этого предположения является определение в высоких титрах циркулирующих антител к вирусам кори, краснухи, парагриппов и другим РНК-вирусам из группы парамиксовирусов. У женщин с СКВ часто выявляют признаки инфицирования вирусом Эпштейна-Барр, обладающим тропностью к В-лимфоцитам. Выявлена «молекулярная мимикрия» вирусных белков и «волчаночных» аутоантигенов: пептидная последовательность протеина Sm человека

гомологична таковой одного из протеинов вируса Эпштейна-Барр, что может приводить к формированию перекрестных аутоантител против протеина Sm и является одним из распространенных иммунологических феноменов при СКВ [8]. Считается, что хронизация вирусной инфекции может быть связана с определенными генетическими особенностями организма. Об этом свидетельствуют семейная агрегация, конкордантность по болезни у монозиготных близнецов, связь с иммуногенетическими маркерами (антигенами системы HLA).

По данным разных авторов, у 27–66% больных начальным фактором СКВ является инсоляция. Ультрафиолетовое облучение стимулирует апоптоз, что приводит к появлению внутриклеточных аутоантигенов на мембране апоптозных клеток и тем самым индуцированию развития аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных лиц. Хотя этиология СКВ остается пока не совсем ясной, вероятно, при этом заболевании имеет место сочетание хронической вирусной инфекции с мультифакторной предрасположенностью, связанной с полом, возрастом и генетически обусловленным нарушением иммунного ответа [32].

Важным звеном патогенеза заболеваний соединительной ткани являются расстройства микроциркуляции, общие закономерности которых представлены при СД и КВ нарушениями тканевого кровотока, проницаемости, транскапиллярного обмена, гемостаза и реологических свойств крови и т.д. [1, 3, 15]. Каскадные нарушения микроциркуляции характеризуются деструкцией эндотелия микрососудов, редупликацией базальных мембран капилляров, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток с гиперпродукцией коллагена (тип III) и увеличением склонности к вазоконстрикции, внутрисосудистыми изменениями в виде агрегации клеточных элементов крови и др. В системе микроциркуляции разыгрываются иммунопатологические, соединительнотканые и другие реакции с вовлечением сосудистой стенки и прилегающих тканей [5, 7,

21]. Выделены определенные морфологические отличия в зависимости от активности патологического процесса, однако при каждом заболевании генез и характер поражения сосудов существенно отличается.

В настоящее время иницирующим фактором в развитии ОСД считают повреждение эндотелия, которое может быть вызвано прямым или косвенным воздействием антиэндотелиальных антител, способных активировать экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками (циркулирующие молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия – VCAM, E-селектин) [6, 14, 26]. На начальных этапах патологического процесса в коже больных СД выявляется периваскулярный инфильтрат, на фоне которого в микрососудистой системе происходят функциональные и структурные изменения с наиболее выраженным поражением сосудов сосочкового слоя эпидермиса. У пациентов с ОСД на поверхности эндотелиальных клеток и фибробластов выявлено повышение экспрессии молекул ICAM-1 на 25%, только на поверхности эндотелиальных клеток – VCAM-1 на 19% [20, 26]. Синтез ICAM-1, VCAM и E-селектина усиливается под воздействием цитокинов и клеточных медиаторов, интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-4 и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , продукция которых при ОСД изменена. Вероятно, в основе инициации процесса лежит сосудистая микротравма, которая вызывает активацию эндотелиальных клеток, дисфункцию и нарушение капиллярной проницаемости. Возможно, нарушение процессов сосудистой репарации на фоне дефектного васкулогенеза может способствовать развитию микрососудистых аномалий при системном склерозе [25].

Одновременно развиваются внутрисосудистые изменения: агрегация и адгезия тромбоцитов, активация плазменных факторов VII и VIII, высвобождение вазоактивных аминов, гиперкоагуляция, микротромбозы, усиливающие локальную ишемию. Активизированные при «коагуляционном каскаде» медиаторы

усиливают деструкцию эндотелия, поддерживая цикл повреждения и последующей репарации сосудистой стенки с редупликацией базальных мембран, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, а вновь поступающий в циркуляцию коллаген способствует развитию гемореологических и иммунных нарушений. Развивается характерная склеродермическая микроангиопатия, органически связанная с патологией метаболизма соединительной ткани [1, 5, 10].

