

17. Boivin G., Khebbab M.T., Jaurand X. et al. Localization of strontium, by X-ray microanalysis cartography, in bone biopsies of postmenopausal osteoporotic

women treated for 3 years with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2007;18(1):165–6.

18. Marquis P., Roux C., de la Loge C. et al.

Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:503–10.

Поступила 29.09.09

С.Ш. Шабанова, З.С. Алекберова
НИИР РАМН, Москва

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И АУТОИММУНИТЕТ – СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Контакты: *Сабина Шарабуттиновна Шабанова*
Contact: *Sabina Sharabuttinova Shabanova sabina.shabanova@mail.ru*

В последнее время заметно возрос интерес к проблеме взаимоотношений аутоиммунитета с нейроэндокринной регуляцией. Эпидемиологические исследования показали, что женщины репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами более подвержены ревматическим заболеваниям, в особенности аутоиммунным [1].

На примере системной красной волчанки (СКВ) наиболее ярко прослеживается половой диморфизм, поскольку соотношение женщин и мужчин при СКВ в среднем составляет 9:1, но может быть выше — 15:1 в период от наступления половой зрелости до менопаузы [2, 3]. Болезнь Шегрена и такие аутоиммунные заболевания, как болезни Хашимото, Грейвса, аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз, также имеют явную женскую предрасположенность (9:1). Ревматоидный артрит (РА) и системная склеродермия встречаются у женщин в 2–3 раза чаще, чем у мужчин (2–3:1), а такие заболевания, как анкилозирующий спондилоартрит, синдром Гудпасчера, реактивные артриты, преимущественно поражают лиц мужского пола (соотношение <1:1) [4].

Влияние половых гормонов на развитие аутоиммунных заболеваний в большей степени изучено на моделях СКВ и РА. При этом тяжесть течения данных заболеваний среди мужчин и женщин значимо не различается или может быть выше у женщин [5, 6]. Многочисленными исследованиями доказана связь дебюта и обострений СКВ с периодами гормональной перестройки в женском организме: становлением менструальной функции, беременностью, родами, приемом экзогенных эстрогенов [7–9]. Кроме того, у пациенток с регулярным менструальным циклом большинство эпизодов обострения заболевания (80% согласно данным A.D. Steinberg и соавт.) совпадает с периодом лютеиновой фазы [10]. Снижение фертильности женщин и наступление менопаузы способствуют более благоприятному течению заболевания [11, 12].

При РА, в отличие от СКВ, состояния с повышенным уровнем эстрогенов (беременность, лютеиновая фаза цикла) оказывают протективное действие на течение заболевания в виде уменьшения выраженности суставного синдрома. В послеродовом периоде, характеризующемся снижением уровней эстрадиола и прогестерона, напротив, повышается частота обострений РА. Пик заболеваемости РА приходится на возраст 45–49 лет — период перименопаузальных гормональных изменений [13].

Перечисленные выше различия гормонального статуса у пациенток с СКВ и РА являются отражением разных патогенетических механизмов этих заболеваний. В действительности в развитии таких аутоиммунных заболеваний, как СКВ и РА, играет роль комбинация различных предрасполагающих факторов, включающих взаимодействие между эпитопами триггерных агентов (вирусы и т. п.) и эпитопами комплекса гистосовместимости (HLA), состояние реагирующих на стресс систем организма (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной систем) и имеющий важную роль эффект половых гормонов (гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось) [14].

1. Нейроэндокринно-иммунные взаимодействия

Со времени открытия P.S. Hench противовоспалительного эффекта кортизола у пациентов с РА, с последующей революцией в терапии ревматических заболеваний — применением преднизолона [15], а также после описания случая ревматоидного гемиартрита у пациентов с гемиплегией [16] участие эндокринной и нервной систем в патогенезе ревматических заболеваний стало очевидным.

Нейроэндокринная регуляция воспаления и иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях осуществляется на нескольких уровнях: 1) системно, за счет противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов (ГК), секретируемых при стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; 2) регионарно, за счет продукции ГК в органах иммунной системы (тимус) и симпатической иннервации этих органов; 3) локально, в участке воспаления, где секретируются нейротрансмиттеры из периферических нервов, а также ГК (интракринально) [17].

Кроме того, большую роль в иммунном ответе играют половые гормоны: эстрогены действуют как иммуномодуляторы, а андрогены — как иммуносупрессанты [14].

Почти все известные гормоны и нейротрансмиттеры влияют на специфические ответы иммунной системы с помощью длинных и коротких цепей реципрокных взаимодействий, участвуя в поддержании гомеостаза и в ответе на повреждение [18].

Эндокринные органы секретируют гормоны, включая ГК, которые свободно проникают в очаг воспаления по кровеносным сосудам, где они могут конвертироваться в активные формы [19].

ГК синтезируются регионарно, в тимусе, стромальными цитокератин-экспрессирующими клетками, где они

играют роль в селекции Т-клеток. Концентрация стероидов в тимусе несравнима с таковой в плазме, что свидетельствует о паракринном эффекте ГК на селекцию Т-клеток [20].

Замечено, что гормоны и нейротрансмиттеры могут продуцироваться также локально — интракринно, вне зависимости от удаленных эндокринных органов, что свидетельствует о некоторой изоляции локального воспалительного участка от всего организма [21]. Термин «интракринология» был предложен в 1988 г. F. Labrie для обозначения синтеза активных стероидов в периферических тканях-мишенях, в которых стероиды оказывают эффект без выделения активных форм в межклеточное пространство и в циркуляцию крови [22]. У мужчин и женщин большой процент андрогенов и эстрогенов синтезируется локально в периферических тканях-мишенях из неактивных предшественников андрогенов — дегидроэпиандростерона (DHEA) и дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS). Фактически у женщин после менопаузы все половые гормоны синтезируются в периферических тканях, за исключением небольшого количества андрогенов из яичников и/или надпочечников [23]. Следует подчеркнуть, что в периферическом интракринном стероидогенезе все эстрогены и андрогены катализируются 17β -гидроксистероид-дегидрогеназами, которые широко распределены в тканях организма, включая синовиальную ткань [24].

