

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

Л. А. Болотская

В статье проанализированы основные этапы формирования и развития реакций III типа. Дана характеристика некоторым заболеваниям, имеющим данный тип реакции.

**Ключевые слова:** типы реакций, иммунные комплексы, лекарственная аллергия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная склеродермия.

**Системная склеродермия (СС)** – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями и прогрессирующей генерализованной васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются своеобразные аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования с избыточным отложением коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях [13, с. 87].

Этиология СС сложна и недостаточно изучена. Предполагается многофакторный генез заболевания, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов с генетической предрасположенностью к заболеванию. Наряду с ролью инфекции (в том числе вирусной), охлаждения, вибрации, травм, стресса и эндокринных расстройств, особое внимание обращается на триггерное воздействие химических агентов (промышленных, бытовых, алиментарных) и отдельных лекарственных средств.

Определены некоторые генетические механизмы предрасположенности к СС, которые стали активно изучать после выявления случаев семейной агрегации заболевания. Подтверждены наличие хромосомной нестабильности у больных СС и связь с заболеванием определенных аллелей системы гистосовместимости (HLA): A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 и C4A.

Центральными звеньями патогенеза СС служат избыточный фиброз, нарушения микроциркуляции и иммунной системы. Для СС характерен дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, приводящий к активации синтеза интерлейкинов 1, 4 и 6, специфических антинуклеарных АТ (антицентромерных АТ, Scl-70), АТ к эндотелию и соединительной ткани.

В эндотелии сосудов наблюдаются пролиферация гладкомышечных клеток, мукоидное набухание инти-

мы, сужение просвета сосудов, микротромбозы, что со временем приводит к ишемии тканей. О степени поражения эндотелия может свидетельствовать повышение концентрации фактора Виллебранда и клеточных растворимых молекул адгезии (pVCAM-1, E-селектина и др.).

В дерме накапливаются CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты и фибробласты, которые избыточно синтезируют коллаген типов I и III. Активированные тучные клетки синтезируют трансформирующий фактор роста-β и гистамин, что стимулирует пролиферацию фибробластов и образование компонентов межклеточного матрикса [14, с. 5–6].

Т-клеточные иммунные нарушения играют важную роль в индукции генетически-детерминированной патологии фибробластов и клональной селекции их субпопуляции, отличающейся повышенной продукцией белков матрикса. Развитие генерализованной сосудистой патологии при СС также связывают с цитолитическим действием на эндотелиальные клетки активированных Т-лимфоцитов крови, присутствующих на ранней стадии болезни. Т-клеточная аутореактивность доказана и в отношении компонентов базальной мембраны микрососудов [15, с. 35].

Уже на ранних этапах болезни наблюдается генерализованная васкулопатия, прогрессирование которой приводит к фиброзной гиперплазии интимы, фиброзу адвентиции, резкому сужению и/или облитерации сосудов и последующей ишемии. Предполагается, что повреждение эндотелия микрососудов ассоциируется с аутоиммунными и воспалительными реакциями. Прямое и косвенное следствие этих процессов – активация фибробластов, ключевое событие в развитии фиброза. Активированные фибробласты в поврежденных тканях трансформируются в миофибробласты, которые начинают синтезировать белки экстрацеллюлярного матрикса в избыточном коли-

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

L. A. Bolotskaya

The paper analyzes the main stages of type III reactions formation and development. The characteristics of certain diseases, having this type of reaction have been considered.

**Keywords:** types of reactions, immune complexes, drug allergy, lupus, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, systemic scleroderma.

честве, что завершается фиброзированием тканей и органов. Таким образом, стадийное течение СС закономерно приводит к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений, определяющих высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни.

СС как самостоятельная нозологическая единица, относящаяся к системным аутоиммунным ревматическим болезням, отличается большой клинико-патогенетической гетерогенностью. Общепринятой классификации СС нет, в то же время классификации болезни в разных странах имеют много общего. Все многообразие клинических вариантов СС сведено к нескольким основным формам:

1. Диффузная склеродермия.
2. Лимитированная склеродермия, включая так называемый CREST-синдром (кальциноз, феномен Рейно, гипотония пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии).
3. Склеродермия без склеродермы (поражение только висцеральных органов) – редкая форма болезни, которая диагностируется примерно в 2 % случаев.
4. Перекрестные формы, когда СС сочетается с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), воспалительными миопатиями и др. [13, с. 87].

