

ЕНДОКРИННІ ПРОЯВИ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це системна автоімунна хвороба, за якої імунна система атакує власні клітини й тканини, що призводить до запалення та пошкодження будь-якого органа чи системи організму з переважним ураженням суглобів, шкіри, кровоносних судин, серця, легень, нирок, печінки та нервової системи. Перебіг СЧВ доволі варіабельний у різних пацієнтів: від легкого до тяжкого чи навіть фатального; зазвичай періоди загострень (спалахів) змінюються періодами ремісії. Хвороба вдев'ятеро частіше виникає в жінок репродуктивного віку, частіше в осіб неєвропейського походження.

У пацієнтів із СЧВ виявляють різні типи автоантитіл, а основну роль у патогенезі відіграють В-лімфоцити, тому СЧВ класифікують як «В-клітинну хворобу». Певну патогенетичну роль відіграють також Т-лімфоцити. Виникнення автоімунного процесу зумовлюють генетичні, епігенетичні й екологічні чинники. Основними ознаками СЧВ є утворення антинуклеарних антитіл і відкладання імунних комплексів у базальних мембранах по всьому тілу з подальшою індукцією запальної відповіді. Тому симптоми й запальні процеси, що трапляються в пацієнтів із СЧВ, можуть указувати на ураження практично будь-якого органа. Можливі також ендокринні прояви хвороби (рис. 1). Гіпотиреоз і автоімунний тиреоїдит (АТ) Хашимото в пацієнтів із СЧВ трапляються частіше, ніж у загальній популяції. Проте можливими варіантами ураження щитоподібної залози є також гіпертиреоз або хвороба Грейвса. Гіперпаратиреоз здебільшого виникає внаслідок вовчакового нефриту; втім, у деяких пацієнтів можливий гіпопаратиреоз. У жінок із СЧВ може спостерігатися автоімунний оофорит, що призводить до недостатності яєчників. Незважаючи на мультисистемну природу хвороби,

виявилося, що ураження надниркових залоз із виникненням хвороби Аддісона є надзвичайно рідкісним у пацієнтів із СЧВ.

• НЕЙРОЕНДОКРИННА ВІСЬ У РАЗІ СЧВ

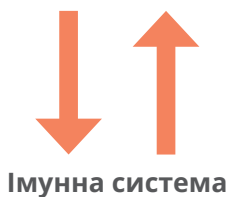
Основною характеристикою СЧВ є втрата толерантності імунної системи до власних тканин. Активация імунної системи супроводжується виділенням прозапальних цитокінів. Імунна й нейроендокринна системи взаємопов'язані (рис. 2). Під час автоімунної запальної відповіді цитокіни, що вивільняються імунними клітинами, впливають на нейроендокринну вісь. Своєю чергою, нейроендокринна система виділяє гормони, які модулюють імунну відповідь.

Основною мішенню цитокінів є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) вісь. Її потужними активаторами є інтерлейкін-1α (ІЛ-1α), ІЛ-1β, ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α), які послідовно вивільняються з активованих макрофагів. Дослідження *in vitro* в ізолюваній тканині гіпоталамуса показали здатність ІЛ-1α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП-α ініціювати вивільнення кортикотропін-рилізинг-гормону (КРГ). За низки автоімунних захворювань



Рис. 1. Поширені ендокринні розлади в пацієнтів із СЧВ

Нейроендокринна система



Імунна система



Пацієнти
із СЧВ

Рис. 2. Взаємодія нейроендокринної й імунної систем у разі СЧВ

(ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, фіброміалгія, СЧВ) спостерігається притуплена відповідь ГГН-осі на стимуляцію КРГ. Натомість експерименти на тваринах продемонстрували серйозніше запалення в пацюків зі стійкою реакцією кортикостерону на стрес порівняно з тваринами з менш глибокою реакцією кортикостерону в ситуаціях високого стресу. Відмінності у відповіді осі ГГН на стрес можуть пояснювати різну реакцію на лікування пацієнтів з однаковими хворобами. При СЧВ вісь ГГН відіграє важливу роль у тяжкості хвороби. Проте хвороба може змінювати відповідь ГГН-осі.

