

# ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ. II ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ. ЧАСТЬ II

Л.А. Болотская, А.А. Тарлюн

Кафедра патофизиологии и общей патологии Медицинского института Сургутского государственного университета

**Резюме.** В статье проанализированы основные этапы формирования и развития реакций II типа. Описаны свойства и роль каждого компонента, вступающего в данный тип реакции. Проанализированы клинические состояния, обусловленные им.

**Ключевые слова:** типы реакций, реагены.

## АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

**Аутоиммунные тиреоидиты (АИТ)** – это группа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), сопровождающихся асептическим воспалением паренхимы железы. Четко прослеживаются процессы аутоиммунизации, что в значительной мере определяет клиническую картину заболевания, в начале которого имеются признаки воспаления, а затем снижения или активации функции органа (табл. 1).

Тиреоглобулин (ТГ) – уникальный йодированный белок, продуцируемый клетками ЩЖ в просвет фол-

ликулов. На его поверхности происходит синтез тиреоидных гормонов.

Тиреопероксидаза (ТПО) – фермент, до недавнего времени именовавшийся микросомальным антигеном. При гипертрофической и атрофической формах АИТ аутоантитела (аутоАТ) к ТГ и ТПО выявляются в подавляющих случаях заболеваний [1].

Одновременное выявление АТ с 94 % точностью указывает на аутоиммунный характер заболевания. Титр АТ в сыворотке крови больных, как правило, коррелирует с активностью аутоиммунного ответа [2].

Таблица 1

Варианты аутоиммунных тиреоидитов по иммунологическому механизму

Заболевание	Вид аутоАТ	Варианты болезни
АИТ	аутоАТ к ТГ, к ТПО; аутоАТ к T <sub>3</sub> , к T <sub>4</sub>	1. Гипертрофический вариант (с зубом) 2. Атрофический вариант (без зуба)
Диффузный токсический зоб	аутоАТ к рецептору для тиротропного гормона (ТТГ)	Гипертрофический вариант

Аутоиммунный тиреоидит как заболевание впервые было описано в 1912 г. Х. Хашимото. При изучении гистологии ЩЖ, удаленной у больных диффузным зобом, им были замечены и описаны основные признаки заболевания: диффузная инфильтрация железы лимфоцитами; образование в ткани лимфоидных фолли-

кулов; деструкция железистой ткани и замещение ее фиброзной тканью.

Патогенетическим фактором заболевания выступают аутоАТ к ТГ, коллоиду и ТПО ЩЖ, а также сенсibilизированные Т-клетки. При развитии заболевания сенсibilизированные лимфоциты инфильтрируют

## ALLERGIC REACTIONS TYPES, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. ALLERGIC REACTIONS TYPE II. PART II

L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun

Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University

**Summary.** In the article the main stages of type II reactions formation and development are analysed. Properties and role of each component involved in this type of reaction are described. Clinical states conditioned by this type of reaction are analysed.

**Keywords:** types of reactions, reagins.

ткань ЩЖ, индуцируют в ней воспалительный процесс через продукцию провоспалительных цитокинов, ряд которых способен вызывать цитотоксический процесс, что в итоге вызывает образование зоба, увеличение ЩЖ. АутоАТ, связываясь с ТГ, ТПО, препятствуют поглощению йода этими белками, нарушают обмен йода в железе, что влечет за собой нарушение продукции гормонов ЩЖ. Кроме того, аутоАТ, взаимодействуя с фолликулярными клетками, вызывают их цитотоксический процесс. В результате всех вышеприведенных процессов происходит разрушение фолликулов ЩЖ, нарушение обмена йода и снижение выделения в кровь  $T_4$  и  $T_3$  и, как следствие, развитие гипотиреоза [2].

В отличие от антиТГ АТ антиТПО аутоАТ обладают выраженной способностью индуцировать цитотоксический процесс и вызывать деструктивные процессы в ткани ЩЖ. Постоянно выявляется прямая корреляция между титром этих АТ и гистологическими изменениями в ЩЖ, которые имеются и при АИТ, и при болезни Грейвса [2–3].

Наряду с образованием перечисленных аутоАТ, у больных АИТ часто наблюдается образование АТ к рецептору ТТГ (рТТГ). Образуются как тиреостимулирующие АТ, так и тиреоблокирующие АТ. Наличие таких АТ также способствует развитию атрофического АИТ и гипотиреоза. При АИТ часто выявляются АТ к тироксину и трийодтиронину.