Особый интерес представляет ранняя диагностика СС. Продолжительность раннего периода болезни существенно отличается в зависимости от формы и течения заболевания. Так при диффузной СС активное формирование типичной клинической картины, в том числе с развитием полиорганной патологии, происходит в среднем за год, при лимитированной – за 5 лет. Важным является факт, что сосудистые изменения и иммунологические сдвиги в строме кожи на раннем этапе потенциально обратимы. Поэтому очень важно как можно раньше поставить правильный диагноз и назначить активную терапию. При ранней диагностике следует иметь ввиду характерную триаду первоначальных признаков заболевания: синдром Рейно, суставной синдром (чаще полиартралгии) и плотный отек кожи, реже висцеральные локализации процесса [16, с. 41].

Важное направление в ранней диагностике СС – выявление иммунных нарушений и, в частности, специфичных для этой болезни циркулирующих аутоАТ.

Развитие аутоиммунных нарушений – характерная черта СС, отражающая активацию иммунной системы. Так, антинуклеарный фактор (АНФ) выявляется у 90–95 % больных. В настоящее время описан целый ряд аутоАТ, характерных именно для СС и отличающих ее от других ревматических заболеваний. Эти АТ направлены на узкий спектр ядерных аутоантигенов – растворимых ядерных белков. Патогенетическое значение данной группы аутоАТ остается неясным. Известно, что уровень некоторых аутоАТ коррелирует с тяжестью и активностью процесса и имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. К специфичным для СС относят АТ к топоизомеразе I (Scl-70), антицентромерные (АЦА), АТ к РНК-полимеразе III, Th/To, U11/U12РНП, U1РНП, U3РНП, РМ-Scl (РМ/Scl-100, РМ/Scl-75, hRrp4p), к гистону и др. Как правило, у конкретного больного СС обнаруживается только один тип АТ, который не меняется на протяжении болезни.

Каждый из этих типов обнаруживается у небольшой группы больных (1–30 %), но в пределах такой группы больные имеют схожие клинические черты

и характер течения болезни. Таким образом, профиль аутоАТ при СС имеет фенотипические ассоциации, т. е. «склеродермические» аутоАТ относятся к серологическим маркерам определенных клинических симптомов [13, с. 89–90].

В отличие от коллагена, метаболизм другого доминирующего элемента межклеточного вещества соединительной ткани – эластина при СС изучен намного менее детально. Известно, что расщепление пептидных связей в эластине и некоторых других белках катализируется ферментом эластазой, которая в большом количестве выделяется из гранулоцитарных лизосом в очагах воспаления. Под действием эластазы могут изменяться антигенные свойства эластина, поэтому изучение образования аутоАТ к эластину и эластазе при СС представляется весьма важным с точки зрения как патогенеза, так и диагностики данного заболевания [17, с. 90].

Эластин как структурный компонент соединительной ткани, а также эластаза как фермент, участвующий в его обмене, вовлекаются в аутоиммунный процесс при развитии различных ревматических заболеваний. При СС I и II степени активности возможно изолированное повышение АТ к тому или другому антигену, но III степень ассоциируется с увеличением в сыворотке крови больных АТ к эластазе, и к эластину. И при СС, и при системной красной волчанке (СКВ) среди больных с повышенным уровнем АТ к эластазе и эластину в структуре клинических проявлений преобладает поражение кожи. Второе место у пациентов с СКВ занимает суставной синдром, третье – васкулопатии. У больных с СС, напротив, чаще выявляется сосудистая патология, а затем поражение суставов. При системной склеродермии (ССД) очень интересной представляется связь повышенного уровня АТ к эластазе и эластину с поражением легких. Вероятно, АТ к эластазе, снижая активность фермента, могут участвовать в патологическом обмене эластина, вызывая повреждение органов дыхания [18, с. 81].

В настоящее время проводятся исследования о влиянии аутоАТ к ферментам пуринового метаболизма при СС в зависимости от клинических форм при этом заболевании. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в крови больных с СС выявляются АТ к аденозиндезаминазе и гуаниндезаминазе, продукция которых увеличивается с возрастанием активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания и сопровождается снижением активности аденозиндезаминазы и увеличением гуаниндезаминазы [19, с. 73].

