

# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

## История изучения системной красной волчанки

G. Pasero, P. Marson\*

University of Pisa, Italy

\*University Hospital of Padova, Italy

### 1. Происхождение термина «LUPUS»

Lupus- слово латинского происхождения, означающее «волк», использовавшееся еще со средневекового периода для обозначения различных кожных поражений, характеризующихся глубокими ранами, похожими на следы от укуса волка.

Другая гипотеза происхождения этого термина связана с суевериями средневековья – это внушающая страх теория магического перевоплощения некоторых людей в животных, в данном случае ликантропия (бред превращения в волка).

Введение термина «lupus» в медицину, согласно описаниям великого немецкого патолога Rudolf Virchow, интересовавшегося историей системной красной волчанки (СКВ), приписывается Салернитанской школе медицины (Salernitan). Так, Ruggero Frugardi приенил этот термин с 1230 г. Но есть предположение, что впервые использование этого термина в качестве названия болезни может быть датировано еще 10 веком (916 или 963гг. н. э.), когда он применялся в повествовании о чудесном выздоровлении Эраклио, епископа из Льежа (город в Бельгии), произошедшем у могилы святого S. Martino (согласно тексту «Чудеса Сан Мартино» Hebernus of Tours), о чем упоминалось в начале 17 века бельгийским историком Aubert Mireus.

В настоящее время точно не известно, кто же первый назвал заболевание «системной красной волчанкой». Ряд ученых полагают, что некоторые кожные поражения, описанные Гиппократом (406-374гг. до н. э.), такие как «herpes esthiomenes», могли относиться к СКВ. Эта гипотеза впервые была выдвинута португальским врачом Amatus Lusitanus (1510-1568), предложившим термин «herpes ulcerosus». Парацельс (1493-1541) рассматривал волчанку как кожное изъязвление, отличающееся от герпеса («herpes esthiomenes»), а также от сви-

шей и злокачественных образований. Он предлагал лечить болезнь методом кровопускания, поскольку заболевание поражало наиболее васкуляризованные ткани. Термин «Lupus» также упоминается в работе Giovanni Mainardi, учителя Paracelso, и в работах Daniel Sennert (17 век) – профессора медицины университета Виттеберга (Германия).

Однако по источникам античной литературы кожные заболевания трудно интерпретировать. Термин «lupus» применялся для обозначения различных состояний, в основном язвенных поражений кожи туберкулезной этиологии, которые позже получили названия «Lupus vulgaris». На сегодняшний день слово «lupus» относится к «Lupus erythematosus», а термин «Lupus vulgaris» практически исчез с середины 10 века.

### 2. «Волчанка» как дерматологическое заболевание

Литературные источники о кожной волчанке берут начало с 18 столетия, когда дерматологические заболевания стали изучаться более подробно [Hieronimus Mercurialis (1520-1600), Daniel Turner (1667-1740) и Joseph Jacob von Plenke (1738-1807)]. Дерматология как анатомическая медицинская дисциплина появилась в конце 18 и первой половине 19 века. Первые дерматологические школы, возникшие в Англии, Франции и Германии, более корректно подходили к проблемам «lupus».

Robert Willan (1757-1812), возглавлявший благотворительный медицинский пункт в Лондоне, впервые в 1790 г. попытался классифицировать кожные заболевания. Это направление позже развивал его ученик Thomas Bateman (1778-1821). R. Willan описал различия между герпесом и люпусом, соответственно между пузырьчатым и язвенным поражениями. Если Парацельс не проводил четкого различия между люпусом и другими язвенными поражениями кожи, то T. Bateman уже дифференцировал различные типы lupus: lupus willanii, lupus vulgaris, lupus tumidus, lupus hypertrophicus, lupus exedens и centrifugal erythema. Однако оставалось неясным, какие из этих поражений относились к lupus, а какие к кожному туберкулезу.

