

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ СИСТЕМНИХ НЕКРОТИЗУЮЧИХ ВАСКУЛІТІВ

Петелицька Л.Б., Федьков Д.Л., Юр'єва П.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: системні некротизуючі васкуліти, патогенез, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, ендотелін-1, антитіла до лізосомального мембранного протеїну-2, фактор активації В-клітин.

Системні некротизуючі васкуліти (мікроскопічний поліангіїт (МПА), вузликовий поліартеріїт (ВП), гранулематоз з поліангіїтом (ГПА) або гранулематоз Вегенера та еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом або синдром Чарга-Стросса (СЧС)) є актуальною проблемою клінічної медицини в зв'язку з важкістю їх перебігу, труднощами діагностики, швидкою інвалідизацією та високою смертністю хворих. Ці захворювання в популяції зустрічаються рідко (у світі - від 9 до 77 випадків на 1 млн. населення [1], в Україні - 5-10 на 1 млн. [2]). Мала вибірка пацієнтів значно утруднює вивчення етіології та патогенетичних механізмів розвитку системних васкулітів. Хоча історія вивчення даної патології бере свій початок ще у другій половині XIX ст., до сьогодні залишається багато суперечливих питань. Але за останні кілька років в світі було здійснено декілька десятків досліджень, спрямованих на вивчення детальних механізмів клітинних та гуморальних імунологічних порушень у хворих з системними васкулітами.

Системні васкуліти - рідкісні ідіопатичні захворювання, що характеризуються наявністю запальної реакції в стінці судин. Знання структури та функцій судинної стінки є невід'ємною частиною розуміння патогенезу системних васкулітів.

Ендотелій - це одинарний шар клітин, який вистилає зсередини кровоносні судини і служить бар'єром між циркулюючою кров'ю та структурними компонентами судини і периваскулярними тканинами. Структура та функція ендотелію залежить від розміру та локалізації судин [3]. Для розвитку запалення в стінках судин клітини імунної системи повинні пройти через ендотеліальний бар'єр. Ендотелій бере активну участь у розвитку запального процесу завдяки трьом основним патогенетичним механізмами: експресія молекул адгезії, продукція цитокінів і активація ангиогенезу [4]. Різні форми васкулітів відрізняються за калібром уражених судин, тому морфофункціональні особливості ураження ендотелію відображають різні патогенетичні механізми системних васкулітів. Крім цього, дисфункція ендотелію у хворих з системними аутоімунними захворюваннями, включаючи системні васкуліти, є основним фактором розвитку раннього атеросклерозу [5].

Перспективним напрямком вивчення патогенезу та діагностики системних некротизуючих васкулітів є дослі-

дження сироваткових рівнів маркерів дисфункції ендотелію, найважливіший з яких - ендотелін-1 (ЕТ-1). ЕТ-1 - головний вазоконстрикторний пептид, активність якого у 10 разів перевищує активність ангіотензину II. Синтез ЕТ-1 відбувається в ендотеліальних клітинах з попередника

ЕТ-1 під дією матричної металопротеїнази (ММП). Зв'язування аутоантитіл та імунних комплексів на поверхні ендотеліальних клітин стимулює синтез ЕТ-1, що призводить до активації моноцитів [6] та ремодулювання судинної стінки [7]. Підвищений рівень ЕТ-1 описаний у хворих з ревматоїдним артритом та системним червоним вовчаком з проявами васкуліту [8, 9]. Снують припущення, що підвищений рівень ЕТ-1 може бути маркером пошкодження судин [10]. Є повідомлення про підвищення рівня ЕТ-1 в гострому періоді хвороби Шенляйна-Геноха з поверненням до нормального його рівня в період ремісії [11]. Високі значення ЕТ-1 також характерні для хворих на ранніх стадіях гігантоклітинного артеріїту (ГКА) [12]. Макрофаги, як відомо, синтезують ММП-2, яка є аналогом ендотелін-перетворюючого ферменту, що розщеплює EtS ЕТ-1 до ЕТ-1. Цей факт може пояснити підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на ранніх стадіях ГКА. Залишається не вивченим питання про роль ЕТ-1 у патогенезі інших системних васкулітів, особливо ВП.