СС характеризуется значительным полиморфизмом клинической картины. Наличие тяжелой органной патологии ассоциируется с плохим прогнозом. С развитием современных методов обследования и появлением новых эффективных препаратов стали возможны более ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия, что существенно улучшило прогноз болезни. Также изменилась структура летальности вследствие причин, связанных с основным заболеванием. Если до середины 80-х годов XX в. ведущей причиной смерти было развитие «склеродермической почки», то в последующем лидирующее положение заняла легочная патология – интерстициальное поражение легких и легочная гипертензия [20; 21, с. 42].

**Дерматомиозит.** Аутоиммунный дерматомиозит – диффузное прогрессирующее воспалительное заболевание соединительной ткани с преимуществен-

ным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, кожи.

Дерматомиозит, полимиозит, ювенильный дерматомиозит (ЮД), миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), миозит, сочетающийся с опухолями, миозит с внутриклеточными включениями относят к группе хронических аутоиммунных заболеваний – идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) [22, с. 20].

Инфекционная теория развития воспалительных миопатий является одной из первых и основана на отдельных клинических наблюдениях, где инфекционный процесс предшествовал или сочетался с дерматомиозитом. Обнаруживали включения, напоминающие нуклеопротеид пара-миксовируса, миксовируса, пикорнавируса, вируса Coxsackie и вируса herpes Zoster. Другие исследования находят связь вирусов иммунодефицита (HIV, HTLV I) с клиникой полимиозита или миозита с тельцами включений.

Генетическая теория сформировалась несколько позднее инфекционной и находит свое подтверждение в неоднократно описанных семейных случаях заболевания, а также в обнаружении аутоиммунных заболеваний у родственников пациентов. Установлена ассоциация дерматомиозита с антигенами B14 и DR3 в европейской популяции и B7 и DRW6 у лиц негроидной расы. В 1981 г. ряд исследователей выявили, что все положительные пациенты полимиозитом были также DR3- или DRW6-положительны.

Влияние факторов внешней среды подтверждают примеры возникновения дерматомиозита под воздействием некоторых лекарств: D-пенициллина, сульфаниламидов, зидовудина, ртути, витамина B1, инсулина, аминазина, свинца, фенотиазина, а также после инсоляции. Имеются доказательства, что некоторые гипополипидемические препараты могут быть миотоксическими и являться причиной заболевания, напоминающего дерматомиозит. Не исключается и роль психосоциальной травмы в иницировании аутоиммунного процесса [23, с. 57].

Аутоаллергический механизм возникновения полимиозита подтверждается многочисленными данными о нарушении механизмов иммуноглобулин-опосредованного и Т-клеточно-опосредованного иммунитета. Повышение экспрессии различных цитокинов в мышечной ткани наблюдается при ИВМ.

АТ к скелетной мускулатуре у здоровых лиц встречаются часто, но в низких титрах – до 1 : 30, и направленные практически всегда против актина и других белков цитоскелета, а у пациентов с воспалительной миопатией титры, как правило, более 1 : 60 и специфичность отличается, затрагивая аутоантигены, перечисленные ниже. Различные АТ против антигенов клеточных ядер и цитоплазматических антигенов обнаруживаются у 20 % от всех пациентов с ИВМ. АТ к цитоплазматическим антигенам направлены против рибонуклеопротеинов, которые вовлекаются в трансляцию и синтез белков – это различные аминокислот-РНК-синтетазы и факторы трансляции. АТ, направленные против гистидил-РНК-синтетазы, называемые анти-Jo-1, составляют 75 % от всех синтетаз.

Иммуно-опосредованное воспаление при дерматомиозите начинается следующим образом: предполагаемые АТ или ИК, клиренс которых нарушен, на эндотелии сосудов активируют комплемент  $C_3$ , формирующий  $C_3b$  и  $C_4b$  фрагменты. Это ведет к форми-

рованию  $C_3b$ NEO и мембранолитического атакующего комплекса  $C_5-C_9$ , затем оба образуют депозиты на микрососудах эндомизия. Скопления мембранолитического атакующего комплекса на внутримышечных капиллярах приводят к осмотическому лизису клеток эндотелия и некрозу капилляров, что способствует значительному уменьшению числа капилляров мышечных волокон и дилатации оставшихся сосудов для усиления компенсации уменьшенной перфузии. Большие межмышечные сосуды также вовлекаются в эту модель, приводящую к деструкции мышечного волокна и воспалению. Перифасцикулярная атрофия, часто обнаруживаемая в хронической стадии, является отражением эндофасцикулярной гипоперфузии. Специфические патогенные АТ против клеток эндотелия еще не идентифицированы. АТ исчезают после успешного лечения внутривенным иммуноглобулином, очевидно, содержащим антиидиотипы, что ведет к клиническому улучшению.