При КВ преобладают фибриноидные изменения стенок сосудов, продуктивные васкулиты, периваскулярные инфильтраты, обуславливающие развитие окклюзионной васкулопатии. Антитела к кардиолипину, фосфолипидам являются дополнительным фактором повреждения сосудов как при системной, так и ХКВ и могут быть использованы для выявления групп больных с риском развития окклюзии сосудов [4]. Некоторые из указанных антител связываются с липидными антигенами, остальные направлены против сывороточного белка р2-гликопротеина I, образующего комплексы с липидами. Поражение сосудов при СКВ происходит в результате увеличения адгезивности эндотелиальных клеток посредством механизма, аналогичного реакции Шварцмана, запускаемой грам-отрицательными бактериями. Наряду с возникновением генерализованных васкулитов при КВ происходит активизация сосудисто-тромбоцитарного звена и простагландин-простациклиновой системы – адгезия тромбоцитов к субэндотелию структур, гиперпродукция тромбоксана  $V_2$  с последующей агрегацией тромбоцитов, активация фактора Хагемана и калликреин-кининовой системы, приводящих в ряде случаев к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1].

Участие иммунных механизмов в развитии системных заболеваний соединительной ткани представляется неоспоримым. Изменения в системе взаимодействия иммунокомпетентных клеток, приводящие к активации В-лимфоцитов и гиперпродукции аутоантител – поликлональных (при КВ) и/или ауто-

антигеноспецифических (при СД), являются одними из наиболее важных механизмов развития аутоиммунных нарушений [7, 8, 17, 30, 35]. Чрезмерная активация В-лимфоцитов может возникать при повышении активности Т-хелперов, дефиците Т-супрессоров, расстройствах антиидиотипической регуляции (системы подавления активности антителообразования), нарушениях в усиливающих системах, например, в системе комплемента. В случае аутоиммунных болезней В- и Т-лимфоциты становятся аутоагрессивными, чрезмерно реагирующими на любой, даже неспецифический стимул, а также приобретают свойство реагировать с аутоантигенами (при СКВ – нативная ДНК).

У больных СД выявлен широкий спектр разнообразных нарушений клеточного и гуморального иммунитета, таких как снижение числа циркулирующих Т-лимфоцитов при нормальном уровне В-лимфоцитов, дисбаланс субпопуляций Т-клеток за счет уменьшения количества супрессорных клеток, дисрегуляция в системе Т-хелперов I и II порядка, повышение экспрессии отдельных фиброгенных цитокинов и др. У больных ОСД наблюдается уменьшение содержания CD3+ -клеток, дисбаланс CD4+, CD8+, CD16+ на фоне активации и повышенной склонности лимфоцитов крови к апоптозу, уменьшение количества молекул клеточной адгезии [15, 16].

Исследованиями последних лет установлено, что Т-лимфоциты могут влиять на процессы воспаления и фиброзообразования как с помощью межклеточных взаимодействий, так и путем синтеза цитокинов, изменяющих функциональную активность клеток. Цитокины играют важную роль в развитии ОСД, являются основными медиаторами иммунного ответа, во многом определяя его направление. Ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -2, -6, -8) обладают фиброгенным действием и отражают активность пролиферативных процессов [12, 34]. Показано, что ИЛ-4 регулирует пролиферацию фибробластов, экспрессию генов и синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса [20]. При

ССД наблюдается увеличение содержания цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , -2, -6, -8, -10, -17), ФНО  $\alpha$  и их связь с клиническими проявлениями болезни [15]. В сыворотке крови больных ОСД выявлено увеличение продукции Ig G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), количества клеток с рецепцией CD25+ и HLA-DR при усиленном синтезе провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов - ИЛ-2, -4, -6, -10, ФНО  $\alpha$  на фоне снижения содержания CD3+, CD4+, CD54+ и CD25+/CD95+ [14, 15, 16].

ОСД, особенно генерализованная форма, сопровождается синтезом различных аутоантител (антинуклеарных, антигистоновых, антител к одноцепочечной ДНК и др.). Высокая частота антинуклеарных антител (АНА) при ОСД подтверждена с помощью непрямой иммунофлюоресценции с использованием культур, причем частота встречаемости аутоантител у взрослых (95,8%) выше, чем у детей (30,2%) [27]. Также отмечена зависимость характера свечения от формы заболевания: генерализованная форма сопровождалась гомогенным типом свечения, линейная и бляшечная – веретенновидным. Предполагают, что разные типы СД имеют определенные антигенные мишени.