Місцева, а іноді системна, дія прозапальних цитокінів призводить до рецептор-опосередкованої активації ендотеліальних клітин. Основними представниками прозапальних цитокінів є фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-17 (ІІ-17). Крім того, тромбін і, рідше, оксиданти та травматичні чинники можуть пошкоджувати ендотеліальні клітини [13]. Активовані ендотеліоцити перш за все експресують на клітинній мембрані Р-селектин та Е-селектин, які вступають у ролі хемотаксичного сигналу для нейтрофілів. Згодом відбувається синтез інших молекул адгезії (молекул адгезії судинного ендотелію-1 (УСАМ-1), молекул міжклітинної адгезії (ІСАМ) -1, -2, і -3 та рецепторів інтегринів лейкоцитів), які диференційовано беруть участь у активації, адгезії та міграції різних субпопуляцій лейкоцитів у вогнище запалення.

У патогенезі антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА)-асоційованих васкулітів (ГПА, МПА та СЧС) існує два різних механізми розвитку. Перший - класичний нейтрофільний шлях, що викликає некроз і запалення

судин. Другий - Т-клітинний шлях, який головним чином викликає гранульоматозне запалення, а також сприяє розвитку некротизуючого васкуліту та стимулює продукцію антитіл В-клітинами. Інфекція є пусковим моментом обох шляхів [14].

Інфекційний тригер активує нейтрофіли, збільшує кількість молекул адгезії ендотеліальних клітин, а також кількість циркулюючих ефекторних Т-клітин. У хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами виявлено підвищений рівень маркерів активації Т-клітин, таких як розчинні рецептори IL-2 і CD30, що корелюють з титром АНЦА [15]. Активовані нейтрофіли мають підвищену експресію поверхневих антигенів АНЦА і молекул адгезії. Зв'язані АНЦА активують нейтрофіли шляхом посилення адгезивних властивостей судинної стінки і транспортних можливостей, синтезу і секреції кисневих радикалів, дегрануляції і вивільнення ферментів, у тому числі мієлопероксидази (МПО) і протеїнази-3 (ПР3). Транзитні імунні комплекси формуються локально в результаті зв'язування АНЦА з ПР3/МПО, адгезованих на ендотеліальних клітинах. В результаті відбувається активація комплементу, що ще більше сприяє дегрануляції нейтрофілів. Все це призводить до розвитку некротизуючого васкуліту. Розмноження ефекторних Т-клітин пам'яті, внаслідок недостатнього контролю регуляторних Т-клітин, викликає дисбаланс у співвідношенні Т-клітин пам'яті і регуляторних Т-клітин, а також стимулює секрецію активованими нейтрофілами прозапальних цитокінів. Синтез АНЦА підсилює подальші взаємодії Т- і В-лімфоцитів. Циркулюючі Т-клітини пам'яті мігрують в органи-мішені, такі як легені або нирки, де беруть участь у формуванні гранульом. Гранульоми складаються з численних типів клітин, таких як Т- і В-лімфоцити, гігантські і дендритні клітини. Крім цього, в гранульомах відбувається синтез АНЦА та індукція регуляторних Т-клітин [16].

В-клітини відіграють важливу роль в патогенезі АНЦА-асоційованих васкулітів, в першу чергу за рахунок синтезу АНЦА. В-клітини можуть також виступати в якості антиген-презентуючих клітин і взаємодіяти з Т-клітинами, порушуючи баланс Т-хелперів/супресорів. Дисфункція Т-клітинної ланки у хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами, таким чином, може залежати від активності В-клітин [17]. Voswinkel і співавт. [18] вивчали роль В-клітин у хворих ГПА шляхом біопсії слизової носа і відзначили, що відбір і дозрівання афінності аутореактивних клітин починається в гранульомах, тим самим сприяючи прогресуванню захворювання від локалізованих до генералізованим форм. В-клітини, таким чином, відіграють важливу роль в патогенезі як гранулематозних, так і васкулітних проявів АНЦА-асоційованих васкулітів.

