

*Пономарев Д.Н., студент
ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера, 3 курс*

Россия, г. Пермь

Арюкова К.О., студент

ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера, 3 курс

Россия, г. Пермь

Сивакова Л.В., кандидат медицинских наук,

доцент кафедры «Патофизиологическая физиология»

ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера

Россия, г. Пермь

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕФРИТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ

***Аннотация:** В статье рассмотрены ключевые звенья патогенеза нефрита при геморрагическом васкулите и особенности его патогенетической терапии.*

***Ключевые слова:** геморрагический васкулит, болезнь Шенлейн-Геноха, иммунокомплексное повреждение, Шенлейн-Геноха нефрит.*

***Annotation:** The article describes the key pathogenesis of nephritis in hemorrhagic vasculitis and features of its pathogenetic therapy.*

***Key words:** hemorrhagic vasculitis, Henoch–Schonlein disease, immunocomplex damage, Henoch–Schonlein nephritis.*

Введение

Геморрагический васкулит – заболевание из группы системных васкулитов, которое характеризуется преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла с отложением на базальной мембране иммунных комплексов, в состав которых входят иммуноглобулины класса А, что

клинически проявляется поражением кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта, почек и других органов. В литературе можно встретить ряд синонимов данной патологии: аллергическая пурпура, болезнь Шенлейна–Геноха, капилляротоксикоз.

Первым, кто описал данное заболевание в 1837 году, был J.L. Schonlein. Он выявил характерный комплекс симптомов: геморрагические высыпания (пурпура) на коже ног, боли и припухлость суставов. Этой болезни J.L. Schonlein дал название «ревматическая пурпура». Позже в 1868 г. E.H. Henoch отметил у некоторых детей и другие проявления этой патологии, такие как острая абдоминальная боль, кишечные кровотечения, рвота с примесью крови, которые объединил понятием «абдоминальная пурпура». В 1914 г. Osler выявил зависимость между характером поражения почек и степенью тяжести заболевания.

Этиология

Вопрос об этиологии до сих пор остается дискуссионным. Геморрагический васкулит в настоящее время считается полиэтиологичным заболеванием. Катализатором развития болезни Шенлейна–Геноха являются вирусные и бактериальные инфекции, преимущественно верхних дыхательных путей. Основными возбудителями являются пневмококки, туберкулезные, микоплазменные бактерии, токсоплазмы, хламидии, вирусы гриппа, кори, ветряной оспы, герпеса, гепатита В, цитомегаловирусной инфекции [3]. Некоторые авторы также акцентируют внимание на роли стрептококковой инфекции в развитии заболевания [2]. Провоцировать заболевание могут и экзогенные факторы, например, переохлаждение, перегревание, а также лекарственные и пищевые аллергии, паразитарные инвазии. Кроме этого, зарегистрированы случаи провокации заболевания укусами насекомых [3].

Патогенез

На сегодняшний день патогенез геморрагического васкулита остается изученным не до конца. Однако, доминирующим фактором, лежащим в основе патогенеза, считается отложение полимерных иммунных комплексов IgA1 и

последующая активация системы комплемента и гемостаза, что в свою очередь приводит к поражению капилляров кожи, желудочно-кишечного тракта, клубочков почек. Причем патогномоничные гранулярные отложения IgA и C3 компонента комплемента в мезангии неотличимы от тех, которые наблюдаются при IgA-нефропатии.

У здоровых людей IgA в большом количестве обнаруживается в слизистых оболочках, тогда как в сыворотке крови его содержание относительно невелико. IgA представлены двумя подклассами – IgA1 и IgA2. Основным различием между данными иммуноглобулинами является делеция 13 аминокислотных остатков в шарнирной области IgA2. Шестидесят процентов секреции IgA приходится на IgA2, который чаще является полимерным и имеет секреторный компонент. Сывороточный IgA в основном представлен IgA1, который на 90% является мономером. У больных с нефритом при болезни Шенлейна–Геноха отложения в мезангии почек представлены полимерным IgA1 с J белком и без секреторного компонента [7].

Как увеличение синтеза IgA, так и снижение клиренса участвуют в процессе осаждения иммунного комплекса IgA. Потенциальным механизмом данного заболевания считают повышенное производство полимерного IgA клетками слизистых оболочек в ответ на такие антигены как, бактерии, вирусы, грибки. Избыточную продукцию IgA считают следствием гиперреактивности клеток В и Т типа в ответ на специфические стимулы антигена. Также в патогенезе играют роль и другие антигены, такие как пищевые белки (глиадин), компоненты межклеточного матрикса (коллаген и фибронектин) [7].

Причиной снижения клиренса IgA по результатам последних исследований является нарушения связывания IgA1 с асиалогликопротеиновыми рецепторами в печени, которые в норме осуществляют физиологическое выведение IgA из кровообращения [17].

