

УДК: 616.13/.14-002-031.8-07-092.19-02

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АНЦА-АСОЦІЙОВАНИХ ВАСКУЛІТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРИЧИННОГО ФАКТОРУ

ЛІЩУК-ЯКИМОВИЧ Х. О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вивчення етіології, патогенезу та можливостей лікування системних васкулітів залишається актуальною проблемою для сучасної медицини. З цими захворюваннями зустрічаються лікарі різних спеціальностей, але, на жаль, доволі часто пізно їх діагностуються. Попри досягнуті успіхи у вивченні етіології та клінічних особливостей системних васкулітів, їх імуногенетична та імунопатогенетична основа розвитку та підходи до попередження ускладнень залишаються ще недостатньо вивченими [3]. На сьогоднішній день не викликає сумнівів той факт, що роль вірусів в розвитку системних васкулітів відносяться до однієї з провідних [4].

До найбільш поширених тригерів розвитку системної аутоімунної патології належать: віруси гепатитів та простого герпесу 1 та 2 типу, герпеси людини 6, 7 та 8-го типів, герпесозостер, вірус Епштейна-Барр, респіраторний синцитіальний вірус, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини, парвовірус В19, пікорнавірус тощо [6].

Тому, враховуючи актуальність теми, метою нашого дослідження був аналіз літературних та власних результатів дослідження стосовно причинно-залежних асоціацій інфікування пацієнтів агресивними до ендотелію судин вірусами й частотою розвитку системних васкулітів, тяжкістю та клініко-імунологічними особливостями їх перебігу.

Системні васкуліти – це група гетерогенних хвороб (синдромів), які характеризуються запаленням і ураженням кровоносних судин із звуженням їх просвіту, можливою облітерацією та розвитком ішемії тканин. Види васкулітів можуть бути найрізноманітнішими за етіологією (первинні та вторинні), локалізацією (місцеві та генералізовані) та перебігом (швидкоплинні, рецидивуючі та хронічні) [4, 11, 13].

Системні васкуліти не належать до рідкісних захворювань. Поширення їх щорічно прогресивно збільшується, про що свідчать епідеміологічні дослідження. Поширення окремих видів первинних системних васкулітів істотно відрізняється залежно від національної належності, статі і віку пацієнтів [15]. Аналізуючи взаємодію інфекційного агента і організму людини, необхідно зазначити, що системні васкуліти розвиваються часто (від 5,0 до 35 %). Ймовірно, що особлива генетично детермінована імунологічна відповідь організму на той чи інший збудник, тропність

інфекційного агента до певних тканин, гемодинамічні особливості органу-мішені за умов системних васкулітів відіграють важливу роль в ураженні клітин-«мішеней». Патогенез системних васкулітів є комплексним, включає безліч механізмів, залишаючись недостатньо вивченим. При різних системних васкулітах роль імунної відповіді в судинному ураженні варіабельна.

По-новому дозволяють оцінити патогенез системних васкулітів сучасні дані про участь імунних комплексів; антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, зокрема протеїназних і мієлопероксидазних; вазозалежних селективів та інтегринів, низки цитокінів; стану ендотелію, як центральної «мішені» ураження та регулятора проліферативних, а також гемокоагуляційних ускладнень [3,4,9].

На даний час визначені наступні основні механізми та фактори розвитку системних васкулітів: 1) формування патогенних імунних комплексів, їх перехід у судинну стінку, відкладення імунних комплексів *in situ*; 2) утворення аутоантитіл до антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл з адгезією активованих до ендотеліоцитів нейтрофілів; 3) формування аутоантитіл до антигенів клітин стінок судин; 4) імунні реакції, опосередковані Т-лімфоцитами; 5) активація системи адгезивних молекул; 6) розвиток цитокінового дисбалансу; 7) вплив ядерних транскрипційних факторів у формуванні патології [3].

Поряд з перерахованими фундаментальними механізмами щодо розвитку, становлення і прогресування системних васкулітів важливу роль відіграють також: безпосередній вплив різних інфекційних агентів на судинну стінку; різноманітні локальні і системні ефекти вивільнених запальних медіаторів і цитокінів; коагуляційні та фібринолітичні порушення; дизрегуляція вазодилатації та вазоконстрикції; оксидантні та антиоксидантні порушення; процеси взаємодії ендотеліальних клітин і лейкоцитів з вивільненням широкого спектру переформованих і знову синтезованих адгезивних молекул [4].