Нейротрансмиттеры (включая нейропептиды) специфически высвобождаются из нервных окончаний стимулированных нервов. Стимуляция нервных волокон вызывается ЦНС с участием эфферентной симпатической и парасимпатической нервных систем. Сенсорные нервные волокна активируются локально такими триггерами, как температура, давление, провоспалительные цитокины, низкий pH, брадикинины и простагландины. Потенциалы действия переносят «событие боли» от локально активированных сенсорных нервных волокон в ЦНС, и провоспалительный нейропептид — субстанция Р — эфферентно секретруется в очаг воспаления [21, 25].

Нейроэндокринно-иммунные взаимодействия на модели РА

Комплексные взаимодействия между эндокринной, нервной и иммунной системами на локальном уровне при ревматоидном синовите продемонстрированы в недавней работе M. Cutolo и соавт. [26]. Наличие функциональных рецепторов к ГК, андрогенам и эстрогенам в синовиоцитах показывает связь между эндокринной системой и иммунным ответом на локальном уровне. Количество этих рецепторов и их аффинные свойства схожи с таковыми рецепторов, связывающих гормоны в других тканях. Более того, специфическая информационная РНК, кодирующая участки ДНК связывающего домена рецепторов половых гормонов, обнаружена с помощью полимеразной цепной реакции в синовиальных макрофагах [27]. Таким образом, синовиальная ткань может рассматриваться как интракринная ткань, в которой стероиды оказывают эффект на те же самые клетки, из которых они синтезируются, без их высвобождения в межклеточное пространство. Повышение периферического метаболизма половых гормонов характерно для ревматоидного синовита и встречается как у мужчин, так и у женщин. Выявлено статистически значимое увеличение уровня эстрогенов (провоспалительный эффект) и снижение андрогенов (иммуносупрессоры) в синовиальной жидкости мужчин и женщин с РА по сравнению с группой контроля. Этот дисбаланс объясняется стимулированной цитокинами активностью синовиаль-

ных ароматаз — ферментов, катализирующих конверсию андрогенов в эстрогены [28] (см. далее).

Изменения периферической нервной системы в области локального воспаления также являются важным звеном в развитии синовита при РА. Суставная ткань (синовиальная оболочка и кость, но не хрящ) иннервируется двумя компонентами нервной системы — эфферентными симпатическими нервными волокнами, которые продуцируют нейротрансмиттеры (норэпинефрин, нейропептид Y, АТФ и эндогенные опиоиды), и афферентными сенсорными нервными волокнами, которые выделяют субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина (кокальцитегинин) [26]. Симпатическая нервная система играет двойную роль — оказывает провоспалительный эффект на ранней стадии и противовоспалительный эффект на поздней стадии артрита. На ранней стадии артрита локальные симпатические нервы стимулируют миграцию нейтрофилов/моноцитов в область воспаления, а симпатические нейротрансмиттеры вызывают локальную дилатацию сосудов, увеличивая поток иммунокомпетентных клеток, стимулируют В-клетки и соответствующие Т-хелперы, которые играют роль в развитии синовитов [29, 30]. На поздних стадиях артрита симпатические нейротрансмиттеры оказывают противовоспалительный эффект, ингибируя продукцию ФНО [31]. Важно отметить, что при хроническом течении артрита уменьшается количество симпатических нервных волокон, что приводит к снижению числа β -адренорецепторов на поверхности иммунных клеток и усилению провоспалительного эффекта [21]. Сенсорные нервные волокна, напротив, увеличивают иннервацию воспалительной ткани и оказывают провоспалительный эффект за счет секреции субстанции Р, являющейся независимым провоспалительным нейропептидом [25, 32].

Следовательно, хроническая стадия артрита характеризуется мощным провоспалительным действием двух компонентов нервной системы. Кроме того, стероиды и нейротрансмиттеры способны поддерживать биологический эффект друг друга [26]. В недавнем исследовании показан кооперативный супрессивный эффект норэпинефрина и кортизола на секрецию ИЛ-8 и ФНО на культуре синовиоцитов при ранней стадии РА [33]. Таким образом, дефицит кортизола и редукция синовиальной симпатической иннервации приводят к усилению провоспалительного эффекта при РА.

Стресс-системы организма при РА и СКВ

В настоящее время все больше внимания уделяется стресс-системам организма, а именно — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (Г-Г-Н) и симпатической нервной системам. При иммунных и воспалительных реакциях секретуются цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, -6, -12), приводящие к активации данных систем. В ответ выделяются стресс-гормоны, главными из которых являются ГК и катехоламины, оказывающие иммуносупрессивный эффект. По данным недавних исследований, они ингибируют синтез ИЛ-12, ФНО- α , ИФ- γ , но стимулируют продукцию ИЛ-10, -4, -12, ТФР- β [34, 35]. Таким образом, стресс-гормоны изменяют баланс Th1/Th2-цитокинов в сторону увеличения Th2, стимулируя гуморальный иммунитет. Аутоиммунные заболевания, хронические инфекции, «большая» депрессия и атеросклероз характеризуются дисрегуляцией Th1/Th2-цитокинового баланса. Гиперактивность или гипоактивность стресс-систем могут влиять на дебют и течение аутоиммунных заболеваний [35].

Хронические аутоиммунные заболевания, такие как СКВ и РА, сопровождаются дисрегуляцией Г-Г-Н системы по следующим параметрам: 1) секреция адренокортикотропного гормона неадекватна циркулирующим цитокинам; 2) пациенты характеризуются несоответственно низкой спонтанной и стимулированной секрецией кортизола в ответ на воспаление; 3) концентрация андрогенов надпочечников значительно снижена [36].

