

От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни

С.В. ГУЛЯЕВ, Л.А. СТРИЖАКОВ, С.В. МОИСЕЕВ, В.В. ФОМИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье изложена история изучения IgA-васкулита и представлена его номенклатурная эволюция. Подробно анализируется патогенетическая роль нарушения IgA-иммунитета в механизме поражения почек и кожи. Обсуждается альтернативная концепция развития кожного васкулита, опосредованного системной эндотоксемией. Приводятся данные отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: системные васкулиты, пурпура Шенлейна–Геноха, геморрагический васкулит, IgA-васкулит, IgA-нефропатия, дефектное гликозилирование IgA, реакция Шварцмана, эндотоксемия.

From Schönlein–Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease

S.V. GULIAEV, L.A. STRIZHAKOV, S.V. MOISEEV, V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Investigation's history and nomenclature's evolution of the IgA-vasculitis are presented in the article. Pathogenesis of the renal and skin damages is discussed in details, particularly abnormalities of the IgA-immunity and systemic endotoxemia. Relevant world's literature is cited.

Keywords: systemic vasculitides, Schönlein–Henoch purpura, hemorrhagic vasculitis, IgA-vasculitis, IgA-nephropathy, defective IgA glycosylation, Schwartzman reaction, endotoxemia.

ДОГ-IgA1 – дефектное O-гликозилирование IgA1
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
IgA1 – иммуноглобулин класса A первого подкласса

MASP – MBL-ассоциированные сериновые протеазы (MBL-associated serine protease)
MBL – лектин, связывающий маннозу (mannose-binding lectin)

Номенклатурная эволюция геморрагического васкулита

Первое описание геморрагической сыпи принадлежит знаменитому британскому врачу У. Гебердену, который в 1802 г. в своей книге «Комментарии по анамнезу и лечению болезней» [1] в разделе «*Purpureae maculae*» привел описание двух случаев болезни у детей с кожными высыпаниями пурпурного цвета, абдоминалгиями и макрогематурией. Тем не менее заслуга выделения заболевания в отдельную нозологическую единицу принадлежит немецкому врачу Л. Шенлейну, который в 1837 г. описал симптомокомплекс «*reliosis rheumatica*», представленный поражением суставов и кожной геморрагической сыпью [2]. Несколько позже его ученик и последователь Е. Генох расширил клиническую картину абдоминальным синдромом и поражением почек, сформировав, таким образом, классическую тетраду наиболее частых клинических проявлений болезни [3, 4].

В 1914 г. канадский терапевт У. Ослер предположил возможную связь болезни с «анафилаксией» [5], и некоторое время идея «анафилактоидного» происхождения пурпуры пользовалась большой популярностью и поддерживалась другими авторами. Так, немецкий ученый Франк [6] рассматривал болезнь как результат сенсибилизации организма «кишечными ядами» типа гистамина, приводящей к последующему поражению капилляров – «капилляротоксикозу». Несмотря на то что связь болезни с аллергической патологией впоследствии не подтвердилась, термины «анафилактоидная пурпура» и «геморрагический капилляротоксикоз» длительное время широко использовались для

обозначения болезни. Тем не менее в дальнейшем наиболее употребительным термином в англоязычной литературе заслуженно стал эпоним «пурпура Шенлейна–Геноха», одобренный на Первой согласительной конференции по номенклатуре системных васкулитов, прошедшей в 1994 г. в городе Чапел-Хилл (США) [7].

В России изучение пурпуры Шенлейна–Геноха в первую очередь связано с работами Е.М. Тареева и В.А. Насоновой [8], предложивших термин «геморрагический васкулит», который господствовал в русскоязычной литературе вплоть до последнего времени. Отечественные авторы впервые в мире подчеркнули принадлежность болезни к группе системных васкулитов, предложив использовать название болезни, отражающее наиболее характерную черту этого васкулита – формирование кожных геморрагий. Тем не менее в настоящее время, с учетом общемирового тренда к унификации медицинской номенклатуры, использование данного термина в рутинной клинической практике в России значительно уменьшилось и в ближайшем будущем, по-видимому, прекратится вовсе.