Активация комплемента индуцирует высвобождение цитокинов, которые повышают экспрессию молекул клеточной адгезии VCAM-I и ICAM-I на клетках эндотелия. Эти молекулы служат лигандами для интегринов VLA-4, LFA-I и Mac-I, экспрессируемых на Т-клетках, и облегчают их вход через кровеносную стенку в перимизиальное и эндомиоциальное пространство. Иммунофенотипический анализ лимфоцитарных инфильтратов показывает В-клетки и CD4+ клетки в перимизии и периваскулярном пространстве – это подтверждает, что гуморально-опосредованные механизмы играют главную роль при дерматомиозите.

В отличие от дерматомиозита, основным звеном полимиозита и миозита с тельцами включений является Т-клеточно-опосредованная гиперчувствительность замедленного типа, направленная против мышечного антигена. Этот вывод подтверждается присутствием CD8+-лимфоцитов, которые вместе с макрофагами вначале окружают здоровые, не некротизированные мышечные волокна, а затем инвазируют и разрушают их. Мышечные волокна, как находящиеся рядом, так и отдаленные от области воспаления, экспрессируют антиген 1-го класса ГКГС, который отсутствует в саркомере нормальных мышечных волокон. Цитотоксические Т-клетки узнают антигенные мишени в ассоциации с 1-м классом антигенов ГКГС. Таким образом, при полимиозите первично иммунопатологическим механизмом является реакция гиперчувствительности замедленного типа и ограниченный антигенами 1-го класса ГКГС процесс [23, с. 58].

Классическая клиническая картина полимиозита/дерматомиозита включает мышечную слабость проксимальных отделов конечностей, слабость мышц шеи, дисфагию, дисфонию. По мере прогрессирования появляется трудность при подъеме по лестнице, в транспорт, возможны неожиданные падения. При отсутствии терапии развивается полная обездвиженность пациентов [22, с. 20].

При этом наблюдаются ассоциации клинического симптомокомплекса с определенными иммунологическими маркерами (аутоАТ). Так, развитие полимиозита/дерматомиозита связано с синтезом антиядерных аутоАТ, направленных к цитоплазматическим белкам и рибонуклеиновым кислотам. Миозитспецифические АТ присутствуют в сыворотке крови почти у 90 % больных. Одним из наиболее тяжелых подтипов полимиозита/дерматомиозита является антисинтетазный син-

дром (АСС). В сыворотке крови у этих больных выявляются антисинтетазные АТ (анти-Jo-1, реже анти-PL-7, анти-PL-12, анти-OJ, анти-EJ и анти-KS и др.). Симптомом комплекс АСС характеризуется острым началом, лихорадкой, симметричным неэрозивным артритом или артралгиями, феноменом Рейно, поражением кожи ладоней и пальцев по типу руки механика. Интерстициальное поражение легких может выступать на первый план в клинической картине АСС и, как правило, обуславливает прогноз болезни [22, с. 20–21].

**Ревматоидный артрит (РА)** – широко распространенное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивным синовитом, деструкцией хрящевой и костной тканей, а также нередко развитием широкого спектра системных проявлений. В большинстве случаев заболевание имеет хроническое течение, ведущее (при отсутствии своевременной адекватной терапии) к прогрессирующей деструкции, деформации и нарушению функции суставов, существенному снижению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти.

Этиология РА остается неизвестной. Изучается роль широкого спектра экзогенных, в том числе инфекционных (вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19, ретровирусы, антигены и стрессовые белки бактерий) и неинфекционных (курение, угольная пыль, некоторые компоненты минеральных масел, различные химические соединения, лекарственные вещества), а также эндогенных (цитруллиновые белки и пептиды) факторов. Предполагается, что экзогенные факторы принимают опосредованное участие в развитии РА на фоне генетической предрасположенности.

В последние годы активно изучается роль генетических факторов в развитии РА, риск развития которого ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR4 и DR1, который включает более 22 аллелей. При изучении индивидуальных аллелей было идентифицировано два наиболее тесно ассоциированных с РА: DRB1\*0401 и DRB1\*0404, носительство которых выявляют у 50–61 % и 27–37 % пациентов с РА соответственно. Характерная аминокислотная последовательность этих аллелей получила название «общий эпитоп» (shared epitopes – SE). Носительство SE ассоциируется с тяжестью течения РА. Так, носительство одного или двух аллелей DR4 связано с двукратным увеличением риска формирования эрозий суставов. Носительство SE 0401, 0404 или 0408 увеличивает риск внесуставных проявлений РА (васкулит, поражение легких, синдром Фелти). Носительство двух аллелей DR, имеющих SE, связано с более тяжелым течением РА, чем носительство одного [24, с. 24].