Так, пациенты с РА характеризуются сниженным уровнем кортизола, обладающим противовоспалительным эффектом, несмотря на повышение ИЛ-6. Этот дефект, вероятно, происходит на уровне надпочечников и может иметь патогенетическое значение в развитии хронического артрита [37]. Такие заболевания, как СКВ и ревматическая полимиалгия, сопровождаются нарушением регуляции и снижением уровня кортизола вследствие дефекта рецепторов к ГК [38, 39]. Снижение тонуса Г-Г-Н системы при СКВ и РА, наряду с усиленной симпатической иннервацией нервной системы, показано в работе M.S. Harbuz и соавт. [40].

Следует учитывать, что стресс-системы организма активируются и внешними средовыми факторами. Психологический стресс оказывает стимулирующее влияние на Г-Г-Н и симпатическую нервную системы и считается важным фактором риска развития аутоиммунных ревматических заболеваний [41]. Согласно последним данным, стресс-гормоны могут оказывать как иммуностимулирующий, так и иммуносупрессивный эффект. Короткие стрессовые стимулы вызывают кратковременное повышение уровней стресс-гормонов, обладающих иммуностимулирующим эффектом. Выраженные или хронические стрессы способствуют более интенсивному и длительному повышению концентраций кортизола и норэпинефрина в течение нескольких дней или недель, что в итоге приводит к иммуносупрессивному и провоспалительному эффектам [42].

Таким образом, системные аутоиммунные заболевания, в частности СКВ и РА, сопровождаются комплексными нарушениями в регуляции стресс-систем организма (Г-Г-Н и симпатической нервной систем), приводящим к снижению уровня кортизола, нарушению баланса цитокинов, нейротрансмиттеров и изменению метаболизма половых гормонов, что в целом вносит значительный вклад в патогенез данных заболеваний [43].

2. Половые гормоны и аутоиммунитет

В последние годы стало очевидным, что половые гормоны не только влияют на иммунный ответ организма, но и могут модулировать развитие аутоиммунных реакций [3, 44]. Существуют экспериментальные и клинические доказательства того, что эстрогены способны стимулировать, а андрогены — подавлять иммунный ответ [14]. Кроме того, половые гормоны играют важную роль как в развитии, так и в повышении активности некоторых ревматических заболеваний [7, 8, 13].

Эстрогены в физиологических концентрациях повышают продукцию Th1-цитокинов, но в фармакологических концентрациях оказывают противоположный эффект. Эстрогены также повышают продукцию антител активированными В-клетками [14]. Низкие концентрации андрогенов гонад и надпочечников (тестостерона, дегидротестостерона, ДНЕА и ДНЕАС), как и снижение соотношения андрогены/эстрогены, обнаружены в сыворотке крови и в других жидкостных структурах организма (синовиальная жидкость, слюна) мужчин и женщин с РА и СКВ [14]. Но, в отличие от андрогенов, концентрация эстроге-

нов в сыворотке больных РА значимо не отличалась от контроля [45]. Следует учитывать, что уровень эстрогенов меняется под влиянием различных физиологических, патологических и терапевтических воздействий: менструальный цикл, беременность, послеродовой период, менопауза, старение, хронический стресс, эффект воспалительных цитокинов, использование ГК, оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии.

Периферический метаболизм половых гормонов

В настоящее время доказан повышенный метаболизм половых гормонов у пациентов с РА и СКВ, а именно — усиленная конверсия андрогенов в эстрогены. Под влиянием ферментов ароматаз синтез эстрогенов осуществляется путем конверсии из гормонов-предшественников, включая ДНЕА, тестостерон и прогестерон. Действительно, за последние 20 лет в ряде исследований выявлено снижение концентраций ДНЕА, тестостерона и прогестерона как у мужчин, так и у женщин с СКВ и РА [43, 46]. В синовиальной жидкости пациентов с РА обоих полов определяется повышенная концентрация эстрогенов. Объяснение этому факту приводится в различных исследованиях, показывающих, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, -6), продуцируемые при РА, способны значительно увеличивать активность ароматаз в периферических тканях [47]. В тканях, содержащих макрофаги, была установлена достоверная корреляция между активностью ароматаз и продукцией ИЛ-6. Ароматазы были выявлены и в синовиоцитах [28]. Таким образом, индуцированная провоспалительными цитокинами высокая ароматазная активность объясняет гормональный дисбаланс (снижение уровня андрогенов и увеличение — эстрогенов) в синовиальной жидкости больных РА [48].

У пациентов с СКВ повышенная активность ароматаз, обнаруженная в коже и подкожной клетчатке, заметно отличалось от этого показателя в группе контроля [49]. Среди больных СКВ ароматазная активность всегда соотносится с активностью заболевания, а пациенты имеют сниженный уровень андрогенов и повышенный уровень эстрогенов [49].

Роль метаболитов эстрогенов

У больных СКВ, особенно в группах с высокой активностью заболевания, при нормальных уровнях эстрадиола в крови R. Lahita и соавт. выявили повышение содержания активного метаболита эстрогенов — 16 α -гидроксиэстрогена, тогда как только женщины с СКВ и мужчины с синдромом Клайнфельтера (дополнительная X-хромосома) имели повышенные уровни как 16 α -гидроксиэстрогена, так и эстриола [50]. Доказано, что эти метаболиты эстрадиола (16 α -гидроксиэстрон и эстриол) оказывают стимулирующее влияние на течение СКВ за счет высокой эстрогенной активности [51], а содержание эстрадиола при СКВ может быть как повышенным, так и пониженным [52, 53]. Эти данные подтверждают гипотезу о нарушении промежуточных звеньев метаболизма эстрогенов и тестостерона при СКВ [53]. Представляет интерес работа R. Bucala и соавт. [54], описавших наличие у больных СКВ антител к эстриоли, содержание которых коррелировало с уровнем 16 α -гидроксиэстрогена и активностью заболевания.