АутоАТ к рТТГ способны имитировать функцию гормона и вызывать аутоиммунный процесс в результате связывания с рТТГ и последующей стимуляции (на имитационной основе) тиреоидных клеток ЩЖ. Тиреоидстимулирующие АТ, стимулирующие функцию ЩЖ, усиливают продукцию тиреоидных гормонов, тогда как ТТГ предотвращает активацию рТТГ и может иметь значение в патогенезе атрофии железы и развитии гипотиреоза у некоторых больных с АИТ [2]. Данный тип реакций, позволяющих иммунной системе реагировать не только на антигены поверхности клеток, но и на рецепторный аппарат, позволил выделить их в особый V тип – рецепторно-опосредованный.

У больных, кроме вышеперечисленных тканеспецифических АТ, часто выявляются аутоАТ к различным компонентам цитозоля клетки: ДНК, тубулину, кальмодулину. Широкий спектр вырабатываемых аутоАТ у больных АИТ, их различные вариации, а также преобладание одного вида АТ над другими и формируют разные клинические варианты течения заболевания.

**Иммуннопатология надпочечников (болезнь Аддисона)** обусловлена двусторонним поражением коры надпочечников. При этом происходит значительное сокращение или полное прекращение синтеза гормонов, в особенности глюкокортикоидов (кортизон и гидрокортизон), регулирующих белковый, углеводный и жировой обмены, а также минералокортикоидов (дезоксикортикостерон и альдостерон), отвечающих за регуляцию водно-солевого обмена.

Первичная гормональная недостаточность коры надпочечников обусловлена ее двусторонним поражением в результате аутоиммунных процессов.

В сыворотке крови определяются аутоАТ к митохондриям и микросомам клеток железы, которые участвуют в иммунном воспалении и обуславливают атрофию и деструкцию надпочечников [4].

**Инсулинзависимый сахарный диабет.** При аутоиммунном сахарном диабете (АИСД) дефицит инсулина или нарушение его функции обусловлены разви-

тием аутоиммунных реакций к аутоантигенам островковых клеток, прежде всего b-клеток, или к тканевым рецепторам инсулина. Таким образом, определение АИСД включает в себя такие клинические формы, как СД 1-го типа (инсулинзависимый СД), проявляющийся феноменом инсулита и специфическими серологическими реакциями к антигенам островковых клеток, варианты диабета с образованием АТ к рецепторам инсулина и аутоиммунный инсулиновый синдром. Выделяют два подтипа АИСД: А – аутоиммунный и В – идиопатический (термин «инсулинзависимый» исключен как некорректный, поскольку любой вариант диабета может потребовать инсулинотерапии на определенной стадии заболевания) [4].

Роль Т-клеточного иммунитета в генезе АИСД подтверждается, прежде всего, феноменом переноса болезни при использовании препаратов Т-лимфоцитов и Т-клеточных клонов, выделенных из селезенки или островков NOD-мышей. Описаны случаи диабета, возникшие после аллогенной пересадки костного мозга от донора-диабетика. Моноуклеарная инфильтрация островков Лангерганса состоит также преимущественно из Т-лимфоцитов и макрофагов.

В настоящее время аутореактивность Т-лимфоцитов определяют по уровню продукции цитокинов, прежде всего, IFN- $\gamma$  при культивировании с островковыми антигенами (проинсулин, GAD, IA-2 и др.). Но пока данные методы не входят в батарею тестов «золотого стандарта» на детекцию СД 1-го типа из-за большой вариабельности и низкой чувствительности.

Определение активности гуморального иммунитета в настоящее время является основополагающим для выявления аутореактивности к островковым клеткам. Так, присутствие GAD-Ab, IA-2Ab, IAA, ICA при наличии клиники диабета считается достаточным подтверждением иммуно-опосредованного генеза болезни. Наиболее изучены цитоплазматические аутоАТ к островковой ткани – ICA (islet cell antibodies). Наличие и титр ICA, по-видимому, может определять течение и клинические особенности диабета.

Определение клеточно-поверхностных аутоАТ к островковой ткани – ICSA (islet cell surface antibodies) – показывает наличие у больных аутоАТ к поверхностным молекулам  $\beta$ -клеток. Исследование ICSA пока не стандартизировано. Диагностическая чувствительность метода ниже, чем ICA, и составляет не более 30–60 % у больных в дебюте СД 1-го типа. Предполагается, что в ICSA реакции задействованы такие важные поверхностные молекулы  $\beta$ -клеток, как глюкозный транспортер GLUT-2, что доказывается ингибированием глюкозо-стимулированной секреции инсулина при перфузии диспергированных островковых клеток крысы иммуноглобулинами сыворотки больных в дебюте СД 1-го типа.

