

**НФГ** – нефракціонований гепарин  
**ОАК** – оральні антикоагулянти  
**ПБХ** – первинний біліарний холангіт  
**ПБЦ** – первинний біліарний цироз  
**ПМ** – поліміозит  
**ПМЛ** – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія  
**ПНС** – периферична нервова система  
**ПЧ** – протромбіновий час  
**РА** – ревматоїдний артрит  
**РП** – ревматична поліміалгія  
**РФ** – ревматоїдний фактор  
**САМ** – сегментарна артеріальна медіопатія  
**СН** – серцева недостатність  
**СРП** – С-реактивний протеїн  
**ССД** – системна склеродермія  
**СЧВ** – системний червоний вовчак  
**СШ** – синдром Шегрена  
**ТІА** – транзиторні ішемічні атаки  
**ТТП** – тромботична тромбоцитопенічна пурпура  
**ФДЕ-5** – інгібітори фосфодієстерази 5  
**ФМД** – фіброзно-м'язова дисплазія  
**ХК** – хвороба Кавасаки  
**ХБ** – хвороба Бехчета  
**ХМАРП** – хворобомодифікуючі антиревматичні препарати  
**ЦАА** – церебральна амілоїдна ангіопатія  
**ЦІК** – циркулюючі імунні комплекси  
**ЦНС** – центральна нервова система  
**ЦсА** – циклоспорин А  
**ЦФ** – циклофосфамід  
**ШКФ** – швидкість клубочкової фільтрації  
**ШОЕ** – швидкість осідання еритроцитів  
**ЮДМ** – ювенільний дерматоміозит  
**ЮІА** – ювенільний ідіопатичний артрит

## Розділ 1. СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

### МКХ-10

Системний червоний вовчак (M32)

M32.0 Лікарський системний червоний вовчак

M32.1 Системний червоний вовчак з ураженням інших органів або систем

M32.8 Інші форми системного червоного вовчака

M32.9 Системний червоний вовчак неуточнений

### МКХ-11

4A40.00 Системний червоний вовчак з ураженням шкіри

4A40.1 Системний червоний вовчак, спричинений лікарськими засобами

4A40.0Y Інші форми системного червоного вовчака

A40.0Z Системний червоний вовчак неуточнений

### Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) – поширене хронічне автоімунне захворювання, яке може уражати кожен орган і тканину. Генетична схильність, тригери докільця та гормональний фон взаємодіють у розвитку й активності захворювання. Клінічні прояви та структура ураження органів є гетерогенними, що відображає складну мозаїку порушених молекулярних шляхів, які сходяться в клінічний фенотип СЧВ. Комплексний патогенез СЧВ включає численні клітинні компоненти вродженої та імунної систем, наявність автоантитіл й імунокомплексів, залучення системи комплементу, дисрегуляцію кількох цитокінів, зокрема інтерферонів типу I, порушення кліренсу нуклеїнових кислот після смерті клітини. Використання імуномодуляторів й імуносупресії змінило природний перебіг СЧВ. Окрім того, захворюваність і смертність при СЧВ виникають не тільки внаслідок прямого імуноопосередкованого пошкодження тканин, але й через



ускладнення, пов'язані з лікуванням, такі як захворювання коронарних артерій і підвищений ризик інфікування.

### Етіологія

Етіологічний механізм СЧВ залишається невідомим. Генетичні, гормональні, імунологічні й екологічні чинники відіграють певну роль у розвитку СЧВ.

Існує потенційний зв'язок між генетикою та СЧВ, генетична схильність у сім'ях. Родичі першого ступеня споріднення пацієнтів із СЧВ значно частіше хворіють на це захворювання порівняно з рештою населення.