При ОСД аутоантитела к ДНК-топоизомеразе I и к центромере, специфичные для системного склероза, за редкими исключениями отсутствуют [24]. У пациентов с очаговой СД в 76% случаев выявляются антитела к топоизомеразе II $\alpha$  (при генерализованной форме у 85% пациентов). Данная разновидность не является строго специфичной: в 14% их можно обнаружить при системном склерозе, в 8% – при СКВ и в 10% случаев - при дерматомиозите [19]. Антифосфолипидные антитела выявляют при аутоиммунных заболеваниях, чаще при КВ. У пациентов с ОСД Ig G и/или Ig M антитела к кардиолипину выявлены в 46% случаев (у 67% пациентов с генерализованной формой, у 35% – линейной и у 30% – бляшечной). Несмотря на высокую распространенность антител, тромбоз при СД наблюдается редко.

В патогенезе КВ важное место отводится иммунным механизмам, многие аспекты которых, несмотря на интенсивное изучение, остаются неясными. СКВ характеризуется изменениями практически всех известных функций иммунокомпетентных клеток. СКВ ассоциирована с многообразными клеточными иммунологическими нарушениями [8, 23, 30]. При активном течении заболевания наблюдаются увеличение пролиферации стволовых клеток, преждевременная инволюция тимуса, вакуолизация тимического эпителия, нарушение продукции тимических гормонов. Особое место среди иммунных нарушений занимают Т-клеточные дефекты. Часто выявляются уменьшение количества циркулирующих Т-лимфоцитов, изменение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Многие исследователи полагают, что дефекты Т-клеточных субпопуляций с нарушением иммунорегуляции могут играть центральную роль в патогенезе СКВ.

Типичны разнообразные дефекты клеточного иммунитета, характеризующиеся гиперпродукцией Th II-цитокинов (ИЛ-4, -6, -10). При ХКВ происходит существенное изменение количественного и качественного состава субпопуляций клеточного и гуморального иммунитета: уменьшение содержания CD3, CD8, а также CD54; повышение уровня провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , -6, ФНО  $\alpha$ , противовоспалительного ИЛ-4, содержания CD16, CD20, CD25, CD95, Ig G и Ig M, антител к ДНК, ЦИК на фоне снижения ИНФ- $\gamma$  [2, 16, 23].

Основной иммунологический феномен при КВ – образование аутоантител, направленных против большого количества антигенов-мишеней: компонентов ядер, цитоплазмы или поверхности собственных клеток организма [28]. Из всех аутоантител в сыворотке крови чаще всего (в 95% случаев) обнаруживают антитела к компонентам ядра (АНА). Антитела к двуспиральной ДНК являются специфичными, обнаруживают только у больных КВ, являются серологическими маркерами, в связи с чем включены в критерии классификации.

Важную роль в патогенезе КВ играют иммунокомплексные процессы, в частности, циркуляция и отложение иммунных комплексов вызывает характерное для болезни воспаление. Комплексы антиген-антитело обнаруживаются в клубочках почки, сосудах, базальной мембране кожи, в хориоидальном сплетении мозга и других тканях. Выявлена корреляционная зависимость между титром АНА и отложением иммунных комплексов в тканях. В крови у 1/3 больных выявлены антитела к Ro/SS-S-антигену, создающие с Ro-антигеном иммунные комплексы с дальнейшим развитием на дермоэпидермальном соединении характерных воспалительных и дистрофических изменений. Уровень комплемента при СКВ снижен, причем имеется взаимосвязь между гипокомплементемией, уровнем ЦИК и активностью болезни [8, 23]. Однако нельзя исключить возможность повреждения тканей в результате клеточно-опосредованной цитотоксичности или прямого повреждения антителами тканей-мишеней.

Важным механизмом развития СД и КВ является дезорганизация соединительной ткани. В патологический процесс вовлекаются компоненты экстрацеллюлярного матрикса, наблюдается гиперпродукция коллагена I типа в коже и внутренних органах при СД, фрагментация коллагена, особенно входящего в состав базальной мембраны, при КВ и нарушение обмена фибронектина при обоих заболеваниях [10, 17, 29].

Установлены антигенные свойства коллагеновых белков при ССД и СКВ, что проявляется наличием антител и клеточных иммунных реакций на коллаген. Антитела к коллагену I и II типов обнаружены в базальной мембране кожи при буллезной форме СКВ, у 35% больных ХКВ [10, 35]. Уровень антител к коллагену I типа отражает нарушенную иммунореактивность, которая характерна для системных заболеваний соединительной ткани. В литературе не описано столь выраженных локальных нарушений обмена коллагена I типа у больных КВ, как у пациентов со СД, при этом КВ характери-

зуется циркуляцией в крови широкого спектра аутоантител. По-видимому, высокий титр антител к коллагену I типа при этой нозологии является отражением не столько процессов дезорганизации соединительной ткани, сколько нарушенной иммунореактивности.