Мікроскопічний поліангіїт, гранульоматоз Ве-генера, синдром Чардж-Стросса – основні форми васкулітів, які пов'язані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами. Ці васкуліти відомі під загальною назвою – антинейтрофільно-цитоплазматично-асоційовані васкуліти [1,13].

Враховуючи розмір уражених кровоносних судин, вказані васкуліти класифікують як васкуліти малих та середніх кровоносних судин. До типових характерних особливостей цих васкулітів належать включення імунних комплексів на рівнях, достатніх для їх виявлення у запалених кровоносних судинах. Звідси й їх назва – «васкуліти з низькою імунністю». Залежно від ступеня залучення судин, хвороба може уражати не лише кілька органів, а й один певний орган. Прояви васкулітів залежать від уражених органів-мішеней і тому не мають чітких характеристик. Можуть переважати такі симптоми як втома, гарячка та втрата ваги. При цьому, часто спостерігаються зміни шкірних покривів, такі як пурпура, що пальпується, виразкування та багатоформна еритема. Усі антинейтрофільно-цитоплазматично асоційовані васкуліти можуть перебігати з легенево-нирковим синдромом [15].

Мікроскопічний поліангіт (МПА) – це процес, для якого характерно: 1) некротизуючий васкуліт з незначною кількістю імунних відкладень; 2) ураження малих судин (капіляри, венули чи артеріоли) з можливим ураженням артерій середнього калібру; 3) тропність до тканини нирок (з розвитком гломерулонефриту) та легень (з розвитком легеневого капіляриту) [8]. Клінічно характерні також симптоми загальної інтоксикації та утворення пальпованої пурпури на шкірі [8,11]. МПА раніше вважали окремою формою нодозного поліартеріїту.

Гранульоматоз Вегенера (ГВ) – це гранульоматозне запалення малих, а в деяких випадках середніх кровоносних судин. Хвороба, як правило, супроводжується симптомами ураження верхніх дихальних шляхів, легенів та нирок. Однак, можуть уражатися й інші органи. У випадку локалізованої хвороби, гранульоматоз Вегенера маніфестує як хронічний синусит з кров'янистими виділеннями з носа, змішаних з кірками. За умов дисемінованої хвороби можуть спостерігатися різноманітні легеневі симптоми [7]. У такому випадку ГВ може бути подібним до туберкульозу, особливо при рентгенологічному дослідженні. У більше, ніж у 70% пацієнтів спостерігається ураження нирок у вигляді швидко прогресуючого гломерулонефриту [7,14], що може призвести до незворотної дисфункції нирок. У результаті ураження кровоносних судин, що постачають кров до периферичних нервів, може розвинутихся мононеврит із супутнім паралічом та розладами чутливості. Запалення ока (у більшості випадків, епісклерит) може загрожувати втратою гостроти зору [6,14]. Відомі також випадки ураження передміхурової залози та мозкових оболонок. Частою ознакою при гранульоматозі Вегенера є ураження скелетних м'язів, нервової системи та [7]. G. Godmanij.

Churg (1954) виділили три ознаки ГВ: 1) некротичні гранульоми у верхніх і/або нижніх відділах респіраторного каналу; 2) некротизуючий васкуліт, що уражає артерії чи вени; 3) сегментарний гломерулонефрит, асоційований із некрозом і тромбозом петель капілярів з гранульоматозними змінами чи без них. ГВ розглядають в якості найбільш загальної форми системного некротизуючого васкуліту [1,4,11].