Подобный феномен был описан у больных РА, в синовиальной жидкости которых 16 α -гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрадиол были значимо выше, чем в группе контроля [55]. Кроме того, соотношение эстрогены/андрогены в синовиальной жидкости больных РА тоже намного

превышало таковое в группе здоровых доноров. Важно отметить, что общий уровень эстрадиола в крови у больных СКВ и РА не отличается от физиологических норм, в то время как нарушения в метаболизме эстрогенов наблюдаются у пациентов обоих полов [8, 56]. Следовательно, пол пациентов и продукция половых гормонов гонадами не являются ответственными за нарушения метаболизма эстрогенов, поскольку большинство активных метаболитов эстрогенов синтезируются на периферии и вне зависимости от пола больных. Этот феномен, вероятно, объясняется воспалением, оказывающим влияние на метаболизм гормонов как при СКВ, так и при РА.

Более того, эстрогены играют двойную (про- и противовоспалительную) роль при хронических аутоиммунных заболеваниях, в зависимости от низких или высоких концентраций эстрадиола. Исходя из этих данных, феномен нарушения метаболизма половых гормонов может объясняться различной дозозависимой периферической конверсией эстрадиола в про- и противовоспалительные метаболиты (такие как 16α -гидроксистерон и его антагонист 2-гидроэстерон соответственно) [57].

Иммуномодулирующий эффект половых гормонов

А. Ревматоидный артрит

Как известно, макрофаги синтезируют цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, -6), играющие ключевую роль в развитии симптомов РА. Синтез этих цитокинов макрофагами, в свою очередь, модулируется эстрогенами различными способами. Рецептор Fc γ типа IIIA (CD16) экспрессируется на макрофагах и селективно связывает молекулы IgG, являющиеся ревматоидным фактором при РА. Связывание CD16 с помощью CD16-моноклональных антител стимулирует синтез цитокинов макрофагами. В недавнем исследовании было показано, что эстрогены стимулируют синтез провоспалительных цитокинов макрофагами путем модуляции экспрессии CD16 [58]. С другой стороны, эстрогены обладают пролиферативной активностью, при этом эффект 16α -гидроксистерона намного превосходит действие эстрадиола [57]. Так, в работах M. Cutolo и соавт. продемонстрировано, что тестостерон оказывает стимулирующий эффект на апоптоз и уменьшает пролиферацию макрофагов, в то время как эстрадиол оказывает противоположный эффект путем воздействия на активность NF κ -B комплекса [14]. По данным, полученным в экспериментах с культурой активированных моноцитов/макрофагов (клетки THP-1), эстрогены увеличивают экспрессию маркеров клеточного роста и пролиферации, а андрогены повышают экспрессию PARP, маркера повреждения ДНК и апоптоза. Кроме того, в клетках THP-1, активированных эстрогенами, отмечено уменьшение staurosporine-индуцированного апоптоза и повышение экспрессии NF κ -B p65, по сравнению с контрольными клетками и клетками, активированными тестостероном [14].

Повышенная концентрация эстрогенов и низкий уровень андрогенов в синовиальной жидкости больных РА, независимо от половой принадлежности последних, и их влияние на пролиферацию и апоптоз клеток позволяют предположить действие половых гормонов на гиперплазию синовиальной ткани и активацию синовиальных клеток при РА. Подобные эффекты половых гормонов были обнаружены в клетках опухоли молочной железы у женщин [59].

Как уже было сказано, повышенная концентрация эстрогенов в синовиальной жидкости больных РА обусловлена стимулирующим эффектом провоспалительных ци-

токинов (ФНО- α , ИЛ-1, -6) на активность ароматаз, индуцирующих конверсию андрогенов в эстрогены. Вследствие этого локально повышенная концентрация эстрогенов может стимулировать пролиферацию синовиальных клеток, включая макрофаги и фибробласты [60]. Таким образом, уровни эстрадиола и тестостерона в синовиальной жидкости способны модулировать активность молекул NF κ -B в моноцитах/макрофагах клеток THP-1 с противоположными эффектами, оказывая влияние на клеточную пролиферацию и апоптоз [61]. Эти наблюдения указывают на возможную биологическую связь между гендерным аспектом и комплексным воспалительным процессом при РА. Дальнейшие исследования с использованием периферических метаболитов эстрогенов и синовиальных макрофагов могут расширить представления по данному вопросу.

Б. Системная красная волчанка

Известно, что в основе патогенеза СКВ лежит гиперактивность Т-хелперов с последующей поликлональной гиперсекрецией аутоантител В-лимфоцитами и формированием циркулирующих иммунных комплексов, способных повреждать практически все ткани организма [62].

В развитии СКВ большая роль отводится дисбалансу Т-хелперов в виде увеличения числа Th2-клеток, которые повышают В-клеточную активность за счет секреции ИЛ-4, -6, -10 и уменьшения уровня Th1-клеток, вырабатывающих провоспалительные цитокины ИЛ-2, ИФ- γ [63]. В Т-лимфоцитах больных СКВ *in vitro* обнаружена недостаточная продукция ИЛ-2. Исследования, посвященные роли ИЛ-10 в патогенезе СКВ — цитокина, являющегося медиатором поликлональной активации В-клеток, показали, что его уровни у больных СКВ намного выше, чем в группе контроля, и ассоциируются с клинической и серологической активностью заболевания, включая продукцию анти-ДНК [64]. С этих позиций интересны данные, из которых следует, что эстрогены стимулируют гуморальный иммунный ответ за счет повышения продукции ИЛ-4, -6, -10 Th-клетками 2-го типа [7, 56].

Одними из главных иммунных нарушений, лежащих в основе СКВ, являются врожденные или индуцированные дефекты апоптоза, способствующие увеличению количества циркулирующих аутоантигенов [62]. Регуляция экспрессии генов апоптоза, таких как FAS (протоонкоген) и BCL-2 (ингибитор апоптоза), может происходить под влиянием половых гормонов [7]. Данное положение нашло подтверждение в серии исследований, где показано участие половых гормонов в регуляции апоптоза в тимусе человека [65] и гонадах животных [66].