Нозологическую специфику СД определяют процессы усиленного коллагено- и фиброобразования, которые, по-видимому, занимают центральное место в патогенезе. Они обусловлены значительным повышением биосинтеза коллагена фибробластами, в меньшей степени гликозаминогликанов, протеогликанов, последующим усиленным неофибриллолизом. Физиологический механизм торможения синтеза коллагена нарушается, возможно, вследствие изменения структуры и функции клеточной мембраны фибробластов кожи больных, повышения содержания фосфолипидов, холестерина и снижения ганглиозидов GM3 и GM1 в склеродермических фибробластах. Дефект функций клеточных мембран может обуславливать накопление  $Ca^{2+}$  и снижение  $Mg^{2+}$  в клетках больных ОСД и усиливать синтетическую активность фибробластов, сужение сосудов микроциркуляторного русла, стимуляцию лимфоцитов [3, 5, 12, 26]. Повышенный уровень коллагеновых белков, являясь источником активной антигенной стимуляции, создает фон, на котором при генетической предрасположенности реализуются аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса.

Профиброзным действием обладают такие сигнальные молекулы как трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), факторы роста соединительной ткани, ИЛ-1, -4, -6 [14, 15, 22]. Воздействие этих медиаторов приводит к формированию фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенные количества коллагена. Обнаружено, что TGF  $\beta$  повышает экспрессию генов, отвечающих за синтез коллагена I, III,

VI, VII, X типов, фибронектина и протеогликанов. Помимо нарушения синтеза коллагена в коже больных изменены и процессы его деградации. Установлено, что отложение коллагена в очагах склероза сопровождается снижением продукции и активности матричной металлопротеиназы (интерстициальная коллагеназа), фермента деструкции коллагена [12, 14, 29].

Инсулиноподобный фактор роста также может играть большую роль в патогенезе ОСД. Выявлено увеличение экспрессии IGF в очагах СД [20]. Повышенная активность IGF увеличивает выработку коллагена за счет синтеза новых фибробластов и, соответственно, повышает отложение коллагена в экстрацеллюлярном матриксе. Таким образом, дисбаланс производства коллагена и его распада является одним из ключевых моментов в патогенезе заболевания.

При КВ и СД достаточно хорошо изучены нарушения как в иммунной сфере, так и в метаболизме соединительной ткани, однако место и значение фибронектина (Фн) в этих сложных взаимосвязанных процессах окончательно не определено. Изучение Фн как связующего звена в патогенезе заболеваний соединительной ткани чрезвычайно важно. Нарушение клиренса иммунных комплексов при заболеваниях иммунокомплексной природы может быть связано с количественными и качественными изменениями как Фн, так и иммунных комплексов.

Значение Фн в патогенезе КВ остается недостаточно изученным. Данные о концентрации его в плазме больных немногочисленны и противоречивы, вместе с тем роль Фн может быть важной по нескольким причинам, среди которых наличие Фн в иммунных комплексах, возможность развития при СКВ синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и способность Фн участвовать в этом процессе. Имеет также значение и деструкция тканей при КВ, компоненты которой могут быть объектами Фн-зависимого фагоцитоза, наличие широкого спектра аутоантител и их возможности связываться с Фн [17]. Высокие уровни Фн

и его фрагментов (превышающие в 10 раз таковые у здоровых) выявлены у больных с острым течением СКВ, поражением центральной нервной системы и почек свидетельствует о существенной роли Фн и его фрагментов в клиренсе ЦИК.

При ССД также отмечаются выраженные изменения в метаболизме тканевого Фн. Выявлена зависимость гиперпродукции опсонина фибробластами от активности процесса [10]. Фибробласты кожи больных ОСД синтезируют на 30% больше Фн, чем клетки здоровой кожи [21].

В сыворотке крови большинства больных СКВ и ССД обнаружены антитела к Фн, при СКВ процент их выявления выше, чем при ССД [7]. При СКВ максимальные значения концентрации антител к Фн отмечаются при высокой активности патологического процесса, остром течении заболевания и поражении почек, сердца и сосудов. При ССД существенное повышение уровня антител к Фн наблюдается на стадии развернутых клинических проявлений и при вовлечении в патологический процесс нервной и сердечно-сосудистой систем. При подостром течении и умеренной активности ССД содержание антител к Фн выше, чем при хроническом течении и минимальной активности заболевания.

