

**ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ  
И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ  
АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКИ  
(ПРИМЕР СИНТЕЗА НАУКИ  
И ПРАКТИКИ)**

**Махнева Н.В.<sup>1</sup>, Давиденко Е.Б.<sup>1</sup>,  
Белецкая Л.В.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>ГУ Московский научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского,  
<sup>2</sup>ФГУ «ФНЦ трансплантологии  
и искусственных органов  
имени академика В.И. Шумакова»,  
г. Москва*

Аутоиммунная пузырчатка — это группа угрожающих жизни аутоиммунных буллезных дерматозов кожи и слизистых оболочек, покрытых многослойным плоским эпителием. Независимо от клинических форм ее проявления основным механизмом ее развития является потеря адгезии между кератиноцитами с последующим образованием внутриэпидермальных пузырей. Разрыв связей между клетками эпидермиса возникает в результате воздействия аутоантител специфичных к антигенам межклеточной субстанции многослойного плоского эпителия. Эти антитела обладают высокой тканевой специфичностью и относятся к иммуноглобулину класса G. Наличие в крови аутоантител и фиксированного в межклеточных пространствах эпидермиса иммуноглобулина данного класса является основным диагностическим признаком.

Многолетнее клинико-морфологическое наблюдение и иммуноморфологический анализ продемонстрировали, что методы иммунофлюоресценции остаются в настоящее время не только основным инструментом необходимым для точной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов, в частности аутоиммунной пузырчатки, но и инструментом, способствующим глубокому изучению патологического процесса. Благодаря изучению патологии на молекулярно-биологическом уровне стало возможно более широко и углубленно исследовать патогенез заболевания на современном этапе и расширить практические клинические знания. Данная работа является классическим примером синтеза науки и практики.

Известно, что основными классическими клиническими формами пузырчатки явля-

ются вульгарная, вегетирующая, листовидная и себорейная пузырчатка. Однако в ряде случаев у пациентов в течение всей их жизни в разные промежутки времени можно наблюдать разную клиническую картину аутоиммунной пузырчатки. Это свидетельствует о возможном изменении профиля антигенов-мишеней, которое связано с частичным перекрестом между антигенами вульгарной и листовидной или себорейной пузырчатки, имеющими общие детерминанты. Изучение на молекулярно-биологическом уровне морфологического строения и биохимического состава кожи показало, что в основе ассоциации специфических аутоантител с клиническими вариантами аутоиммунной пузырчатки лежит различная картина экспрессии антигенов в многослойном и однослойном плоском эпителии. Так, десмоглеин 1, который является антигеном-мишенью для листовидной или себорейной пузырчатки, экспрессируется в верхних слоях эпидермиса, т.е. в гранулярном (зернистом) слое, а десмоглеин 3, который является антигеном-мишенью для вульгарной пузырчатки — преимущественно в супрабазальных слоях эпидермиса. В результате такой особенности локализации антигенов-мишеней при проведении иммуногистохимической реакции при выявлении фиксированного иммуноглобулина класса G в межклеточной субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса, где преимущественно присутствует десмоглеин 3, диагностируют вульгарную пузырчатку, а выявление иммуноглобулина в межклеточной субстанции зернистого слоя, где экспрессируется десмоглеин 1 — листовидную или себорейную пузырчатку. При наличии фиксированного иммуноглобулина класса G в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса можно прогнозировать возможность изменения клинических форм пузырчатки в течение всего периода болезни в любом направлении и переход одной клинической формы болезни в другую и обратно. Так, при первоначальном развитии аутоиммунной пузырчатки фиксацию обнаруживают во всех слоях эпидермиса с наиболее выраженной реакцией в местах локализации антигена-мишени. При последующем обострении патологического процесса на фоне снижения дозы преднизолона или полной его отмены фиксация иммуноглобулина класса G сохраняется во всех слоях, но при этом с усилением степени выраженности иммунофлюоресцентной реакции с данным классом иммуноглобулина от недифференцированных слоев к дифференцированным слоям эпидермиса или наоборот. Таким образом, происходит изменение профиля антигенов-мишеней. Данное научное наблюдение, способствующее предвидеть возможность

трансформации клинических форм аутоиммунной пузырчатки на протяжении всего периода болезни, позволяет врачу определить дальнейшую тактику ведения и лечения пациента и, главным образом, насторожить его в отношении тщательного титрования поддерживающей дозы глюкокортикостероидов и ни в коем случае — ее отмены.