В исследовании М.Ю. Фоломеева и соавт. установлено, что эстрадиол увеличивал продукцию IgG и IgM периферическими мононуклеарными клетками у пациентов с СКВ, что приводило к повышению уровня поликлональных IgG, включая IgG анти-ДНК антитела, путем активации В-клеток с помощью ИЛ-10 [49]. По данным другого исследования, активность СКВ негативно коррелировала с содержанием 2-гидроксистерононов в моче пациентов [67].

Нарушение толерантности В-клеток и продукция аутоантител, играющие ключевую роль в развитии СКВ, находятся под влиянием половых гормонов, которые оказывают как прямой, так и опосредованный эффект на развитие В-клеток (В-клеточный лимфопоэз, созревание и селекцию). Эстрогены являются потенциальными ингибиторами В-клеточного лимфопоэза. Физиологические состояния с повышенной продукцией эстрогенов (например, беременность) ассоции-

руются с редукцией В-клеточного лимфопоэза, в то время как овариэктомия, сопровождающаяся снижением уровня эстрогенов, приводит к его увеличению. Ингибирующий эффект эстрогенов на В-клеточный лимфопоэз является следствием как их прямого воздействия на В-клетки, так и опосредованного эффекта на стромальные клетки, участвующие в В-клеточном лимфопоэзе, через продукцию ИЛ-17 [68, 69].

Нарушение толерантности аутореактивных В-клеток под влиянием половых гормонов продемонстрировано в работе J.F.G. Cohen-Solal и соавт. на мышцах линии R4A BALB/c [69]. Непрерывная стимуляция эстрогенами этих мышцей показала, что высокоаффинные ДНК-реактивные В-клетки созревали до иммунокомпетентных клеток, а низкоаффинные ДНК-реактивные В-клетки определялись в уменьшенных количествах по сравнению с контролем. Поскольку низкоаффинные ДНК-реактивные В-клетки могут играть протективную роль и предотвращать развитие патогенных ДНК-реактивных В-клеток, снижение их концентрации, возможно, предрасполагает к развитию СКВ. Более того, введение эстрогенов приводит к повышению уровня В-клеточного активирующего фактора (BAFF) в крови, который изменяет популяцию В-клеток в сторону аутоиммунной реактивности [69].

В-клетки содержат рецепторы к эстрогенам ($ER\alpha$ и $ER\beta$), что подтверждает прямой эффект эстрогенов на эти клетки. В серии других работ (на мышцах) также продемонстрировано, что эстрогены изменяют регуляцию молекул апоптоза (Bcl-2) и активации В-клеток. Данные исследования показали, что низкая реактивность предшественников В-клеток на ранней стадии их созревания способствует развитию иммунокомпетентных клеток в аутоиммунном направлении [70].

Андрогены, в противоположность эстрогенам, оказывают подавляющее действие на гуморальное звено иммунитета. При СКВ тестостерон подавляет продукцию антител к ДНК в результате снижения выработки ИЛ-6 и ингибирования В-клеточной активности [71]. Согласно проведенным исследованиям, у женщин с активной СКВ без терапии ГК определяется понижение уровня андрогенов в крови [72]. В последнее время большое внимание уделяется изучению ДНЕА — гормона со слабой андрогенной активностью, большая часть которого секретируется корой надпочечников. Показано, что уровни ДНЕА снижены у больных СКВ даже в период ремиссии, вне зависимости от приема ГК [72]. Данный гормон способствует увеличению продукции ИЛ-2 и ИФ- γ Th1-клетками, снижению уровня ИЛ-4 и повышению клеточного иммунитета. Назначение экзогенного ДНЕА приводит к клиническому улучшению у пациентов с умеренной активностью заболевания [73].

Помимо эстрогенов и андрогенов, в настоящее время широко обсуждается роль пролактина и прогестерона в развитии СКВ. Пролактин (ПРЛ), гормон передней доли гипофиза, является одним из основных иммунорегуляторных гормонов, стимулирующих клеточное и гуморальное звенья иммунитета [74]. В серии исследований показано, что ПРЛ стимулирует В-клетки и индуцирует синтез иммуноглобулинов и антиядерных антител *in vitro* и *in vivo* [75, 76]. ПРЛ обладает реципрокным взаимодействием с эстрадиолом: эстрадиол повышает секрецию пролактина, а гиперпролактинемия способствует снижению секреции эстрогенов. Замечено, что у пациентов без СКВ, но с гиперпролактинемией повышен уровень антиядерных антител (у 33% женщин и 53% мужчин) [7].

У больных СКВ нередко наблюдается повышенное содержание ПРЛ. Частота гиперпролактинемии при СКВ, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах. В серии исследований показано, что от 16 до 40% больных СКВ имели повышенный уровень ПРЛ [77, 78]. Взаимосвязь активности СКВ с повышенным уровнем ПРЛ прослеживается не всегда. Так, в одних исследованиях [79] выявлена ассоциация гиперпролактинемии с клиническими и лабораторными признаками активности СКВ. По данным других авторов, содержание ПРЛ в крови больных СКВ не зависит от степени активности заболевания [80]. При оценке уровня ПРЛ у больных с люпус-нефритом оказалось, что у пациентов с активным нефритом концентрация ПРЛ в крови была значимо выше, чем у больных с менее тяжелым поражением почек [81]. В последнее время в терапии СКВ стал применяться антагонист ПРЛ — бромкриптин [82].

Прогестерон, синтезируемый желтым телом яичников, обладает иммуносупрессивным эффектом [83]. Для женщин с СКВ характерно снижение концентрации в крови прогестерона и его метаболита — 17-гидроксипрогестерона [52, 84]. По нашим данным, у половины обследованных женщин с СКВ тоже определялось снижение уровня прогестерона в крови, ассоциируемое с высокой активностью заболевания [52]. Следовательно, можно рассматривать возможность применения прогестерона в терапии аутоиммунных заболеваний, включая СКВ [83], но данный вопрос остается пока малоизученным.

