ЛЕКЦИЯ

Особенности системной красной волчанки с дебютом в пожилом возрасте

Клюквина Н.Г.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Существуют убедительные доказательства того, что возраст начала болезни может оказывать влияние на клиническую картину и прогноз СКВ. Проанализированы клинико-лабораторные особенности СКВ с дебютом после 50 лет, возможные причины различий в проявлениях СКВ в зависимости от расовых и генетических факторов. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики. Представлены данные литературы и результаты собственных исследований.

Ключевые слова: *системная красная волчанка с дебютом в пожилом возрасте; системная красная волчанка у пожилых; поздний дебют системной красной волчанки.*
Контакты: *Клюквина Наталия Геннадьевна;* ***nataklykvina@yandex.ru***
Для ссылки: *Клюквина Н.Г. Особенности системной красной волчанки с дебютом в пожилом возрасте. Современная ревматология. 2017;11(4):4–11.*

Late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly

Klyukvina N.G.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with various organs and systems involved in the pathological process. There is strong evidence that age at disease onset may influence the clinical presentations and prognosis of SLE. The paper analyzes the clinical and laboratory features of onset of SLE after the age of 50 years and possible reasons for differences in the manifestations of the disease in relation to racial and genetic factors. It considers the problems of differential diagnosis. There are data available in the literature and the results of the author's own investigations.

Keywords: *late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly; systemic lupus erythematosus in the elderly; late-onset systemic lupus erythematosus.*
Contact: *Natalia Gennadyevna Klyukvina;* ***nataklykvina@yandex.ru***
For reference: *Klyukvina NG. Late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(4):4–11.*
DOI: *http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-4-11*

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, встречающееся преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Пик заболеваемости приходится на 15–30 лет, однако волчаночная симптоматика может развиваться и в более старшем возрасте. Согласно данным когортных исследований, у 10–20% больных дебют СКВ приходится на 5–6-е десятилетие жизни [1, 2].

СКВ характеризуется вариабельностью проявлений и вариантов течения. В настоящее время имеются многочисленные описания различных субтипов заболевания в зависимости от доминирования клинической симптоматики, преобладающих лабораторных нарушений, особенностей течения и исходов. Основой для выделения того или иного варианта СКВ могут служить не только клинико-лабораторные особенности, но и гендерные различия, этническая принадлежность, возраст возникновения первых симптомов и др. Дебют СКВ в пожилом возрасте также ассоциируется с особенностями картины болезни, что привело к формированию понятия «СКВ с поздним дебютом». В настоящее время этот термин наиболее часто используется для характеристики больных с возрастом начала заболевания или установления диагноза старше 50 лет [3].

Клинико-лабораторные особенности СКВ с дебютом в позднем возрасте

Существует точка зрения, что у пациентов с поздним началом СКВ имеется своеобразный подтип болезни, отличающийся от «классического» варианта по ряду параметров. У пожилых пациентов, как правило, наблюдаются скрытый дебют заболевания, атипичные начальные симптомы и как следствие – отсрочка верификации достоверного диагноза СКВ [4, 5]. Имеются гендерные различия: в данной группе больных СКВ отсутствует явное доминирование женского пола. Соотношение заболевших в пожилом возрасте женщин и мужчин варьирует от 1,9 до 9,1:1 (в среднем – 4,4:1) по сравнению с 10,6:1 у молодых пациентов [2, 6].

Данные литературы демонстрируют неоднозначность мнений, касающихся особенностей клинической картины «пожилой» СКВ и влияния возраста начала заболевания на экспрессию проявлений (табл. 1). Одни исследователи считают, что СКВ с дебютом в пожилом возрасте протекает бо-

Таблица **1**. *Особенности СКВ с дебютом в пожилом возрасте (данные литературы)*