Первое описание заболевания, приближенное к современной концепции lupus, сделал ученый из Швейцарии Laurent Theodore Biett (1781-1840), ученик Bateman, прибывший в парижский госпиталь St. Louis, построенный в 17 веке для лечения пациентов чумой, где в 1802 Jean-Louis Mare Alibert (1768-1837) создал первую структуру для лечения кожных болезней. Эта школа была ведущей по изучению кожных болезней в 19 веке. L. T. Biett описал центробежную эритему, имеющую тенденцию к распространению на лице. Это рассматривалось как первое правильное описание волчанки, возможно, дискоидной формы. Эти данные датированы 1828 г., но впервые они были опубликованы только в 1833 г. его студентом Louis Alphonse Cazenave (1795-1877). Согласно описанию, «центробежная эритема, наблюдаемая редко, обычно появляется, как правило, у молодых людей и женщин преимущественно на лице. Как правило, она начинается с папулы, которая растет эксцентрически, иногда занимая большие зоны лица. Форма чаще круглая, напоминает блюдце или монету, красноватая и с немного приподнятыми краями. Края более выступающие, центр бледнее, цвет интенсивно красный. Причина неизвестна, но данная эритема часто сопровождается дисменореей. Лечение противовоспалительными препаратами является эффективным».

В 1851 г. Louis Alphonse Cazenave описал следующую форму – вероятно, дискоидную волчанку, как другой тип поражения кожи, более тяжелый, с тенденцией к прогрессивному распространению. Автор первым ассоциировал слово «Lupus» с прилагательным erythematosus. Данное двойное название заболевания в последующем традиционно применялось в медицинских руководствах.

В тот же период, в 1845 г., Fernard von Herba (1816-1880), возглавлявший «медицинские пункты по лечению чесотки» и клинику контагиозных и неконтагиозных кожных заболеваний в Вене, впервые отметил, что сопровождающиеся сыпью дерматозы, такие как конгестивная себорея, наиболее часто имеют форму крыльев бабочки. Это изображение напечатано в атласе, опубликованном Herba. Его ученик, Moriz Kohn Kaposi (1837-1902), в последующем дает следующее описание заболевания: «поражение кожи преимущественно на лице и крыльях носа, напоминающее по форме бабочку, красноватого цвета без инфильтрации, может быть с чешуйками и блеском, без зуда, мокнущения и изъязвлений».

### 3. СКВ как системное заболевание

До второй половины 19 века волчанка считалась только дерматологическим заболеванием. За исключением опубликованных Cazenave в 1856 г. в Париже материалов о наследственной природе lupus, никем не описывались системные проявления этого заболевания. Но в 1872 г. венгерский дерматолог Moriz Kohn Kaposi четко разделил два типа lupus erythematosus:

1) дискоидная волчанка (discoid lupus, DLE) – кожное заболевание,

2) lupus erythematosus disseminatus et aggregatus – системное заболевание, характеризующееся наличием анорексии, подкожных узелков, артритов, лимфаденопатии и вовлечением ЦНС.

В то же время, в Британии, William Osler впервые описал широкий спектр клинических симптомов СКВ (с 1895 по 1903 гг.), включающих эндокардит, перикардит, нефрит, абдоминальную боль, кровоточивость слизистых и неврологические нарушения. Автор использовал термин «erythema exudativum multiforme» вместо «lupus erythematosus», а его клинические случаи включали в себя признаки некоторых других аутоиммунных заболеваний – преимущественно васкулитов, которые он изучал и в последующие годы.

Скорее всего, СКВ была впервые идентифицирована в континентальных европейских странах. Этот факт подтверждается тем, что в 1904 г. немецкий дерматолог Josef Jadassohn опубликовал описание случая СКВ со стойкими системными проявлениями, содержащее более 400 ссылок. Фактически, несмотря на мнение М. К. Kaposi о 2-х различных типах lupus, граница между дискоидной (ДКВ) и системной красной волчанкой полностью не определилась, так как некоторые пациенты с ДКВ в дальнейшем развивают СКВ, а кожные проявления СКВ могут быть схожи с таковыми при ДКВ. Более того, около половины пациентов с ДКВ имеют серологические аутоиммунные нарушения.