В. Беременность и аутоиммунные заболевания

В начальном периоде беременности у здоровых женщин прогестерон индуцирует дифференциацию Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты, которые путем продукции ИЛ-4, -10, -13 ингибируют Th1-клетки. В то же время антигенпрезентирующие клетки, представленные в основном дендритными клетками, активно секретируют ИЛ-4, -6 и -10. Более того, Th2-цитокины продуцируются не только иммунными клетками, но и плацентой. Во II и III триместрах беременности плацента активно синтезирует эстрогены. Эстрогены стимулируют продукцию ИЛ-6 как самой плацентой, так и макрофагами. Этот цитокин играет важную роль в дифференциации Th0- в Th2-лимфоциты. Таким образом, во время беременности происходит изменение баланса Th1/Th2-клеток в сторону увеличения уровня Th2, которое играет важную роль во взаимодействии матери и плода: редукция Th1-цитокинов, приводящая к ингибированию клеточного иммунного ответа, и повышение Th2-цитокинов, стимулирующих гуморальный иммунитет. Нарушение соответствующего баланса Th1/Th2-клеток может привести к невынашиванию беременности. Данное соотношение модулируется главным образом прогестероном в I триместре беременности и эстрадиолом, концентрация которого становится максимальной во II триместре, когда значительная его часть продуцируется плацентой [14, 85].

Изменения механизмов иммунорегуляции у здоровых беременных женщин происходят только на уровне взаимодействия организма матери и плода и не оказывают системных эффектов. При наличии системных аутоиммунных заболеваний ситуация в период беременности может оказаться иной. Данные заболевания уже характеризуются нарушениями в системе иммунитета, и беременность может привести к изменению течения заболевания. Аутоиммунные заболевания, такие как СКВ, которые стимулируются преимущественно Th2-цитокинами и гуморальным иммунным ответом, имеют тенденцию к

развитию или обострению в период беременности. В то же время Th1-цитокин-стимулированные заболевания, такие как РА, характеризуются снижением активности в период беременности. Но в обоих случаях обострение болезни может наблюдаться в послеродовом периоде, когда уровень Th2-цитокинов снижен [14].

Важно отметить, что иммуномодулирующий эффект половых гормонов меняется в зависимости от их концентрации. При физиологических состояниях эстрогены стимулируют как гуморальный, так и клеточный иммунитет, а в концентрациях, превышающих физиологические, возникающих, в частности, при беременности, — индуцируют гуморальный (Th2) и ингибируют клеточный (Th1) иммунные ответы. Продукция ИЛ-6 коррелирует с активностью СКВ. Низкий уровень ИЛ-6 в III триместре беременности связан со снижением секреции эстрадиола в этот период [86]. Снижение гуморального иммунного ответа в III триместре беременности сопровождается снижением активности заболевания, которая может вновь возрастать после родов [87]. Прогестерон в высоких концентрациях (II триместр беременности, фармакологические концентрации) ингибирует секрецию ФНО- α и стимулирует продукцию ИЛ-10, приводя к повышению гуморального иммунитета [56].

Для пациенток с СКВ беременность является фактором риска обострения заболевания; в то же время СКВ представляет угрозу для вынашивания плода. Невынашивание беременности, преждевременные роды и рождение недоношенных детей у больных СКВ встречаются чаще, чем у здоровых женщин. Тем не менее в последние годы количество удачных беременностей при СКВ возрастает, хотя обострение заболевания все еще

остаётся серьезной проблемой как в период гестации, так и в послеродовом периоде [88].

Известно влияние половых гормонов не только на дебют и течение аутоиммунных заболеваний, но и на эффективность антиревматической терапии. Так, в недавнем исследовании Т.К. Квеин и соавт. показано, что эффективность терапии метотрексатом и ингибиторами ФНО- α у женщин с РА была на 30—50% ниже, чем у мужчин [89]. Как уже было сказано, провоспалительные цитокины (ФНО- α и др.), усиливая активность ароматаз, стимулируют синтез эстрогенов из андрогенов в синовиальной ткани. Эстрогены, в свою очередь, путем увеличения пролиферативной и провоспалительной активности участвуют в развитии синовита. Эффект ингибиторов ФНО- α более выражен у мужчин с РА, поскольку у последних недостаток андрогенов, вызванный усилением периферической конверсии половых гормонов под воздействием ФНО- α , является клинически более значимым [90]. Еще в работе Т.Б. Прокаевой было показано, что для мужчин с высокой активностью РА характерны низкий уровень тестостерона и повышение концентрации эстрадиола в крови [6]. Следовательно, фармакологическая эффективность антицитокиновой терапии зависит и от половой принадлежности пациентов.