Источник	Характеристика исследования	Особенности разных возрастных групп
Stefanidou S. и соавт., 2013 [1]	Ретропроспективное эпидемиологическое исследование 551 больного СКВ, проходившее с 1989 по 2007 г. У 121 (20,4%) больного диагноз СКВ был поставлен в возрасте старше 50 лет (107 женщин, 14 мужчин, соотношение – 7,6:1). Группа сравнения – 430 больных с возрастом дебюта до 50 лет (391 женщина, 39 мужчин, соотношение – 10:1)	Средний возраст появления первых симптомов – 57 лет, среднее время до установления диагноза – 2,5 года (в группе сравнения – 1 год). Низкая частота лихорадки, скуловой сыпи, лимфаденопатии и поражения почек у больных старше 50 лет. Чаще по сравнению с контролем – поражение легких, перикардит и сухой синдром. Выявлены различия в отношении развития необратимого органного повреждения: в «пожилой» группе чаще регистрировались поражение опорно-двигательного аппарата, ЦНС и кардиоваскулярные заболевания, тогда как в контрольной группе (дебют до 50 лет) – поражение почек, ЦНС и опорно-двигательного аппарата
Boddaert J. и соавт., 2004 [2]	47 больных с дебютом СКВ после 50 лет (72,3% – женщины), группа сравнения – 114 больных с дебютом до 50 лет (93% – женщины)	Частота «бабочки» (25,5%), артритов (72,3%) и поражения почек (21,3%) оказалась достоверно ниже у больных с возрастом дебюта старше 50 лет по сравнению с контролем (47,4; 89,5 и 51,2% соответственно). У молодых пациентов чаще встречались нефротический синдром (10,5%), IV класс волчаночного нефрита по классификации ВОЗ (36,8%) и почечная недостаточность (14,9%) по сравнению с «пожилыми» больными (17; 0; 10 и 4,3%). У больных с дебютом СКВ после 50 лет чаще регистрировался положительный РФ (43% против 20%), реже – низкий уровень комплемента (30% против 71%). Статистически достоверных различий между группами в отношении других лабораторных показателей не отмечено. 5- и 10-летняя выживаемость составила 84 и 71% соответственно в группе с дебютом после 50 лет; и 95 и 95% в группе с дебютом до 50 лет ($p<0,05$ в обоих случаях). Основные причины смерти в «пожилой» группе (9 из 47 пациентов): неоплазии – 4 (лейкемия, рак молочной железы, неопластический лимфангиит неизвестной этиологии), инфекции – 3, кардиоваскулярные осложнения – 2. Основные причины смерти «молодой» группы (7 из 114): инфекции – 4, активность СКВ – 1, церебральная гематома – 1, неходжкинская лимфома – 1
Font J. и соавт., 1991 [5]	250 больных с достоверным диагнозом СКВ: 1-я группа с поздним началом (40 больных) и 2-я группа с дебютом заболевания до 50 лет (210 больных). Средний возраст дебюта в 1-й группе – 58 лет (50–78 лет), во 2-й группе – 32 года (8–48 лет). Интервал с момента появления первых симптомов до верификации достоверного диагноза составлял в среднем 5 лет у больных 1-й группы и 3 года у больных 2-й группы ($p<0,05$). Соотношение заболевших женщин и мужчин – 4:1 в 1-й группе и 9:1 во 2-й	У больных с поздним дебютом достоверно реже в качестве первого симптома наблюдался артрит (40% по сравнению с больными 2-й группы; $p<0,05$). Артриты (65%), «бабочка» (28%), фотосенсибилизация (15%), нефрит (20%) реже встречались в 1-й группе, чем во 2-й (82; 56; 34 и 40% соответственно). Зарегистрирована достоверно более высокая частота миозита при позднем дебюте (20%) по сравнению с дебютом до 50 лет (7%; $p<0,05$). В 1-й группе реже выявлялись повышенные уровни антител к д-ДНК (31,7%) и анти-Ro- антитела (10%) по сравнению со 2-й группой (39,2 и 38% соответственно), и чаще – повышенные уровни антифосфолипидных антител (63 и 39%; $p<0,05$ для всех случаев)
Ho C.T. и соавт., 1998 [21]	Ретроспективное исследование, 25 больных с дебютом СКВ после 50 лет, 100 больных с дебютом до 50 лет (контрольная группа). Длительность заболевания в обеих группах была одинаковой. Соотношение женщин и мужчин в группе с поздним дебютом – 3,2:1, в контрольной группе – 13,3:1	Отмечены различия по параметрам, отражающим тяжесть СКВ: при позднем дебюте реже встречались волчаночный нефрит (4% против 51%; $p<0,001$), тяжелое органное поражение (число пораженных внутренних органов в среднем составило 0,3 против 0,9; $p<0,02$) и тяжелые обострения заболевания (0,009 обострений/пациенто-лет против 0,12; $p<0,001$). Пациенты с поздним возрастом дебюта реже нуждались в назначении цитотоксических препаратов для подавления активности заболевания (32% против 79%; $p<0,002$)
Pu S.J. и соавт., 2000 [18]	Ретроспективное исследование: 21 больной с дебютом СКВ после 65 лет, 21 больной с дебютом в возрасте от 50 до 64 лет, 152 больных с дебютом в возрасте до 50 лет. Соотношение заболевших в возрасте старше 65 лет и заболевших до 65 лет составило 1:300. Соотношение мужчин и женщин: в группе с дебютом после 65 лет – 1,1:1, в группе 50–64 лет – 4,2:1, в группе до 50 лет – 6,6:1	У пожилых больных чаще наблюдались дискоидные высыпания на коже (14,3% против 5,9%) и тромбоцитопения (33,3% против 18,4%). Смертность оказалась значительно выше в группе с дебютом после 50 лет (40,5%), тогда как в группе молодых больных этот показатель составил только 12,5%. Самые низкие показатели выживаемости оказались в группе больных с дебютом после 65 лет: 1-летняя выживаемость – 74%, 5-летняя – 55%, 10-летняя – 55%. У больных с дебютом до 50 лет однолетняя выживаемость составила 97%, 5-летняя – 88%, 10-летняя – 82%
Клюквина Н.Г., 2011 [23]	Ретроспективное исследование 146 мужчин с достоверным диагнозом СКВ. Дебют СКВ в возрасте до 20 лет – у 78% больных, в возрасте от 21 до 40 лет – у 32,9%, после 40 лет – у 13,7%	«Бабочка» (51,3%), капилляриты (30,1%), алопеция (30,1%), лимфаденопатия (33,6%) чаще наблюдались при раннем дебюте по сравнению с поздним (35; 15; 20 и 10% соответственно). Также отмечена более высокая частота у больных первой группы экссудативного плеврита (65%), поражения легких (адгезивный плеврит, пневмонит – 75% больных) и клапанного аппарата сердца (55%) по сравнению с