### 4. Системные клинические проявления СКВ

В начале 20 столетия возрос интерес к СКВ в медицине внутренних болезней. В 1902 г. английские ученые J. H. Sequeira и H. Baelean одними из первых описали пациентов с «акральной асфиксией» (с-м Рейно) и протеинурией. В 1908 г. Alfred Kraus и Carl Bohac продемонстрировали поражение легких при СКВ. Хотя W. Osler впервые отметил поражение сердца при СКВ, в 1924 г. E. B. Keefer и A. R. Felty описали люпус-перикардит. В этот же период Emanuel Libman и Benjamin Sachs доложили о типичном париетальном эндокардите, который в последующем был назван в их честь. В той же работе E. Libman и B. Sachs упомянули о гистологических изменениях в почках, описанных 2-мя годами ранее N. M. Keith и L. G. Rowentree. Эти изменения были более детально проанализированы в 1935 г. George Baehr, который назвал пораженные стенки почечных клубочков «проволочной петлей». В 1942 г. его ученик Paul Klemperer впервые выдвинул гипотезу о системных заболеваниях соединительной ткани – коллагенозах. Широкий клинко-морфологический спектр люпус-нефрита был описан в следующей декаде и окончательно классифицирован в 1978 г. Всемирной Организацией Здравоохранения. Поражение костно-мышечной системы впервые упоминалось М. К. Kaposi и W. Osler, но только в 1940 г. C. S. Slocumb

описал люпус-артрит как хроническое воспалительное заболевание, приводящее к деформации суставов. В 1962 г. N. Zvaifler отнес поражение суставов с развитием метакарпальной ульнарной девиации у больных СКВ к «артропатии Жакку».

Неврологические и психиатрические проявления СКВ, упоминавшиеся М. К. Kaposi и W. Osler, в последующем были достаточно подробно для того времени описаны D. Daly в 1945 г.

Естественно, что интенсивное изучение, расширившее клинический спектр заболевания, способствовало перемещению СКВ из области дерматологии в ревматологию. В 1933 г. J. M. Lyon описал случай тромбоцитопенической пурпуры у пациента до развития последующих кожных проявлений СКВ. В 1936 г. этот же автор продемонстрировал первого пациента с СКВ без поражения кожи.

#### 5. СКВ как заболевание соединительной ткани

Идентификация СКВ как системного заболевания, поражающего различные органы и системы, требовало пересмотра критериев диагностики. Фактически морфологи Giovanni Battista Morgagni в XVIII столетии и Rudolf Virchow в XIX столетии все заболевания изучали во взаимосвязи с анатомией и клинической медициной. С нозологической точки зрения, это проводило к классификации заболеваний в зависимости от вовлекаемых органов. Только в 1941 г. Paul Klemperer — австрийский врач, работавший в Mt Sinai Hospital Нью-Йорка, представил более полный взгляд на критерии диагностики СКВ. Изучая группу пациентов с СКВ, автор заметил определенное сходство гистоморфологических изменений в различных органах. Годом позже, наблюдая похожую ситуацию у пациентов с системным склерозом, он сформулировал концепцию «коллагеновых болезней», характерной чертой которых является не поражение отдельных органов и систем, а скорее «целой ткани» всего организма. Поскольку поражения при этих заболеваниях охватывали не только коллаген, а всю мезенхимальную ткань, William Enrich в 1953 г. предложил дифференцировать эту группу болезней как «заболевания соединительной ткани». Действительной заслугой Paul Klemperer было то, что он сформулировал проблему, которая была очевидной и ранее со времен М. К. Kaposi. Однако это был не первый случай выдвижения гипотезы о поражении структуры более чем одного органа: в 1926 г. William George MacCallum подчеркнул факт вовлечение коллагена всех органов организма при системном склерозе.

Фибриноидный некроз, являющийся фундаментальным поражением соединительной ткани при этих заболеваниях, был описан в 1880 г. Ernsts Neumann. E. Jager в 1932 г., Robert Rossle в 1933 г. и Fritz Klinge в том же году описали данную патологию при ревматической лихорадке, panarteriitis nodosa и облитерирующем тромбангите, а в 1938 г. Matazo Masugi Ya-Shu — при системном склерозе.