Антитела к Фн обнаружены и у 32,4% больных ССД. Определено, что уровень АТ к Фн коррелирует с активностью патологического процесса при ССД. Наибольшее повышение уровня антител к Фн выявлено у больных с умеренной активностью и подострым течением заболевания. Изменения уровня антител к Фн коррелируют с наличием у больных ССД поражения нервной системы, сердца и сосудов, что может служить дифференциально-диагностическим тестом [Laplante].

Нарушения функции эндокринной системы можно отнести к эндогенным факторам развития ХКВ и ОСД [6, 7, 33]. Подтверждают этот факт выявляемые у больных клинические и морфологические изменения щитовидной железы, нарушения ее секреторной функции, а также взаимосвязь с дру-

гими эндокринопатиями (сахарный диабет II типа, диффузный нетоксический зоб, аденома гипофиза) [9, 18].

Некоторые эндогенные состояния (менопауза, беременность) также могут быть триггерными факторами заболеваний [8]. Факт более высокой заболеваемости женщин некоторые ученые объясняют следствием половых гормональных различий. Предполагается ведущая роль дисгормональных нарушений в системе гипофиз-надпочечники-яичники у больных склероатрофическим лихеном [6]. Для девочек в связи с низким уровнем эстрогенов характерны более поздние сроки полового созревания, менструальная дисфункция. Данные об изменениях гормональных показателей у больных заболеваниями соединительной ткани противоречивы. Некоторые авторы выявили у женщин репродуктивного возраста, страдающих СКВ, избыточный синтез эстрогенов и пролактина, стимулирующих иммунный ответ, и недостаток андрогенов, обладающих иммуносупрессивной активностью, у мужчин – гипоандрогенемия и гиперпродукцию пролактина. [31]. В другом исследовании, у больных СКВ и ССД регистрировалось более низкое содержание эстрадиола, СД - тестостерона в сыворотке крови. При обследовании женщин репродуктивного возраста с многоочаговой формой СД выявлено статистически зна-

чимое повышение содержания эстрадиола, у пациенток старше 50 лет, находящихся в менопаузе - снижение уровня эстрадиола. Обнаружено снижение содержания кортизола и уровня апоптоза нейтрофилов у пациентов с СКВ по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля [9].

В последние годы появились исследования об участии эстрогенов и прогестерона, а также некоторых других гормонов в реакциях синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани в развитии хронической красной волчанки и ограниченной склеродермии [7, 31]. Вместе с тем роль эстрогена или других гормонов в развитии заболеваний требует дальнейших исследований.

Таким образом, в основе патогенеза КВ, СД лежит сложное взаимодействие между дисфункцией эндотелиальных клеток и повреждением микрососудистого русла, воспалением, аутоиммунными реакциями и активацией фибробластов, приводящих к повышенному синтезу коллагена и нарушениям в метаболизме внеклеточного матрикса. В настоящее время многие процессы в патогенезе заболеваний соединительной ткани требуют более детального изучения и проведения соответствующих исследований, что позволит выявить новые лекарственные мишени для терапевтического воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бевзенко Т. Б. Изменения эндотелиальной функции сосудов у больных системной склеродермией / Т. В. Бевзенко, К. В. Романенко, О. В. Синяченко // Арх. клин. и экпер. мед. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 48-51.
2. Белик И. Е. Патогенетические аспекты развития красной волчанки / И. Е. Белик // Дерматол., венерол. – 2006. – № 2 (32). – С. 24-29.
3. Болотная Л. А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Л. А. Болотная, Ф. Б. Шахова, И. М. Сербина //

## REFERENCES

1. Bevzenko T. V., Romanenko K. V., Sinyachenko O. V. *Izmenenia endotelialnoi funkicii sosudov u bolnix sistemnoi sklerodermiei* // Arh. klin. i eksper. med. – 2008. – T. 17, № 1. – S. 48-51.
2. Belik I. E. *Patogeneticheskie aspekti razvitiya krasnoi volchanki* // Dermatol., venerol. – 2006. – № 2 (32). – S. 24-29.
3. Bolotnaya L. A., Shahova F. B., Sербina I. M. *Novoe v patogeneze i terapii ogranichennoi sklerodermii* // Vestn. dermatol. i venerol. – 2004. – № 2. – S. 31-34.



Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 2. – С. 31-34.

4. Болотная Л. А. Антифосфолипидный синдром при хронической красной волчанке / Л. А. Болотная, В. М. Сидельник // Укр. мед. альманах. – 2001. – Т. 4, № 3. – С. 23-26.