Источник	Характеристика исследования	Особенности разных возрастных групп
		больными второй группы (23,3; 32,2 и 24,6%). Выживаемость не зависела от возраста дебюта заболевания
Penaranda-Parada E. и соавт., 2015 [50]	Перекрестное исследование 98 больных с поздним дебютом СКВ (после 50 лет) и 72 больных с дебютом до 50 лет. Соотношение женщин и мужчин составляло 5,5:1 в группе с поздним дебютом и 13,4:1 в группе с дебютом до 50 лет. Среднее время от появления симптомов до установления диагноза – 1,34 года у больных первой группы по сравнению с 1,13 года у больных второй группы (p=0,06)	В группе больных с поздним дебютом зарегистрирована достоверно более высокая частота плеврита (27,6%), перикардита (13,27%), сухого синдрома (34,7%), лимфопении (68,8%), высоких титров РФ (21,43%) и повышения уровня СРБ >5 мг/мл (31,25%) по сравнению с группой с дебютом до 50 лет (8,3; 2,8; 19,4; 47,9; 2,78 и 11,1% соответственно). В группе с дебютом до 50 лет чаще встречались судорожный синдром (11,1%), алопеция (41,7%) и синдром Рейно (16,7%) по сравнению с аналогичными показателями в группе с поздним дебютом (2,04; 17,35 и 10,2% соответственно). У больных с поздним дебютом чаще обнаруживали HLA DR17 (DR3) по сравнению с контролем (больные без аутоиммунных заболеваний) и реже – DR8-аллель

лее мягко и имеет благоприятный прогноз, тогда как другие не рассматривают данный вариант как доброкачественный в связи с большим накоплением органного повреждения и более высокими показателями летальности, в том числе и вследствие коморбидных состояний [1, 4, 7, 8].

Наиболее полно современная концепция особенностей СКВ в пожилом возрасте представлена в обзоре J. Boddaert и соавт [2]. Основные выводы в этой работе сформулированы на основании анализа 22 исследований, в которых проведено сравнение в общей сложности 714 «возрастных» и 4700 молодых больных СКВ (табл. 2). Согласно полученным данным, частота развития СКВ после 50 лет варьировала от 3,6 до 20,1%, при этом в большинстве работ отмечалось значительное уменьшение возможности возникновения заболевания с возрастом [2, 6, 9]. У больных с поздним дебютом чаще встречались поражение легких и серозиты, тогда как «бабочка», фотосенсибилизация, артриты и почечная патология были более редкими симптомами [9–12]. Некоторые авторы считают, что симптоматика СКВ с дебютом в пожилом возрасте очень напоминает картину лекарственной волчанки, для которой характерно полиорганное поражение с преимущественным вовлечением кожи и суставов, серозных оболочек, ретикулоэндотелиальной системы и незначительной заинтересованностью жизненно важных органов – почек и ЦНС [13].

Отмечена ассоциация СКВ в пожилом возрасте с синдромом Шёгрена. Некоторые исследователи сочетание СКВ и вторичного синдрома Шёгрена рассматривают как фактор более благоприятного течения заболевания. Так, в 2004 г. были опубликованы результаты сопоставления больных СКВ с и без синдрома Шёгрена, согласно которым наличие сухого синдрома ассоциировалось с более легким течением СКВ, низкой частотой нефрита, лимфаденопатии и тромбоцитопении и высокой частотой синдрома Рейно [14, 15].