Наибольшая диагностическая чувствительность и специфичность определения аутоАТ достигнута с помощью радиоиммунологического анализа с применением рекомбинантных антигенов, в том числе GAD65, инсулина и IA-2, которые демонстрируют наиболее воспроизводимые результаты.

Роль инсулина как антигена в патогенезе СД 1-го типа остается невыясненной. Эпитопы IAA ориентировочно находятся в аминокислотных последовательностях B1–B3 и A8–A13. IAA чаще определяются у детей, чем у подростков и взрослых в дебюте СД1 до начала инсулинотерапии. У детей в возрасте до 5 лет находи-

ли IAA в 100 % случаев в дебюте заболевания против 20 % случаев в возрастной группе больных СД 1 типа старше 15 лет. Предположение, что титр IAA линейно коррелирует со степенью активности инсулита и процессом деструкции β-клеток с исходом в диабет, в проспективных исследованиях родственников 1-й линии родства больных СД 1-го типа, имеющих на начало исследования снижение FPIR, не подтвердилось [4].

Комплементзависимая антителоопосредованная цитотоксичность является специфическим способом уничтожения клеток поджелудочной железы. Такие АТ связываются с антигенами поверхности клеток, что инициирует систему комплемента. Комплемент, в свою очередь, поражает клетки, протеолитически повреждая плазматическую мембрану, нарушая ее целостность, что приводит к гибели клетки.

**Аутоиммунные полиэндокринные синдромы (АПС)** – группа заболеваний, при которых наблюдается одновременное или поэтапное развитие двух и более

эндокринопатий аутоиммунного характера у одного и того же больного, которые совмещаются во многих случаях с аутоиммунной неэндокринной патологией.

АПС являются очень актуальной проблемой современной медицины во всем мире, так как включают в себя комбинацию нескольких аутоиммунных заболеваний, что значительно ухудшает качество и уменьшает продолжительность жизни таких пациентов.

Еще в 1908 г. впервые предположили общий патогенез нескольких аутоиммунных эндокринных заболеваний, затем была показана связь между недостаточностью коры надпочечников и тиреоидитом. Со временем данный синдром был расширен, в него включили инсулинзависимый СД. Далее, после углубленного анализа больных с полиэндокринопатиями, было предложено назвать эту группу заболеваний АПС и разделить ее на четыре типа в зависимости от заболеваний, составляющих каждый определенный тип (табл. 2).

Таблица 2

**Классификация аутоиммунных полиэндокринных синдромов [4]**

Тип АПС	Основные критерии
АПС-1	Кандидоз-эктодермальная дистрофия (хронический слизисто-кожный кандидоз)
	Первичный гипопаратиреоз
	Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)
АПС-2	Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (присутствует всегда)
	АИТ
АПС-3	СД 1-го типа
	АИТ, который ассоциируется с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (кроме болезни Аддисона и/или гипопаратиреоза)
АПС-4	Комбинация аутоиммунных заболеваний, не внесенных в предыдущие группы

В основе АПС 1-го типа (APECED – autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy или MEDAC – multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis) лежит дефект в аутоиммунно-регуляторном гене, который локализуется в 21-й хромосоме (21q22.3). Этот ген, получивший название AIRE (autoimmune regulator – аутоиммунный регулятор), кодирует белок AIRE, который, наиболее вероятно, является регулятором транскрипции.

Этот синдром – довольно редкая патология с частотой распространения 1:100 000 населения. Она имеет моногенный аутосомно-рецессивный тип наследования. Относительно высокая частота наблюдается у финнов (1:25 000), среди иранских евреев (1:9 000) и жителей Сардинии (1:14 000). Может немного чаще выявляться у мужчин (соотношение мужчин и женщин – 4:3).