5. Волнухин В. А. О роли профибозных цитокинов в патогенезе локализованной склеродермии / В. А. Волнухин, О. Р. Катунина, Н. Л. Мурадян // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. – № 1. – С. 28-33.

6. Галлямова Ю. А. Очаговая склеродермия / Ю. А. Галлямова // Леч. врач. – 2008. – № 5. – С. 46-48.

7. Дворников А. С. К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии / А. С. Дворников, Л. С. Круглова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2010. – № 6. – С. 101-105.

8. Дядык А. И. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, И. В. Ракитская, Е. В. Щукина // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 2 (36). – С. 61-66.

9. Ильин М. В. Кислородзависимый метаболизм, апоптоз нейтрофилов и содержание сывороточного кортизола у больных системной красной волчанкой с различной активностью заболевания / М. В. Ильин, П. А. Мальцева, Е. Ю. Капрельянц, В. А. Романов, О. А. Хрусталева // Иммунол. – 2011. – № 3. – С. 23-27.

10. Курята О. В. Взаємозалежність між клінічним перебігом системної склеродермії та станом фібронектину, ступенем його фрагментації / О. В. Курята, Т. Х. Лисунець, А. Ф. Шевцова, Г. Б. Пелешенко // Укр. ревматол. журн. – 2006. – № 4. – С. 3-8.

11. Круглова Л. С. Тактика ведения больных ограниченной склеродермией / Л. С. Круглова, Л. В. Бебякина // Рос. журн. кожн. и вен. болезн. – 2013. – № 4. – С. 25-29.

12. Мурадян Н. Л. Сравнительная оценка эффективности УФА-1- и ПУВА-терапии при ограниченной склеродермии // Рос. журн. кожн. и вен. болезн. – 2008. – № 6. – С. 30-32.

13. Потеекаев Н. С. Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи: Лекция /

4. Bolotnaya L. A., Sidelnik V. M. Antifosfolipidnyi sindrom pri hronicheskoi krasnoi volchanke // Ukr. med. almanah. – 2001. – Т. 4, № 3. – С. 23-26.

5. Volnuhin V. A., Katunina O. R., Muradyan N. L. O roli profibroznihih tsytokinov v patogeneze lokalizovanoi sklerodermii // Vestn. dermatol. i venerol. – 2012. – № 1. – С. 28-33.

6. Gallyamova U. A. Ochagovaya sklerodermia // Lech. vrach. – 2008. – № 5. – С. 46-48.

7. Dvornikov A. S., Kruglova L. S. K voprosu ob etiologii i kechenii ogranichennoi sclerodermii // Vestn. dermatol. i venerol. – 2010. – № 6. – С. 101-105.

8. Dyadik A. I., Bagryi, A. E., Rakitskaya I. V., Schukina E. V. Sistemnaya krasnaya volchanka: nekotorye voprosy etiologii i patofiziologii // Ukr. revmatol. zhurn. – 2009. – № 2 (36). – С. 61-66.

9. Ilin M. V., Malceva P. A., Kaprelyans E. U., Romanov V. A., Hrustalev O. A. Kislородzavisimyi metabolism, apoptoz neitrofilov i sodержanie sivorotochnogo kortizola u bolnih sistemnoi krasnoi volchankoi s razlichnoi akrtivnostiu zabolevania // Immunol. – 2011. – № 3. – С. 23-27.

10. Kuryata O. V., Lisunets T. H., Shevtcova A. F., Peleshenko G. B. Vzaemozalezhnist mizh klinichnim perebigom sistemnoi sklerodermii ta stanom fibronectinu, stupenem yogo fragmentacii // Ukr. revmatol. zhurn. – 2006. – № 4. – С. 3-8.

11. Kruglova L. S., Bebyakina L. V. Taktika vedenia bolnih ogranichenoi sclerodermiei // Ros. zhurn. kozhn. s ven. bolezni. – 2013. – № 4. – С. 25-29.

12. Muradyan N. L. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti UFA-1- i PUVA-terapii pri ogranichennoi sklerodermii // Ros. zhurn. kozhn. i ven. bolezni. – 2008. – № 6. – С. 30-32.

13. Potekaev N. S., Potekaev N. N. Bolezn Laima i obuslovlennye eu porazhenia kozhi: Lekcia // Vestn. dermatol. i venerol. – 2006. – № 6. – С. 3-9.

14. Romanenko K. V. Ogranichennaya sklerodermia: rol imunnih mehanizmov i profibroznih citokinov v patogeneze // Zhurn.

Н. С. Потекаев, Н. Н. Потекаев // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. – № 6. – С. 3-9.

