

УДК: 616-092

Основные звенья патогенеза эозинофильного гранулематоза с полиангиитом

Бакиева А.Р., Исентаев А.А., Севастьянова Е.А.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Аннотация: Данная статья посвящена важности изучения заболевания эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГП). Распространенность ЭГП составляет 11-13 случаев на миллион населения, а ежегодная заболеваемость – 0,5-6,8 случаев на миллион. Средним возрастом для начала болезни является 48 лет. Характерными особенностями эозинофильного граулематоза с полиангиитом, отличающими его от других АНЦА ассоциированных васкулитов, являются: бронхиальная астма средне-тяжелого и тяжелого течения, наличие экстраваскулярных некротизирующих гранулем (обычно с большим количеством эозинофилов), высокая эозинофилия и эозинофильная инфильтрация тканей, а также более редкое (приблизительно в 40% случаев) наличие антинуклеарных цитоплазматических антител (преимущественно к миелопероксидазе). Для васкулита обычно характерно поражение малых и средних артерий. В заболевание так же может быть вовлечен любой орган, но чаще всего поражаются легкие, кожа, синусы, сердечно-сосудистая система, почки, периферическая нервная система, ЦНС, суставы и желудочно-кишечный тракт. В этой статье подробно рассмотрены ключевые моменты этиологии, патогенеза и особенности течения ЭГП. Так же уделено внимание изучению роли эозинофилов, α -1-антитрипсина и основных звеньев иммунной системы в формировании клинических проявлений данного васкулита.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; антинуклеарных цитоплазматических антител; эозинофилы; α -1-антитрипсина

The main links of the pathogenesis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Bakieva A.R., Isentaev A.A., Sevast'yanova E.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract: This article is devoted to the importance of studying the disease eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGP). The prevalence of EGP is 11-13 cases per million population, and the annual incidence is 0.5-6.8 cases per million. The average age for onset is 48 years. Characteristic features eosinophilic graulematoza with polyangiitis that distinguish it from other ANCA-associated vasculitides include: asthma medium-heavy and heavy currents, the presence of extravascular necrotizing granulomas (typically with a large number of eosinophils), high eosinophilia and eosinophilic infiltration of tissues, as well as rarer (approximately 40% of cases) the presence of antinuclear cytoplasmic antibodies (mainly against myeloperoxidase). For vasculitis is usually characterized by the defeat of small and medium arteries. Any organ can also be involved in the disease, but most often it affects the lungs, skin, sinuses, cardiovascular system, kidneys, peripheral nervous system, central nervous system, joints and the gastrointestinal tract. This article discusses in detail the key points of the etiology, pathogenesis and features of the course of EGP. Attention is also paid to the study of the role of eosinophils, α -1-antitrypsin and the main components of the immune system in the formation of the clinical manifestations of this vasculitis.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; antinuclear cytoplasmic antibodies; eosinophils; α -1-antitrypsin

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГП) – системный васкулит, который поражает преимущественно сосуды мелкого и среднего калибра, часто ассоциирующийся с наличием антинуклеарных цитоплазматических антител (АНЦА), характеризующийся полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и многообразием клинических проявлений [1].

По данным статистики распространенность данного заболевания составляет 11-13 случаев на миллион населения, ежегодная заболеваемость – 0,5-6,8 случаев на миллион, а средним возрастом для начала болезни является 48 лет [1].

Методы исследования – теоретический, анализ и синтез литературы по выбранной теме.

Характерными особенностями эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, отличающими его от других АНЦА ассоциированных васкулитов, являются: бронхиальная астма средне-тяжелого и тяжелого течения, высокая эозинофилия и эозинофильная инфильтрация тканей, а также более редкое наличие антинуклеарных цитоплазматических антител (преимущественно к миелопероксидазе) [2].

Основные клинические проявления ЭГП:

1. поражение органов дыхательной системы - легочные инфильтраты с распадом; синусит; язвенно - некротический ринит; подскладочная гранулема гортани;
2. язвенные поражения кожи;
3. поражение почек в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита;
4. поражение нервной системы – церебральный васкулит, сенсорная нейропатия, моторная нейропатия;
5. поражение опорно-двигательного аппарата;
6. поражение сердечно-сосудистой системы – миокардит, перикардит, кардиомиопатия, патология клапанного аппарата сердца, коронариит [1] .

В течение ЭГП отмечается три фазы: бронхиальная астма и другие клинические проявления аллергической реакции; эозинофилия тканей и крови; некротизирующий васкулит.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭОЗИНОФИЛОВ

Эозинофилы - это многофункциональные гранулоцитарные клетки, которые секретируют широкий спектр цитокинов, хемокинов и других медиаторов, которые, вероятно, играют прямую и косвенную роль в патогенезе данного васкулита на всех трех его клинических стадиях.

Так сложилось, что исторически роль эозинофилов при системных васкулитах изучалась главным образом в условиях эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, где периферическая и тканевая эозинофилия, по определению, увеличивается, и является одним из главных критериев, необходимых для постановки диагноза.