Таким образом, нейрогормональные факторы, наряду с генетической предрасположенностью и факторами внешней среды, занимают значимое место в сложной мозаике аутоиммунных заболеваний. На сегодняшний день, когда введено понятие «гендерная медицина», вопросы нейроэндокринологии и полового диморфизма в ревматологии несомненно играют важную роль и являются существенным аспектом научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma J.W.J., Straub R.H., Masi A.T. et al. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. *Trends Immunol* 2002;23:59—61.
2. Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю. Половой диморфизм при ревматических заболеваниях. *Ревматология* 1985;2:58—61.
3. Lahita R.G. Gender and age in lupus. In: Lahita R.G. (ed.). *Systemic lupus erythematosus*, ed. 3. San Diego, Academic Press, 1999; p. 129—44.
4. Lockshin M.D. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus* 2006;15:753—6.
5. Фоломеев М.Ю. Системная красная волчанка у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984.
6. Прокаева Т.Б. Ревматоидный артрит у мужчин (клиническая характеристика и особенности гормонального статуса): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991.
7. Lahita R.G. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):951—68.
8. McMurray R.W., May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2100—10.
9. Buoyon J.P., Wallace D.J. The use of exogenous estrogens, endocrine system and urogenital tract. In: Dubois' *Lupus erythematosus*. Philadelphia, 2002; p. 821—41.
10. Steinberg A.D., Steinberg B.J. Lupus disease activity associated with menstrual cycle. *J Rheumatol* 1985;12(4):816—7.
11. Алекберова З.С., Карабаева А.С., Кошелева Н.М. СКВ: начало у лиц в возрасте старше 45 лет. *Клин геронтол* 2002;8(3):16—21.
12. Mok C.C., Lau C.S., Ho C.T.K. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand J Rheumatol* 1999;28:357—62.
13. Costenbader K.H., Manson J.E. Do female hormones affect the onset or severity of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;59(3):299—301.
14. Cutolo M., Calva A. Sex steroids and immunity. In: Robert Ader's. *Psychoneuroimmunology*. Academic press, 2007;1: p. 207—16.
15. Hench P.S., Slocumb C.H., Polley H.F. et al. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatic diseases. *J Am Med Assoc* 1950;40:1327—35.
16. Bland J.H., Eddy W.M. Hemiplegia and rheumatoid hemiarthritis. *Arthritis Rheum* 1968;11:72—80.
17. Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory diseases. *J Endocrinol* 2001;169:429—35.
18. Bijlsma J.W., Straub R.H., Masi A.T. et al. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. *Trends Immunol* 2002;23:59—61.
19. Schmidt M., Weidler C., Naumann H. et al. Androgen conversion in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synoviocytes — androstenedione and testosterone inhibit estrogen formation and favor production of more potent 5 α -reduced androgens. *Athritis Res Ther* 2005;7:R938—R948.
20. Vacchio M.S., Ashwell J.D. Thymus-derived glucocorticoids regulate antigen-specific positive selection. *J Exper Med* 1997;185:2033—8.
21. Miller L.E., Justen H.P., Scholmerich J. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J* 2000;14:2097—107.
22. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991;78:113—8.
23. Labrie F., Luu-The V., Lin S.X. Intracrinology: role of the family of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol* 2000;25:1—16.
24. Martel C., Rheume E., Takahashi M. et al. Distribution of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression and activity in rat and human tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:597—603.
25. Levine J.D., Clark R., Devor M. et al. Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984;226:547—9.
26. Cutolo M., Straub R.H., Bijlsma W.J. Neuroendocrine-immune interactions in synovitis. *Nature Clinical Pract Rheumatol*

- 2007;3(11):627–34.
27. Cutolo M., Accardo S., Villaggio B. et al. Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:820–7.
28. Le Bail J., Pouget C., Fagnere C. et al. Aromatase in synovial cells from postmenopausal women. *Steroids* 2001;66:749–57.
29. Dhabnar F.S., McEwen B.S. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations. In: Robert Ader's. *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, 2001; p. 301–38.
30. Straub R.H., Grifka J., Scholmerich J. et al. Neurotransmitters of the sympathetic nerve terminal are powerful chemoattractants for monocytes. *J Leukoc Biol* 2000;67:553–8.
31. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P. et al. The sympathetic nervous system — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595–638.
32. Miller L.E., Grifka J., Scholmerich J. et al. Norepinephrine from synovial tyrosine hydroxylase positive cells is a strong indicator of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:427–35.
33. Straub R.H., Gunzler C., Miller L.E. et al. Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and norepinephrine in rheumatoid arthritis synovial tissue in vivo and in vitro. *FASEB J* 2002;16:993–1005.
34. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:359–68.
35. Calcagni E., Elenkov I.J. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:62–76.
36. Harle P., Straub R.H., Wiest R. et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response system. *Ann Rheum Dis* 2006;56:51–6.
37. Eijsbouts A.M., van den Hoogen F.H., Laan R.F. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):658–64.
38. Cutolo M., Montecucco C.M., Cavagna L. et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1438–43.
39. van Rossum E.F., Lamberts S.W. Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(4):611–26.
40. Harbuz M.S., Chover-Gonzalez A.J., Jessop D.S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and chronic immune activation. *Ann N Y Acad Sci* 2003;992:99–106.
41. Cutolo M., Straub R.H. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006;13(5–6):277–82.
42. Geenen R., van Middendorp H.V., Bijlsma W.J. The impact of stressors on health status and hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis. In: Basic and clinical aspects of neuroendocrine immunology in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:77–97.
43. Bijlsma J.W., Straub R.H., Masi A.T. et al. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. *Trend Immunol* 2002;23:59–66.
44. Van V.R., McGuire J.L. Estrogen, progesterone, and testosterone: Can they be used to treat autoimmune diseases? *Cleve Clin J Med* 1994;61:276–84.
45. Cutolo M., Villaggio B., Craviotto C. et al. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2002;1:284–9.
46. Lahita R.G., Bradlow H.L., Ginzler E. et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:241–8.
47. Macdiarmid F., Wang D., Duncan L.G. Stimulation of aromatase activity in breast fibroblasts by tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Endocrinol* 1994;106:17–21.
48. Castagnetta L., Cutolo M., Granata O. et al. Endocrine end-points in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:180–92.
49. Folomeev M.Y., Dougados M., Beaune J. et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992;1(3):191–5.
50. Lahita R.G. Sex steroids and SLE: Metabolism of androgens to estrogens [editorial]. *Lupus* 1992;1:125–7.
51. Lahita R.G., Bradlow H.L., Kunkel H.G. et al. Increased 16-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:174–8.
52. Shabanova S.S., Ananieva L.P., Alekberova Z.S., Guzun I.I. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum* 2008;26(3):436–41.
53. Munoz J.A., Gil A., Lopez-Dupla J.M. et al. Sex hormones in chronic systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne* 1994;145(7):459–63.
54. Bucala R., Lahita R.G., Fishman J. et al. Anti-oestrogen antibodies in users of contraceptives and patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987;67(1):167–75.
55. Castagnetta L., Carruba G., Granata O. et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2597–605.
56. Cutolo M., Sulli A., Serio B. et al. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheum* 1995;13:217–26.
57. Cutolo M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:419–21.
58. Kramer P.R., Kramer S.F., Guan G. 17 beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes and monocyte-derived macrophages. *Arthritis Rheum* 2004;50:1967–75.
59. Honma S., Shimodaira K., Shimizu Y. et al. The influence of inflammatory cytokines on estrogen production and cell proliferation in human breast cancer cells. *Endocr J* 2002;49:371–7.
60. Cutolo M., Lahita R. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:19–27.
61. Cutolo M., Capellino S., Montagna P. et al. Hormone modulation of cell growth and apoptosis of the human monocytic/macrophage cell line. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1124–33.
62. Herrmann M., Winkler T., Gaip U. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:28–35.
63. Funauchi M., Ikoma S., Enomoto H. Decreased Th1-like and increased Th2-like cells in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998;27:219–24.
64. Llorente L., Richaud-Patin Y., Wijdenes J. et al. Spontaneous production of IL-10 by B-lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 1993;4:421–7.
65. Olsen N.J., Viselli S.M., Pan J. et al. Androgens accelerate thymocyte apoptosis. *Endocrinology* 1998;139:748–52.
66. Hakono N., Koji T., Yano T. et al. Fas/APO-1/CD95 system as a mediator of granulosa cell apoptosis in ovarian follicle atresia. *Endocrinology* 1996;137:1938–48.
67. Weidler C., Harle P., Schedel J. et al. Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have increased renal excretion of mitogenic estrogens in relation to endogenous antiestrogens. *J Rheumatol* 2004;31:489–95.
68. Miyaura C., Onoe Y., Inada M. et al. Increased B lymphopoiesis by IL 7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9360–5.
69. Cohen-Solal J.F.G., Jeganathan V., Hill L. et al. Hormonal regulation of B-cells function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:528–32.
70. Bynoe M.S., Spatz L., Diamond B. Characterization of anti-DNA B cells that escape negative selection. *Eur J Immunol* 1999;29:1304–13.
71. Kanda N., Tsuchida T., Tamaki K. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1703–11.