Обнаружена связь между генами HLA и течением болезни. Так, при быстро прогрессирующем РА с ранним началом и внесуставными проявлениями часто выявляют аллели HLA-DRB1\*0401 или HLA-DRB1\*0404, а при медленно прогрессирующих формах заболевания – аллель HLA-DRB1\*010. Одновременное носительство HLA-DRB1\*0401 и HLA-DRB1\*0404 связано с высоким риском быстро прогрессирующего РА, поражающего не только суставы, но и другие органы.

При РА наиболее характерными иммуногенетическими маркерами являются HLA-A10, HLA-Bw6, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B27, HLA-DRB1\*17 и HLA-DRB1\*04. Среди больных с иммуногенетическими маркерами высокой частоты встречаемости РА с висцеральными проявле-

ниями имел высокую ассоциативную связь с HLA-B27 (100 %), HLA-B7 (87,34 %); у больных с HLA невысокой частоты встречаемости внесуставные проявления выявляются, соответственно, у лиц HLA-B16 (100 %), HLA-Bw4 (81,82 %) и HLA-B12 (85,72 %).

Обнаружено, что предрасположенность к РА определяется не только генами HLA, но и другими генами, в том числе генами антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов и тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов [25, с. 11].

Интерес представляют данные о связи между SE и аутоиммунными нарушениями при РА, в частности с РФ и АТ к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦ-АТ). Образование цитруллина – результат дезаминирования положительно заряженной аминокислоты аргинина, которое регулируется ферментами семейства пептидиларгининдезаминазы. Появление нейтральной аминокислоты цитруллина приводит к изменению структуры и увеличению иммуногенности модифицированных белков, возрастанию их аффинности к DR4 и способности активировать Т-лимфоциты. Цитруллинирование белков – универсальный процесс, ассоциированный с воспалением, а также с влиянием факторов внешней среды, в первую очередь, с курением. В качестве артрогенных цитруллированных белков рассматриваются фибриноген, виментин, фибронектин, α-энолаза, антигены и ядерные белки вируса Эпштейна – Барр, аутоэпитопы антигенсвязывающих участков рецепторов Т- и В-лимфоцитов [24, с. 24].

В недавних исследованиях показано, что сочетание носительства SE с курением, злоупотреблением кофеином, приемом контрацептивов существенно увеличивает риск развития РА, позитивного по РФ и особенно по АЦ-АТ. В то же время при отсутствии носительства SE такая связь не наблюдается.

Патогенез РА представляется сложным, а ряд его звеньев остаются малоизученными. В развитии заболевания предполагается участие различных агентов, обуславливающих активацию иммунной системы генетически предрасположенного больного. Ведущей мишенью системного аутоиммунного воспаления, характеризующего РА, является синовиальная оболочка суставов.

Полость сустава заполнена небольшим количеством синовиальной жидкости, являющейся трансудатом плазмы, с продуктами синтеза синовиоцитов и небольшим количеством клеточных элементов. Ее основные функции – трофическая, метаболическая, барьерная и локомоторная.

Ведущий морфологический признак РА – формирование эктопированного очага синовиальной оболочки в виде ее ворсинчатого разрастания (гиперплазии). Инвазивный рост этой структуры (паннуса) приводит к разрушению суставного хряща и субхондральной кости. При этом в суставном хряще определяются эрозии, трещины, щели; в суставных полостях – увеличенное количество вязкой мутной синовиальной жидкости. Отмечаются утолщение, склероз и фиброзные наслоения суставной капсулы. Полная облитерация суставной полости ведет к развитию фиброзного анкилоза. Пролиферация остеоидной ткани сопровождается развитием остеофитов и костных анкилозов.