В большинстве случаев АПС-1 проявляется в детском или подростковом возрасте. Как правило, его первым симптомом является слизисто-кожный кандидоз, который развивается в первые 5 лет жизни. При этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков и ногтей. До 10-летнего возраста обычно развивается гипопаратиреоз, который характеризуется нервно-мышечной гиперактивностью, гипотензией. Надпочечниковая недостаточность присоединяется в большей степени до 15-летнего возраста и проявляется в виде слабости, снижения веса, анорексии, тошноты,

рвоты, абдоминальных болей, диареи, гипотонии, гипогликемии, кожной гиперпигментации. Также в ряде случаев могут выявляться различные психические и эмоциональные нарушения.

В состав АПС-1 могут также входить другие нарушения эндокринных органов, такие как гипергонадотропный гипогонадизм, АИТ, СД 1-го типа, реже – аутоиммунные поражения гипофиза. Нередко на первый план в клинической картине выходят аутоиммунные неэндокринные заболевания – витилиго, васкулиты. Со стороны желудочно-кишечного тракта также могут наблюдаться аутоиммунные атрофические гастриты, гепатиты с циррозом печени, интестинальная дисфункция и синдром мальабсорбции, пернициозная анемия. Очень часто в составе АПС-1 присутствует алопеция и эктодермальная дистрофия, которая включает кератоконъюнктивиты, гипоплазию зубной эмали и точечные дефекты ногтей.

Диагностика синдрома основана на выявлении классической триады, характерной для АПС-1: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Для установления диагноза достаточно наличия у больного двух из трех вышеперечисленных заболеваний. Слизисто-кожный кандидоз характеризуется наличием селективного дефицита Т-клеточного уровня на фоне нормального В-клеточного ответа. Как правило, наблюдается высокий титр АТ к *Candida albicans*. При

хроническом гипопаратиреозе выявляются гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение уровня кальция и определяются аутоАТ к ткани паразитовидной железы и Ca<sup>2+</sup>-рецепторам. Для диагностики надпочечниковой недостаточности проводят МРТ- или КТ-исследование надпочечников, результаты которых могут свидетельствовать о гипо- или атрофии органа. Часто выявляются аутоАТ к надпочечникам. В анализе крови может выявляться эозинофилия с лимфоцитозом, микро- или макроцитарная анемия. Для надпочечниковой недостаточности характерны гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, снижение осмолярности плазмы.

АПС 2-го типа (АПС-2) характеризуется поражением эндокринных желез с развитием надпочечниковой недостаточности (первичного гипокортицизма), аутоиммунный гепатит и СД 1-го типа. Эти проявления нередко сопровождают первичный гипогонадизм, миастению гравис, витилиго, алопецию, АИГ, хронический атрофический гастрит, пернициозную анемию, гипопизит (Деревянко).

В состав АПС-2 также могут входить аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, идиопатический несхарный диабет с аутоАТ к вазопрессинпродуцирующим клеткам, изолированный дефицит адренокортикоидного гормона, опухоли гипофиза, склеродермия и др.

АПС-2 сам по себе является достаточно редким (1,4–2,0 случая на 100 000 населения) и манифестирует, как правило, у женщин средних лет (средний возраст появления заболевания – 35 лет). Отмечено, что АПС-2 имеет полигенное наследование, в ряде случаев доминантное с неполной пенетрантностью, и ассоциирован, по современным данным, главным образом с HLA. Начало заболевания чаще проявляется клиникой первичной хронической недостаточности коры надпочечников. АИТ и СД 1-го типа присоединяются в среднем через 7 лет, хотя разрыв между началом заболеваний может быть до 20 лет. Диагностика основана на выявлении основных эндокринопатий, характерных для АПС-2, выявлении аутоАТ к определенным аутоантигенам в сыворотке крови. Дифференциальную диагностику следует проводить с изолированными аутоиммунными эндокринопатиями. При тяжелом тиреотоксикозе, при болезни Грейвса у пациента могут быть явления относительной надпочечниковой недостаточности (легкая гиперпигментация, гипотония и т.д.), которую необходимо дифференцировать от истинной.

АПС 3-го типа (АПС-3) определяется как комбинация аутоиммунных тиреопатий (болезнь Хашимото, идиопатическая микседема, бессимптомный АИТ, болезнь Грейвса и др.) с другими заболеваниями эндокринных органов, гастроинтестинальными аутоиммунными нарушениями, нарушениями со стороны кожи, системы гемопоза и нервной системы, васкулитами и др.