Якщо брати до уваги загальну генетичну картину пацієнта із СЧВ, адитивні ефекти генетичних відхилень значно підвищують ризик прогресування СЧВ. Особливий інтерес дослідників викликає вплив гормонів на частоту виникнення та тяжкість СЧВ. Механізм, за допомогою якого гормони впливають на поширеність СЧВ, залишається невідомим. Естрогени, прогестерон, дегідроепіандростерон (ДГЕА) і пролактин відіграють важливу роль у реакціях імунної системи. Естроген пов'язаний зі стимуляцією Т- і В-клітин, макрофагів і цитокінів. Естрадіол має інгібуючу дію на апоптоз, забезпечуючи виживання В-клітин, які виробляють високоафінні антитіла до ДНК. ДГЕА, андроген, який є попередником тестостерону, має імуносупресивні властивості. У пацієнтів із СЧВ рівень ДГЕА може бути субоптимальним. Прогестерон також впливає на вироблення автоантитіл, а підвищений рівень пролактину асоціюється із загостренням СЧВ. У хворих на СЧВ порушується процес фагоцитозу, що призводить до неналежного видалення апоптичних клітин та імунних комплексів. Характерною ознакою СЧВ є продукування автоантитіл, які утворюють імунні комплекси (у поєднанні з антигенами), що призводить до запалення та пошкодження тканин.

При цій патології найчастіше виявляють такі антитіла:

- антинуклеарні антитіла (ANA) – гетерогенна група автоантитіл, спрямованих проти компонентів власних ядер; ці антитіла наявні практично в усіх хворих на СЧВ, однак можуть також з'являтися в крові пацієнтів з іншими захворюваннями автоімунної етіології (системні захворювання сполучної тканини, автоімунний панкреатит, первинний біліарний цироз, деякі злоякісні новоутворення);

- антитіла до двоспіральної ДНК (анти-dsDNA) – автоантитіла, спрямовані проти власної двоспіральної ДНК; вони є різновидом ANA; специфіка їх при СЧВ досягає 100%;

- антифосфоліпідні антитіла – гетерогенна група автоантитіл, спрямованих проти фосфоліпідів та пов'язаних із ними молекул (антитіла до кардіоліпіну, бета2-глікопротеїну, анексину V, фосфатидил-протромбіну та ін.).

Багато факторів довкілля впливають на розвиток вовчака. Насамперед це ультрафіолет, ліки/добавки (ехінацея, триметоприм/сульфаметоксазол), куріння, інфекції (зокрема, вірус Епштейна – Барр), діоксид кремнію, ртуть тощо. Психологічний стрес також пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку вовчака на 50%.

### Патогенез

Клінічний початок СЧВ вимагає взаємодії генетичної схильності, факторів довкілля, імунологічних і гормональних чинників. За наявності зазначених факторів разом із прозапальними стимулами, такими як інтерферони типу I та інші цитокіни, втрачається імунна толерантність до власних антигенів. Далі розвивається автоімунітет, зумовлений складною взаємодією дефектного очищення апоптичних відходів й імунних комплексів. Про генетичну схильність свідчить розвиток СЧВ у монозиготних близнюків та підвищений ризик розвитку в родинах. Багато генів також пов'язані зі схильністю до розвитку вовчака, зазвичай кодуючи імунні компоненти, зокрема і HLA.

При вовчаку є докази щодо порушення як уродженого, так і адаптивного відділів імунної системи, пов'язаних у циклі зворотного зв'язку. Т-клітини є дефектними, і їхня аберація при вовчаку є комплексною. Вони не можуть виробляти достатню кількість IL-2. Спостерігається надлишок подвійних негативних Т-лімфоцитів. Останні при СЧВ надають надмірну допомогу В-клітинам. Є дані про надлишок автореактивних В-клітин, але із загальною В-клітинною лімфопенією. Гіперактивація шляху BlyS, незалежного від Т-клітин шляху виживання В-клітин, привела до розроблення нової біологічної терапії.

Крім того, виявлення сильної «сигнатури» інтерферону I типу при вовчаку визначило ключову роль уродженої імунної системи. Дендритні клітини є центральними у виробленні інтерферону типу I, відіграють роль



у кліренсі та сприйнятті нуклеїнових кислот й імунних комплексів, відомих автоантигенів при вовчаку. Насправді ендogenous та зовнішні нуклеїнові кислоти є основним антигенним стимулом при вовчаку.

Автоантитіла, націлені на зв'язані з нуклеїновими кислотами антигени, є однією з характерних ознак захворювання. Основним джерелом таких антигенів є апоптоз і позаклітинні пастки нейтрофілів (NET). Надлишок і порушення деградації NET пов'язані з тяжкістю вовчака, вовчаковим нефритом, антитілами до ДНК і споживанням комплементу.