В 2012 г. на Второй Согласительной конференции по номенклатуре системных васкулитов провозглашен постепенный уход от использования эпонимов в пользу терминов, учитывающих патогенез и патофизиологию болезни [9]. Пурпуру Шенлейна–Геноха предложили называть IgA-васкулитом с учетом большой доказательной базы, указывающей на важную патогенетическую роль нарушений IgA-иммунитета в развитии болезни. В настоящее время IgA-васкулит рассматривается в категории иммуноплексных васкулитов и определяется как системный васкулит сосудов мелкого калибра (преимущественно капилляры

ров, венул и артериол), характеризующийся отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, содержащих полимерный IgA первого подкласса (IgA1) с развитием поражения кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), суставов и почек по типу IgA-гломерулонефрита [9].

Базовая теория патогенеза IgA-васкулита

Несмотря на более чем 200-летнюю историю изучения IgA-васкулита, иммунопатологические механизмы, лежащие в основе заболевания, до сих пор расшифрованы недостаточно. Первый значимый прорыв в изучении патогенеза IgA-васкулита произошел в 1968 г., после публикации работы французских ученых J. Berger и N. Hinglais [10], впервые показавших наличие гранулярных IgA-депозитов в мезангии пораженных почечных клубочков при первичной IgA-нефропатии (болезнь Берже) и при IgA-нефропатии в рамках пурпуры Шенлейна–Геноха. С этого времени усилия исследователей во всем мире в основном направлены на изучение роли и места IgA в патогенезе пурпуры Шенлейна–Геноха. Оказалось, что IgA1-депозиты полимерного типа закономерно выявляются во всех вовлеченных в патологический процесс тканях и органах, что отличает этот васкулит от других форм первичных системных васкулитов. Кроме того, показано, что у большинства больных повышен уровень сывороточного IgA1 и IgA1-содержащих циркулирующих иммунных комплексов [11], что прочнокрепило за IgA роль ключевого фактора в патогенезе болезни.

Хотя причины гиперпродукции IgA при IgA-васкулите остаются неуточненными, биологические свойства IgA в норме и при патологии к настоящему времени хорошо изучены [12]. В последние годы показано, что в зависимости от структуры и микроокружения биологические эффекты IgA могут быть прямо противоположными. При отсутствии антигенной стимуляции мономерный IgA сыворотки крови проявляет мощные противовоспалительные свойства, направленные на подавление фагоцитоза, продукции цитокинов и активных форм кислорода [12]. Важнейшее значение иммуносупрессивных свойств мономерного IgA в работе иммунной системы подтверждается повышенной частотой целого ряда аутоиммунных и аллергических заболеваний у лиц с селективным дефицитом IgA [13]. В противоположность этому, IgA полимерного типа в составе иммунных комплексов оказывает провоспалительное действие, в результате чего формируется каскад мощных провоспалительных реакций, включающих индукцию антитело-зависимой цитотоксичности, формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек и продукцию нейтрофильного хемоаттрактанта LTB₄, привлекающего на территорию воспаления полиморфно-ядерные лейкоциты [12]. Типичная для IgA-васкулита нейтрофильная инфильтрация сосудистой стенки наряду с отложением в ней полимерных IgA1-депозитов может указывать на важную роль полимерного IgA1 в патогенезе сосудистого поражения.