АИТ является основной составляющей у АПС 3-го типа. К другим заболеваниям эндокринных органов при АПС-3 относят, в первую очередь, СД 1-го типа, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипопизит, первичный гипогонадизм и др. Недостаточность соматотропного гормона также может быть одним из компонентов АПС-3. Аутоиммунные гастроинтестинальные поражения могут проявляться при этом синдроме в виде хронического атрофического гастрита, целиакии, аутоиммунного ге-

патита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита и др. К поражениям кожи относятся витилиго и алопеция, к поражению системы гемопоза – аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, антифосфолипидный синдром. При нарушениях со стороны нервной системы при АПС-3 могут наблюдаться такие заболевания, как миастения гравис, синдром Штиффмана (синдром ригидного человека) и рассеянный склероз. В состав АПС-3 могут также входить диффузные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия и др.

Диагностика АПС 3-го типа также основана на выявлении характерных клинических проявлений, специфических аутоАТ в сыворотке крови, наличия лимфоцитарной инфильтрации пораженных органов.

АПС 4-го типа (АПС-4) – редкий синдром, который характеризуется сочетанием аутоиммунных заболеваний, не вошедших в предыдущие категории АПС. В состав АПС-4 могут входить, например, болезнь Аддисона в сочетании с гипогонадизмом, гипопизитом, атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией и др. При этом отсутствуют другие компоненты АПС-1, т.е., нет ни хронического кандидоза, ни гипопаратиреоза (при наличии аутоиммунной недостаточности надпочечников), а также отсутствуют компоненты АПС-2, -3 (АИТ, СД 1-го типа при основном заболевании – болезни Аддисона) [4].

### АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Рассеянный склероз (РС)** – хроническое ремиттирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с непредсказуемым, часто прогрессирующим течением. РС относится к диссеминированным аутоиммунным (тканеспецифическим) заболеваниям, в патогенезе которых весомое место занимает постинфекционный аутоиммунный синдром.

Этиология РС неизвестна. Инициация иммунопатологических механизмов происходит в результате взаимодействия факторов внешней среды и генетически детерминированной предрасположенности. Активация анэргичных, неактивных CD4+Т-клеток происходит вне ЦНС при взаимодействии соответствующего рецептора Т-клетки и аутоантигена, связанного с молекулами II класса глюкокортикостероидов на антигенпрезентирующих местах, что способствует к пролиферации Т-клеток. Именно субпопуляциям Т-клеток с их различной функциональной дифференцировкой и регуляторными взаимодействиями отводится важная роль в иммунопатогенезе РС. После антигенпрезентирования происходит дифференциация Т-лимфоцитов в эффекторные клетки, Th1 типа, секретирующие провоспалительные цитокины и Th2 типа, секретирующие противовоспалительные цитокины. Тип Т-хелперов определяется влиянием антигена, стимуляции, а также цитокиновым профилем в окружающей среде. Секреция провоспалительных цитокинов способствует активации других иммунных клеток – В-лимфоцитов, макрофагов и других Т-клеток, что усиливает иммунный ответ. Кроме того, цитокины данного профиля индуцируют экспрессию молекул адгезии [6].

Проникновение активированных CD4+Т-клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС осуществляется при участии хемокинов, молекул адгезии,

протеаз и происходит в несколько этапов. В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антигенпрезентирующих клеток, в качестве которых выступают макрофаги и микроглия [7].

Проникшие в ЦНС аутореактивные Т-клетки и вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины (ИФ- $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ ), что еще в большей степени индуцирует и поддерживает воспалительные реакции и усиливает нарушения проницаемости ГЭБ. Активация иммунных реакций (включая макрофаги, В-лимфоциты с продукцией АТ) приводит к разрушению миелиновой оболочки. Участие АТ в развитии демиелинизации и осуществляется за счет активации системы комплемента и индукции образования пор в миелиновой мембране, а также посредством привлечения макрофагов. Фагоцитоз поврежденных участков миелина макрофагами осуществляется при участии цитотоксических медиаторов (ФНО- $\alpha$ , активных форм кислорода, метаболитов оксида азота) [8].

В 90 % случаев заболеваний РС выявляются АТ к белкам нервной ткани, прежде всего, к основному белку, липо- и гликопротеину миелина. Также у пациентов выявляется повышенное содержание в периферической крови иммунных комплексов. При РС, как правило, поражаются головной и спинной мозг, зрительные нервы, что приводит к нарушению соответствующих функций организма [9, 10].

### АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ

**Пузырчатка** (pemphigus) – тяжелое аутоиммунное заболевание кожи и слизистых оболочек, морфологически проявляющееся развитием акантолиза, вызванного специфическими антиэпидермальными аутоАТ. Первые доказательства аутоиммунной природы пузырчатки были получены в 60-е годы XX столетия, когда с помощью прямой и непрямой иммунофлюоресценции были обнаружены АТ к антигенам эпидермиса в крови и толще эпидермиса больных.

Заболевание протекает тяжело и проявляется образованием на невоспаленной коже и слизистых оболочках пузырей, быстро распространяющихся по всему кожному покрову. Без адекватного лечения заболевание приводит к смерти [11]. По симптомам и течению различают четыре формы болезни: вульгарную пузырчатку, вегетирующую, листовидную и себорейную (эритематозную) [12]. Наиболее хорошо в иммунологическом плане изучены вульгарная пузырчатка (ВП) [13] и листовидная пузырчатка (ЛП) [14].

В основе развития пузырчатки лежит взаимодействие аутоАТ с мембранами кератиноцитов, которое приводит к акантолизу и образованию пузырей. Установлено, что в этот процесс не вовлечены система комплемента и клетки воспаления, хотя комплемент способен усиливать патогенность АТ, а присоединение инфекции в местах повреждения кожи приводит к развитию воспалительного процесса, что отягощает течение болезни [15].

Способность АТ вызывать акантолиз была доказана в прямых экспериментах на культуре кожи, а также путем переноса специфических АТ здоровым неонатальным мышам. Адсорбция сывороток больных ВП и ЛП на рекомбинантном эпидермальном антигене приводила к потере их способности вызывать акантолиз при переносе неонатальным здоровым мышам. Таким образом, эти данные убедительно доказывают аутоиммунную природу пузырчатки.

Провоцирующими факторами попадания эпидермальных антигенов в кровь и дальнейшей аутоиммунизации организма способны выступать вирусные и бактериальные инфекции кожи, лекарственные препараты и химические вещества, содержащие сульфгидрильные группы и обладающие способностью кумулироваться в коже, ультрафиолетовое облучение и др.

Известно, что антигеном ЛП является десмоглеин 1 (трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 150 кДа), а антигеном ВП – десмоглеин 3 (гликопротеин с молекулярной массой 130 кДа). Оба антигена представлены только на клетках многослойного плоского эпителия и являются компонентами десмосом. Плотность десмоглеинов 1 и 3 в слоях эпидермиса различна. Десмоглеин 3 представлен преимущественно в нижних слоях эпидермиса, по мере продвижения к поверхностным слоям его количество заметно снижается. Десмоглеин 1 расположен преимущественно в верхних слоях эпидермиса. Имеется разница в распределении десмоглеинов в эпидермисе в зависимости от части тела. Десмоглеин 1 максимально представлен в эпидермисе верхней половины туловища и лица, а десмоглеин 3 – в эпидермисе кожи головы и слизистой оболочке полости рта, что обуславливает клиническую картину различных форм пузырчатки.

Патогенез вульгарной пузырчатки до конца неясен. Болезнь долго рассматривалась как гуморальное нарушение, при котором клинические проявления являются результатом действия аутоАТ, направленных против десмосомальных антигенов.

Поскольку в основе патогенеза большого количества аутоиммунных заболеваний лежат генетические особенности иммунной системы, то исключительная роль молекул главного комплекса гистосовместимости состоит в реализации иммунного ответа от его начала (распознавания антигена) до конечного этапа (уничтожения объекта, несущего чужеродную информацию). Как известно, Т-клеточный рецептор распознает чужеродный объект, если он представлен молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II. Нарушение данного механизма ведет к развитию патологических процессов в организме человека. В настоящее время большинство исследователей считают фактором, предрасполагающим к началу болезни, наличие HLA-DR4 (DRB1\*0402) и DRw14 (DRB1\*1401) в неустойчивой связи с DQB1\*0503. По-видимому, наличие этих аллелей определяет присутствие в организме десмоглеин-специфичных аутореактивных CD4+-клеток. У здоровых носителей этих аллелей определяются в крови только десмоглеин-специфичные CD4+-клетки Th1-фенотипа, когда появляются клетки с фенотипом Th2, развивается болезнь [16].