Для синдрому Чардж-Стросса (СЧС) найбільш характерними є наступні ознаки: гарячка, гіпереозинофілія, серцева недостатність, ураження нирок, периферична нейропатія [4]. На Конференції з узгодження номенклатури системних васкулітів у Чепел-Хілл (США,1994) СЧС охарактеризовано як гранульоматозне запалення із залученням в патологічний процес респіраторного каналу з розвитком некротизуючого васкуліту судин дрібного та середнього розмірів, асоційованого з бронхіальною астмою та еозинофілією [8,11]. Виділяють три фази СЧС: 1) продромальна фаза, яка характеризується присутністю алергічної хвороби тривалістю від кількох місяців до кількох років (частіше бронхіальна астма або алергічний риносинусит, поліноз); 2) фаза тканинної інфільтрації, під час якої на тлі значної еозинофілії спостерігається еозинофільна інфільтрація легенів, шлунково-кишкового каналу та інших органів; 3) фаза васкуліту, протягом якої системний некротизуючий васкуліт уражає багато органів (серце, легені, периферичні нерви, шкіра тощо) [4]. У анамнезі хвороби майже завжди (у 90% випадків) СЧС маніфестує проявами алергічної бронхіальної астми. Окрім цього, на ранніх стадіях хвороби можливі прояви риносинуситу з формуванням поліпів та хронізацією процесу [1,4,10]. Можуть також спостерігатися системні прояви, такі як синусит та множинний мононеврит. Еозинофілія присутня не завжди, хоча є типовою лабораторною ознакою [10]. Радіологічні дані вказують на транзиторні мігруючі легеневі інфільтрати. Порівняно із артеріями великого та середнього розміру судин, для яких характерно незначна кількість системних і органних порушень, васкуліти дрібних судин пов'язані з великою кількістю органних розладів, у тому числі з загрозливими ураженнями життєво важливих органів (легенів або нирок).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

Протягом 12-ти років (2002-2013 рр.) на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) було проконсультовано 50 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти; з яких 35 (70,0%) – хворі на синдром Чардж-Стросса, 10 (20,0%) – на гранульоматоз Вегенера та 5 (10,0%) – на мікроскопічний по-

ліангіт.

На всіх хворих були заповнені протоколи «Карта імунологічного спостереження пацієнтів», розроблені та затверджені на кафедрі клінічної імунології та алергології ЛНМУ імені Данила Галицького для комп'ютерної бази обліку хворих на системні аутоімунні та алергічні хвороби.

Для диференційної діагностики системних васкулітів використовували критерії Американської колегії ревматологів [145,197], настанову «Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб» під ред. член-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка, проф. Н.М. Шуби (2004р.), а також останні класифікаційні критерії, запропоновані європейською асоціацією ревматологів (EULAR 2012) [11]. Для підтвердження основного та наявності супутнього діагнозу, цим хворим проводились клінічні обстеження, лабораторні, інструментальні, імунологічні та морфологічні дослідження. Клінічні методи включали – детальний імунологічний, генетичний, алергологічний, епідеміологічний анамнези, розгорнутий анамнез життя, загальний огляд органів та систем; лабораторні методи дослідження - загальний аналіз крові з лейкограмою, печінкові проби, протеїнограма, ревмопроби, коагулограма та загальний аналіз сечі. Лабораторні імунологічні обстеження включали дослідження показників основних ланок імунної системи: лімфоцитарної (експресія диференційних антигенів на мембранах лімфоцитів та їх функціональну здатність щодо експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів); факторів гуморального імунітету (цитокіни, загальної комплементарної активності сироватки, циркулюючі імунні комплекси, загальний сироватковий IgE, антимієлопероксидазні антитіла).

Для визначення можливих причинних факторів системних васкулітів здійснювали дослідження специфічних антитіл до вірусу Епштейна-Барр (IgG та IgM VCA, IgG EBNA), цитомегаловірусу (IgG), вірусу герпесу людини 6 типу (IgG). Дослідження виконували на імуноферментному аналізаторі SUNRISE (Австрія). Матеріалом дослідження служила сироватка крові пацієнтів. Методом полімеразної ланцюгової реакції здійснювали верифікацію Епштейна-Барр вірусу (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусу герпесу людини 6 типу (HHV6). Дослідження ПЛР проводили на діагностикумах «AmpliSens» (Росія) при використанні «RotorGeen 6000» (Corbett Research, Австралія). Матеріалом дослідження служили зішкряби слизової задньої стінки глотки, кров, слина. Визначення загального IgE проводили за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу на тест-системах «ИФА - общий IgE» («Вектор Бест», Росія). Вимі-

рювання концентрації загального IgE проводили на імуноферментному аналізаторі SUNRISE (Австрія). Кількісне визначення TNF- здійснювали на автоматичному аналізаторі IMMULITE 1000 (DPC, 2005, США) на тест-системах Siemens IMMULITE TNF- (REF LKNF1, LOT 0172, США). Визначення концентрації перинуклеарних антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл (пАНЦА) в сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «ANCAscreen», («ORGenTec GmbH», Німеччина). Визначення концентрації інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 в сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «IL-2», «IL-4», «IL-5» та «IL-10», («Diaclone», Франція).