#### 6. Серология СКВ

Изучение серологических нарушений при СКВ началось в 1940 г., когда Н. Keil отметил наличие ложно-положительного теста на сифилис у некоторых пациентов с СКВ. Подобное наблюдение было впервые обнародовано еще в 1910 г. Leo Hank, но этому факту не придавалось большого значения. В 1948 г. Malcolm M. Hargraves и его коллеги из Mayo Clinic продемонстрировали наличие «волчаночных клеток» (LE клеток) в спинномозговой жидкости. Эти клетки оказались полиморфонуклеарами, содержащими включения цитоплазматических фрагментов других фагоцитированных клеток. Впервые LE клетки описаны в 1943 г., а их ассоциация с СКВ — в 1946 г. Двумя годами позже John Haserick продемонстрировал, что триггером LE феномена является плазматический гамма-глобулин, названный LE фактором. Благодаря открытию Albert Coons в 1950 г. иммунофлюоресцентного метода, в 1957 г. независимо несколькими исследователями данный фактор был идентифицирован как антитела к ДНК. В действительности сыворотка пациентов с СКВ содержит антитела к различным ядерным антигенам. Эти антитела выделялись в течение последующих лет различными иммунологическими методами исследования, в частности, с помощью двойной диффузии в агаре, открытой шведским ученым Orian Outcherlony из Гетеборгского университета. Наиболее диагностически важными антителами являются anti-dsDNA антитела, anti-Sm антитела (названные в честь американского художника Stephanie Smith — пациента с СКВ, у которого впервые были обнаружены), выделенные в 1966 г. Eng M. Tan и Henry Kunkel, и анти-нуклеарный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), идентифицированный Eng. M. Tan в 1978 г.

Sm и PCNA антигены являются частью группы экстрагируемых ядерных антигенов (ENA). Определение анти-ENA антител как специфического маркера смешанного заболеваний соединительной ткани было представлено G. Sharp в 1971 г. Группа анти-ENA антител включает в себя и другие антитела, которые не относят к «маркерам» СКВ: анти-RNP, обнаруженные M. Mattioli M. Reichlin в 1971 г., и анти SSA/SSB, описанные Eng. M. Tan в 1975 г.

Тем не менее первым скрининг-тестом для определения антинуклеарных антител является метод непрямой иммунофлюоресценции, который позволил идентифицировать различные виды ядерной иммунофлюоресценции. J. S. Beek в 1961 г. описал 4 вида различных типов свечения при иммунофлюоресценции (гомогенное, крапчатое, периферическое и нуклеарное).

#### 7. Диагностика СКВ

В настоящее время стало возможным установить диагноз СКВ на ранних стадиях заболевания, даже у олигосимптомных пациентов и на фоне начатой

терапии. Ранее считалось, что диагноз СКВ может быть сформулирован при одновременном или последовательном вовлечении как минимум 3-х органов. Следовательно, диагноз нередко устанавливался на далеко зашедших стадиях заболевания. В те годы ревматологи были уверены в том, что средняя выживаемость пациентов с СКВ — 2 года с момента установления диагноза, как было упомянуто Eric George Bywaters и Walter Bauer в 1939г.

В настоящее время постановка диагноза СКВ значительно облегчена из-за наличия диагностических критериев, включающих основные клинические и серологические признаки заболевания. Диагноз СКВ является достоверным при наличии определенного количества критериев. Идея использования набора критериев для комплексной диагностики заболевания появилась в XX столетии. Впервые критерии диагностики были применены в 1944 г. Т. D. Jones для ревматической лихорадки, а первая попытка создания критериев для СКВ была предпринята еще в 1923 г. W. H. Gockermann. Важно дифференцировать диагностические критерии от классификационных. Диагностические критерии, прежде всего, должны быть чувствительными и использоваться для облегчения диагностики (помогать в диагностике сложных системных заболеваний). Классификационные критерии должны быть специфичными, диагноз заболевания при этом не вызывает сомнений. Эти критерии используются для сравнительной характеристики пациентов при клинических исследованиях и в научных целях. Первые классификационные критерии СКВ были сформулированы в 1972 г. Американской Ревматологической Ассоциацией (в настоящее время Американский Ревматологический Колледж — ACR), ACR критерии были модифицированы в 1982 и в 1997 гг. Другие критерии, определяющие активность и повреждение при СКВ, появились позже: критерии активности заболевания были впервые сформулированы в 1980 г., а критерии, отражающие тяжесть повреждения тканей, — в 1992г.