Кроме того, многолетние клинические наблюдения продемонстрировали, что течение пузырчатки как угрожающее жизни аутоиммунное заболевание носит индивидуальный характер. Одним пациентам для достижения клинической ремиссии достаточно назначение препаратов только глюкокортикостероидного ряда, другим пациентам — необходимо присоединение к лечению цитостатика. Возникает вопрос о возможности и необходимости прогнозирования течения болезни на стадии ее диагностики.

Анализ данных, полученных с помощью метода иммунофлюоресценции с использованием сыворотки против иммуноглобулина класса G на криостатных срезах клинически интактных участков кожи больных, страдающих аутоиммунной пузырчаткой, показали, что независимо от клинических форм ее проявления фиксация иммуноглобулина класса G в межклеточной субстанции многослойного плоского эпителия по рисунку имеет разный характер. В большинстве случаев иммуноморфологическая картина фиксированного иммуноглобулина класса G имеет вид нежной «сеточки», в ряде случаев — вид более грубых гранулярных форм распространенных по десмосомам. Это связано с наличием разных антигенов-мишеней для аутоантител и их особым расположением в десмосоме. Под действием многочисленных этиологических факторов (избыточная инсоляция, стрессовые ситуации, прием лекарственных препаратов, злокачественные новообразования и др.) мишенью для аутоантител могут быть молекулы адгезии и гликопротеины, входящие в состав межклеточных соединений (десмосом). Вовлечение в патологический процесс нескольких мишеней приводит не только к разной иммуноморфологической картине в отношении характера фиксаций иммуноглобулина класса G в межклеточных пространствах эпидермиса, но и к особенностям течения болезни. Многолетние клиничко-иммуноморфологические наблюдения показали, что наличие грубых гранулярных отложений иммуноглобулина класса G в межклеточных пространствах эпидермиса сопровождается более тяжелым течением болезни, требующим присоединения к терапии цито-

статика (метотрексат, азатиоприн и др.). Фиксация иммуноглобулина класса G в эпидермисе в виде нежной «сеточки» ведет к более благоприятному течению пузырчатки с достижением клинической ремиссии при лечении только препаратами глюкокортикостероидного ряда (монотерапия). Безусловно, дальнейшее использование иммуногистохимических исследований будет способствовать точной идентификации природы молекул мишеней при этих двух формах локализации фиксированного иммуноглобулина класса G.

Таким образом, внедрение метода меченых антител в практическое здравоохранение и широкое его использование в клинике кожных болезней, в частности аутоиммунной пузырчатки, способствует не только точной диагностики аутоиммунной пузырчатки и определения ее форм, но и осуществить прогноз дальнейшего течения болезни. Это позволяет клиницисту провести адекватную терапию и ряд индивидуальных лечебных мероприятий, способствующих уменьшению вероятности осложнений, а при тяжелом течении пузырчатки и повышению уровня положительного исхода за счет проведения своевременной патогенетически обоснованной терапии.

#### **КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ДОПОЛНЕНИЯ ЗА СЧЕТ ВЫПУСКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛИНИЯХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ КЛЕТОК**

**Миронова Л.Л., Попова В.Д.,  
Конюшко О.И.**

*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН  
Москва, Россия*

Не вызывает сомнений необходимость проведения профилактических вакцинаций против распространенных вирусных и бактериальных инфекций. В настоящее время в Национальный календарь иммунопрофилактики входят прививки от 10 болезней — туберкулеза, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи, паротита, гриппа [1, 2]. В большинстве календарей стран Европейского Союза, США, Канады, Австралии и др. входит более 17 позиций. Это вакцины против гемофильной инфекции типа в, менингококко-