Гистологически в синовиальной оболочке отмечается увеличение числа синовиоцитов, утолщение интимы, инфильтрация иммунными воспалительными клетками (макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, плазма-

тическими и дендритными клетками), образование фолликулов из воспалительных клеток, разрастание грануляционной ткани, склероз, липоматоз коллагенового и эластического слоев синовиальной оболочки. Повышается проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла, сопровождающаяся выходом фибринозного экссудата и образованием очагов фибриноида в синовиальной собственной пластинке и фибриноподобных наложений на поверхности синовиальной оболочки. На ранней стадии заболевания отмечается неоангиогенез. В глубоких слоях синовиальной оболочки изредка определяются ревматоидные узелки – небольшие участки фибриноидного некроза, окруженные макрофагами и лимфоцитами. В 80 % случаев встречаются гиперплазия и гипертрофия синовиоцитов с характерным палисадообразным их расположением.

Иммуноморфологически в очагах фибриноида и в фибриноподобных наложениях выявляются фибрин, иммуноглобулины (G, A, M) и С3-фракция комплемента [24, с. 24].

Важнейшим параметром, характеризующим прогрессирование РА, является деградация хряща и субхондральной кости. И активность, и прогрессирование при РА приводят к функциональной недостаточности суставов. Известно, что у больных РА функциональные изменения могут иметь обратимый характер за счет боли в суставах, их припухлости, депрессии. Потенциально необратимый характер функциональных нарушений формируется вследствие деструкции суставов, деформаций, мышечной слабости или коморбидных состояний. При оценке деструктивных изменений в суставах при РА определяют степень сужения суставной щели (деградация хряща) и наличие эрозий (деструкция кости) [26, с. 60].

Развитие РА связано с Т-клеточным иммунным ответом, для которого характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, -12, -7, -17, -6, -18, -2, ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\gamma$ . Подавляющее большинство Т-лимфоцитов, участвующих в развитии РА, принадлежит субпопуляции CD4+ с фенотипом, характерным для клеток памяти. Они проявляют активность хелперных клеток, стимулирующих синтез аутоАТ В-клетками. Кроме того, в синовиальной ткани при РА отмечают накопление CD8+ и CD28– Т-клеток, обладающих активностью аутореактивных естественных киллерных клеток. Увеличение их числа коррелирует с развитием эрозий суставов. При РА также наблюдается угнетение супрессорных механизмов (субпопуляции Т-лимфоцитов CD25+) при увеличенной продукции ИЛ-15 и ИЛ-17, что поддерживает аутоиммунные процессы. В-клетки участвуют в активации CD4+-лимфоцитов, выполняя функцию специфических АПК. В-лимфоциты, синтезирующие РФ, взаимодействуют с ИК и презентируют широкий спектр аутоантигенов и костимуляторных молекул, необходимых для активации Т-клеток [24, с. 25; 27, с. 101].

В развитии синовита при РА принимают участие тучные клетки, активированные с участием компонентов комплемента, аутоАТ, цитокинов. Тучные клетки синтезируют широкий спектр медиаторов воспаления (гистамин, ФНО- $\alpha$ , триптаза, химаза и др.), стимулирующих хондроциты, синовиальные фибробласты и макрофаги, которые, в свою очередь, синтезируют воспалительные медиаторы, вызывающие отек и деструкцию тканей сустава.

Под влиянием провоспалительных цитокинов кровные синовиоциты приобретают так называемый трансформационный фенотип (характерный для опухолевых клеток). Хотя в отличие от опухолевых синовиальных клетки не метастазируют, они приобретают способность к инвазии ткани хряща и связок и стимулируют активацию и дифференцировку остеокластов, вызывающих резорбцию костной ткани. Синовиальные клетки, а также макрофаги синтезируют матриксные металлопротеиназы, играющие важную роль в деструкции хрящевой и костной ткани. При этом процессы деструкции кости существенно преобладают над процессами репарации.

К другим стимуляторам воспаления и деструкции относят продукты активации комплемента, образование которых связано с РФ-содержащими ИК, АЦ-АТ, а также широким спектром неиммунных медиаторов, включая оксид азота, нейропептиды, метаболиты арахидоновой кислоты, факторы свертывания и фибринолиза [24, с. 25].

РА также характеризуется поражением сосудов всех калибров. В наибольшей степени поражаются мелкие сосуды. Изменения, происходящие в средних и крупных сосудах, в большой степени связаны с процессами в *vasa vasorum* и главным образом связаны с ишемизацией сосудистой стенки. Наиболее часто наблюдаются продуктивные васкулиты, тромбоваскулиты, реже панваскулиты типа узелкового периартериита. Генерализованное поражение сосудистого русла при РА приводит к тому, что в процесс вовлекаются кожа, скелетная мускулатура, серозные оболочки, внутренние органы. Ревматоидный процесс обычно локализуется в периферических суставах, поэтому основное значение в клинической картине болезни приобретает артриты конечностей.

