

Гаулика С.О., Хорина М.Ю. Патогенетическая роль материнского микрохимеризма в развитии системной красной волчанки: клинический случай и данные литературы // Академия педагогических идей «Новация». Серия: Студенческий научный вестник. – 2017. – № 12 (декабрь). – АРТ 567-эл. – 0,2 п.л. - URL: <http://akademnova.ru/page/875550>

РУБРИКА: МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616.5-002.525.2

Гаулика Станислав Олегович

студент 4 курса, лечебный факультет

Хорина Мария Юрьевна

студентка 4 курса, лечебный факультет

Научный руководитель: Бубович Е.В., к.м.н., доцент

БУ ВО «Сургутский Государственный Университет»

г. Сургут, Российская Федерация

e-mail: stas1996-96@mail.ru

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАТЕРИНСКОГО
МИКРОХИМЕРИЗМА В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ДАННЫЕ
ЛИТЕРАТУРЫ**

Аннотация: В статье представлены литературные данные о роли материнского микрохимеризма (ММХ) в возникновении системной красной волчанки (СКВ) и описание клинического случая данного заболевания у мужчины. Предполагаемой причиной развития заболевания является присутствие небольшого количества клеток или ДНК матери в организме плода, которые попадают в организм трансплацентарно. В результате длительной персистенции химерных клеток в организме плода-ребенка-

взрослого возможно развитие аутоиммунной реакции в ответ на материнские антигены в виде СКВ.

Ключевые слова: трансплацентарный миграция, материнский микрохимеризм (ММХ), системная красная волчанка (СКВ).

Gaulika Stanislav

4th year student, Faculty of Medicine

Khorina Maria

4th year student, Faculty of Medicine

Supervisor: E. Bubovich, Ph.D., Associate Professor

BU VO "Surgut State University"

Surgut, Russian Federation

e-mail: stas1996-96@mail.ru

**PATHOGENETICAL ROLE OF MATERNAL
MICROCHEMERISM IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC RED
WOLF: CLINICAL CASE AND DATA OF LITERATURE**

Abstract: The article presents literature data on the role of maternal microchimerism (ММс) in the onset of systemic lupus erythematosus (SLE) and a description of the clinical case of this disease in men. The presumed cause of the disease is the presence of a small number of cells or DNA of the mother in the fetus that enter the body transplacentally. As a result of the prolonged persistence of chimeric cells in the fetal-adult organism, it is possible to develop an autoimmune reaction in response to maternal antigens in the form of SLE.

Key words: transplacental migration, maternal microchimerism (ММс), systemic lupus erythematosus (SLE).

Системная красная волчанка (СКВ) – заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с продукцией аутоантител и образованием циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение соединительной ткани и нарушение функции внутренних органов. Заболеваемость составляет от 6 до 35 случаев на 100 000 населения в различных группах. СКВ наблюдается в 3 раза чаще среди людей негроидной расы, чем среди белых американцев и поражает преимущественно девушек и молодых женщин. [1]. Пик заболеваемости СКВ приходится на 14–25 летний возраст, соотношение женщин и мужчин достигает 10:1. [2]. Устойчивость мужчин к данному заболеванию обусловлено мужскими половыми гормонами андрогенами. В основе механизма развития заболевания лежит нарушение функций иммунных клеток (Т и В-лимфоцитов), что сопровождается чрезмерным образованием аутоантител, которые, однако не имеют ни органной, ни видовой специфичности. Образующиеся комплексы антиген-антитело циркулируют в крови и оседают в коже, почках, на серозных мембранах внутренних органов (сердце, легкие и др.), вызывая воспалительные реакции.

Выживаемость через 10 лет после постановки диагноза составляет 80 %, через 20 лет — 60%, есть случаи выживаемости 25—30 лет. [7]. Самые частые причины смертности - почечная недостаточность и инфекционные осложнения.

В последние годы в клинической медицине в качестве основной причины развития СКВ все чаще рассматривают материнский микрохимеризм.

Материнский микрохимеризм (ММХ) - это присутствие небольшого количества чужеродных клеток или ДНК матери в тканях или кровеносной системе плода и ребенка.