72. Lahita R.G., Bradlow H.L., Ginzler E. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:241—8.
73. Van Vollenhoven R.F. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2):349—62.
74. Насонов Е.Л., Клюквина Н.Г., Мясенко В.П., Алекберова З.С. Пролактин при ревматических заболеваниях. *Клин ревматол* 1997;2:23—38.
75. Lahat V. et al. Differential effects of prolactin upon activation and differentiation of human B lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1993;47:35—40.
76. Spangelo B.L. et al. Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacol* 1987;14:11—20.
77. Jimena P., Aguirre M.A., Lopez-Curbelo A. et al. Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. *Lupus* 1998;7:383—6.
78. Huang C.-M., Chou C.-T. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Clin Med J* 1997;59:37—41.
79. Blanco Favela F., Quintal-Alvarez G., Leanos-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999;26:55—9.
80. Buskila D., Lorber M., Neumann L. et al. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:629—32.
81. Miranda J.M., Prieto R.E., Paniagua R. et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998;7:387—91.
82. McMurray R.W., Weidensaul D., Allen S.H. et al. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:2084—91.
83. Van V.R., McGuire J.L. Estrogen, progesterone, and testosterone: Can they be used to treat autoimmune diseases? *Cleve Clin J Med* 1994;61:276—84.
84. Arnalich F., Benito U.S., Gonzales G.P. et al. Inadequate production of the progesterone in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1992;31:247—51.
85. Straub R.H., Buttgerit F., Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:801—3.
86. Munoz-Valle J.F., Vazquez-Del Mercado M., Garcia-Iglesias T. et al. Th-1/Th-2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 2003;131:377—84.
87. Doria A., Ghirardello A., Punzi L. et al. Pregnancy, cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;15:989—95.
88. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности. *Науч-практ ревматол* 2006;2:52—9.
89. Kvien T.K., Uhlig T., Odegard S. et al. Epidemiological aspects of the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:212—22.
90. Cutolo M., Sulli A., Capellino S. et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:391—400.

Поступила 17.04.09

А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Контакты: Александр Александрович Новиков
Contact: Aleksandr Aleksandrovich Novikov irramnlab@rambler.ru

Прогресс в области современной экспериментальной и клинической иммунологии позволяет проводить достаточно эффективную лабораторную диагностику ревматоидного артрита (РА). Применяемые методики дают возможность получить объективную информацию о характере иммунопатологических изменений, являясь важным инструментом для диагностики, оценки активности, определения прогноза, выбора метода лечения болезни и мониторинга эффективности проводимой терапии [1—3]. Современная лабораторная диагностика РА основана на принципах доказательной медицины, что обеспечивает оптимальный выбор и использование иммунологических методов, среди которых наиболее информативными являются тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител и маркеров острой фазы воспаления [4—6].

Принципиально новым направлением лечения РА стала концепция ранней агрессивной терапии, в основе которой лежат данные о том, что наиболее высокая степень деструкции суставов, определяющая неблагоприятный прогноз болезни, наблюдается именно в дебюте заболевания [7]. Однако, учитывая недостаточную специфичность клинических признаков и низкую чувствительность установленных ранее клинико-лабораторных критериев

заболевания, диагностика РА на начальных стадиях представляет достаточно сложную задачу [8].

Аутоантитела

Основными диагностическими лабораторными маркерами РА являются ревматоидные факторы (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам. Кроме этого, существует ряд аутоантител, обнаружение которых в силу ряда причин не получило широкого распространения в лабораторной практике, таких как антитела к RA33 (анти-hnRNP-A2), иммуноглобулин-связывающему белку (анти-BiP), кальпаSTATину и α -энолазе. Предполагается, что аутоантитела не только являются диагностическим маркером РА, но и принимают непосредственное участие в патогенезе заболевания [9—31] (табл. 1).

Ревматоидные факторы

На протяжении последних 70 лет стандартным иммунологическим маркером РА являются РФ — чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, так как они могут обнаруживаться в сыворотках при других ревматических заболеваниях (РЗ), хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте (табл. 2) [32—34]. РФ — аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение в клини-