Эозинофил как отдельный клеточный элемент впервые описал Пауль Эрлих в 1879 г. Именно он применил кислый краситель эозин для гистологической окраски клеток. Эти специфичные для эозинофилов гранулы содержат катионные белки, включая основной белок (МВР), эозинофильный катионный белок (ЕСР), пероксидазу эозинофилов (ЕРО) и нейротоксин (EDN), а также широкий спектр цитокинов, факторов роста и ферментов, которые могут селективно высвобождаться при активации клеток[3].

Продолжительность жизни эозинофилов составляет около 10–12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются под влиянием ряда факторов транскрипции, включая GATA-связывающий фактор 1 и многие другие, и созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови. Далее они покидают кровеносное русло и мигрируют в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу, где остаются в течение 10–14 дней.

Эозинофил долгое время считался токсичной эффекторной клеткой, которая высвобождает содержимое своих гранул либо путем механического разрушения (цитоллиза), либо посредством активации сигналов. Принимая во внимание большое количество и разнообразие рецепторов, располагающихся на поверхности клеток, цитокинов и других медиаторов, продуцируемых эозинофилами, становится все более очевидным, что традиционная парадигма эозинофилов как токсической эффекторной клетки неполна.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что эозинофилы играют большую роль в поддержании гомеостаза, в восстановлении и ремоделировании поврежденных в результате прямого цитотоксического воздействия или рекрутирования и активации других воспалительных клеток тканей[4]. Клинические проявления накопления и активации эозинофилов включают фиброз тканей, тромбоз и аллергическое воспаление, но в значительной степени зависят от ткани, которая была вовлечена в патологический процесс.

Эозинофильные инфильтраты и отложение белков эозинофильных гранул были обнаружены в фиброзных тканях, образующихся при таких заболеваниях как бронхиальная астма, эозинофильный эзофагит и т.д. В исследованиях проведенных *in vitro* было обнаружено, что продукты распада эозинофилов способствуют синтезу коллагена и пролиферации фибробластов, путем включения ЕСР-опосредованной стимуляции выработки коллагена[1].

Риск тромбоэмболических осложнений повышается при ряде расстройств, связанных с выраженной периферической эозинофилией, в том числе и при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом. Механизмы эозинофильной индуцированной гиперкоагуляции не совсем ясны. Вероятно, к этому приводит нарушение активации тканевых факторов системы гемостаза, ингибирование эндотелиального сосудистого тромбомодулина (мощного антикоагулянта) с помощью МВР и активация тромбоцитов с помощью МВР и ЕРО.

Периферическая эозинофилия часто встречается у пациентов с аллергическими расстройствами, такими как аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма[5]. Установлено, что гранулярные белки, высвобождающиеся при дегрануляции эозинофилов, вызывают и усугубляют бронхопровокацию и гиперреактивность трахеобронхиального дерева.

Эозинофилы могут оказывать различное влияние на нервную систему, приводя, чаще всего, к развитию аксональной нейропатии. Мононеврит, возникающий при ЭГП, является следствием ишемического повреждения нервов в результате эозинофильной инфильтрации стенок кровеносных сосудов.

Наибольшее повреждающее действие эозинофилов обнаружено при состояниях, подобных синдрому Черджа – Стросс или ЭГП.

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭГП

Какую роль эозинофилы играют в патогенезе эозинофильного гранулематоза с полиангиитом - главную или второстепенную - до сих пор остается неясным.

Эозинофилы вовлечены в первую стадию ЭГП, в которой астма является определяющим клиническим признаком, это так называемая неаллергическая эозинофильная астма. Этот тип чаще всего развивается в зрелом возрасте, связан с хроническим риносинуситом и / или поллинозом, и часто требует лечения высокими дозами системных кортикостероидов для адекватного контроля симптомов[2]. Увеличение количества эозинофилов и повышенный уровень белков гранул эозинофилов в мокроте типичны. По определению, эозинофилы присутствуют на второй стадии ЭГП - эозинофилия крови и тканей.

Для третьей стадии заболевания характерны определенные гистопатические изменения, которые включают в себя эозинофильную инфильтрацию тканей, эозинофильный васкулит мелких артерий и вен и эозинофильные гранулемы. Все это свидетельствует о центральной роли эозинофилов в формировании васкулита. В центре гранулемы

располагается зона эозинофильного некроза, которая окружена палисадными гистиоцитами и многоядерными гигантскими клетками .

Органо-специфическая патология при ЭГП может быть результатом прямой эозинофильной инфильтрации тканей и / или ишемического повреждения, связанного с окклюзией мелких артерий в результате инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками или активации процессов свертывания крови[3].

РОЛЬ α -1-АНТИТРИПСИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭГП

Белок острой фазы α -1-антитрипсин (А1АТ) относится к семейству ингибиторов сериновых протеиназ и выполняет ряд защитных функций, направленных на уменьшение вторичного повреждения при воспалении[6].