Целью нашего исследования явилось изучение роли и патогенетического влияния ММХ на развитие СКВ и анализ течения данного заболевания на клиническом примере.

По результатам исследования зарубежных ученых миграция материнских химер в организм плода происходит через плацентарный барьер, который в норме избирательно пропускает только те субстанции, которые необходимы для нормального развития плода. Однако при нарушении барьерной функции плаценты за счет микротравматического повреждения трофобластов, выстраивающих сосудистую оболочку плаценты, возможно проникновение в кровотоки плода клеток матери, которые представлены Т-лимфоцитами (CD4+, CD34+, CD45+), В-лимфоцитами, NK-клетками, моноцитами/макрофагами (CD56+, CD16+). Согласно альтернативной теории, материнские лимфоциты экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии (ICAM-1,2; VCAM-1; PECAM-1), с помощью которых они фиксируются на трофобласте и способны попадать в кровотоки плода [3,4,5].

Первоначальным ответом иммунной системы плода является развитие специфической толерантности к материнским антигенам. Это объясняется тем, что внутриутробное приобретение материнских химер плодом происходит в период раннего развития его иммунной системы, которая на данном этапе не способна дифференцировать «свои» клетки от «чужих». Длительная персистенция материнских химер отражает всю важность матрилинейных влияний на здоровье ребенка, которые могут видоизменять

иммунные функции и реактивность, реализуясь посредством негенетического приобретения клеточного и субклеточного материала [6].

Возможность влияния материнских химер на развитие такого заболевания, как СКВ, изучалась во многих исследованиях. Однако, точного механизма возникновения этого иммуновоспалительного заболевания на фоне ММХ, до настоящего времени, установить не удалось.

По данным одного исследования в основе патогенеза СКВ лежат аутоантигены, представленные CD4⁺ Т-лимфоцитами, имеющие материнское происхождение. Заселяя соединительную ткань, Т-клетки становятся мишенями для иммунной системы плода. Они провоцируют выработку аутоантител, в результате чего формируются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), оказывающие непосредственное повреждающее действие на структуру и функции соединительной ткани. Если в результате взаимодействия они полностью элиминируются, то клинически это проявляется локальными симптомами, например, короткими атаками [8].

Согласно другой теории, развитие СКВ связано с наличием аутоантител против компонентов ядра и цитоплазмы клетки (анти-Ro/SSA, анти-La/SSb). Эти IgG-антитела проходят через плаценту от матери к плоду и способны заселять ткани плода и ребенка. Anti-SSA/Ro обнаруживают у 25-60% пациентов с СКВ [9].

Нами представлен клинический случай развития СКВ у мужчины в возрасте 35 лет. Особенности возникновения и характеристика течения данного заболевания позволяет предположить, что причиной развития данного заболевания является ММХ.

Больной 35 лет. В июне 2017 г. обратился к нефрологу с жалобами на нарастание одышки, отеки н/конечностей, изменения цвета и количества

мочи. По результатам обследования выявлена выраженная гематурия, лейкоцитурия, суточная протеинурия 2,2 г, креатинин 242 мкмоль/л, СКФ 48 мл/л, K^+ 6,8 ммоль/л. Выставлен диагноз: хронический нефритический синдром с неуточненным изменением, ОПН ренальная, стадия азотемии, диффузное заболевание соединительной ткани неуточненное. С данным диагнозом пациент был направлен на стационарное лечение.

Учитывая клинические данные (молодой возраст, не эрозивный артрит мелких суставов), инструментальные исследования (ЭХО КГ: противофаза на митральном клапане не уточнена, створки клапана уплотнены, фиброзные изменения, передняя пролоббирована в полость ЛП, кальцинаты на задней створке, папиллярные мышцы гипертрофированы) и лабораторные данные (лейко- и тромбоцитопения, гипокомplementемия С3,С4, криоглобулинемия, волчаночный антикоагулянт +, а/т к двуспиральной ДНК), верифицирован диагноз: Системная красная волчанка, хронический вариант течения, активность 3, фотосенсибилизация, люпус-дерматит в виде буллезно-везикулярных высыпаний. В лечении назначена терапия метилпреднизолоном 1 мг/кг массы тела, что позволило добиться ремиссии. На фоне стабильного состояния пациент был выписан.