#### **8. Клиническая вариабельность СКВ и СКВ-подобные синдромы (заболевания)**

С момента выделения СКВ из группы системных заболеваний соединительной ткани нередко описывались другие заболевания с подобной клинической картиной. Действительно, в последние годы обозначен ряд lupus-like и lupus-related состояний, но их классификация все еще остается дискуссионной. Несмотря на то, что этиология СКВ остается неясной, при некоторых люпус-подобных синдромах удается определить причинный фактор, в частности, в случае лекарственно-индуцированной СКВ, обычно обратимой после прекращения приема вызвавшего ее препарата. Первый случай лекарственной волчанки, описанный в 1945 г. В. J. Hoffman, был вызван сульфамидным препаратом (сульфадиазин), а о препаратах гидралазин

и прокаинамид, которые чаще вызывают аутоиммунные реакции, было сообщено позднее: J. D. Morrow в 1953 г. и А. T. Ladd в 1962 г. Лекарственно-индуцированная волчанка, характеризующаяся наличием аутоантител против гистонов, впервые описана в 1978 г. Eng. M. Tan (Калифорния).

СКВ, обусловленная врожденным дефицитом комплемента, рассматриваемая также как пример клинической вариабельности СКВ, впервые была описана 1969 г. Pondman как случай дефицита C1 фактора комплемента. В последующие годы было описано много случаев СКВ при дефиците различных компонентов комплемента, преимущественно C4.

Неонатальная волчанка, характеризующаяся наличием врожденной блокады сердца, была описана L. Morquio в 1901 г. у детей пациенток с СКВ. R. D. Aylward впервые сообщил о случае врожденной блокады сердца при болезни Микулича в 1929г., но только в 1954 г. G. R. Hogg указал на взаимосвязь врожденной блокады сердца с СКВ, а Mc Cuiston и E. P. Schoch описали кожные проявления неонатальной волчанки.

К другим люпус-подобным состояниям относят смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и overlap- синдром.

Под термином «смешанное заболевание соединительной ткани» понимают сочетание СКВ, системной склеродермии и полимиозита в ассоциации высокими титрами анти-RNP антител. G. Sharp впервые описал это заболевание и предложил его специфичные классификационные критерии.

Термин «недифференцированное заболевание соединительной ткани» характеризует состояния, имеющие клинические черты системного аутоиммунного заболевания, но полностью не набирающие классификационных критериев какого-либо определенного из заболеваний этой группы. Выделение данного заболевания впервые было предложено E. Sabo в 1969 г., а Edward Carwile LeRoy обнародовал эту концепцию в 1980 г. Все еще остается спорным вопрос о том, является ли данное состояние ранней стадией какого-либо системного ревматического заболевания или, как недавно было предложено Marta Mosca (Пиза, 2007г.), — независимой нозологической формой с неяркой или более четкой клинической картиной.

Термин «overlap-синдром» используется для обозначения клинических состояний, которые одновременно удовлетворяют классификационным критериям двух и более различных системных аутоиммунных заболеваний. Этот термин впервые был применен у пациентов с наличием ревматоидного фактора и антинуклеарных антител в сочетании с клинической картиной, трудноразличимой между ревматоидным артритом (РА) и СКВ. В последние годы, после дефиниции смешанного и недифференцированного заболеваний соединительной ткани, к



overlap-синдрому преимущественно относят ассоциации склеродермии и полимиозита.