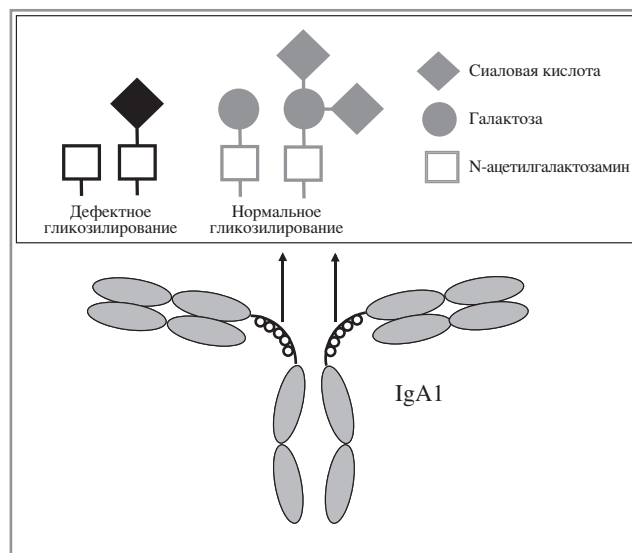


Рис. 1. IgA1 и его шарнирная область, связанная с О-гликанами (представлены схематично в виде маленьких кружков в шарнирной области).

В верхней части рисунка – схематичное изображение компонентов О-гликанов.

Дефект гликозилирования IgA1 и его последствия

В последние годы стало очевидно, что ведущее значение в патогенезе болезни имеют не столько количественные (гиперпродукция IgA), сколько качественные нарушения (гиперпродукция IgA), а именно – дефектное О-гликозилирование IgA1 (ДОГ-IgA1). В результате этого в структуре О-гликанов, ковалентно связанных с полипептидной цепочкой в шарнирной области молекулы IgA1, теряется галактоза, что «обнажает» N-ацетилгалактозамин и делает его доступным для альтернативных молекулярных взаимодействий (рис. 1). Показано, что N-ацетилгалактозамин «укороченных» О-гликанов IgA1 становится мишенью для антител класса IgG с последующим образованием циркулирующих иммунных комплексов IgG/IgA [14]. Причина такого взаимодействия пока не установлена, однако предполагается участие механизма молекулярной мимикрии с образованием антител класса IgG, направленных против N-ацетилгалактозамина клеточной стенки инфекционных агентов, которые в дальнейшем перекрестно реагируют с N-ацетилгалактозамином в шарнирной области ДОГ-IgA1 [15].

Наряду с этим, отсутствие галактозы в составе О-гликанов ведет к критическим изменениям метаболизма ДОГ-IgA1, в частности, к нарушению его связывания с асиалогликопротеиновыми рецепторами гепатоцитов, повышенной склонности к самоагрегации и образованию крупных макромолекул [16], размер которых не позволяет ДОГ-IgA1 попасть в пространство Диссе гепатоцитов [17]. В конечном итоге указанные нарушения приводят к снижению клиренса ДОГ-IgA1 в печени и увеличению периода его циркуляции в системном кровотоке, что может быть одной из причин повышения общего IgA в сыворотке крови.

Сведения об авторах:

Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, руководитель Центра профессиональной патологии Минздрава России

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; директор клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., профессор по лечебной работе, зав. каф. факультетской терапии №1, директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова

Контактная информация:

Гуляев Сергей Викторович – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; тел.: +7(925)504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru

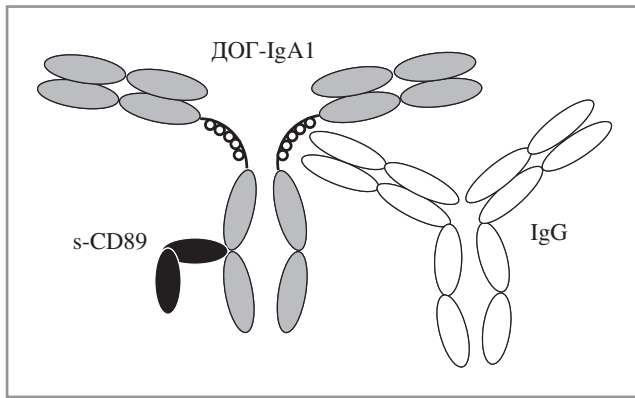


Рис. 2. Иммунный комплекс, состоящий из ДОГ-IgA1, антигликановых антител класса IgG и растворимой формы IgA-рецептора s-CD89.

Представляет интерес тот факт, что идентичные нарушения гликозилирования IgA1 полимерного типа продемонстрированы при болезни Берже, морфологические особенности которой не отличаются от поражения почек при IgA-вакулите [18]. Последнее обстоятельство вот уже несколько десятилетий является поводом для дискуссий, связанных с возможной нозологической общностью этих двух заболеваний. В частности, некоторые авторы предлагают рассматривать первичную IgA-нефропатию как моноорганный (почечную) форму IgA-вакулита [19].

