

Оригинальное исследование

ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ КЛАССА IgG К ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК (ss-ДНК) И НЕДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК (ds-ДНК) У БОЛЬНЫХ С АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ**Ш. З. Мавлянова , М. С. Мутавалиев , А. И. Исмогилов ,
Ж. Б. Муллаханов , Ю. А. Алимухамедова **

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр дерматовенерологии и косметологии
Республика Узбекистан, 100109 г. Ташкент, ул. Фараби, 3

- ✉ Мавлянова Шахноза Закировна – shahnoza_m@mail.ru
- ✉ Мутавалиев Мансур Сайдудлаевич – mansur.mutavaliyev@mail.ru
- ✉ Исмогилов Абдумалик Исмоилович – aismagilov@mail.ru
- ✉ Муллаханов Жавлон Бахтиярович – docjavlon@gmail.com
- ✉ Алимухамедова Юлдуз Аскарровна – julia_alim@list.ru

В последние годы большое значение приобретает изучение аутоиммунного механизма развития пузырных дерматозов. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение содержания аутоантител (ААТ) класса IgG к денатурированной ДНК (ss-ДНК) и неденатурированной ДНК (ds-ДНК) в сыворотке крови больных истинной акантолитической пузырчаткой. В исследование были включены 57 пациентов с истинной акантолитической пузырчаткой и 18 здоровых лиц (контрольная группа). Анализ полученных результатов показал, что у больных истинной пузырчаткой в 59,6% случаев наблюдается повышенный уровень содержания аутоантител класса IgG к неденатурированной ДНК в сыворотке крови. ААТ класса IgG к денатурированной ДНК (ss-ДНК) были выявлены в 15,8% случаев. Анализ количественного определения ААТ класса IgG к нативной ДНК в сыворотке крови выявил увеличение их уровня у пациентов с пузырчаткой в 1,6 раз по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Полученные данные имеют диагностическое и прогностическое значение в отношении клинического течения заболевания. По нашему мнению, результаты оценки уровня ААТ следует учитывать при выборе тактики ведения пациентов с акантолитической пузырчаткой.

Ключевые слова: акантолитическая пузырчатка, аутоантитела, аутоиммунитет, иммунологические маркеры, антитела к нативной ДНК.

Original article

ASSESSMENT OF IgG AUTOANTIBODIES TO SINGLE-STRANDED DNA (ss-DNA) AND DOUBLE-STRANDED DNA (ds-DNA) IN PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS**Sh. Z. Mavlyanova** , **M. S. Mutavaliyev** , **A. I. Ismogilov** ,
J. B. Mullakhanov , **Yu. A. Alimukhamedova** 

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology
3 Faraby St., 100109 Tashkent, Uzbekistan

- ✉ Mavlyanova Shakhnoza – shahnoza_m@mail.ru
- ✉ Mutavaliyev Mansur – mansur.mutavaliyev@mail.ru
- ✉ Ismogilov Abdumalik – aismagilov@mail.ru
- ✉ Mullakhanov Javlon – docjavlon@gmail.com
- ✉ Alimukhamedova Yulduz – julia_alim@list.ru

In recent years, evaluation of autoimmune mechanisms of bullous dermatoses has become relevant. In this connection, the aim of our study was to assess serum levels of IgG autoantibodies (AAB) to single stranded DNA (ss-DNA) and double stranded DNA (ds-DNA) in patients with true acantholytic pemphigus. The present study included 57 patients with acantholytic pemphigus and 18 healthy individuals (control group). Analysis of the results obtained showed that most patients with true pemphigus had an increased level of IgG autoantibodies to ds-DNA (59.6% of cases). At the same time, IgG autoantibodies to ss-DNA were detected in 15.8% of cases. Quantitative evaluation of the serum level of IgG autoantibodies to ds-DNA revealed an increase by 1.6 times in patients with pemphigus as compared to the control group ($p < 0.05$). The data obtained have diagnostic and prognostic value for the clinical course of the disease. In our opinion, the serum level of IgG autoantibodies should be taken into account for choosing optimal treatment strategies.

Keywords: acantholytic pemphigus, autoantibodies, autoimmunity, immunological markers, anti-double stranded DNA antibodies.

Истинная акантолитическая пузырчатка (ИАП) является одним из наиболее тяжёлых аутоиммунных дерматозов, протекающим с образованием внутриэпидермальных пузырей и имеющим прогрессирующее, хроническое рецидивирующее течение. При неправильном или несвоевременном лечении пузырчатка может привести к летальному исходу [1, 2].

Наиболее высокие показатели заболеваемости ИАП наблюдаются в странах Средиземноморского бассейна: в Израиле – 1,62, в Греции – 0,93, в Болгарии – 0,47, во Франции – 0,17 случаев на 100 000 населения [1], в то время как в других странах этот показатель не превышает 0,01. В Республике Узбекистан заболеваемость ИАП на 100 000 населения составляет 0,49 [3].