### 9. Терапия СКВ: антималярийные препараты

В 19 столетии лечение СКВ, как и других ревматических заболеваний, базировалось на назначении анальгетиков и противовоспалительных препаратов. Исторически СКВ является единственным ревматическим заболеванием, за исключением подагры, тактика лечения которого до настоящего времени практически не изменилась. В действительности, в 1894 г. J. F. Payne впервые использовал хинин для лечения кожной волчанки. До сих пор неясна причина применения хинина, возможно, он намеревался уменьшить гиперемию, имеющую сходство с «бабочкой» при СКВ. Впервые хинин был получен Joseph Pierre Pellettier и Joseph Bienaime Caventau в 1820г. Эта субстанция является главным алкалоидом, выделенным из коры хинного дерева (Cinchona), использовавшимся для лечения лихорадки, главным образом при малярии.

Несмотря на первые неудачные попытки J. F. Payne в лечении кожной волчанки, эксперименты с назначением хинина больным с СКВ позже увенчались успехом. Так, в 1928 г. H. Martenstein применил плазмоцид (pamaquine), в 1938 г. A. M. Davidson и A. R. Birt использовали хинин (quinine), в 1940 г. A. J. ProKopschouk и Sorison — акрихин (quinacrine), а в 1943 г. русским ученым А. В. Поповым назначался примахин (primaquine) больным СКВ. В 1952 г. F. Page описал случай эффективного применения мепакрина (mepacrine) в лечении не только кожных, но и суставных проявлений заболеваний. На сегодняшний день наиболее широко используемыми препаратами из этой группы являются хлорохин (с 1954 г.) и гидроксихлорохин (с 1956 г.).

### 10. Терапия СКВ: глюкокортикоиды

В отличие от антималярийных препаратов, которые сначала применялись при СКВ, а затем и при РА, глюкокортикоиды впервые были назначены для лечения РА.

В 20-х годах Philip Showalter Hench отметил, что определенные системные проявления РА имеют сходство с состоянием надпочечниковой недостаточности. На основании этого он выдвинул гипотезу о возможном существовании гормона коры надпочечников с антиревматическим эффектом, названного «субстанцией Х», дефицит которой может приводить к развитию РА. В 30-е годы Ph. Hench заинтересовался позитивным эффектом беременности и желтухи на течение заболевания, хотя положительное влияние беременности на РА было известно еще в 1837 г. (Auguste Francois Chomel). Несмотря на отсутствие явной аналогии между женскими половыми гормонами и гипербилирубинемией, Ph. Hench предполагал существование другого общего фактора, возможно увеличивающего гипотетическую субстанцию Х. В недавней работе I. P. Crocker

и соавторов (2002 г.) было показано, что гипотеза Ph. Hench, ранее имевшая большой успех, в действительности является недостаточно корректной. Более того, механизмы, вызывающие ремиссию РА в период беременности и при желтухе, все еще остаются неясными.

Тем временем, Edward Calvin Kendall — биохимик, работавший, как и Ph. Hench в Mayo Clinic (Rochester), занимался изучением и выделением гормонов коры надпочечников. Ph. Hench полагал, что «субстанция Х» должна быть идентифицирована вместе с «субстанцией Е», впоследствии названной кортизоном.

Однако дальнейшие исследования в этой области развивались очень медленно, так как для выделения достаточного количества «субстанции Е» для клинических исследований требовалось огромное количество надпочечниковых желез коров. Вторая мировая война, начавшаяся в этот период, также препятствовала продолжению научных исследований в медицине. Тем не менее во время войны в какой-то степени подтвердилась теория Ph. Hench, который был направлен в ревматологическую службу армии.