Схематически основу патогенеза ВП можно представить следующим образом. Первый этап связан с активацией аутореактивных Т-клеток в периферических лимфоидных органах. После распознавания аутоантигена специфическими Т-клетками происходит активация В-клеток той же специфичности и селекция высокоаффинных АТ определенного субкласса иммуноглобулинов. Установлено, что в крови больных ВП присутствуют аутореактивные Т-лимфоциты, обладающие фенотипом CD4+Т-клеток и продуцирующие повышенные количества цитокинов, характерных для Th2-лимфоцитов. Более поздние исследования подтвердили наличие у пациентов с ВП напряженности именно Th2-иммунного ответа, установили роль IL-4

и IL-10 в патогенезе заболевания, показали, что экспансия указанных цитокинов приводит к уменьшению числа Th1-позитивных клеток и к снижению синтеза IL-2 и IFN- $\gamma$ . Кроме Т-хелперов, в патогенезе ВП могут быть задействованы и супрессорные/цитотоксические клетки (CD8+), распознающие антиген, представленный молекулами I класса глюкокортикоидов. При ВП действительно наблюдается усиление клеточно-опосредованной цитотоксичности [17].

Результаты исследований последних лет указывают на участие В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний посредством не только синтеза аутоАТ, но и реализации ими антигенпрезентирующей функции с активацией аутореактивных Т-клеток, а также путем синтеза цитокинов. Поскольку у здоровых добровольцев обнаруживаются аутореактивные В-клетки, по-видимому, для нарушения толерантности В-клеток необходимо участие дополнительных механизмов. Возможно, в процессах индукции аутоиммунных реакций принимают участие и TLR.

При изучении механизмов развития аутоиммунных заболеваний в последние годы большое внимание уделяется исследованию участия структур врожденного иммунитета, включая TLR, в формировании патологических аутоиммунных реакций. На возможное участие этих структур врожденного иммунитета в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки указывают многочисленные описания ее манифестации после инфекционных заболеваний или приема лекарственных препаратов. Кроме того, имеется ряд описаний развития пемфигуса на фоне применения имиквимода, селективно стимулирующего толл-подобные рецепторы 7-го типа. При этом внутриэпидермальные пузыри появлялись как в месте нанесения препарата, так и на отдаленных участках кожи. Показано, что TLR экспрессируются многими клетками, в том числе моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, В-клетками, играющими ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке. Кроме того, продемонстрирована способность TLR распознавать и ряд эндогенных лигандов, что имеет особое значение для развития аутоиммунных процессов. В свою очередь, стимуляция TLR наивных В-клеток приводит к их активации различными путями [18].

На втором этапе происходит разрыв связей между клетками эпидермиса, который возникает в резуль-

тате воздействия аутоАТ, специфичных к антигенам межклеточной субстанции (белки десмосомального аппарата, молекулы адгезии) многослойного плоского эпителия (кожа, слизистая оболочка полости рта, пищевод и другие органы). АТ обладают высокой тканевой специфичностью и относятся к иммуноглобулину класса G субклассов G1 и G4 [19].

Основную патогенетическую роль в развитии и течении этого дерматоза играют IgG4 и/или IgG1-аутоАТ с доминированием IgG4-аутоАТ на протяжении всего развития иммунопатологического процесса. Преобладание IgG2/IgG4-АТ свидетельствует о хронической антигенной стимуляции преимущественно гликопротеиновой природы. Антигенами-мишенями для циркулирующих IgG-аутоАТ и его субклассов независимо от клинической формы и стадии развития аутоиммунной пузырчатки являются компоненты межклеточной связывающей субстанции всех слоев эпидермиса. При этом межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса является преимущественно мишенью для IgG1-, IgG3- и IgG4-аутоАТ; межклеточная связывающая субстанция зернистого слоя – для IgG2-аутоАТ [20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом того, что, вероятно, не существует патологических процессов, в которые так или иначе не была бы вовлечена иммунная система, можно полагать, что поиск и изучение иммунологических маркеров аутоиммунных заболеваний может быть весьма перспективным.

Таким образом, на основании данных литературы можно сделать вывод, что алгоритм лабораторной диагностики аутоиммунных реакций II типа в клинической практике должен состоять из двух этапов: первый – определение аутоАТ широкой специфичности, позволяющее оценить общую аутоиммунную «настроенность» организма, а также наличия аутоиммунных заболеваний; второй – дифференцированный анализ на основе использования аутоАТ к специфическим аутоантигенам.