Как показывает статистика в последние годы во всем мире наблюдается тенденция увеличения количества больных с этим дерматозом, особенно среди лиц молодого, трудоспособного возраста (18-26 лет) [1].

По клиническим разновидностям истинной акантолитической пузырчатки наиболее часто встречается вульгарная, далее себорейная форма, реже вегетирующая – листовидная форма и герпетиформная – бразильская пузырчатка [2, 4].

В механизме развития дерматоза важное значение придается аутоиммунным процессам, вирусным инфекциями, эндокринопатиями и нарушениям обмена веществ [3-10].

Как показали исследования последних лет, в патогенезе пузырчатки более вероятным представляется изменение иммунного статуса организма под влиянием экзогенных факторов при наличии генетических особенностей иммунной системы [8].

При этом особое значение в настоящее время придается аутоиммунному механизму развития пузырных дерматозов, при которых организм теряет толерантность к собственным тканевым антигенам. Общим признаком большинства аутоиммунных заболеваний является В-клеточная активация, приводящая

к гипергаммаглобулинемии и избыточному образованию ААТ с разной специфичностью [11-15].

Целью нашего исследования явилось изучение содержания аутоантител класса IgG к денатурированной ДНК (ss-ДНК) и неденатурированной ДНК (ds-ДНК) в сыворотке крови больных с истинной акантолитической пузырчаткой.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 57 больных пузырчаткой в возрасте от 18 лет до 71 года. Всем больным были проведены клинические, цитологические, биохимические и иммунологические исследования, а также они были проконсультированы смежными специалистами: терапевтом, эндокринологом и др. Определение уровня аутоантител (ААТ) класса G (IgG) к денатурированной ДНК (ss-ДНК) и неденатурированной ДНК (ds-ДНК) ДНК в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА-исследования с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест». Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи критерия Стьюдента с использованием программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика 4.03». Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования: По клиническим формам среди 57 больных пузырчаткой вульгарная форма наблюдалась у 51 (89,5%), себорейная форма у 4 (7,0%) и вегетирующая у 2 (3,5%) больных.

Результаты ИФА-исследования по содержанию ААТ класса IgG в сыворотке крови больных пузырчаткой показали, что среди 57 больных у 34 больных в сыворотке крови отмечалось повышение уровня ААТ класса IgG к неденатурированной ДНК, что составило 59,6% случаев. При этом аутоантитела класса IgG к денатурированной ДНК были выявлены у 9 больных (15,8%). В группе здоровых лиц среди 18 человек только у одного отмечался повышенный уровень ААТ класса IgG к ss-ДНК, что составило 5,8% случаев (таблица 1).

Таблица 1

Частота выявления аутоантител IgG к неденатурированной ДНК (ds-ДНК) и денатурированной ДНК (ss-ДНК) в сыворотке крови пациентов (абс., %)

№	Группы	Частота выявления ААТ класса IgG			
		ds-ДНК		ss-ДНК	
		*n	%	*n	%
1	Больные пузырчаткой, n=57	34	59,6	9	15,8
2	Контрольная группа здоровых лиц, n=18	0	0,0	1	5,8

Примечание: n – число обследованных пациентов; *n – число пациентов с повышенным уровнем ААТ

Результаты количественной оценки аутоантител в сыворотке крови больных пузырчаткой показали увеличение концентрации антител класса IgG к неденатурированной ДНК (ds-ДНК) в 1,6 раз по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Средний уровень в основной группе составил $32,8 \pm 0,9$ МЕ/мл. Концентрации ААТ класса IgG к денатурированной ДНК (ss-ДНК) различались в 1,1 раза, статистически не значимо ($p < 0,05$). Средний уровень в основной группе составил $25,4 \pm 1,7$ МЕ/мл (таблица 2).

Полученные результаты были также проанализированы с учетом пола пациентов (таблица 3).

Представленные данные свидетельствуют от том, что существенных различий по сывороточным концентрациям ААТ к ss-ДНК и ds-ДНК не наблюдалось. При этом статистически значимые различия с контрольной группой сохранялись.

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что для больных истинной пузырчаткой характерен повышенный уровень аутоантител класса IgG к неденатурированной ДНК (ds-ДНК) в сыворотке крови, что было выявлено в 59,6% случаев. Аутоантитела ААТ класса IgG к денатурированной ДНК (ss-ДНК) были выявлены у 9 больных, что составило 15,8% случаев. Анализ количественного

Таблица 2

Концентрации аутоантител класса IgG к ds-ДНК и ss-ДНК в сыворотке крови пациентов, МЕ/мл (M+m)

Показатели	ААТ IgG к ds-ДНК (МЕ/мл)	ААТ IgG к ss-ДНК (МЕ/мл)
Больные с истинной пузырчаткой, n=57	$32,8 \pm 0,9^*$	$25,4 \pm 1,7$
Контрольная группа здоровых лиц, n=18	$20,3 \pm 1,0$	$22,8 \pm 1,1$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с соответствующим показателем здоровых лиц ($p < 0,05$)