Причина дефектного гликозилирования при IgA-вакулите остается неуточненной. Предполагается, что данное нарушение может быть следствием генетически детерминированного дефекта β -1,3-галактозилтрансферазы, играющей ключевую роль в процессе гликозилирования IgA1 [15]. Тем не менее убедительного подтверждения это предположение пока не получило. Представляет большой интерес работа британских ученых [20], показавших различный паттерн гликозилирования IgA в зависимости от характера инфекционного процесса. Авторами проведено сравнительное изучение профиля гликозилирования IgA1 в двух группах больных болезнью Берже: имеющих сопутствующую инфекцию *Helicobacter pylori* и иммунизированных столбнячным анатоксином соответственно. В качестве группы сравнения также использовались здоровые добровольцы. Как и ожидалось, гликозилирование общего IgA1 оказалось достоверно ниже у больных болезнью Берже по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом сравнение антиген-специфических IgA1 показало, что степень гликозилирования IgA1 достоверно ниже в группе больных с локальной инфекцией *H. pylori* по сравнению с больными, иммунизированными столбнячным анатоксином. Представляет интерес тот факт, что у здоровых добровольцев в группе контроля, имеющих инфекцию *H. pylori*, также отмечалось снижение гликозилирования антиген-специфических IgA1, выраженность которого значимо не отличалась от таковой у больных, страдающих болезнью Берже. Результаты данного исследования указывают на то, что локализация инфекционного процесса оказывает существенное влияние на процесс гликозилирования IgA1 и его снижение может быть своеобразной стигмой иммунного реагирования слизистых оболочек, возникающего в ответ на повышенную антигенную стимуляцию. С патофизиологической точки зрения это выглядит вполне оправданно, поскольку нейтрализация и элиминация патогена на слизистых оболочках всегда более предпочтительна, чем развитие острого воспаления.

Для реализации этой задачи наилучшим кандидатом представляется именно полимерный IgA, склонный к самоагрегации и образованию крупных иммунных комплексов, которые с большей легкостью элиминируются с поверхности слизистой оболочки, не инициируя воспалительный процесс. Кроме того, пониженное гликозилирование IgA1 повышает его адгезивные свойства и делает его более «липким», что необходимо для связывания патогенов и образования крупных макромолекулярных комплексов через лектин-опосредованные реакции.

Патогенез поражения почек при IgA-вакулите

В настоящее время установлено, что молекулы «укороченных» О-гликанов, возникающие в результате неполного гликозилирования полимерного IgA1, становятся антигенной мишенью для антигликановых антител класса IgG с последующим образованием нефритогенных IgA1/IgG иммунных комплексов [14]. Последние связываются с sCD89 – растворимой формой рецептора IgA (рис. 2), которая образуется путем «слищивания» внеклеточного домена трансмембранного рецептора CD89 с поверхности нейтрофилов [21]. Вследствие повышенного сродства к мезангиальным клеткам комплексы IgA1/IgG/sCD89 фиксируются на мембране мезангиоцитов и вызывают их повышенную пролиферацию с продукцией провоспалительных цитокинов и компонентов экстрацеллюлярного матрикса [14].

Отложение депозитов ДОГ-IgA1 в почечном мезангии как при болезни Берже, так и при гломерулонефрите в рамках IgA-вакулита опосредуется рецептором трансферрина CD71, который распознает ДОГ-IgA1 в составе иммунных комплексов [22]. Показано, что экспрессия CD71 на поверхности мезангиальных клеток достоверно выше в рамках этих двух нозологий, чем у больных с другими формами нефропатий [22].