Комплекс классических клинико-лабораторных исследований позволит повысить результативность и объективность диагностических и эффективность лечебных мероприятий, а также создать алгоритм ведения больных с выраженной аутоиммунной составляющей и возможность оптимизации терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Фархутдинова Л. [и др.]. Диффузный токсический зоб – системное аутоиммунное заболевание // Врач. 2011. № 9. С. 27–30.
2. Исаева М. А. [и др.]. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клини. и эксперим. тиреологическая. 2007. Т. 3, № 4. С. 27–34.
3. Лазанович В. В., Маркелова Е. В. Показатели цитокинового статуса, тиреоидных аутоантител и их динамические изменения на фоне лечения болезни Грейвса // Клини. и эксперим. тиреологическая. 2008. Т. 4, № 3. С. 28–35.
4. Прилуцкий А. С., Прилуцкая О. А., Стрельченко Е. С. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы: классификация, клиника, диагностика, лечение // Международ. эндокринол. журн. 2014. № 4 (60). С. 13–20.
5. Деревянко О. С. [и др.]. Аутоиммунные маркеры желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахар. диабет. 2013. № 4. С. 28–32.
6. Завалишин И. А., Переседова А. В. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2007. Т. 1, № 1. С. 32–40.
7. Лихачёв С. А. [и др.]. Рассеянный склероз: диагностика и лечение // Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа. 2009. № 1. С. 18–31.
8. Каменова С. У. Рассеянный склероз: современный взгляд на старую проблему // Новости медицины и фармации. 2013. № 4 (469). С. 56–61.

9. Ковтун О. П. [и др.]. Иммунологическая диагностика рассеянного склероза // Систем. интеграция в здравоохранении. 2010. № 4. С. 60–69.
10. Сепиашвили Р. И. [и др.]. Антитела в патогенезе демиелинизирующих заболеваний аутоиммунной природы // Аллергология и иммунология. 2010. № 1. С. 20–30.
11. Махнева Н. В., Давиденко Е. Б., Белецкая Л. В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки // Альм. клин. медицины. 2014. № 34. С. 9–14.
12. Знаменская Л. Ф., Шарапова К. Г. Себорейная (эритематозная) пузырчатка, ошибки в диагностике // Вестн. дерматологии и венерологии. 2008. № 4. С. 73–75.
13. Чистякова И. А., Мугадова Р. Д., Дворовая Ю. Г. Вульгарная пузырчатка, спровоцированная ятрогенными факторами // Вестн. дерматологии и венерологии. 2008. № 2. С. 86–87.
14. Надгериева О. В. [и др.]. Случай из практики: сочетание листовидной пузырчатки и псориаза. Вопросы диагностики // Вестн. дерматологии и венерологии. 2011. № 2. С. 54–57.
15. Махнева Н. В. Ранние компоненты комплемента при аутоиммунной пузырчатке (иммуногистохимическое исследование) // Альм. клин. медицины. 2007. № 15. С. 215–219.
16. Карзанов О. В. Истинная пузырчатка: патогенез, диагностика, лечение // Доктор.Ру. 2008. № 2 (39). С. 58–61.
17. Белых О. А. Клеточные факторы иммунитета у больных вульгарной пузырчаткой // Вестн. Урал. медиц. академ. науки. 2011. № 3/1 (35). С. 99–100.
18. Миченко А. В. [и др.]. Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы // Вестн. дерматологии и венерологии. 2012. № 3. С. 40–47.
19. Махнева Н. В., Давиденко Е. Б., Белецкая Л. В. Влияние субклассов иммуноглобулина G на развитие аутоиммунной пузырчатки // Международ. журн. приклад. и фундам. исследований. 2011. № 6. С. 45–46.
20. Махнева Н. В. [и др.]. Участие иммуноглобулина G и его субклассов в развитии и течении аутоиммунной пузырчатки // Фундам. исследования. 2013. Ч.1, № 11. С. 79–84.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Болотская Лариса Алексеевна** – д. м. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: [labolotskaya@mail.ru](mailto:labolotskaya@mail.ru).

**Тарлюн Александра Александровна** – аспирант Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: [tarlyun@mail.ru](mailto:tarlyun@mail.ru).

### ABOUT AUTHORS

**Bolotskaya Larisa Alekseevna** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University; e-mail: [labolotskaya@mail.ru](mailto:labolotskaya@mail.ru).

**Tarlyun Alexandra Alexandrovna** – Postgraduate, Surgut State University; e-mail: [tarlyun@mail.ru](mailto:tarlyun@mail.ru).