Апоптоз є ключовим у патогенезі вовчака. Апоптозні клітини, такі як кератиноцити, під впливом УФ-світла вивільняють бульбашки, багаті на автоантигени. Наприклад, при фоточутливості *in vivo* імунотоксичні з ендogenous нуклеїновими кислотами можуть активувати плазмацитоїдні дендритні клітини для вироблення помітної кількості інтерферону I типу. Ці частки фізіологічно покриті молекулами для полегшення фагоцитозу та кліренсу в «імунологічно тихому» й протизапальному середовищі за допомогою дендритних клітин. Надмірні неочищені відходи апоптозу пов'язані із запаленням і виробленням автоантитіл. У разі мутації також спостерігається формування автоантитіл, секреція інтерферону I типу, що забезпечує субстрат для опосередкованих анти-dsDNA імунних комплексів. Насправді рідкісні мутації в окремих генах, які беруть участь у репарації пошкоджень ДНК, апоптозі, кліренсі власних антигенів, чутливості до нуклеїнової кислоти, виробленні інтерферону I типу та ранніх компонентах комплементу, можуть призвести до «моногенного вовчака» та «інтерферонопатій». Ці спостереження підтверджують вирішальну роль гіперчутливості й нездатності керувати нуклеїновими кислотами клітин, що вмирають, а також імунотоксичними, що привело до розроблення теорії «утилізації відходів».

### Клінічна картина

Прояви захворювання є системними, урахувавши те, що всі системи можуть бути уражені захворюванням. Пацієнти відчувають загострення різного ступеня, а також періоди ремісії захворювання. Хоча певні ознаки та симптоми є загальними для СЧВ, кожен пацієнт має унікальний набір ідентифікаторів.

Загальні симптоми вовчака включають підвищену стомлюваність (синдром хронічної втоми), болючість і припухлість суглобів, лихоманку, шкірні висипання. До загальних симптомів СЧВ належать:

- висипання на шкірі обличчя червоного кольору або зміна забарвлення шкірних покривів, підвищена чутливість до сонячного світла;
- безпричинна лихоманка;
- синдром хронічної втоми;
- болючість та припухлість суглобів, м'язовий біль;
- блідість чи багряність шкіри пальців рук або ніг;
- зміна забарвлення шкіри пальців, кистей або стоп на холоді чи під дією стресу (синдром Рейно);
- збільшення лімфатичних вузлів;
- посилене випадання волосся;
- набряки нижніх кінцівок, навколо очей;
- болі в грудній клітці при глибокому диханні.

Насамперед уражаються шкіра, опорно-руховий апарат і легенева система. Хворі на СЧВ, які повідомляють про симптоми, що стосуються шкіри, найчастіше мають червоний висип на носі та щоках після перебування на сонці. Цей висип («метелик») виявляється в значній кількості пацієнтів із СЧВ на певному етапі перебігу захворювання. Може бути й еритематозний висип на шкірі виличної ділянки. Висипання червоного кольору можуть з'явитися на будь-якій частині шкіри тіла: обличчі чи вухах, на руках – плечах та кистях, на грудях. Пацієнти, які відчувають реакції світлочутливості, також повідомляють про шкірні висипання на інших ділянках тіла, які піддавалися впливу сонця. Інші симптоми, пов'язані зі шкірними проявами, включають алопецію, феномен Рейно та виразки в роті чи носі.

Ураження шкіри при гострому процесі характеризуються наявністю висипу на обличчі, бульозних висипів, проявами токсичного епідермального некрозу, макулопапульозного висипу, фотосенсибілізації зі шкірним висипом як реакції на сонячне світло.

За хронічної форми шкірного вовчака спостерігається класична дискоїдна висипка (локалізована – вище від шиї або генералізована – вище і нижче від шиї), гіпертрофічні (бородавчасті) ураження шкіри, панікуліт, ураження слизових, набряклі еритематозні бляшки на тулубі, капілярити типу червоного плаского лишая. З боку слизових часто утворюються виразки – ротової



порожнини, піднебіння, щік, язика, носової порожнини. При цьому може спостерігатися нерубцева алопеція (дифузне стоншення волосся).

У дебюті захворювання патологічний процес часто охоплює лише якусь одну систему організму, наприклад шкіру або суглоби. Найчастіше уражаються суглоби чи м'язи, з розвитком артритів і м'язовими болями. Розвивається артрит із синовітом за участю 2 або більше суглобів із наявністю набряку або випоту. До патологічного процесу можуть бути залучені 2 або більше суглобів. Типовою скаргою є також ранкова скутість. Артрит може уражати будь-які дрібні або великі суглоби.