Не менее важный аспект патогенеза поражения почек при IgA-вакулите – активация системы комплемента по альтернативному пути, о чем свидетельствует выявление в биоптате почки большинства больных депозитов C3-фракции комплемента и пропердина [23]. В последние годы получены указания на важную роль лектинового (третьего) пути активации комплемента в патогенезе почечного повреждения при IgA-вакулите. Так, по данным некоторых авторов, выявление в ткани почки лектина, связывающего маннозу (MBL – mannose-binding lectin), а также MBL-ассоциированных сериновых протеаз (MASP – MBL-associated serine protease) прямо коррелирует с выраженностью мочевого синдрома и тяжестью морфологических изменений в почках [24].

По данным некоторых авторов, выявление ДОГ-IgA1 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве прогностического фактора, указывающего на высокий риск развития гломерулонефрита при IgA-вакулите. В частности, показано, что нарушение гликозилирования IgA1 наблюдается только у больных с поражением почек, а средний уровень ДОГ-IgA1 в данной группе достоверно выше, чем у здоровых лиц из группы контроля [25]. У пациентов без признаков гломерулонефрита средний уровень ДОГ-IgA1 достоверно не отличается от такового у здоровых добровольцев [25]. Кроме того, сывороточный уровень иммунных комплексов IgA1/IgG/sCD89 прямо коррелирует с активностью почечного поражения при IgA-вакулите [26].

Ключевое значение ДОГ-IgA1-содержащих иммунных комплексов для развития иммунокомплексного поражения

почек наиболее показательно демонстрируется на модели IgA-секретирующей миеломной болезни. Так, несмотря на гиперпродукцию IgA-парапротеина случаи развития IgA-вакулита при IgA-миеломе крайне редки, при этом поражение почек по типу мезангиопролиферативного IgA-гломерулонефрита развивается только у больных с дефектным гликозилированием IgA1 [27]. Эти данные позволяют рассматривать ДОГ-IgA1 как потенциальный биомаркер почечного поражения при IgA-вакулите, который в ближайшем будущем может стать доступным для рутинного использования с целью стратификации риска развития нефропатии [25].

Патогенез поражения кожи при IgA-вакулите

Несмотря на нозологическую общность различных органов проявлений IgA-вакулита, патогенетическое значение ДОГ-IgA1 в развитии внепочечных проявлений болезни, в частности кожного васкулита, представляется неопределенным. В настоящее время показано отсутствие достоверных различий уровня ДОГ-IgA1 в сыворотке крови у больных кожной формой IgA-вакулита и здоровых добровольцев [25]. Более того, не совсем понятна патогенетическая роль кожных IgA-депозитов как таковых, поскольку отложение IgA фиксируется не только в пораженной коже, но и в сосудах клинически здоровой кожи [28]. Так, в одном из наиболее крупных исследований [29], включавшем 262 больных с различными формами нефропатий, отложение IgA-депозитов в неизменной коже выявлено у 45 (17%) больных. У 33 (73%) из них отмечались признаки, характерные для IgA-нефропатии, – рецидивирующая макро- или микрогематурия и IgA-депозиты в биоптате почки [29]. Результаты данного исследования указывают на системный характер отложения IgA при первичной IgA-нефропатии, но разное патофизиологическое значение этого феномена для разных органов: в отличие от почек, в коже IgA-депозиты могут не сопровождаться клинически очевидным патологическим процессом. Сходные результаты получены рядом других авторов как при болезни Берже, так и при IgA-вакулите [28, 30, 31].

Как оказалось, субклиническое отложение IgA в сосудах клинически здоровой кожи присуще не только болезни Берже и IgA-вакулиту, но и алкогольному циррозу печени. Так, при алкогольном циррозе печени показана корреляция между отложением IgA в капиллярах печени и поверхностных сосудах кожи, при этом частота субклинического поражения сосудов кожи, по данным разных авторов, достигает 68–92% [32]. Значительно реже отложение IgA в сосудах неизменной кожи наблюдается при менее тяжелых формах алкогольной болезни печени (гепатит или стеатоз) и практически отсутствует при циррозе печени иной этиологии [32], что свидетельствует о важной роли печени в нарушении метаболизма IgA и специфическом вкладе алкоголя в выраженность данного нарушения.