Секретным службам стало известно, что Германия импортирует огромное количество надпочечниковых желез крупного рогатого скота из Аргентинских мясных ферм для использования субстанций симпатомиметиков в качестве допинга пилотов Luftwaffe. Фармакологическая индустрия начала проявлять интерес к этому вопросу, и в 1948г. компания Merck обеспечила Ph. Hench достаточным количеством кортизона для начала эксперимента по лечению РА. Первым пациентом, получившим данное лечение, стала Mrs. Gardner, 29-ти летняя женщина, страдавшая тяжелой эрозивной формой РА в течение 5-ти лет и вынужденная передвигаться в инвалидной коляске. Через 4 дня терапии кортизоном в дозе 100 мг в день она встала на ноги и смогла самостоятельно ходить.

Внезапная и ошеломляющая эффективность кортизона была продемонстрирована на собрании в Mayo Clinic 13 апреля 1949 г., а первое предложение о его применении для терапии СКВ было сделано в декабре того же года. В 1950 г. Ph. Hench вместе с E. C. Kendall и Tadeusz Reichstein, которые изолировали и идентифицировали различные гормоны коры надпочечников, были награждены Нобелевской премией в области медицины. Впервые эта престижная награда была присуждена в столь короткие сроки после знаменательного открытия. Дальнейшая история глюкокортикоидов хорошо известна. Интересно отметить, что внутривенная пульс-терапия глюкокортикоидами для лечения люпус-нефритов была введена в практику в 1976 г.

### 11. Терапия СКВ: иммуносупрессанты

Терапия, активирующая иммунитет, началась с

конца 18 века с изобретения вакцины против оспы, а в конце 19 века появилась серотерапия (лечение с помощью иммунных сывороток). До середины 19 столетия основной целью данного лечения было повышение иммунитета для борьбы с инфекцией. В эти годы стало очевидным, что в основе патогенеза различных заболеваний лежит измененный и отличный от нормы иммунный ответ организма. Однако применение иммуносупрессантов в терапии аутоиммунных заболеваний началось после их использования в гематологии для лечения лимфо-пролиферативных заболеваний.

Наиболее важными иммуносупрессорами являются алкилирующие препараты. Научные исследования данных агентов, называемых также «горчицей» из-за специфического запаха, начались со 2-й половины 19 века, с 1884 г, когда был синтезирован первый препарат «сульфидной горчицы». В 1917 г. в городе Ипре (Бельгия) германская армия использовала один из этих препаратов, позже названный иприт, для вызывания у противника поражения кожи, глаз и дыхательных путей. После окончания Первой мировой войны использование химического оружия было ограничено интернациональной конвенцией, но в США секретно продолжались исследования данных субстанций. Более того, еще в 1919 г. Krumphar и Krumphar отметили, что ядовитое действие «сульфидной горчицы» сопровождается лейкопенией и атрофией костного мозга, а в 1936 г. М. С. Berenblaut продемонстрировал антинеопластические свойства иприта.

Тем временем аналогичные субстанции (nitrogen mustard, azoiprites) были синтезированы Louis Goodman и Alfred Gilman, авторами хорошо известной фармакологической статьи, подтверждающей их цитотоксическую и лимфотоксическую активность. В 1942 г. после длительного периода экспериментов на животных, эти ученые вместе с Gustav E. Lindskog впервые применили этот препарат для лечения пациента с лимфосаркомой. Результаты этого эксперимента сначала хранились в тайне, так как исследования данных субстанций находились под контролем вооруженных сил. Только после окончания Второй мировой войны эти исследования были опубликованы: в 1946 г. появилась первая статья по этому вопросу. Возрастающая очевидность роли лимфоцитов в иммунном ответе организма способствовала проведению подобных исследований и при аутоиммунных заболеваниях. В 1947 г. I. Osborne применил иммуносупрессоры для лечения первого пациента с СКВ. Поскольку путь в этом направлении был проложен, число иммуносупрессивных препаратов для лечения СКВ прогрессивно увеличивалось. Появились такие препараты, как циклофосфамид (азотистый аналог иприта), аминоптерин и метотрексат (антагонист фолиевой кислоты), 6-меркаптопурин и азатиоприн (пуриновые антагонисты).

**Перевод С. Ш. Шабановой**  
(по материалам 3-d EULAR Course on SLE, 2007 г.)  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Поступила 04.05.08