J.L. Medin и соавт. [14] сопоставили дерматологические проявления у 11 189 больных с ранним дебютом и 1727 больных с поздним дебютом (старше 50 лет) СКВ, суммировав результаты 35 исследований. Оказалось, что у пожилых пациентов реже встречались «бабочка», фотосенсибилизация, алопеция и феномен Рейно, тогда как в отношении частоты язвенного поражения слизистых оболочек, дискоидных высыпаний, сетчатого ливедо и подострой кожной волчанки статистически достоверных различий не выявлено [15, 16].

J. Font и соавт. [5] обнаружили высокую частоту миозита у больных с поздним дебютом заболевания и предположили, что у пожилых пациентов именно вследствие такой особенности вместо СКВ нередко ошибочно диагностируют ревматическую полимиалгию.

По мнению большинства авторов, нефрит и нефротический синдром встречаются у «возрастных» больных СКВ гораздо реже [10, 17, 18]. R. Cervera и соавт. [19] отмечали снижение частоты активного волчаночного нефрита с 41% у молодых больных до 22% у больных с поздним дебютом заболевания. В ряде исследований также сообщается об отрицательной ассоциации возраста и поражения почек при СКВ [5, 20, 21]. Следует отметить, что ранее неоднократно указывалось на низкую частоту патологии почек у больных СКВ с положительным ревматоидным фактором (РФ) и синдромом Шёгрена, т. е. тех проявлений, которые чаще встречаются при позднем дебюте заболевания [15, 19].

В группе, включавшей 551 больного (121 пациент с дебютом заболевания после 50 лет и 430 – до 50 лет), S. Stefanidou и соавт. [1] зарегистрировали при позднем начале СКВ статистически достоверно более низкую частоту типичных кожных проявлений (скуловая эритема) и поражения почек на фоне более высокой частоты легочной патологии, перикардита и сухого синдрома. При этом у пожилых больных с момента появления признаков болезни до установления достоверного диагноза прошло в 2 раза больше времени. Спустя 5 лет наблюдения также были выявлены достоверные различия в отношении сопутствующей патологии: у больных с дебютом в пожилом возрасте чаще встречались остеопороз, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

A.M. Bertoli и соавт. [22] также продемонстрировали различия картины заболевания у больных СКВ с дебютом после (73 пациента) и до (144 пациента) 50 лет. Группа с поздним началом заболевания характеризовалась достаточно высокой частотой неврологической симптоматики (главным образом когнитивных нарушений и мигрени), тромботических осложнений, остеопороза и гипертриглицеридемии наряду с редким развитием волчаночного нефрита и низкой встречаемостью анти-Sm-антител. Несмотря на более редкие обострения и низкие показатели активности СКВ за время болезни, у пациентов с поздним дебютом наблюдались явная тенденция к нарастанию необратимого органного повреждения и высокая летальность.

При изучении когорты больных мужского пола (146 пациентов с достоверным диагнозом СКВ) нами также были выделены особенности течения болезни в зависимости от момента появления первых симптомов. В отличие от боль-

Таблица **2**. *Частота проявлений СКВ в зависимости от возраста дебюта (суммарные данные литературы)*

Проявления	СКВ с поздним дебютом (n=714)	СКВ с ранним дебютом (n=4700)	p
Соотношение женщин и мужчин	4,4:1	10,6:1	<0,001
Лихорадка	127/302 (42,1)	853/1881 (45,3)	Н. д.
«Бабочка»	180/579 (31,1)	2509/4020 (62,4)	<0,001
Дискоидные высыпания	67/453 (14,8)	410/3060 (13,4)	Н. д.
Фотосенсибилизация	137/523 (26,2)	1306/3421 (38,2)	<0,001
Кожный васкулит/пурпура	34/253 (13,4)	376/1074 (25,9)	<0,001
Алопеция	83/346 (24,0)	802/1878 (44,9)	<0,001
Язвы полости рта	90/499 (18,0)	629/2901 (21,7)	Н. д.
Артриты	421/632 (66,6)	2762/3884 (71,1)	Н. д.
Феномен Рейно	142/573 (24,8)	1532/4123 (37,2)	<0,001
Тромбозы	39/308 (12,7)	276/2101 (13,1)	Н. д.
Серозиты	247/673 (36,7)	1353/4737 (28,6)	<0,001
Поражение легких	101/476 (21,2)	353/3123 (11,3)	<0,001
Нейропсихиатрические нарушения	143/932 (15,3)	977/4830 (20,2)	<0,05
Нефрит	196/684 (28,6)	1739/4074 (42,7)	<0,001
Нефротический синдром	7/86 (8,1)	235/968 (24,3)	<0,05
Гемолитическая анемия	69/452 (15,3)	469/2925 (16,0)	Н. д.
Лейкопения <4000/мм^3	97/356 (27,2)	532/1654 (32,2)	Н. д.
Тромбоцитопения < 100 000/мм^3	117/534 (21,9)	679/3553 (19,1)	Н. д.
АНФ (+)	510/533 (95,7)	2913/3056 (95,3)	Н. д.
Антитела к д-ДНК	369/548 (67,3)	2261/3305 (68,4)	Н. д.
РФ	103/315 (32,7)	349/1736 (20,1)	<0,001
Низкий уровень комплемента	50/120 (41,7)	188/332 (56,6)	0,05
Ложноположительная реакция Вассермана	23/211 (10,9)	82/471 (17,4%)	0,05
Анти-Sm-антитела	40/439 (9,1)	485/2830 (17,1)	<0,001
Анти-RNP-антитела	39/374 (10,4)	589/2820 (20,9)	<0,001
Анти-SSA-антитела	63/391 (16,1)	394/2947 (13,4)	Н. д.
Криоглобулинемия	11/58 (19,0)	45/164 (27,4)	Н. д.