Дефицит А1АТ провоцирует развитие заболеваний, связанных с нарушением протеазно-антипротеазного баланса и избыточной активностью нейтрофильных протеаз. Помимо классических проявлений, к которым относят первичную эмфизему и поражение печени, у больных с дефицитом А1АТ могут развиваться аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, рассеянный склероз, а также гранулематозные васкулиты, ассоциированные с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

Было проведено фенотипирование А1АТ методом иммуноэлектрофореза (ИЭФ) с иммуноблоттингом с помощью оборудования для горизонтального электрофореза. При ЭГП патологические фенотипы А1АТ выявлены не были[1].

Известно, что в норме А1АТ снижает продукцию интерлейкина 17 (ИЛ17) и других провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Недостаточность А1АТ приводит не только к более интенсивной продукции цитокинов, но и к увеличению содержания в кровотоке кислых протеаз нейтрофилов, которые могут становиться мишенью для аутоантител. В частности, к таким протеазам относят лактоферрин и ПР3. При этом А1АТ действует как непосредственный ингибитор ПР3 и модулятор хемотаксиса. Показана способность молекул А1АТ к образованию комплексов с ИЛ8 и лейкотриеном В4, в которых они теряют свои хемоаттрактантные свойства[4]. Если ингибирование ПР3 молекулой А1АТ нарушено вследствие ее патологического фенотипа, то сывороточный уровень ПР3 повышается, что может спровоцировать образование АНЦА.

В исследованиях J.M. Hernandez Perez и соавт. показано, что введение препаратов А1АТ больному с резистентным к стандартному лечению васкулитов и дефицитом А1АТ привело к регрессу кожных проявлений и исчезновению легочных инфильтратов[2].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ЭГП

Хотя прямая роль АНЦА в патогенезе заболевания общепризнана, в настоящее время нет никаких доказательств прямой патогенной роли их в формировании ЭГП.

Патогенез заболевания в значительной степени определяется клиническими исследованиями, учитывая отсутствие подходящих экспериментальных моделей[6].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом традиционно считается заболеванием, опосредованным ТН2, которые, как считается, способствуют рекрутированию, активации и замедленному апоптозу эозинофилов.

Цитокины и хемокины, продуцируемые эозинофилами, участвуют в патогенезе васкулита. Например, IL-25 может усиливать продукцию цитокинов типа ТН2. Эозинофилы являются ключевым источником IL-25, а его сывороточная концентрация связана с активностью заболевания и коррелирует с их уровнями в крови.

Другие Т-хелперные ответы также могут способствовать возникновению заболевания. Т-клеточные линии CD4 + секретируют большое количество интерферона- γ , мощного цитокина ТН1-типа, участвующего в формировании васкулита и гранулем, Т-хелперные клетки 70 и типа 17 активируются в лимфоцитах периферической крови на пике активности заболевания.

С другой стороны, у пациентов с активным процессом был продемонстрирован сниженный процент CD4 + регуляторных Т-клеток по сравнению у пациентов с бронхиальной астмой или хронической эозинофильной пневмонией[2].

В-лимфоциты и гуморальные реакции также могут играть роль в патогенезе ЭГП. У пациентов с активным эозинофильным гранулематозным полиангиитом часто отмечается повышение IgE и IgE-содержащих иммунных комплексов. Уменьшение количества В-клеток может вызывать ремиссию заболевания, снижать сывороточные уровни IL-5 и снижать количество эозинофилов. У пациентов с ЭГП отмечаются повышенные уровни IgG4 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми, пациентами с ГПД и пациентами с бронхиальной астмой[3].

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Эозинофильная инфильтрация органов и тканей с выходом этих клеток во внесосудистое пространство определяет своеобразие клинической симптоматики, связанной с воздействием токсических продуктов, вырабатываемых эозинофилами.

2. Клинические проявления накопления и активации эозинофилов включают тромбоз и аллергическое воспаление, но в значительной степени зависят от конкретной ткани, которая была вовлечена в патологический процесс.
3. Как правило, количество циркулирующих эозинофилов коррелирует с активностью заболевания. Однако, абсолютное количество эозинофилов не может быть адекватным биомаркером для определения тяжести патологического процесса, поскольку связь между их количеством и активностью заболевания непредсказуемо изменяется при лечении глюкокортикоидами и другими иммуносупрессивными препаратами.
4. Достоверно установлена роль α -1-антитрипсина в развитии различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом.
5. В патогенезе ЭГП принимают участие Т - и В - лимфоциты.
6. Может наблюдаться как наличие, так и отсутствие четкой последовательности возникновения фаз, или их совмещение.
7. Может сопровождаться поражением почек, сердца или нервной системы, что определяет неблагоприятный прогноз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии. Клин медицина 2004; 82(2):28-32.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. Jul 15 2010; 363(3):221-32.
3. Paneez Khoury, Peter C. Grayson, Amy D. Klion. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. Nature Reviews Rheumatology volume10 2014, pages 474–483.
4. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)(EGPA). Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. Eur J Intern Med 2015; 26(7):545-53.
5. Моисеев С.В, Новиков П.И., Мешков А.Д, Иваницкий Л.В. ANCA-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности, и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;23(1):44-50.
6. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4.