В связи с этим представляют интерес данные отечественных авторов, касающиеся изучения факторов, предшествующих развитию или обострению поражения кожи при IgA-вакулите [33]. Так, среди наиболее частых факторов, вызывающих обострение кожного васкулита, неизменно оказывался прием алкоголя, который вызывал обострение кожного васкулита у каждого третьего больного [33]. Кроме того, у 21% больных прием алкоголя предшествовал первому эпизоду кожных высыпаний, т. е. выступал в роли возможного триггера болезни [33]. Механизм, опосредующий развитие кожного васкулита под действием алкоголя, недостаточно изучен. Тем не менее хорошо известно, что одно из многочисленных последствий воздействия алкоголя на ЖКТ – повышение проницаемости кишечной стенки для токсичных субстанций, в частности бактериальных эндотоксинов [34]. Последние являются структурным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий и по химической структуре представляют собой липополисахаридный комплекс.

Альтернативная концепция развития кожного васкулита при IgA-вакулите: роль бактериальных эндотоксинов

Способность эндотоксина индуцировать развитие кожного васкулита убедительно продемонстрирована еще в 1928 г. на модели реакции Шварцмана [35]. В локальной реакции Шварцмана (рис. 3) эндотоксин вводится внутрикочно, а затем, спустя сутки, – внутривенно. Шварцман показал, что вторая (внутривенная) инъекция вызывает на месте первого внутрикочного введения выраженную воспалительную инфильтрацию, кровоизлияние и геморрагический некроз вследствие тромбоза микрососудов. Внешне это проявляется геморрагиями и некротической сыпью. Генерализованная реакция Шварцмана возникает после двукратного (обычно через 24 ч) внутривенного введения эндотоксинов и характеризуется развитием картины ДВС-синдрома. Классическим клиническим примером действия подобного механизма является возникновение распространенной геморрагической сыпи при менингококковом сепсисе.

В конце 90-х годов прошлого века в работах отечественных авторов [36] впервые показано, что у больных IgA-вакулитом в периферической крови фиксируется эндотоксемия, при этом данный феномен носит транзиторный характер и хронологически совпадает с максимальной активностью кожного васкулита. Это дает основания предполагать, что в основе развития кожного васкулита при IgA-вакулите может лежать генерализованная реакция Шварцмана, связанная с транзиторными эпизодами системной эндотоксемии. Источником последней может быть любой инфекционный процесс слизистых оболочек, а также

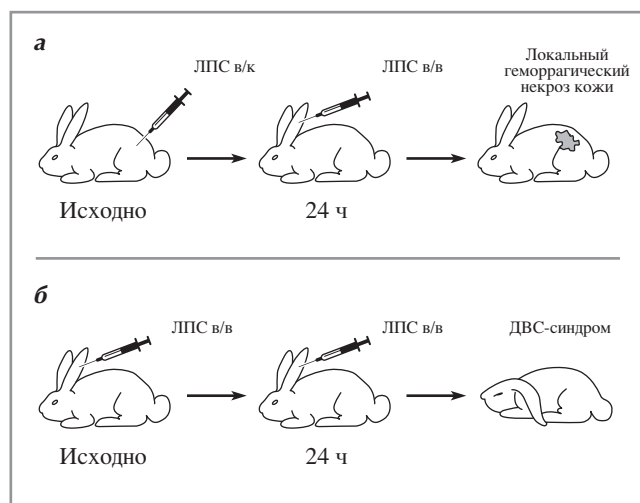


Рис. 3. Схема локальной (а) и генерализованной (б) реакции Шварцмана.

ЛПС – липополисахарид, ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, в/к – внутрикочно, в/в – внутривенно.

нарушение кишечной проницаемости для бактериальных эндотоксинов, поскольку их основным естественным резервуаром в организме человека является ЖКТ.