Пацієнти з легеневиими симптомами повідомляють про болісне дихання, кашель і задишку. З боку легень спостерігається розвиток плевриту з болями у грудній клітці. Іноді розвивається автоімунне запалення легень – пневмоніт. Окрім того, може спостерігатися плевральний випіт та легенева гіпертензія.

СЧВ впливає на серцево-судинну, шлунково-кишкову, ниркову та гематологічну системи, а також на центральну нервову систему (ЦНС). Ураження судин призводить до розвитку васкулітів. Серцево-судинні ефекти часто включають перикардит, міокардит, ендокардит й ішемічну хворобу серця. Існує теорія, що певні препарати, які використовуються для лікування СЧВ (наприклад, імунодепресанти та кортикостероїди), є факторами ризику виникнення ішемічної хвороби серця в пацієнтів із СЧВ.

Ураження ЦНС може спричинити нейропсихічні розлади, епілептичні напади, психози, моно-/поліневрити, мієліти, розвиток периферичної нейропатії, іноді – гостре порушення свідомості. Такі порушення проявляються головним болем, запамороченням, порушеннями пам'яті, проблемами із зором, паралічами чи змінами в поведінці, судомами. Пацієнти із СЧВ й ураженням ЦНС можуть мати головний біль, депресію, тривогу, судоми, інсульт або когнітивні порушення.

Пошкодження ШКТ характеризується нудотою, блюванням та болем у животі. З боку кровотворної системи у хворих на вовчак може розвинутися анемія або лейкопенія. Крім того, може спостерігатися тромбоцитопенія зі збільшенням ризику кровотеч. Деякі пацієнти з вовчаком мають підвищений ризик утворення тромбів. Гематологічні зміни також включають анемію, лейкопенію або тромбоцитопенію. Наявність антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів із СЧВ може призвести до тромбозу та втрати плода.

Ураження нирок при СЧВ зазвичай призводить до розвитку вовчакового нефриту, який переважно не супроводжується болем, асоційованим із

залученням у процес нирок, і спричиняє зниження діурезу та функції нирок, що може викликати підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та протеїнурії. Пацієнти з ураженням нирок мають гірший прогноз із можливим прогресуванням до термінальної стадії ниркової недостатності, яка може бути небезпечною для життя. Приблизно в 50% хворих на вовчак розвивається нефрит, який є основною причиною захворюваності та смертності. Автоантитіла, імовірно, беруть участь у формуванні імунних комплексів, які можуть відкладатися в нирках, що призводить до інфільтрації нирок Т-клітинами, макрофагами та іншими клітинами.

До патологічного процесу можуть залучатися серозні оболонки з розвитком певних симптомів із боку відповідних органів. Присутність серозитів призводить до розвитку плеврального випоту з наявністю шуму тертя плеври, перикардіального випоту з наявністю шуму тертя перикарда.

### Лабораторна діагностика

- У клінічному аналізі крові можуть бути такі зміни:
  - збільшення ШОЕ, яке може не корелювати з активністю захворювання, а свідчити про наявність інфекції;
  - лейкопенія (зазвичай лімфопенія) свідчить про активність процесу;
  - анемія (частіше – гіпохромна) може свідчити про ураження ШКТ; іноді спостерігається виражена Кумбс-позитивна автоімунна гемолітична анемія;
  - тромбоцитопенія часто виявляється в пацієнтів з АФС; інколи розвивається автоімунна тромбоцитопенія, пов'язана із синтезом АТ до тромбоцитів.
- Клінічний аналіз сечі виявляє характерні протеїнурію, гематурію, лейкоцитурію. Виразність цих проявів залежить від клініко-морфологічного варіанта вовчакового нефриту.
- У біохімічних дослідженнях може спостерігатися підвищення білків гострої фази. Однак збільшення СРП не характерне і виникає здебільшого за наявності супутньої інфекції. Помірне збільшення концентрації СРП може асоціюватися з атеросклеротичним ураженням судин. Інші біохімічні дослідження неспецифічні та залежать від переважального ураження внутрішніх органів у різні періоди хвороби.