Пролактин (ПРЛ) – це пептидний гормон, що виробляється передньою часткою гіпофіза, а також лімфоцитами, які експресують пролактинові рецептори. Отже, ПРЛ може мати імуномодулювальні функції. Підвищення рівня ПРЛ спостерігалось в жінок і чоловіків із СЧВ. Пригнічення секреції ПРЛ бромокриптином сприятливо впливає на перебіг вовчака в гризунів, можливо, й у людини. Тваринні моделі аутоімунних станів продемонстрували, що лікування ПРЛ порушує імунну толерантність і зумовлює схожу на вовчак хворобу. Поза тим, ПРЛ є цитокіном, рецептори якого розподілені в імунній системі. Легка та помірна гіперпролактинемія спостерігається у 20-30% пацієнтів із СЧВ й асоціюється з активністю хвороби. Гіперпролактинемія може відігравати роль у патогенезі вовчакового нефриту й ураження центральної нервової системи (ЦНС). Підвищені рівні ПРЛ асоціюються з вищою активністю СЧВ. Тобто пептидний гормон ПРЛ, що синтезується аденогіпофізом і лімфоцитами, бере участь у регуляції імунної відповіді, стимулює імунні клітини та відіграє роль у взаємодії імунної й ендокринної систем. Високий рівень ПРЛ може спричиняти загострення аутоімунних станів, зокрема й СЧВ. У пацієнтів із СЧВ можлива гіперпролактинемія; ймовірно, ПРЛ відіграє роль в активації хвороби під час вагітності. Отже, ПРЛ – це біологічно активна речовина, що діє як гормон, цитокін та імуномодулятор, який впливає на негативний відбір автореактивних В-лімфоцитів.

Стрес і СЧВ

Адренергічна нервова система проходить від ЦНС до лімфоїдних органів, зокрема до тимуса,

селезінки й лімфатичних вузлів. Її ефекти опосередковуються норадреналіном через відповідні рецептори, які експресують імунні клітини (Т- і В-лімфоцити, макрофаги). Норадреналін й адреналін стимулюють утворення ІЛ-10 і трансформувального фактора росту- β , що посилює Th2-ланку. Оскільки СЧВ – це хвороба, спричинена надлишком ІЛ-10, її активність можуть посилювати стани з вивільненням значної кількості катехоламінів, зокрема гострий стрес. За даними проспективного дослідження, загострення СЧВ асоціювалося з емоційним стресом або кількістю чи тяжкістю впливу щоденних стресових чинників. Окрім того, ефект гострого психологічного стресу спричиняв іншу імунну відповідь у пацієнтів із СЧВ порівняно з контрольною групою.

На запальні цитокіни реагує вісь ГГН. Установлено, що потужними активаторами ГГН-осі є запальні цитокіни ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α . Підвищені рівні запальних цитокінів у спинномозковій рідині хворих на СЧВ з ураженням ЦНС указують на їхню роль у патогенезі хвороби.

Естрогени в патогенезі СЧВ

На СЧВ переважно страждають жінки репродуктивного віку. Існують тісні перехресні зв'язки між естрогенами й імунною системою. Тож естрогени вважаються основним модулювальним чинником імунної відповіді (рис. 3).

Епідеміологічні дані вказують на роль естрогенів у патогенезі СЧВ, оскільки в дитинстві, коли секреція естрогенів мінімальна, співвідношення жінок і чоловіків становить 3:1, натомість у репродуктивному віці – 9:1, у постменопаузі – 8:1. Вищий ризик СЧВ мають жінки з раннім менархе, а також особи, які приймають оральні контрацептиви або замісну гормональну терапію. Вагітність, стан із високою концентрацією естрогенів, може зумовлювати загострення хвороби або навіть спровокувати виникнення СЧВ. Післяпологовий період характеризується підвищеним ризиком рецидиву хвороби. Гормональні чинники, що використовуються для індукції овуляції й екстракорпорального запліднення, також можуть зумовити загострення хвороби.