До настоящего времени изучение кишечной проницаемости при IgA-васкулите проводилось лишь в единичных исследованиях. Так, в работе бельгийских авторов [37] кишечная проницаемость для ЭДТА (Cr51) изучена у 9 детей с поражением почек в рамках болезни Берже ($n=4$) и IgA-васкулита ($n=5$). У всех больных отмечено достоверное повышение кишечной проницаемости, выраженность которого коррелировала с уровнем IgA-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови [38]. У четырех больных после достижения клинической ремиссии почечного поражения проведено повторное исследование, которое показало нормализацию кишечной проницаемости и уровня IgA-содержащих иммунных комплексов [38].

В другой работе отечественных авторов [33], использовавших в качестве маркера кишечной проницаемости овальбумин, нарушение барьерной функции кишечника выявлено у 20 из 34 больных, т. е. в 59% случаев. Представляет интерес тот факт, что в момент проведения исследования ни у кого из больных не отмечалось клинических признаков абдоминального синдрома. Сопоставление уровня кишечной проницаемости с клинической активностью системного васкулита показало [33], что подавляющее большинство больных (85%) с повышенной кишечной проницаемостью для овальбумина составляли лица с признаками активности системного васкулита (кожная пурпура, артралгии и/или активный гломерулонефрит). Таким образом, как периферическая эндотоксемия, так и нарушение кишечной проницаемости при IgA-васкулите носят транзиторный характер и хронологически совпадают с клинической активностью болезни, что может свидетельствовать о причинно-следственной связи [33, 36].

Причиной нарушения барьерной функции тонкой кишки при IgA-васкулите может быть латентно протекающий васкулит кишечной стенки или воспалительный процесс, индуцированный патогенной и/или условно-патогенной кишечной флорой. С логической точки зрения, инфекционное воспаление в кишечной стенке представляется наиболее правдоподобным объяснением как нарушения барьер-

ной функции кишечника, так и повышенного синтеза IgA, поскольку известно, что продукция IgA в В-лимфоцитах локальной иммунной системы слизистых оболочек закономерно возрастает при повышенной антигенной стимуляции или нарушении барьерной функции слизистых оболочек. Согласно этой концепции, повышенный синтез IgA при IgA-васкулите следует рассматривать не как фактор агрессии, а как защитный компенсаторный процесс, возникающий в ответ на увеличение потока бактериальных и алиментарных антигенов во внутреннюю среду организма и направленный на поддержание внутреннего гомеостаза. Важным аргументом в пользу данной концепции является aberrантное гликозилирование полимерного IgA1, которое, как указывалось выше, является своеобразной стигмой иммунного реагирования слизистых оболочек [20].

Заключение

В настоящее время имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о различном механизме органических поражений при IgA-васкулите. В патогенезе поражения почек ведущее значение имеет образование нефритогенных иммунных комплексов IgA1/IgG/sCD89, фиксирующихся на мембране мезангиоцитов и вызывающих развитие каскада провоспалительных реакций. В патогенезе кожного поражения роль IgA1-депозитов представляется менее очевидной. Более вероятен иной механизм поражения сосудов кожи, связанный с развитием системной эндотоксемии вследствие инфекционного поражения слизистых оболочек и/или нарушения барьерной функции ЖКТ. Тем не менее оба обсуждаемых механизма могут быть патогенетически опосредованы одним и тем же инфекционным процессом слизистых оболочек. При этом гиперпродукция IgA1 и его дефектное O-гликозилирование сопровождаются образованием иммунных комплексов IgA1/IgG/sCD89 и иммунокомплексным поражением почек, в то время как системная эндотоксемия ведет к эндотоксин-опосредованному повреждению сосудистого эндотелия и развитию кожного васкулита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Heberden W. Commentaries on history and cure diseases. London; 1802.
- Schönlein JL, in: Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie. Vol. 2. 3rd ed. Würzburg: Herisau; 1837. P. 48.
- Henoch EH. Über eine eigenthümliche form von purpura. *Berl Klin Wochenschr*. 1874;11:641-643.
- Henoch EH. Die hamorrhagische diathese-purpura. In: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin: Hirschwald; 1895. Bd 9. S. 847.
- Osler W. The Visceral Lesions of Purpura and Allied Conditions. *Brit Med J*. 1914;1:517.
- Frank E. Hamorrhagische Diathesen. In: Schittenhelm Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Springer; 1925.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187-192.
- Насонова В.А. Геморрагический васкулит (Болезнь Шенлейна–Геноха). Москва: Медгиз; 1959. 175 с. [Nasonova VA. *Gemorragicheskiiy vaskulit* (Bolezny' Shenleya–Genokha) [Hemorrhagic vasculitis (Schönlein-Henoch disease)]. Moscow: Medgiz; 1959. 175 p. (In Russ.)].
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol*. 1968;74:694-695.
- Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, et al. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med*. 1980;69(6):859-866.
- Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:821-832. doi: 10.1038/nri3322
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S56-61. doi: 10.1007/s10875-007-9163-2
- Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*. 2007;157:134-138. doi: 10.1159/000102455
- Heineke MH, Ballering AV, Jamin A. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1246-1253. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.009

16. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, Kobayashi Y. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:2048-2054.
17. Novak J, Julian BA, Tomana M, et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008;28:78-87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
18. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int*. 2001;59:823-834. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059003823.x
19. Waldo FB. Is Henoch-Schönlein purpura the systemic form of IgA nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 1988;12(5):373-377.
20. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3520-3528. doi: 10.1681/ASN.2006060658
21. Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M, et al. Fcα receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med*. 2000;191:1999-2009.
22. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Macher MA, Baudouin V, Alberti C, Loirat C, Monteiro RC, Peuchmaur M. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:327-337.
23. Wyatt RJ. The complement system in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: functional and genetic aspects. *Contrib Nephrol*. 1993;104:82-91.
24. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA-nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1984-1990.
25. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Schönlein-Henoch purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:930-934.
26. Vuong MT, Hahn-Zoric M, Lundberg S, et al. Association of soluble CD89 levels with disease progression but not susceptibility in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2001;78:1281-1287.
27. Van der Helm-van Mil AH, Smith AC, Pouria S, et al. Immunoglobulin A multiple myeloma presenting with Henoch-Schönlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1. *Br J Haematol*. 2003;122(6):915-917.
28. Van Hale HM, Gibson LE, Schroeter AL. Henoch-Schönlein vasculitis: direct immunofluorescence study of uninvolved skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 1):665-670.
29. Faillie-Kuyper EH, Kater L, Kuijten RH, et al. Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int*. 1976;9(5):424-429.
30. Thompson AJ, Chan YL, Woodroffe AJ, et al. Vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Pathology*. 1980;12(3):407-413.
31. Hené RJ, Velthuis P, van de Wiele A, et al. The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1986 Apr;146(4):745-749.
32. Saklayen MG, Schroeter AL, Nafz MA, Jalil K. IgA deposition in the skin of patients with alcoholic liver disease. *J Cutan Pathol*. 1996;23(1):12-18.
33. Мухин Н.А., Гуляев С.В., Кривошеев О.Г. и др. Клиническое и прогностическое значение поражения желудочно-кишечного тракта при системных сосудистых пурпурах. *Терапевтический архив*. 2003;75(2):50-54 [Mukhin NA, Gulyaev SV, Krivosheev OG, et al. Clinical and prognostic implications of gastrointestinal tract lesions in systemic vascular purpuras. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2003;75(2):50-54 (In Russ.)].
34. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(4):575-592.
35. Schwartzman G. A new phenomenon of local skin reactivity to B. Typhosus culture filtrate. *Exptl Biol Med*. 1928;25(7):560-561.
36. Кривошеев О.Г. Системные сосудистые пурпуры – клинико-этиологические варианты: Дис. канд. мед. наук. Москва; 1999 [Krivosheev OG. *Sistemnye sosudistye purpury – kliniko-etologicheskie varianty* [Systemic vascular purpuras: clinical and etiologic types]. Dis. ... kand. med. sci. Moscow; 1999 (In Russ.)].
37. Davin JC, Forget P, Mahieu PR. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(1):118-124.
38. Davin JC, Mahieu PR. Sequential measurements of intestinal permeability to [51Cr] EDTA in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephron*. 1992;60(4):498-499.

Поступила 21.07.2018