Через 4 месяца состояние пациента вновь значительно ухудшилось. На момент госпитализации отмечались выраженные отеки н/конечностей, гипоальбуминемия - 28,2 г/л; тяжелая протеинурия - суточная потеря белка - 6,9 г; гемическая гипоксия – анемия тяжелой степени (эритроциты $1,88 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 51 г/л, Ht 17,5%); множественные обширные гематомы мягких тканей за счет развившейся гипокоагуляции на фоне приема варфарина по поводу пороков клапанов сердца; тромбоцитопенией

120*10⁹/л. Особое внимание привлекло истончение и уменьшение хрящей черепа, что привело к его деформации и изменению формы носа.

На основании клинических симптомов, лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз: Системная красная волчанка, хронический вариант течения, активность 3, фотосенсибилизация, люпус-дерматит в виде буллезно-везикулярных высыпаний, геморагий, кожный язвенно-некротический васкулит, капиллярит ногтевого ложа, поражение почек (люпус-нефрит по типу диффузного гломерулонефрита, прогрессирующее течение), полисерозит, стероидная васкулопатия, миопатия.

На фоне проводимой терапии состояние пациента относительно стабилизировалось по основным симптомам, однако сохранялась анемия тяжелой степени на фоне заместительной терапии, что потребовало проведение дальнейшего обследования.

Обсуждение и заключение:

Таким образом, необходимо отметить, что развитие СКВ у пациента мужского пола, а также его тяжелое и атипичное течение с вовлечением в процесс поражения хрящевой ткани, ретикулоэндотелиальной системы является нехарактерным для данного заболевания. Это и позволяет нам предположить, что развитие СКВ обусловлено влиянием ММХ.

Необходимо отметить, что при ранней диагностике и адекватном лечении удается добиться ремиссии у 90% больных, однако сложность состоит в том, что до настоящего времени не выявлен точный этиологический фактор, обуславливающий развитие этой патологии. Известно, что по каким-то причинам происходит неадекватный ответ иммунной системы в отношении компонентов ядер и цитоплазмы клеток организма.

Дальнейшее изучение роли материнского микрохимеризма в патогенезе поражения соединительной ткани позволит проводить своевременную диагностику и патогенетическое лечение, что снизит процент инвалидизации, смертности и улучшит качество жизни пациентов с СКВ.

Список использованной литературы:

- [1] Диффузные болезни соединительной ткани / Коллектив авторов. М.: «СпецЛит», 2008. 380 с.
- [2] Алексеева Е.И., Валиева С.И., Подчерняева Н.С., Денисова Р.В., Бзарова Т.М. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой / Министерство здравоохранения РФ, Союз педиатров России. М. - 2015 г.
- [3] Дж. Ли Нельсон Твои клетки – мои клетки / В мире науки. 2008. № 5. С. 55 - 61.
- [4] Кошелева Н.Г. Барьерная и транспортная функции плаценты / Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. 59, № 5. С. 95 - 102.
- [5] Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М., Мисюрин А.В., Румянцев С.А., Устюгов А.Ю. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери / Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. 7, № 2. С. 103 - 111.
- [6] Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение / Педиатрия. 2011. Т. 90, № 4. С. 6 - 11.
- [7] Шыныкулова Ж.А. Системная красная волчанка / Вестник КазНМУ. 2013. Т. 2, № 3. С. 60 - 61.
- [8] J. Lee Nelson Is Some Autoimmune Disease Auto-Alloimmune or Allo-Autoimmune? / Arthritis & Rheumatism. 1996. Т. 39, № 2. С. 191 - 194.
- [9] J. Lee Nelson Pregnancy and Microchimerism in Autoimmune Disease: Protector or Insurgent? / Arthritis & Rheumatism. 2002. Т. 46, № 2. С. 291 - 297.

Дата поступления в редакцию: 20.12.2017 г.

Опубликовано: 26.12.2017 г.

© Академия педагогических идей «Новация». Серия «Студенческий научный вестник», электронный журнал, 2017

© Гаулика С.О., Хорина М.Ю., 2017