Важливу роль у патогенезі СЧВ відіграє Х-хромосома. Схоже, що існує ефект дози гена, оскільки поширеність СЧВ у разі синдрому Клайнфельтера

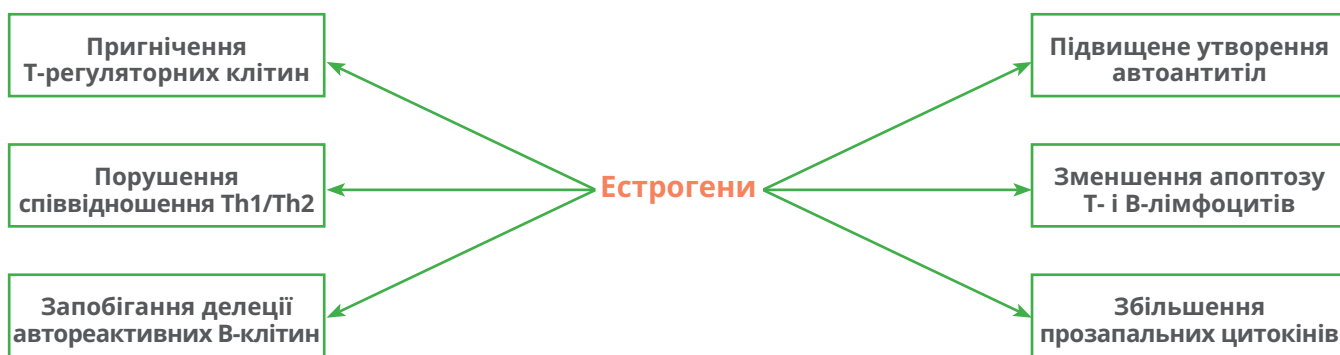


Рис. 3. Вплив естрогенів на імунну систему

(ХХУ) в 14 разів вища, ніж у загальній популяції чоловіків, тоді як у пацієнтів жіночої статі з синдромом Тернера (ХО) поширеність СЧВ істотно нижча.

Основними патофізіологічними процесами при СЧВ є втрата толерантності імунної системи до власних тканин і продукція аутоантитіл із подальшою запальною відповіддю й ураженням органів. Зміни в імунній системі здатні викликати естрогени. Імуносупресивні регуляторні Т-клітини (Treg) відіграють важливу роль у підтримці толерантності та запобіганні аутоімунним станам. Пацієнти із СЧВ мають знижену кількість клітин Treg. Естрадіол зменшує кількість клітин Treg. У разі СЧВ відбувається перехід від Т-клітинної відповіді типу 1 (Th1) до типу 2 (Th2), коли підвищуються сироваткові рівні цитокінів Th2 (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) і знижується утворення цитокінів Th1 (ІЛ-2, інтерферону-γ). Естрогени змінюють співвідношення Th1/Th2, порушуючи баланс між клітинним і гуморальним імунітетом; індукують утворення Th2-лімфоцитів і гіперактивність В-клітин, що призводить до посиленого утворення антитіл. Окрім того, естрогени збільшують тривалість життя лімфоцитів, зменшуючи апоптоз Т- і В-клітин. Отож, очевидно, естрогени відіграють ключову роль у патогенезі аутоімунних станів, пригнічуючи толерантність до власних клітин унаслідок зниження Treg, зміни співвідношення Th1/Th2 та запобігання елімінації аутореактивних В-клітин. Як наслідок, збільшується утворення аутоантитіл і стимулюється продукція прозапальних цитокінів.

• ЕНДОКРИННІ ПОРУШЕННЯ ПРИ СЧВ

Порушення щитоподібної залози

У пацієнтів із СЧВ спостерігається аутоімунна патологія щитоподібної залози, зокрема АТ Хашимото, гіпотиреоз, хвороба Грейвса.

Гіпотиреоз

У пацієнтів із СЧВ гіпотиреоз відзначається частіше, ніж у загальній популяції. Зокрема, за даними дослідження, проведеного у Великій Британії, гіпотиреоз підтверджено в 5,22% пацієнтів із СЧВ порівняно з 1-2% у загальній популяції. У цій когорти

початок гіпотиреозу частіше виникав після початку СЧВ (Munoz C., Isenberg D., 2019). Більш ранні дані з Лондону вказують на поширеність гіпотиреозу серед пацієнтів із СЧВ на рівні 5,7% (Pyne D., Isenberg D., 2002). Схожі результати отримано в низці інших досліджень, зокрема в Італії – 4,5% (Antonelli A. et al., 2010), у Малайзії – 3,7% (Ong S.G., Choy C.H., 2016).