14. Романенко К. В. Ограниченная склеродермия: роль иммунных механизмов и профиброзных цитокинов в патогенезе / К. В. Романенко // Журн. дерматол., косметол. ім. М.О. Торсуева. – 2011. – № 1-2 (24). – С. 48-53.

15. Романова Н. В. Иммунологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии / Н. В. Романова, Н. П. Шилкина, Е. Ю. Капрелянец, В. А. Романов // Тер. арх.. – 2012. – № 5. – С. 28-31.

16. Савенкова В. В. Порівняльний аналіз імунного гомеостазу в умовно-здорових мешканців Харківської області та у хворих на обмежену склеродермію і хронічний червоний вовчак / В. В. Савенкова, Е. М. Солошенко, Т. П. Ярмак // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 2 (48). – С. 36-41.

17. Таова М. Х. Системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит / М. Х. Таова, Е.Х. Таова – Нальчик: Изд-во Котляровых, 2000. – 104 с.

18. Хамаганова И. В. Эндокринные нарушения при ограниченной склеродермии / И. В. Хамаганова, А. С. Дворников // Тер. арх. – 2005. – № 10. – С. 39-44.

19. Ardoin S. P. Developments in the scientific understanding of lupus / S. P. Ardoin, D. S. Pisetsky // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol.10, № 6. – P. 218-226.

20. Castro S. V. Biomarkers in systemic sclerosis / S. V. Castro, S. A. Jimenez // Biomark.Med. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 133-147.

21. Fett N. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis / N. Fett, V. P. Werth // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64, № 2. – P. 217-228.

22. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis / H. Ihn // J.Dermatol. Sci. – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 103-113.

23. Horwitz D. A. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future / D. A. Horwitz // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 226–235.

24. Kreuter A. Localized scleroderma / A. Kreuter // Dermatol.Ther. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 135-147.

dermatol., kosmetol. ім. М.О. Torsueva. – 2011. – № 1-2 (24). – С. 48-53.

15. Romanova N. V., Shilkina N.P., Kaprel'yants E.Ju., Romanov V.A. Immunologicheskie narusheniya i citokinovyi profil pri sistemoi I ogranichennoi sklerodermii // Ter. arh. – 2012. – № 5. – С. 28-31.

16. Savenkova V. V., Soloshenko E. M. , Yarmak T. P. Porivnyalniy analiz imunnogo gomeostazu v umovno-zdorovih meshkanciv Harkivskoi oblasti ta u hvorih na obmezheni sklerodermiu i hronichniy chervoniy vovchak // Dermatol. ta venerol. – 2010. – № 2 (48). – С. 36-41.

17. Taova M. H., Taova E.H. Sistemnaya krasnaya volchanka, sistemnaya sklerodermia, revmatoidnyi artrit,– Nalchik: Izd-vo Kotlyarovih, 2000. – 104 s.

18. Hamaganova I. V. Dvornikov A. S. Endokrinnii narusheniya pri ogranichennoi sclerodermii // Ter. arh. – 2005. – № 10. – С. 39-44.

19. Ardoin S. P., Pisetsky D. S. Developments in the scientific understanding of lupus // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol.10, № 6. – P. 218-226.

20. Castro S. V., Jimenez S. A. Biomarkers in systemic sclerosis // Biomark.Med. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 133-147.

21. Fett N., Werth V. P. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64, № 2. – P. 217-228.

22. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis // J.Dermatol. Sci. – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 103-113.

23. Horwitz D. A. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 226–235.

24. Kreuter A. Localized scleroderma // Dermatol.Ther. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 135-147.

25. Kuwana M., Okazaki Y., Yasuoka H. et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis // Lancet. - 2004. – Vol. 364, № 7. – P. 603-610.