Примечание. Результаты представлены в виде числа больных с наличием проявлений/числа больных с имеющимися данными, в скобках – процент больных; н. д. – различия недостоверны; АНФ – антинуклеарный фактор; д-ДНК – двуспиральная ДНК.

шинства работ, посвященных СКВ у мужчин, в нашем исследовании зарегистрирован достаточно молодой возраст начала заболевания: первые признаки у половины пациентов появлялись до 20 лет, у трети мужчин – на 2-4-м десятилетии жизни и только у 14% больных – в возрасте старше 40 лет. У мужчин с дебютом после 40 лет реже встречались «бабочка», капилляриты и алопеция, у них регистрировалась высокая частота серозитов и поражения клапанного аппарата сердца. Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия относились к частым проявлениям у молодых больных и примерно в 3 раза реже выявлялись у пациентов старшего возраста. В нашем исследовании возраст начала заболевания не влиял на выживаемость больных, главными детерминантами которой оказались высокая степень активности СКВ на момент установления диагноза и наличие активного волчаночного нефрита [23, 24].

Показатели выживаемости у больных СКВ с поздним дебютом необходимо рассмотреть отдельно. Выводы ученых достаточно противоречивы и зависят от состава изученных групп, анализа причин летальных исходов и времени исследования (например, 40–50 лет назад выживаемость у больных СКВ в целом была значительно ниже, чем в начале XXI в.).

J. Boddaert и соавт. [2] обнаружили, что выживаемость у больных СКВ с поздним дебютом (5-летняя – 84%, 10-летняя – 71% и 15-летняя – 59%) достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ранним началом заболевания (95, 95 и 92% соответственно). Похожие данные приводят и R. Cervera и соавт. [25]. Самые низкие показатели выживаемости у больных СКВ с дебютом после 50 лет были зарегистрированы в китайском исследовании (132 женщины и 26 мужчин): 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 80,4; 56,5 и 31,7% соответственно. За время наблюдения умерло 64 больных (51 женщина, 13 мужчин), при этом основной причиной летальных исходов оказались инфекционные осложнения. Регрессионный анализ выявил следующие факторы неблагоприятного прогноза у пожилых больных СКВ: возраст дебюта заболевания старше 50 лет, недостаточная доступность медицинской помощи и активность заболевания по шкале SLEDAI >10 баллов на момент установления диагноза [26].

Возраст дебюта СКВ старше 50 лет традиционно рассматривается как фактор риска смерти. Несмотря на более мягкое, по мнению большинства авторов, течение заболевания, дебют СКВ в пожилом возрасте ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [27]. Установлено, что при позднем начале СКВ у больных имеются более высокие индексы повреждения и высокая частота коморбидных состояний [28]. В опубликованных ранее исследованиях сообщалось о тенденции к высокой частоте СКВ-опосредованных летальных исходов у пожилых пациентов. Однако следует вспомнить о разительных различиях в лекарственных схемах, использовавшихся в середине XX в. и применяемых в настоящее время: так, в 50–90-х гг. прошлого столетия назначали только «мягкие» иммуносупрессивные препараты, например азатиоприн. Появление более мощных препаратов и совершенствование терапевтических схем позволяют лучше контролировать заболевание.

Сегодня активность СКВ реже становится основной причиной смерти, доминирующие позиции занимает сопутствующая патология [17, 29–31]. И если у молодых больных СКВ причиной летального исхода наряду с активностью заболевания, как правило, является атеросклеротическое поражение сосудов, то у пожилых пациентов – это инфекции и перфорация язвы [30, 32, 33]. Нет убедительных данных об ассоциации «пожилой» СКВ с антифосфолипидным синдромом, негативное влияние которого на выживаемость хорошо известно, особенно при развитии тромбоцитопении и артериальных тромбозов [22, 34].