Гіпертиреоз

У пацієнтів із СЧВ виявляється й гіпертиреоз. У згаданому вище дослідженні з Великої Британії його поширеність становила 1,41% (Munoz C., Isenberg D., 2019), що відповідає показникам у загальній популяції. Інші дослідження вказують на вищу поширеність – 2,6% (Watad A. et al., 2016; Ong S.G., Choy C.H., 2016) і навіть 5,8% у дослідженні за участю 69 пацієнтів із СЧВ, проте лише 2,9% пацієнтів мали клінічні прояви гіпертиреозу (Chan A.T. et al., 2001).

• АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ХАШИМОТО

АТ часто спостерігається в пацієнтів із СЧВ. Досліджено зв'язки між АТ, антитиреоїдними антитілами, клініко-серологічним профілем, активністю СЧВ і кумулятивним ураженням органів. Основна група включала 301 пацієнта із СЧВ, контрольна – 141 особу. Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т4), антитіл дироглобуліну (анти-ТГ) і тиреопероксидази (анти-ТПО) визначали хемілюмінесцентним та імунометричним методами. Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI. Серед пацієнтів із СЧВ поширеність АТ становила 12,6% проти 5,6% у групі контролю (різниця статистично значуща). У хворих на СЧВ з АТ відзначено меншу поширеність висипу на вилицях і більшу поширеність антитіл до антигена Smith. Жодного зв'язку між АТ й активністю СЧВ або кумулятивним пошкодженням органів не знайдено (Posselt R. et al., 2018). Отже, ризик АТ у пацієнтів із СЧВ удвічі вищий, ніж у загальній популяції. У Китаї вивчено 63 випадки поєднання СЧВ й АТ. Пацієнтів було розподілено на чотири групи: в стані ремісії, з низькою, помірною та високою активністю хвороби. Встановлено

обернений зв'язок між рівнем вільного трийодтироніну (Т3) й активністю хвороби (Liu H. et al., 2018).

Дослідження на тваринах указують, що введення людських амніотичних епітеліальних клітин знижує рівні ТТГ, анти-ТГ й анти-ТПО, а також сприяє зменшенню ознак руйнування тканин щитоподібної залози. Крім того, після ін'єкції покращувався профіль імуноглобулінів і зникали антинуклеарні антитіла й антитіла до двоспиральної ДНК. У мишей з АТ й у мишей із СЧВ знизилося співвідношення клітин Th17/Treg і підвищилася частка клітин B10. Людські епітеліальні амніотичні клітини пригнічували рівні прозапальних цитокінів, ІЛ-17А й інтерферону- γ та посилювали утворення трансформувального фактора росту- β у досліджуваних тварин. Отримані результати вказують на спільний патогенний субстрат для СЧВ й АТ.

Хвороба Грейвса

Хвороба Грейвса – це системна аутоімунна хвороба, яка вражає щитоподібну залозу, очі та шкіру. У пацієнтів із СЧВ описано випадки хвороби Грейвса. Знайдено також опис випадку хвороби Грейвса з подальшим виникненням СЧВ.

• ДИСФУНКЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Цукровий діабет 1 типу

Описано випадки цукрового діабету (ЦД) 1 типу у хворих на СЧВ. У літературі знайдено випадок поєднання ЦД 1 типу, целіакії та СЧВ у молодій жінки. Схоже, що ЦД 1 типу є доволі рідкісною хворобою серед пацієнтів із СЧВ. Проте ризик ураження нирок, сітківки та периферичної нейропатії за обох хвороб потребує ретельного спостереження. Важливо визначити, чим саме зумовлені вказані ускладнення – вовчаком чи діабетом, оскільки їх лікування різне.

Цукровий діабет 2 типу

Є повідомлення про ЦД 2 типу серед пацієнтів із СЧВ. Зокрема, серед 485 пацієнтів із СЧВ було 4 випадки ЦД 2 типу, а також 2 випадки діабету, індукованого кортикостероїдами (Cortes S. et al., 2008). Отже, ЦД 2 типу нечасто трапляється серед пацієнтів із СЧВ, що може пояснюватися виникненням вовчака в молодшому віці порівняно з віком дебюту ЦД 2 типу. Результати нещодавнього метааналізу вказують, що СЧВ не підвищує ризику гестаційного діабету, проте за умови використання кортикостероїдів ризик збільшується (Dong Y. et al., 2019).

• ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРАЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Гіперпаратиреоз

Завдяки рутинному вимірюванню рівня кальцію в сироватці крові первинний гіперпаратиреоз

нині діагностують часто. Проте в літературі є лише декілька повідомлень про випадки первинного гіперпаратиреозу серед хворих на СЧВ. Описано випадок первинного гіперпаратиреозу внаслідок аденоми паращитоподібної залози в 47-річній пацієнтки; видалення аденоми супроводжувалося зникненням гіперкальціємії. Інший випадок первинного гіперпаратиреозу був зумовлений кістозною аденомою паращитоподібних залоз у 62-річній пацієнтки. Серед 708 пацієнтів із СЧВ виявлено 5 осіб (0,70%) із гіперпаратиреозом, 1 – з первинним гіперпаратиреозом і 4 – із вторинним гіперпаратиреозом унаслідок хронічної ниркової недостатності, спричиненої люпус-нефритом (Munoz C., Isenberg D., 2019). У всіх описаних випадках гіперпаратиреоз виник після встановлення діагнозу СЧВ.

• ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Хвороба Аддісона

Є лише декілька повідомлень про випадки хвороби Аддісона серед пацієнтів із СЧВ. Описано випадок виникнення аддісонівської кризи на тлі СЧВ у 29-річної пацієнтки, котра відповіла на лікування кортикостероїдами з позитивним впливом як на хворобу Аддісона, так і на СЧВ. Серед 708 пацієнтів із СЧВ не ідентифіковано жодного пацієнта з хворобою Аддісона (Munoz C., Isenberg D., 2019). Отже, хвороба Аддісона є рідкісним явищем у пацієнтів із СЧВ.

Синдром Кушинга

Виникнення синдрому Кушинга внаслідок аденоми надниркових залоз у пацієнтів із СЧВ трапляється рідко. Описано випадок 18-річної пацієнтки із субклінічним синдромом Кушинга, в якій виник СЧВ. Їй успішно проведено хірургічне видалення аденоми надниркової залози. Інший випадок стосується 51-річної жінки із СЧВ, у якій винили клінічні ознаки синдрому Кушинга; діагностовано аденому лівого наднирника. Після проведення лапароскопічної лівобічної адреналектомії всі прояви синдрому Кушинга зникли.

• ФУНКЦІЯ ЯЄЧНИКІВ

У молодих пацієнток із СЧВ часто спостерігаються порушення репродуктивної функції, що зумовлено різними патофізіологічними механізмами. Резерв яєчників знижується навіть за легкого перебігу хвороби, що вказує на прямий вплив СЧВ на функцію яєчників (рис. 4). Можливо, цей процес зумовлений аутоімунним оофоритом. Клінічні ознаки таких розладів включають порушення менструального циклу, аменорею або передчасне виснаження яєчників. У жінок із СЧВ часто порушується менструальний цикл; у більшості жінок порушення

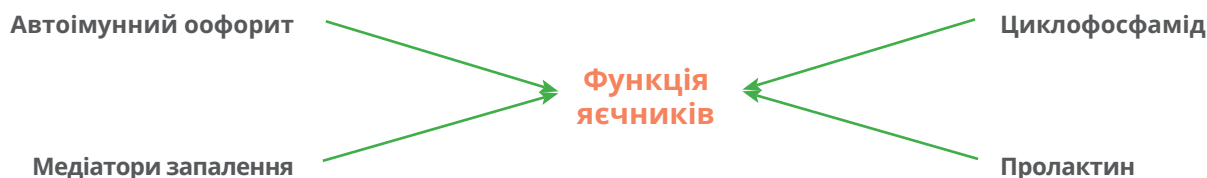


Рис. 4. Чинники, що негативно впливають на функцію яєчників у разі СЧВ

корелюють з активністю хвороби. Вовчак індукує дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі та підвищує рівень пролактину в сироватці крові. Порівняння рівнів маркера оваріального резерву антимюллерового гормону (АМГ) у жінок із СЧВ і в групі контролю вказує на нижчі рівні АМГ у групі СЧВ. Проте кореляції між активністю хвороби та рівнями АМГ не виявлено. У жінок із СЧВ можливе безпліддя через активну хворобу, використання імуносупресивних засобів і затримку дітонародження. Ці дані вказують на безпосередній негативний вплив СЧВ на резерв і функцію яєчників.