Також з'являються публікації щодо вивчення фактору активації В-клітин (BAFF), відомого як ліганда фактора некрозу пухлин або стимулятора В-лімфоцитів (BLyS), в патогенезі системних васкулітів. Проте вірогідне підвищення рівня BLyS зафіксовано лише у хворих з ГПА (у хворих з СЧС і МПА рівень BLyS знаходився в межах норми) [19]. BAFF синтезується активованими нейтрофілами, які відіграють центральну роль в патогенезі ГПА. BAFF впливає на розмноження В-клітин та подальший синтез АНЦА

[20]. Саме тому В-клітини - це оптимальна ціль імунобіологічних препаратів. У хворих з ГПА відмічається зворотна кореляція між рівнем BAFF в плазмі крові та рівнем АНЦА і відсутність кореляції між С-реактивним білком, Бірмінгемським індексом активності васкулітів (BVAS) та індексом важкості ушкоджень (VDI) [21].

Нещодавно описано новий тип АНЦА - антитіла до лізосомального мембранного протеїну-2 (LAMP-2). Kain і співавтори довели, що анти-LAMP-2 антитіла відіграють важливу роль у патогенезі васкулітів і висунули гіпотезу про наявність молекулярної мімікрії між LAMP-2 і бактеріальними білками адгезії Fim-H [22]. Анти-LAMP-2 антитіла здатні активувати нейтрофіли *in vitro* і викликати їх дегрануляцію, що підтверджується зміною їх форми та вивільненням мієлопероксидази. Крім того, LAMP-2 антитіла *in vitro* індують апоптоз ендотеліальних клітин. Введення щурям антитіл проти людської LAMP-2 призводить до розвитку у них ниркової патології, що нагадує васкуліт у людей. У нещодавно проведеному дослідженні було продемонстровано підвищення сироваткового рівня анти-LAMP-2 антитіл у хворих з шкірним ВП [23].

За останні 5 років відбувся значний прогрес у розумінні патогенезу системних васкулітів, відкрито нові клітинні та гуморальні чинники, залучені до патологічного процесу. Наступним кроком повинно бути конвертування цих знань в розробку ефективних методів лікування системних васкулітів.

Рецензент: д.мед.н., професор Лизогуб В.Г.

ЛІТЕРАТУРА

1. Watts R.A. *Epidemiology of vasculitis* / R.A. Watts, D.G. Scott // *Vasculitis*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. — 2008. — P. 7-22.
2. Казимирко В.К., Коваленко В.Н. /Ревматология: учебное пособие для врачей в вопросах и ответах, Донецк. — 2009. — 626 с.
3. Vidosava B. *Endothelial Cells and Vasculitis* / B.J. Vidosava, V. yKosijK, L. ZvezdanovijK-HelebijK, et al. // *Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis*, book edited by Luis M. Amezcua-Guerra. — 2011. — P. 154-178.
4. Cid M.C. *Endothelial cell biology, perivascular inflammation, and vasculitis* / M.C. Cid // *Clev. Clin. J. Med.* — 2002. — Vol. 69. — P. 1145-1149.
5. Bacon P.A. *Endothelial cell dysfunction in systemic vasculitis: new developments and therapeutic prospects* / P.A. Bacon // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 49-55.
6. Zouki C. *Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ETA receptors and platelet-activating factor* / C. Zouki, C. Baron, A. Fournier, J.G. Filep // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 127. — P. 969-979.
7. Selman M. *Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches* / M. Selman, V.J. Thannickal, A. Pardo, et al. // *Drugs*. — 2004. — Vol. 64. — P. 405-430.
8. Pache M. *Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with rheumatoid arthritis* / M Pache, et al. // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — Vol. 8. — P. 616-619.