Механизм мезангиального отложения иммунных комплексов IgA является дискуссионным вопросом, однако определено, что отложение циркулирующих иммунных комплексов IgA не является единственной причиной. В ряде

исследований было выявлено наличие мезангиальных отложений IgA, несмотря на отсутствие у 50% пациентов IgA-содержащих циркулирующих иммунных комплексов [8, 9]. Более того, высокий уровень циркулирующего IgA не достаточен для того, чтобы вызвать мезангиальные отложения IgA. Таким образом, было выявлено, что механизм отложения IgA в капиллярах обусловлен атипичным O-гликозилированием IgA1 у пациентов с болезнью Шенлейна–Геноха и IgA нефропатией. В результате этого дефекта в структуре O-гликанов теряется галактоза, что приводит к освобождению N-ацетилгалактозамина. Данные изменения приводят к нарушению связывания IgA1 с асиалогликопротеиновыми рецепторами в печени, что в свою очередь обуславливает сниженный клиренс IgA1 и повышенное его содержание в сыворотке крови [1]. Наряду с этим было показано, что освободившийся от галактозы N-ацетилгалактозамин способствует прикреплению IgG, в результате чего образуются циркулирующие иммунные комплексы.

К иммунному механизму поражения также относят повышение уровня циркулирующих IgA-антинейтрофильных цитоплазматических антител, IgA ревматоидного фактора. Кроме того, считается, что у всех пациентов с болезнью Шенлейна–Геноха обнаруживаются IgA иммунные комплексы с небольшой молекулярной массой, а у пациентов с IgA нефропатией имеются циркулирующие IgA1- IgG комплексы большой молекулярной массы [6].

Патогенез поражения клубочков обусловлен активацией комплемента по альтернативному пути, о чем свидетельствуют отложения C3 компонента комплемента и пропердина в биоптатах почки [9]. Более того по результатам последних исследований важную роль в патогенезе повреждения почек считают лектиновый путь активации комплемента.

Патогенетическая терапия

В связи с недостаточностью знаний о патогенезе данной патологии проблема выбора малотоксичного и высокоселективного препарата, воздействующего на отложение IgA при хроническом течении заболевания, остается на пике актуальности.

Стратегия лечения нефрита при геморрагическом васкулите должна быть выбрана с учетом этапов патогенеза заболевания.

Для подавления продукции IgA1 могут использоваться все виды иммунодепрессантов: стероиды, азатиоприн, ингибиторы кальциневрина, циклофосфамид. Удаление циркулирующих IgA1 комплексов возможно с помощью применения плазмофореза, который также способствует выведению воспалительных и прокоагуляционных веществ. На активацию комплемента по лектиновому пути можно воздействовать путем ингибирования образования конечных продуктов активации комплемента таких как C5a и C5b9. Влияние на данное звено патогенеза осуществляется с помощью препаратов, которые представляют собой высокоаффинные моноклональные антитела, связывающие и блокирующие расщепление компонента C5 [6].

Также для геморрагического васкулита свойственны гиперкоагуляция и гиперфибриногенемия. На данное звено действуют антикоагулянты и антиагреганты в комбинации с иммунодепрессантами [4, 5, 10]. Протеинурия, вызванная пролиферацией мезангиальных клеток, может быть нивелирована ингибиторами АПФ и кортикостероидами, которые предотвращают пролиферацию мезангиальных клеток [6].

Выводы

Несмотря на тяжелое течение геморрагического васкулита, прогноз для большинства больных остается благоприятным. Степень тяжести заболевания во многом зависит от характера поражения почек, которое обусловлено циркуляцией и отложением иммунных комплексов атипичного IgA, активацией комплемента, гиперпролиферацией мезангиальных клеток. Однако исходом нефрита при геморрагическом васкулите может быть хроническая почечная недостаточность. Перспективная стратегия патогенетического лечения должна быть селективной и направленной на отдельные звенья патогенеза.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Гуляев С.В. От пурпуры Шенлейна-Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни / С.В. Гуляев, Л.А. Стрижаков, С.В. Моисеев, ВВ. Фомин // Терапевтический архив. – 2018. – № 10. – С. 109–114.
2. Поражение почек при болезни Шенлейна - Геноха у детей / Г.А. Лыскина, Е.Г. Кикинская, Г.А. Зиновьева, Е.В. Фролкова // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 22–28.
3. Кривошеев О.Г. Системные сосудистые пурпуры – клинико-этиологические варианты. автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 1999.
4. Bogdanovic´ R. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment / R. Bogdanovic´ // Acta. Paediatr. – 2009. – Vol. 98, № 12. – P. 1882– 9.
5. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP) / W. Chartapisak, S. Opastirakul et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol. 8, № 3. – CD005128.
6. Davin J. C. Henoch-Schonlein Purpura Nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy / J. C. Davin // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 679–89.
7. Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis / K. Keith, H. Suzuki, J. Novak, R. J. Wyatt // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 19–26.
8. Van Den Wall Bake A. W. Mechanisms of IgA deposition in the mesangium / A. W. Van Den Wall Bake // Contrib. Nephrol. – 1993. – № 104. – P. 138–146.
9. Wyatt R. J. The complement system in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura: functional and genetic aspects / R. J. Wyatt // Contrib. Nephrol. – 1993. – № 104. – P. 82–91.
10. Zaffanello M. Treatment-based literature of Henoch- Schonlein purpura nephritis in childhood / M. Zaffanello, V. Fanos // Pediatr. Nephrol. – 2009. – № 24. – P. 1901–1911.