Для лікування пацієнтів із тяжкими формами СЧВ застосовують алкілувальний засіб циклофосфамід, токсичний для яєчників. Жінки із СЧВ, які отримували циклофосфамід, мають значно вищий ризик передчасної недостатності яєчників і безпліддя порівняно з тими, котрі отримували менш токсичні препарати. Циклофосфамід призводить до скорочення тривалості репродуктивної фази та передчасної недостатності яєчників. Втрата функції яєчників, що виникає під час або невдовзі після завершення терапії, називається гострою недостатністю яєчників. В осіб, які зберігають функцію яєчників після завершення хіміотерапії, зазвичай виникає передчасна менопауза у віці до 40 років. Клінічні прояви ураження яєчників у жінок репродуктивного віку варіюють від тимчасових нерегулярних менструацій до аменореї, безпліддя та передчасної недостатності яєчників залежно від ступеня ураження. Імовірність виникнення стійкої недостатності яєчників залежить від віку пацієнтки, типу, дози та тривалості лікування. У пацієнток старшого віку з низьким резервом яєчників шансів зберегти або відновити менструальну функцію менше, ніж у молодших. Установлено, що введення циклофосфаміду є найбільш значущим чинником ризику недостатності яєчників, тоді як АМГ є чутливим і надійним маркером оваріального резерву та зумовленого циклофосфамідом пошкодження в жінок із СЧВ. У разі застосування циклофосфаміду можна спробувати зберегти фертильність. Нині для збереження фертильності пацієнток, які отримують гонадотоксичну терапію, використовуються методи заморожування ембріонів або ооцитів. Іншими варіантами є заморожування тканини яєчників

і застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону одночасно з хіміотерапією.

Отже, негативні впливи на репродуктивну функцію жінок із СЧВ мають різні механізми: хронічний запальний стан; автоімунне пошкодження яєчників у формі автоімунного оофориту; гіперпролактинемія внаслідок загострення СЧВ, що може перешкоджати овуляції та модулювати імунну активність; тимчасова чи постійна передчасна недостатність яєчників унаслідок застосування циклофосфаміду.

• ВИСНОВКИ

СЧВ – це системна автоімунна хвороба, що вражає всі системи органів і часто трапляється в пацієнток репродуктивного віку. Естрогени модулюють імунну відповідь, спричиняють втрату імунної толерантності до власних тканин, змінюють баланс Th1/Th2 на користь Th2, впливають на виживання T- і B-лімфоцитів та утворення автоантитіл. Отож естрогени, ймовірно, відіграють роль у патогенезі СЧВ. Автоімунний процес у разі СЧВ впливає на функцію нейроендокринної системи, що своєю чергою позначається на хвороботворному процесі. Певний вплив на СЧВ має стрес.

Серед пацієнтів із СЧВ гіпотиреоз й АТ відзначаються частіше, ніж у загальній популяції; поширеність гіпертиреозу така сама, як у загальній популяції. Іноді спостерігається ЦД 1 типу; ЦД 2 типу трапляється рідше, ніж у загальній популяції. У пацієнтів із СЧВ описано випадки гіперпаратиреозу. Хвороба Аддісона в цій когорті трапляється вкрай рідко, хвороба Кушинга – нечасто. У жінок із СЧВ порушується функція яєчників. Первинна недостатність яєчників може виникнути внаслідок автоімунного оофориту. Застосування циклофосфаміду при СЧВ призводить до передчасної недостатності яєчників.

Розпізнавання ендокринної патології в пацієнтів із СЧВ є вкрай важливим через схожість на симптоми вовчака; проте лікування цих станів різне. Діагностика та лікування ендокринних проблем у разі СЧВ сприяють полегшенню симптомів і можуть мати значення у виборі тактики лікування, що забезпечує покращення менеджменту пацієнтів.

Література

Kostoglou-Athanassiou I., Athanassiou L., Athanassiou P. Endocrine manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus – Need to Know*. 2021. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.97363.