Именно на этапе раннего РА иммунологическая диагностика имеет наибольшую ценность, поскольку указывает на природу воспалительных изменений. При РА серодиагностика используется уже более 60 лет. В качестве специфических серологических маркеров при РА рассматриваются два основных семейства аутоАТ – РФ и АЦ-АТ. Высокая встречаемость при РА антинуклеарных АТ и их разновидности, АТ к RA33, позволяет использовать их в качестве резервных параметров активности заболевания. И, наконец, новой областью лабораторной диагностики, которая уже нашла свое применение при РА, стало выявление биомаркеров, характеризующих воспалительный процесс при этом заболевании [28, с. 70].

В диагностике детских артритов оценка концентрации АЦ-АТ значительно менее информативна. Однако эти аутоАТ выявляют при ЮА не реже, а, по некоторым данным, даже чаще, чем РФ, который обнаруживают в 15–20 % случаев. Антинуклеарные АТ, или антинуклеарный фактор (АНФ), определяют у большего числа детей с ЮА, чем АЦ-АТ. В основном АНФ присутствует в невысоких концентрациях, для него характерен гранулярный тип свечения в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Обнаружение АНФ у девочек раннего возраста с олигоартритом может указывать на риск развития увеита. Однако на ранних стадиях заболевания АНФ может быть выявлен у разных категорий пациентов, независимо от варианта ЮА, что указывает на неоднозначность связи между наличием этих АТ и нозологической формой заболевания, а также риском развития поражения глаз. АНФ

не специфичен для ЮА и при системных заболеваниях соединительной ткани встречается с гораздо большей частотой. Однако важность этого лабораторного исследования для диагностики ЮА сегодня не вызывает сомнений, поскольку наличие антинуклеарных АТ указывает на аутоиммунную природу заболевания. Таким образом, взаимосвязь наличия и уровня аутоАТ с клиническими формами течения ЮА до сих пор четко не определена. [29, с. 44]

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные заболевания с иммунокомплексным типом реакции гиперчувствительности характеризуются наличием аутоАТ в сыворотке крови, спектр которых чрезвычайно многообра-

зен [30]. Положительные результаты их определения входят в число диагностических критериев системных заболеваний, используются для оценки активности и прогноза, играют важную роль в диагностике на ранней стадии, позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы заболеваний, служат предикторами развития аутоиммунного процесса у бессимптомных пациентов. При этом, аутоАТ, строгоспецифичные только для одного заболевания, встречаются очень редко [31]. Иммунокомплексные заболевания характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоАТ в одной сыворотке, «профилем аутоАТ», оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных биомаркеров.