Данные о причинной связи новообразований с СКВ противоречивы [22, 25, 34]. Большинство исследователей указывают на незначительное повышение частоты опухолевых процессов у больных СКВ. Отмечаются увеличение риска развития неходжкинской лимфомы, рака легких, печени, шейки матки и щитовидной железы и снижение частоты рака молочной железы и простаты по сравнению с аналогичными показателями в популяции. Высказывается предположение, что лимфопролиферативные заболевания обусловлены повышенной активностью провоспалительных цитокинов и, возможно, сопутствующей вирусной инфекцией (вирус Эпштейна–Барр), цитотоксической терапией (особенно экспозицией циклофосфамида), тогда как снижение частоты гормонально-зависимых опухолей (молочной и предстательной желез) связано с наличием аутоантител и снижением выработки некоторых белков при СКВ (например, heat shock protein 27, HSP-27) [35–38]. Однако убедительных данных эпидемиологических исследований об ассоциации СКВ со злокачественными новообразованиями, в том числе в зависимости от возраста дебюта и проводимой терапии, не получено.

Существенное влияние на выживаемость могут оказывать и различные терапевтические схемы, объем которых у больных СКВ всегда определяется тяжестью органного поражения и активностью процесса и корректируется в зависимости от сопутствующих состояний. Так, по данным A. Tomic-Lucic и соавт. [28], больные СКВ с поздним дебютом получают более низкие дозы глюкокортикоидов и циклофосфамида по сравнению с молодыми пациентами, но имеют более выраженные побочные эффекты терапии иммуносупрессантами.

Возможные причины различий в проявлениях СКВ

Выдвигается концепция, что возможность развития СКВ в пожилом возрасте и связанные с этим клинико-лабораторные особенности заболевания обусловлены расовыми и генетическими факторами.

S. Stefanidou и соавт. [1] зарегистрировали самый высокий процент больных с дебютом после 50 лет – 20,4%, что, по мнению авторов, можно объяснить этнической принадлежностью. Все больные были греками, при этом ранее неоднократно сообщалось, что для кавказоидов в целом характерно более позднее начало СКВ [22, 39–41]. Преобладание кавказоидов среди пожилых больных отмечали и другие авторы. В исследовании S.P. Ballou и соавт. [42] только 20% больных с дебютом СКВ после 50 лет были чернокожими, тогда как в более молодой группе чернокожие составляли две трети. Результаты 20-летнего эпидемиологического исследования показали, что этнические испанцы из северо-западных регионов страны, страдающие СКВ, имели более поздний возраст дебюта заболевания по сравнению с афроамериканцами [43].

Частота заболевания СКВ у родственников пациентов с этой патологией варьирует от 3,9 до 10,4%, что значительно выше, чем в популяции, и позволяет рассматривать СКВ как генетически детерминированное заболевание [44, 45]. Эта точка зрения подтверждается и хорошо известной ассоциацией СКВ с антигенами основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), в первую очередь HLA-DR2 и HLA-DR3 [46].

Имеются данные, что риск развития СКВ и гиперпродукции аутоантител связан с молекулами 2-го класса основного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1 и DQB1), которые кодируют мембранные гликопротеины, презентирующие пептиды для распознавания Т-лимфоцитами. Например, в некоторых группах больных СКВ с поражением почек было обнаружено повышение частоты аллелей DRB1*0301 и DRB1*1501 по сравнению со здоровым контролем, при этом наличие аллеля DRB1*1202 оказывало защитное действие в

отношении развития нефрита [46–49]. Высказываются предположения, что пожилые и молодые больные могут иметь различные генетические детерминанты заболевания и отвечать на различные триггерные механизмы.

Однако подобные исследования единичны и окончательные выводы делать рано, так как анализ генотипа у пациентов с СКВ в медицинских исследованиях редко проводился в зависимости от возраста дебюта заболевания. E. Penaranda-Parada и соавт. [50] рассматривают генотип как один из факторов существования различных субтипов СКВ, в том числе развития заболевания в пожилом возрасте. Так, генотипирование колумбийской популяции (62 пациента с дебютом после 50 лет, 105 больных с дебютом до 50 лет и 179 испытуемых без аутоиммунных заболеваний) выявило достоверно более высокую встречаемость DR17 и снижение частоты онаружения DR8-аллеля у больных с поздним дебютом по сравнению со здоровым контролем.