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів досліджували на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur «Becton Dickinson» (США) з використанням моноклональних антитіл. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за допомогою методу селективної преципітації імунних комплексів у присутності поліетиленгліколю з подальшим визначенням концентрації білка в преципітаті за допомогою модифікованої методики.

Інструментальні дослідження проводились за клінічними показами: X-променеві, магнітно-ядерний резонанс, ендоскопічні, ЕКГ та ультразвукові, цитологічні дослідження біоптату шкіри тощо. Ці дослідження проводились з метою верифікації діагнозу, уточнення функціонального стану органів і систем та виявлення ускладнень основного захворювання і супутньої патології. Контрольну групу становили 36 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Математична обробка даних проведена з використанням програм «Microsoft Excel», «SPSS» та «Statistica for Windows 6.0», використовуючи критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Серед 35-и хворих на СЧС у сироватці 14 (40%) осіб виявлений підвищений рівень IgG до цитомегаловірусу (CMV) в асоціації з реплікативною активністю вірусу герпесу людини 6 типу (HHV6) та Епштейн-Барр (EBV), яка була встановлена на основі верифікації ДНК цих вірусів у крові та зішкрябах слизової ротоглотки. До особливостей клінічного перебігу СЧС у цих хворих відносились: рецидивуючий поліпозний риносинусит, макуло-папульозні висипання на шкірі гомілок і передпліччя, часті рецидиви бронхіальної астми. У сироватці 13 (37,1%) хворих на СЧС виявлені підвищені (в 5-10 разів більше контрольних величин) рівні специфічних IgG до VCA та

EBNA EBV на тлі активної реплікації HHV6 (ДНК «+» у зішкрябах слизової ротоглотки). Клінічний перебіг СЧС при цьому характеризувався часторецидивуючим алергічним риносинуситом, причиною якого були кліщі домашнього пилу; еритематозним характером шкірних висипань; приступами бронхіальної астми переважно у весняний період, що асоціювалось з сенсibiliзацією до пилку берези, тополі та вільхи. Поліпозний риносинусит діагностувався нечасто.

У всіх хворих на СЧС виявлений підвищений рівень загального сироваткового IgE ($561,0 \pm 112,0$ МО/мл), підвищена концентрація ЦІК на тлі гіпокомплементемії у 30 (85,7%) пацієнтів; стійка еозинofilія – у 21 (60,0%) хворого (легкого ступеня тяжкості ($1,1 \pm 0,3$ Г/л) – у 12 хворих, середнього ступеня тяжкості ($2,3 \pm 0,9$ Г/л) – у 9 пацієнтів).

Що стосується специфічних імунологічних змін, які були притаманні цій групі хворих, було виявлено вірогідне зниження CD8⁺-лімфоцитів, CD4⁺/CD25⁺-клітин, зниження рівня ІЛ-10, тенденцію до підвищення CD4⁺- та CD22⁺-лімфоцитів, збільшення рівня ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5 на тлі підвищеного титру пАНЦА (ауто антитіл до антигену мієлопероксидази) – у 31 (88,6%) хворих. Таким чином, у 27 (77,1%) хворих на СЧС тригерами розвитку васкуліту виступали герпесвіруси, в першу чергу EBV та HHV6, хоча не можна виключати первинну роль CMV. Встановлено, що в розвитку СЧС домінували антитілоопосередкована цитотоксичність, гіперімунокомплексемія, АНЦА- та цитокін-асоційовані механізми, які впливали на формування відповідних клініко-імунологічних особливостей перебігу хвороби.

На основі серологічних (специфічних IgG) та молекулярно-генетичних досліджень (виявлення ДНК вірусів у крові, слині, зішкрябах слизової ротоглотки) у 6 (60,0%) хворих на ГВ верифікована реплікативна активність HHV6 і EBV на тлі хронічної персистенції CMV. До особливостей клінічного перебігу ГВ належали: викривлення носової перегородки через деструктивно-некротичні зміни; гнійно-кров'янисті виділення з носа; часторецидивуючі виразки слизової ротової порожнини; часті рецидиви гломерулонефриту, двобічні інтерстиціальні пневмонії. Результати імунологічних досліджень вказували, що в усіх хворих був підвищений вміст ЦІК на тлі гіпокомплементемії; вірогідне підвищення загального сироваткового IgE ($267,0 \pm 87,0$ МО/мл), титру антинуклеарних і антинеїтрофільноцитоплазматичних антитіл (ауто антитіл до антигену протеїнази-3). Що стосується популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів, він вірогідно не відрізнявся від показників осіб контрольної групи. Винятком було різке зниження числа регуляторних CD4⁺/CD25⁺-лімфоцитів

на тлі підвищеної концентрації ІЛ-2 та ФНП-. Таким чином, у 60,0% хворих на ГА виявлена реплікативна активність EBV та HHV6 на тлі хронічної персистенції CMV. Клінічно ураження слизових домінували над ураженням шкіри на тлі органного пошкодження нирок і легенів. Щодо імунозалежних механізмів – домінували гіперімунокомплексний та АНЦА-асоційований.