26. Laplante P., Raymond M. A., Gagnon G. et al. Novel fibrogenic pathways are activated in

25. Kuwana M. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis / M. Kuwana, Y. Okazaki, H. Yasuoka et al. // *Lancet*. - 2004. - Vol. 364, № 7. - P. 603-610.
26. Laplante P. Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis / P. Laplante, M. A. Raymond, G. Gagnon et al. // *Immunol.* - 2005. - Vol. 174, № 9. - P. 5740-5749.
27. Leitenberger J. J. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases / J. J. Leitenberger, R. L. Cayce, R. W. Haley et al. // *Arch. Dermatol.* - 2009. - Vol. 145, № 9. - P. 545-550.
28. Muller S. Pathogenic anti-nucleosome antibodies / S. Muller // *Lupus*. - Vol. 17, № 3. - P. 431-436.
29. Peng W. J. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis / W. J. Peng, J. W. Yan, Y. N. Wan et al. // *J. Clin. Immunol.* - 2012. - Vol. 32, № 6. - P. 1409-1414.
30. Rahman A. Mechanisms of disease. Systemic lupus erythematosus / A. Rahman, D. A. Isenberg // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358, № 2. - P. 929-39.
31. Takehara K. Localized scleroderma is an autoimmune disorder / K. Takehara, S. Sato // *Rheumatol.* - 2005. - Vol. 44, № 4 - P. 274-279.
32. Tan T. C. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. / T. C. Tan, H. Fang, L. Magder et al. // *J. Rheumatol.* - 2012. - Vol. 39, № 7. - P. 759-69.
33. Walker S. E. Impaired hypothalamic function, prolactinomas, and autoimmune diseases / S. E. Walker // *J. Rheumatol.* - 2006. - Vol. 33, № 6. - P. 1036-1037.
34. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma / T. Yamamoto // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 2006. - Vol. 140, № 11. - P. 345-356.
35. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress / T. Yamamoto // *Self. Nonself.* - 2011. - Vol. 2, № 1. - P. 4-10.
- response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis // *Immunol.* - 2005. - Vol. 174, № 9. - P. 5740-5749.
27. Leitenberger J. J., Cayce R. L., Haley R. W. et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases // *Arch. Dermatol.* - 2009. - Vol. 145, № 9. - P. 545-550.
28. Muller S. Pathogenic anti-nucleosome antibodies // *Lupus*. - Vol. 17, № 3. - P. 431-436.
29. Peng W. J., Yan J. W., Wan Y. N. et al. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis // *J. Clin. Immunol.* - 2012. - Vol. 32, № 6. - P. 1409-1414.
30. Rahman A., Isenberg D. A. Mechanisms of disease. Systemic lupus erythematosus // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358, № 2. - P. 929-39.
31. Takehara K., Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder // *Rheumatol.* - 2005. - Vol. 44, № 4 - P. 274-279.
32. Tan T. C., Fang H., Magder L. et al. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. // *J. Rheumatol.* - 2012. - Vol. 39, № 7. - P. 759-69.
33. Walker S. E. Impaired hypothalamic function, prolactinomas, and autoimmune diseases // *J. Rheumatol.* - 2006. - Vol. 33, № 6. - P. 1036-1037.
34. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 2006. - Vol. 140, № 11. - P. 345-356.
35. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress // *Self. Nonself.* - 2011. - Vol. 2, № 1. - P. 4-10.

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД  
НА ПАТОГЕНЕЗ  
ОБМЕЖЕНОЇ  
СКЛЕРОДЕРМІЇ  
ТА ХРОНІЧНОГО  
ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Болотна Л.А.<sup>1</sup>,  
Кутасевич Я.Ф.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харківська медична академія  
післядипломної освіти

<sup>2</sup>ДУ «Інститут дерматології  
та венерології НАМН України»

**Резюме.** Наведено відомості про основні механізми розвитку системних хвороб сполучної тканини, приділена увага ролі ушкодження ендотелію, порушень колагеноутворення, клітинного і гуморального імунітету, цитокінового дисбалансу в патогенезі обмеженої склеродермії і хронічного червоного вовчачка.

**Ключові слова:** склеродермія, червоний вовчак, етіологія, патогенез, розлади мікроциркуляції, дезорганізація сполучної тканини, імунні порушення.

**Об авторах:**

Болотная Людмила Анатольевна – доктор мед. наук, профессор, зав.кафедрой дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, e-mail: bolotnayal@rambler.ru

Кутасевич Янина Францевна – доктор мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

**MODERN LOOK  
TO PATHOGENESIS  
OF LOCALIZED  
SCLERODERMA AND  
CHRONIC LUPUS  
ERYTHEMATOSUS  
(REVIEW OF LITERATURE)**

**Bolotna L.A.<sup>1</sup>,  
Kutasevich Y.F.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy  
of Postgraduate Education

<sup>2</sup>SE «Institute of Dermatology and  
Venerology of National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Provides information about the basic mechanisms of systemic connective tissue diseases, paid attention to the role of endothelial damage, disorders of collagen, cellular and humoral immunity, cytokine imbalances in the pathogenesis of localized scleroderma and chronic lupus erythematosus.

**Keywords:** scleroderma, lupus, etiology, pathogenesis, microcirculation disorders, disorganization of the connective tissue, immune disorders.