9. Julkunen H. Raised plasma concentrations of endothelin-1 in systemic lupus erythematosus / H. Julkunen, O. Saijonmaa, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 1991. — Vol. 50. — P. 526-527.
10. Ferri C. Increased plasma endothelin-1 immunoreactive levels in vasculitis: a clue to the use of endothelin-1 as a marker of vascular damage / C. Ferri, A. Latorraca, G. Catapano, F. Greco, et al. // *J. Hypertens. Suppl.* — 1993. — Vol. 11. — P. 142-S143.
11. Muslu A. Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura / A. Muslu, I. Islek, F. Gok, et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 920-925.
12. Lozano E. Increased expression of the endothelin system in arterial lesions from patients with giant-cell arteritis: association between elevated endothelin plasma levels and the development of ischemic events / E. Lozano, M. Segarra, M. Corbera-Bellalta, A. Garcha-Mar[^]nez, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69. — P. 434-442.
13. McIntyre T.M. Cell-cell interactions: leukocyte-endothelial interactions / T.M. McIntyre, S.M. Prescott, et al. // *Curr. Opin. Hematol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 150-158.
14. Wilde B. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis / B. Wilde, P. Paassen, O. Witzke, J. Tervaert // *Kidney International.* — 2011. — Vol. 59. — P. 599-612.
15. Sanders J. S. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B cell activator of the tumour necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: associations with disease activity and relapse / J. S. Sanders, M. G. Huitma, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1484-1489.
16. Mueller A. Germinal centre-like structures in Wegener's granuloma: the morphological basis for autoimmunity / Mueller, A., K. Holl-Ulrich, et al. // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47. — P. 1111-1113.
17. Shlomchik M. J. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease / M.J. Shlomchik, J. E. Craft, M. J. Mamula // *Nat. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 200. — P. 147-153.
18. Voswinkel J. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions / J. Voswinkel, A. Mueller, J. A. Kraemer, P. Lamprecht, K. Herlyn, K. Holl-Ulrich, A. C. Feller, S. Pitann, A. Gause and W. L. Gross // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 1200. — P. 859-864.
19. Schneeweis C. Increased levels of BlyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) / C. Schneeweis M., F. E. Rafalowicz, et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 62-66.
20. Scapini P. Proinflammatory mediators elicit secretion of the intracellular B-lymphocytes stimulate pool (BlyS) that is stored in activated neutrophils: implication for inflammatory diseases / P. Scapini, A. Carletto, B. Nardelli, F. Calzetti, et al. // *Blood.* — 2005. — Vol. 2. — P. 830-837.
21. Bader L. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer / L. Bader, W. Koldingsnes, J. Nossent // *Clin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 29. — P. 1031-1035.
22. Kain R. Molecular mimicry in pauciimmune focal necrotizing glomerulonephritis / R. Kain, M. Exner, R. Brandes, et al. // *Nat. Med.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1088-1096.
23. Kawakami T. Serum Anti-lysosomal-associated Membrane Protein-2 Antibody Levels in Cutaneous Polyarteritis Nodosa / T. Kawakami, A. Akihiro Ishizu, Y. Arimura and Y. Soma // *Acta. Derm. Venereol.* — 2014. — Vol. 93. — P. 70-73.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТОВ

Петелицкая Л.Б., Яременко О.Б., Юрьева А.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В данной статье представлены литературные данные последних лет относительно патогенеза системных некротизирующих васкулитов. Продемонстрировано патогенетическую роль антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к протеину-2 лизосомальной мембраны, эндотелия и маркеров его дисфункции, Т- и В-лимфоцитов в развитии данной патологии. Выявленные особенности патогенеза должны быть основой для создания новых эффективных методов лечения больных системными некротизирующими васкулитами.

Ключевые слова: системный некротизирующий васкулит, патогенез, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, эндотелин-1, антитела к протеину-2 лизосомальной мембраны, фактор активации В-клеток.

CONTEMPORARY ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC NECROTIZING VASCULITIS

L. Petelytska, O. Iaremenko, H. Iurieva

National O. Bogomolets Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. This article presents the recent published data about the pathogenesis of systemic necrotizing vasculitis. It is demonstrated a pathogenetic role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, antibodies to lysosome-associated membrane protein 2, endothelial dysfunction and its markers, T- and B-lymphocytes in the development of this disease. These features of the pathogenesis have to be the basis for development of the new effective treatment options for patients with systemic necrotizing vasculitis.

Key words: systemic necrotizing vasculitis, pathogenesis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, endothelin-1, an antibody to lysosome-associated membrane protein 2, B-cell activating factor.