Серед 5 хворих на МПА виявлена реплікативна активність EBV у двох (40,0%) пацієнтів (ДНК «+» у крові, слині, зішкрябах слизової ротоглотки), одного хворого (20,0%) – HHV6 (ДНК «+» у зішкрябах слизової ротоглотки), та у двох (40,0%) одночасна реплікація HHV6 і EBV. У всіх хворих виявлені підвищені рівні специфічних IgG CMV на тлі відсутності реплікації цього вірусу. Клінічний перебіг МПА характеризувався мігруючими артралгіями та міалгіями; еритематозними та геморагічними висипаннями на шкірі гомілок та передпліччя; довготривалим кровохарканням через деструктивні пошкодження легень.

Результати імунологічних досліджень вказували, що лише в двох (40,0%) хворих була виявлена гіперімунокомплексемія, в чотирьох (80,0%) – гіпокомплементемія, а підвищений рівень загального сироваткового IgE ($198,0 \pm 47,0$ МО/мл) – у 4 (40,0%) хворих. Інші імунологічні зміни характеризувались вірогідним підвищенням титру антинуклеарних і антинеїтрофільноцитоплазматичних антитіл у 60,0% пацієнтів, різким зниженням числа регуляторних CD4⁺/CD25⁺-лімфоцитів на тлі вірогідного підвищення кількості CD22⁺-, активованих CD25⁺- і CD71⁺-лімфоцитів, рівнів ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП-. Таким чином, причиною розвитку МПА виявились також EBV та HHV6 на тлі хронічної персистенції CMV. У формуванні цього васкуліту домінуючими імунозалежними механізмами були АНЦА-асоційована та антитіло-залежна цитотоксичність на тлі різко зниженої активності регуляторних механізмів.

ОБГОВОРЕННЯ

Підсумовуючи отримані результати обстеження дані хворих на АНЦА-асоційовані системні васкуліти, необхідно звернути увагу, що в розвитку синдрому Чардж-Стросса домінують антитіло опосередкована цитотоксичність, гіперімунокомплексемія, АНЦА-опосередкована (ауто антитіла до мієлопероксидази) та цитокін-асоційовані механізми. Основними пусковими етіологічними чинниками дебюту СЧС є реплікація HHV6 та EBV з виявленням ДНК цих вірусів у сироватці крові та зішкрябах слизової ротоглотки, а також гіперсенсibiliзація до кліщів домашнього пилу. Специфічні імунологічні зміни, які притаманні цій групі хворих, характеризувались зниженням Т-цитотоксичних лімфоцитів та регуляторних клітин та їх цитокінів (ІЛ-10), тенденці-

єю до активації гуморальних механізмів та відповідних інтерлейкінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5. Анамнестично та клінічно все це асоціювало з тривалою стійкою еозинофілією, рецидивуючими поліпозами носа, частими загостреннями бронхіальної астми та активними макуло-папульозними висипаннями на шкірі гомілок та передпліччя.

У той же час, для гранульоматозу Вегенера більш характерним був гіперімунокомплексний та АНЦА-асоційований механізм ушкодження біоструктур на тлі вірогідного підвищення титру антинуклеарних і антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл (аутоантитіл до антигену протеїнази-3). У більшості (60,0%) хворих було зафіксовано реплікацію HHV6 та EBV у сироватці крові, слині та зішкрябах слизової ротоглотки також на тлі хронічної персистенції CMV. У хворих виявлено різке зниження регуляторних CD4⁺/CD25⁺-лімфоцитів та вірогідне підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-2 та ФНП-. Клінічно зафіксовано гнійно-кров'яністі виділення з носа із формуванням деструктивно-некротичних змін носової перегородки, активні часто рецидивуючі виразки слизової порожнини рота, гломерулонефрити і двохсторонні інтерстиціальні пневмонії. У 3 (60,0%) хворих на МПА було зафіксовано факт реплікації EBV у сироватці крові, слині та зішкрябах слизової ротоглотки, а також хронічної персистенції CMV- та HHV6-інфекцій на тлі підвищення титру антинуклеарних і антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл, різкого зниження числа регуляторних лімфоцитів та вірогідного підвищення кількості В-лімфоцитів та активованих лімфоцитів на тлі гіперпродукції прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП-. Серед клінічних проявів домінували мігруючі артралгії, міалгії, гарячка на початку захворювання, еритематозні та геморагічні висипання на шкірі гомілок та передпліччя, деструктивні ушкодження легень.