Не теряет актуальности и проблема участия половых гормонов в патогенезе заболевания. Большинство исследователей подчеркивают более низкое соотношение женщин и мужчин в группах с поздним дебютом СКВ, что указывает на взаимосвязь СКВ и статуса эстрогенов [51–54]. Хорошо известно, что эстрогены оказывают иммуномодуляторное действие: введение эстрогенов мышам приводит к более тяжелому течению волчаночноподобного заболевания; гормонально-заместительная терапия у людей ассоциируется с более высоким риском развития СКВ, а обострения заболевания реже встречаются на фоне лечения циклофосфамидом, который вызывает недостаточность функции яичников [55–57]. Еще в доглюкокортикоидную эру отмечено снижение активности СКВ после наступления физиологической менопаузы или хирургического удаления матки и яичников [7, 8]. Что касается влияния возраста дебюта СКВ, то следует вспомнить о значительном снижении частоты постменопаузальных обострений СКВ у женщин с дебютом заболевания в пре- и менопаузе и более низкой активности заболевания у пожилых пациентов [10, 55]. Кроме того, полагают, что высокий процент мужчин с дебютом СКВ в пожилом возрасте по сравнению с женщинами обусловлен сексуальным старением, факторами внешней среды и, возможно, повышением уровня пролактина [58].

Формированию различий в клинической картине СКВ в зависимости от возраста дебюта могут способствовать возрастные аспекты функционирования иммунной системы (изменение способности к апоптозу, снижение выработки аутоантител и иммунной резистентности) [19, 59], эндогенные состояния (например, патология щитовидной железы и печени) и экспозиция некоторых экзогенных факторов [60].

Выделение СКВ с поздним дебютом в отдельный субтип представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Крайне актуальными остаются в первую очередь вопросы своевременной диагностики, дифференциальной диагностики и совершенствования лечебных схем у пожилых пациентов с учетом особенностей клинической картины заболевания, сопутствующей патологии и лекарственных взаимодействий.

Заключение

1. СКВ может дебютировать в пожилом возрасте, при этом частота заболевших после 50 лет может достигать 20% (в среднем 3–18% всех случаев). Высказывается предположение, что пожилые и молодые больные имеют различные генетические детерминанты заболевания и отвечают на различные триггерные агенты.

2. При дебюте в пожилом возрасте снижается соотношение заболевших женщин и мужчин (в среднем от 2,5 до 9:1).

3. С момента появления первого симптома до верификации достоверного диагноза у пожилых больных проходит значительно больше времени, что связано с атипичной картиной заболевания и традиционным отношением к СКВ как к болезни молодых женщин.

4. СКВ следует включать в круг дифференциальной диагностики у больных пожилого возраста с миалгиями, артралгиями, слабостью, похуданием и субфебрильной лихорадкой. Вместе с тем появление волчаночноподобной симптоматики у пациента старше 50 лет требует проведения дифференциации с лекарственной волчанкой, болезнью Шёгрена, ревматической полимиалгией и обязательного онкопоиска (!).

5. Клиническая картина СКВ с дебютом в позднем возрасте характеризуется низкой встречаемостью почечной патологии, что обусловливает меньшую потребность в агрессивной иммуносупрессивной терапии. Редко наблюдаются обострения СКВ, ведущие к летальному исходу. Отмечена более высокая частота серозитов и поражения легких, ассоциация с синдромом Шёгрена. Часто обнаруживаются антиядерные антитела и РФ в высоких титрах.

6. Течение СКВ с дебютом в позднем возрасте более благоприятное по сравнению с течением «классической» СКВ, но при этом отмечается высокая частота коморбидных состояний и осложнений лекарственной терапии, что приводит к более низким показателям выживаемости у пожилых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *Hippokratia*. 2013 Apr;17(2):153-6.
2. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus/ A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov;83(6):348-59.
3. Padovan M, Govoni M, Castellino G, et al. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int*. 2007 Jun;27(8):735-41. Epub 2006 Dec 29.
4. Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):993-9.
5. Font J, Pallares L, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1991 Oct;50(10):702-5.
6. Maddock RK. Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex. JAMA. 1965 Jan 11;191:137-8.
7. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C; Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):38-44. doi: 10.3899/jrheum.080957. Epub 2009 Dec 15.
8. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort:

LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1168-74.
9. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):913-7.
10. Mak SK, Lam EK, Wong AK. Clinical profile of patients with late onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus*. 1998;7(1):23-8.
11. Domenech I, Aydintug O, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J.* 1992 Jun;68(800):440-4.
12. Shaikh SK, Wang F. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical and immunological characteristics. Med J Malaysia. 1995 Mar;50(1):25-31.
13. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA. Age influences the clinical and serologic expression of SLE. *Arthritis Rheum.* 1981 Oct;24(10):1230-5.
14. Medin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6): 691-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.004. Epub 2016 Jan 21.
15. Manoussis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus. Clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):882-91.
16. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002 Jul; 20(3):373-85, v.
17. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis.* 2002 May;61(5):409-13.
18. Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000;9(2): 96-100.
19. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Mar;72(2):113-24.
20. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, et al. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct;24(10):1230-5.
21. Ho CT, Mok CC, Lau CS, Wong RW. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis.* 1998 Jul;57(7):437-40.
22. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1580-7.
23. Клюквина НГ. Трудности диагностики и особенности клинической картины системной красной волчанки у мужчин. Терапевтический архив. 2011;(5):47-51. [Klyukvina NG. Diagnostic difficulties and clinical features of systemic lupus erythematosus in men. *Terapevticheskii arkhiv.* 2011;(5):47-51. (In Russ.)].
24. Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Выживаемость мужчин, страдающих системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2009;47(6): 46-51. [Klyukvina NG, Nasonov EL. Survival of men with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009; 47(6):46-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-674
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep; 82(5):299-308.
26. Lin H, Wei JC, Tan C, et al. Survival analysis of late-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study in China. *Clin Rheumatol.* 2012 Dec;31(12):1683-9. doi: 10.1007/s10067-012-2073-6. Epub 2012 Sep 15.
27. Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61(12):1065-70.
28. Tomic-Lucic A. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course and prognosis. *Clin Rheumatol.* 2013 Jul; 32(7):1053-8. doi: 10.1007/s10067-013-2238-y. Epub 2013 Mar 21.
29. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989 Oct;32(10):1226-32.
30. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum.* 1995 Oct;38(10):1492-9.
31. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):338-46.
32. Zamber RW, Starkebaum G, Rubin RL, et al. Drug induced systemic lupus erythematosus due to ophthalmic timolol. *J Rheumatol.* 1992 Jun;19(6):977-9.
33. Hochberg MC. Mortality from systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1974-1983. *Br J Rheumatol.* 1987 Dec;26(6): 437-41.
34. Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000;9(2): 96-100.
35. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Sep;27(5):454-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000202.
36. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012: 370516. doi: 10.1155/2012/370516. Epub 2012 Jul 3.
37. Rai R, Chauhan SK, Singh VV, et al. Heat shock protein 27 and its regulatory molecules express differentially in SLE patients with distinct autoantibody profiles. *Immunol Lett.* 2015 Mar;164(1):25-32. doi: 10.1016/j.imlet.2015.01.007. Epub 2015 Feb 2.
38. Grzegrzolka J, Kurnol K, Piotrow P, et al. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012;50(4):527-33. doi: 10.5603/16717.
39. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging.* 2007;24(9):701-15.
40. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11): 1500-5. Epub 2006 Apr 20.
41. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1168-74.
42. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of SLE: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum.* 1982 Jan; 25(1):55-60.
43. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in Notrhwestern Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Sep;90(5):350-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31822edf7f.
44. Hochberg MC, Florsheim F, Scott J, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 1985;122:526-31.
45. Lawrence JS, Martins L, Drake G. A family survey of lupus erythematosus: I. Heritability. *J Rheumatol.* 1987 Oct;14(5): 913-21.
46. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet.* 2007 Aug;15(8):823-30. Epub 2007 Apr 4.
47. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):176-83.
48. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol.* 2006 Oct;28(2):97-107. Epub 2006 Aug 29.
49. Pan CF, Wu CJ, Chen HH, et al. Molecular analysis of HLADRB1 allelic associations with systemic lupus erythematous and lupus nephritis in Taiwan. *Lupus*. 2009 Jul;18(8):698-704. doi: 10.1177/0961203308101955.

50. Penaranda-Parada E, Quintana G, Yunis JJ, et al. Clinical, serologic and immunogenetic characterization (HLA-DRB1) of late-onset lupus erythematosus in a Colombian population. *Lupus*. 2015 Oct; 24(12):1293-9. doi: 10.1177/096120331 5588576. Epub 2015 May 28.
51. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Jun; 30(6):426-35.
52. Catania A, Mangone I, Motta P, Zanussi C. Administration of gonadotropin – releasing hormone analog as adjunctive therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1186-8.
53. Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2924-7.
54. Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, et al. A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(3):181-7.
55. Mok CC, Wong RW, Lau CS. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6): 1274-80.
56. Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES, et al. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 1979 Nov;22(11):1170-6.
57. Sanchez-Guerrero J, Liang HM, Karlson EW, et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 15;122(6):430-3.
58. Mok CC, Lau CS, Lee KW, Wong RW. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998 Dec; 25(12):2357-63.
59. Turi MC, D'Urbano M, Celletti E, et al. Serum sFas/sFasL ratio in systemic lupus erythematosus (SLE) is a function of age. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:221-6. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.032.
60. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernandez M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2060-8.

Поступила 17.10.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.