### ЛИТЕРАТУРА

- Литвицкий П. Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия // Вопросы современной педиатрии. 2007. № 5. Т. 6. С. 82–86.
- Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Бизенкова М. Н. Механизмы индукции и развития реакций гуморального типа: цитотоксических и иммунокомплексных (II и III типы гиперчувствительности) : лекция 3 (основные положения) // Успехи современного естествознания. 2014. № 12. С. 484–487.
- Алешина Р. М., Ребров Б. А., Лейкина В. В. Аллергические реакции как вакцинальные осложнения (продолжение) // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О.Можаева. 2010. № 2. Т. 11. С. 17–24.
- Зайков С. В., Дмитриева Э. Н. Лекарственная аллергия и ее иммунокомплексные проявления // Новости медицины и фармации. 2012. № 19 (436). С. 6–8.
- Шабыеева С. Б., Алтымышева А. Т., Калюжный С. И., Токтогулова Н. А., Сооронбаев Т. М. Лекарственная аллергия // Вестн. Кыргызско-Российского славян. ун-та. 2014. № 12. Т. 14. С. 126–129.
- Демко И. В. Лекарственная аллергия // Сибирское мед. обозрение. 2013. № 4 (82). С. 83–87.
- Колодийчук Е. В., Грудина Е. В., Малашенкова Т. Е. Лекарственная аллергия // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2007. № 2. Т. 6. С. 70–75.
- Скорородкина О. В., Лунцов А. В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии // Вестн. современ. клинич. медицины. 2013. № 3. Т. 6. С. 60–67.
- Подчерняева Н. С., Солнцева О. А., Соболева М. К., Щербак М. Ю. Системная красная волчанка // Педиатр. фармакология. 2006. № 6. Т. 3. С. 21–28.
- Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // Современная ревматология. 2011. № 4. С. 25–30.
- Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Сычева Н. Л. и др. Трудности диагностики системной красной волчанки // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2014. № 3. Т. 11. С. 36–41.
- Дядык А. И., Багрий А. Э., Хоменко М. В., Ракитская И. В., Зборовский С. Р. Системная красная волчанка (часть II). Клиническая картина // Новости медицины и фармации. 2012. № 4 (402). С. 26–28.
- Ананьева Л. П. Ранняя системная склеродермия – современный алгоритм диагностики : лекция // Науч.-практич. ревматология. 2012. № 2. С. 87–93.
- Шостак Н. А., Клименко А. А. Системная склеродермия: современная классификация и методы лечения // Лечеб. дело. 2009. № 4. С. 4–11.
- Невская Т. А., Гусева И. Г., Раденска-Лоповок С. Г., Сперанский А. И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии // Науч.-практич. ревматология. 2006. № 4. С. 35–43.
- Шилова Л. Н., Зборовский А. Б., Слюсарь О. П. Системная склеродермия – современный взгляд на проблему // Лекарствен. вестн. 2012. № 7 (47). Т. 6. С. 40–46.
- Аветисова Э. Р., Парамонова О. В., Гонтарь И. П., Зборовский А. Б. Клиническое значение антител к эластину и эластазе при системной склеродермии // Клинич. фармакология и терапия. 2012. № 4. Т. 21. С. 90–92.
- Гонтарь И. П., Ненашева Н. В., Матасова Н. А., Аветисова Э. Р., Кочнева Л. И., Парамонова О. В., Зборовская И. А. Антителообразование к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 79–81.
- Шилова Л. Н., Зборовская И. А., Гонтарь И. П. Антитела к ферментам пуринового метаболизма при системной склеродермии // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2007. № 7. Т. 74. С. 72–73.
- Ананьева Л. П., Старовойтова М. Н., Шабанова С. Ш. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (Eular Scleroderma Trail and Research Group) по проблеме «Системная склеродермия» // Науч.-практич. ревматология. 2014. № 6 (52). С. 682–688.
- Теплова Л. В., Ананьева Л. П., Лесняк В. Н., Старовойтова М. Н., Десинова О. В., Невская Т. А., Александрова Е. Н. Системная склеродермия с инерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких // Науч.-практич. ревматология. 2010. № 3. С. 41–47.
- Антелава О. А., Насонов Е. Л. Идиопатические воспалительные миопатии: основные клинико-иммунологические варианты, трудности дифференциального диагноза и терапии // Клинич. медицина. 2014. № 3. Т. 92. С. 19–25.

23. Алексеева Т. М., Жулев Н. М., Карпцова Е. В., Михайлов В. И., Сайкова Л. А., Чурилов Л. П. Идиопатические воспалительные миопатии (вопросы клиники и этиопатогенеза) // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2007. № 4. С. 57–67.
24. Дядык А. И., Здиховская И. И., Шпилевская Н. И. и др. Ревматоидный артрит: диагностика, клиника, лечение // Новости медицины и фармации. 2013. № 19 (476). С. 24–31.
25. Никулина С. Ю., Чернова А. А., Большакова Т. Ю., Фок Ю. В., Орлова Н. М. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту // Сибирск. мед. обозрение. 2014. № 3. С. 11–18.
26. Ччасова Н. В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями // Современ. ревматология. 2014. № 4. С. 60–71.
27. Каримова Г. Ф., Кабилова А. М., Исламгалева З. М., Хусаинова Л. Н., Мингазетдинова Л. Н. Предикторы воспаления при ревматоидном артрите // Фундамент. исследования. 2013. № 7. С. 101–104.
28. Лапин С. В., Маслянский А. Л. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита: новые перспективы // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 1. С. 69–74.
29. Пашнина И. А., Козлова Е. С., Криволапова И. М. Выявление аутоантител при различных клинических формах ювенильных артритов у детей // Детская больница. 2010. № 2. С. 43–46.
30. Созина А. В., Неустроева Ю. А., Тихомирова Т. А., Лапин С. В. Сочетанная встречаемость аутоантител у больных с диффузными болезнями соединительной ткани // Мед. иммунология. 2007. № 1. Т. 9. С. 69–76.
31. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике // Науч.-практич. ревматология. 2013. № 4 (51). С. 368–376.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

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

**ABOUT THE AUTHOR**

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