Таким чином, у всіх хворих на мікроскопічний поліангіїт, у 77,1% хворих на синдром Чардж-Стросса та в 60,0% хворих на гранульоматоз Вегенера виявлена реплікативна активність Епштейн-Барр вірусу та вірусу герпесу людини 6 типу на тлі хронічної персистенції цитомегаловірусу. Які віруси з групи герпесвірусів стали причиною маніфестації цих васкулітів достеменно невідомо. Можливо це був CMV, який сприяв розвитку імунодефіцитних порушень, на тлі яких активно почали реплікувати EBV та HHV6. А можливо навпаки: на тлі реплікації останніх відбулося інфікування CMV, який залишився в хронічному персистентному стані. Дискутабельність цього фактору потребує подальших досліджень з визначенням тривалості хвороби, вивчення авідності, афінності антитіл та інших більш глибоких імунологічних досліджень.

ВИСНОВКИ

Аналізуючи отримані результати можна зробити наступні висновки:

1. Причинними факторами розвитку АНЦА-асоційованих васкулітів є герпесвіруси, в першу чергу Епштейн-Барр вірус, вірусгерпесу людини 6 типу та цитомегаловірус.
2. До домінуючих імунозалежних механізмів розвитку АНЦА-асоційованих васкулітів герпесвірусного ґенезу належать антитілозалежний цитотоксичний, АНЦА-асоційований, гіперімунокомплексний та ІgЕ-залежний.
3. У всіх хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами встановлено значне порушення регуляторних механізмів імунної відповіді на що вказує значне зниження числа CD4⁺/CD25⁺-лімфоцитів, що посилює аутоімунні та ІgЕ-залежні деструктивні процеси в тканинах і органах хворих.
4. Клінічно АНЦА-асоційовані васкуліти герпесвірусного ґенезу характеризуються проявами активного кутаного синдрому (синдром Чардж-Стросса та мікроскопічний поліангіїт), ураженням слизових (гранульоматоз Вегенера, синдром Чардж-Стросса), проявами ІgЕ-залежних хвороб (бронхіальна астма, алергічний риносинусит при синдромі Чардж-Стросса), поліорганими ураженнями частіше легень та нирок (синдром Чардж-Стросса, мікроскопічний поліангіїт, гранульоматоз Вегенера).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pendergraft W.F., Niles J.L.* Trojanhorses: Drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis // *Curr Opin Rheumatol* – 2014. – 26(1). – P.42-49
2. *Holle J.U., Gross W.L.* Genetic riskfactors for vasculitis // *Internist (Berl)*. – 2014. – 55(2). – P.128-134.
3. *Monach P.A.* Biomarkers in vasculitis // *Curr Opin Rheumatol* – 2014. – 26(1). – P.24-30
4. *Kallenberg C.G., Stegeman C.A. et al.* Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention // *Am J Kidney Dis*. – 2013. – 62(6). – P.1176-87
5. *Kawasaki A., Inoue N. et al.* Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA-positive vasculitis in a Japanese population // *Genes Immun*. – 2013. – 14(8). – P.527-5279
6. *Santo H., Nishiyama O.* Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: coincidence or common etiology? // *Intern Med*. – 2014. – 53(3). – P.275-277.
7. *Radice A., Bianchi L.* Comparison of PR3-ANCA specific assay performance for the diagnosis of

- granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) // ClinChemLabMed. – 2013. – 51(11). – P.2141-2149.
8. Чоп'як В.В. Імунологія системних васкулітів. – Львів, 1999. – табл.:71, рис.:38, - 251с.
 9. Ревматологія: національноєруководство / под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2008. – 720с.
 10. Князькова І.І. Синдром Чарджа-Стросс // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск – 2013. - № 3. – С.14-20.
 11. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2001. – 96с.
 12. Ревматологія: учебное пособие / под ред. проф. Н.А. Шостак. – М.: ГЭОТАР – 2012. – С. 228–279.
 13. Leavitt R.Y., Fauci A.S. et al. Jr. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. ArthritisRheum. – 1990. –33. – P. 1101.
 14. Клинические разборы: Внутренние болезни / под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтера, 2005. – С. 525–549.
 15. Scott D.G., Watts R.A. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis // ClinExpNephrol. – 2013. – 17(5). – P.607-610

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ИМУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИЧИННОГО ФАКТОРА

Лещук-Якимович К.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Изучение ассоциации наиболее распространенных и агрессивных вирусов к эндотелию сосудов и иммунокомпетентных клеток с частотой развития АНЦА – ассоциированных системных васкулитов, тяжестью их течения и клинико – иммунологическими особенностями стало целью этой работы. В течение 12 - ти лет было проконсультировано 50 больных системными васкулитами: среди них 35 больных синдромом Чардж - Стросса, 10 больных гранулематозом Вегенера и 5 больных микроскопическим полиангиитом. Суммируя данные больных АНЦА –ассоциированными васкулитами, следует обратить внимание, что в развитии большинства из них доминируют антителоопосредованная цитотоксичность, гипериммунокомплексемия, АНЦА- и цитокин-опосредованные механизмы. Основными пусковыми этиологическими факторами дебюта является репликация HHV6, EBV на фоне хронической персистенции CMV, а также гиперсенсibilизация к клещам домашней пыли.

Специфические иммунологические изменения характеризовались снижением числа CD8⁺- лимфоцитов, регуляторных CD4⁺/CD25⁺ - клеток, снижением уровня ИЛ - 10, тенденцией к повышению CD4⁺ - и CD22⁺ - лимфоцитов, уровня ИЛ -2, ИЛ -4, ИЛ -5. Анамнестически и клинически все это ассоциировалось с длительной стойкой эозинофилией, рецидивирующим полипозом носа, частыми обострениями бронхиальной астмы и активной макулопапулезной сыпью на коже (в случаях синдрома Чардж-Стросса); формированием деструктивно – некротических изменений носовой перегородки, часто рецидивирующими язвами слизистой полости рта, гломерулонефритами и двусторонними интерстициальными воспалениями легких (в случаях гранулематоза Вегенера). У больных микроскопическим полиангиитом в развитии МПА активно проявляются антитело – опосредованная доминировали мигрирующие артралгии, миалгии, лихорадка, эритематозные и геморрагические высыпания на коже, деструктивные повреждения легких.

SUMMARY

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS DEVELOPMENT DEPENDING OF THEIR GENESIS

Lishchuk-Yakymovych Kh. O.

Danylo Halytsky Lviv national medical university

The purpose of this work was to examine the association between the most common and aggressive viruses to vascular endothelium and immune competent cells and the frequency of ANCA-associated systemic vasculitis development, severity of their clinical course and immunological features. During 12 years there were consulted 50 patients with systemic vasculitis: 35 patients Churg-Strauss syndrome, 10 patients with Wegener's granulomatosis and 5 patients with microscopic polyangiitis. Summarizing the data of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis, it was found that the dominated mechanisms are antibody mediated cytotoxicity, hyperimmunocomplexemia, antineutrophil cytoplasmic antibody - and cytokine-mediated. The main etiological factors are acute replication of EBV and HHV6 with chronic persistent CMV, hypersensitivity to the house dust mites. Immunological features were connected with decrease of CD8⁺ - lymphocytes, regulatory CD4⁺ / CD25⁺ - cells, decreased level of IL -10, with the tendency to increase of the CD4⁺ - and CD22⁺ - lymphocyte , IL-2 , IL -4, IL-5 level. Medical history and all clinical symptoms were associated with prolonged persistent eosinophilia, recurrent nasal polyposis, frequent exacerbations of asthma and active macula – papular rash on the skin of the lower legs and forearms (in the cases of Churg-Strauss syndrome); destructive necrotic changes of the nasal septum, active of ten recurrent ulcers of the oral mucosa , glomerulonephritis and bilateral interstitial pneumonia (in the cases of Wegener's granulomatosis). In patients with microscopic polyangiitis the clinical manifestations were dominated such symptoms as migrating arthralgia, myalgia, fever, erythematous and hemorrhagic rash, destructive lung diseases.