Таблица 3

**Концентрации аутоантител класса IgG к ds-ДНК и ss-ДНК
у больных истинной пузырчаткой в зависимости от пола, МЕ/мл (М+м)**

	Больные с пузырчаткой, n=57		Контрольная группа здоровых лиц, n=18	
	Мужчины n=31	Женщины n=26	Мужчины n=7	Женщины n=11
ААТ IgG к ds-ДНК	32,8±0,9*	31,2±1,8*	20,7±1,8	19,8±1,4
ААТ IgG к ss-ДНК	25,1±1,7*	25,7±1,9	21,0±2,1	23,3±1,2

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с соответствующим показателем здоровых лиц ($p < 0,05$)

определения ААТ класса IgG к нативной ДНК в сыворотке крови выявил увеличение их уровня у пациентов с пузырчаткой в 1,6 раз по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Заключение. По данным проведенного исследования, у большинства больных акантолитической пузырчаткой наблюдается повышение уровня ААТ класса IgG к неденатури-

рованной ДНК, что свидетельствует о наличии у них активного аутоиммунного процесса. На наш взгляд, оценка уровня аутоантител имеет диагностическое и прогностическое значение в отношении клинического течения заболевания, и оценку уровня ААТ класса IgG следует учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепехова А.А. *Стероидрезистентная форма истинной акантолитической пузырчатки, разработка и обоснование рациональной фармакотерапии*: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: **2015**. [Lepekhova AA. *Steroid-resistant form of true acantholytic pemphigus, development and justification of rational pharmacotherapy*: diss... abst.... **2015**. (In Russ)].
2. Лысенко А.А. *Анализ роли дистальных доменов десмоглеина 3 человека в нарушении адгезии между кератиноцитами при пузырчатке*: автореф. дис. ... канд. биол. наук.: **2009** [Lysenko AA. *Analysis of the role of distal domains of human desmoglein 3 in impaired adhesion between keratinocytes in pemphigus*: diss... abst.... **2009**. (In Russ)].
3. Мавлянова Ш.З., Убайдуллаев А.А. *Клиническое течение акантолитической пузырчатки в современных условиях Узбекистана* // Дерматовенерология и эстетическая медицина. **2009**. № 1. С. 82-85. [Mavlyanova ShZ, Ubaydullaev AA. *Clinical course of acantholytic pemphigus in modern conditions of Uzbekistan* // *Dermatovenereology and aesthetic medicine*. **2009**;(1):82-85. (In Russ)].
4. Макарова Я.Ю. *Оценка роли иммунного статуса на развитие осложнений кортикостероидной терапии истинной акантолитической пузырчатки*: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: Новосибирск. **2005**. [Makarova YaYu. *Assessment of the role of the immune status on the development of complications of corticosteroid therapy of true acantholytic pemphigus*: diss... abst... Novosibirsk. **2005**. (In Russ)].
5. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. *О проблеме диагностики и дифференцированной диагностики аутоиммунной пузырчатки* // Альманах клинической медицины. **2014**. № 34. С. 9-14.

- [Makhneva NV, Davidenko EB, Beletskaya LV. *Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus*. Almanac of Clinical Medicine. **2014**;(34):9-14. (In Russ.)). DOI: 10.18786/2072-0505-2014-34-9-14.
6. Олисова О.Ю., Шимановский Н.Л., Духанин А.С. и др. *Разработка схемы лечения больных аутоиммунной пузырчаткой азатиоприном при стероидной резистентности на основании исследования ее молекулярных механизмов на пострецепторном уровне // Альманах клинической медицины*. **2016**. № 44(1). С. 6-12. [Olisova OYu., Shimanovskiy NL, Dukhanin AS, et al. *Development of azathioprine-based treatment regimen for patients with steroid resistant pemphigus based on assessment of molecular mechanisms at the post-receptor level*. Almanac of Clinical Medicine. **2016**;44(1):6-12. (In Russ.)). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-6-12.
 7. Рахимов И.Р. *Клинико-иммуно-морфологическое исследование больных с различными формами пузырчатки и разработка комплексного метода лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 2006*. [Rakhimov IR. *Clinical, immuno-morphological study of patients with various forms of pemphigus and the development of a complex method of treatment: diss... abst.... 2006*. (In Russ)].
 8. Решетникова Т.Б. *Роль иммунопатологических процессов в генезе истинной акантолитической пузырчатки и методы их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 2005*. [Reshetnikova TB. *The role of immunopathological processes in the genesis of true acantholytic pemphigus and methods of their correction: diss... abst.... 2005*. (In Russ)].
 9. Теплюк Н.П., Лепехова А.А. *Клинические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырчатке // Российский журнал кожных и венерических болезней*. **2014**. № 2. С. 13-6. [Teplyuk NP, Lepekhova AA. *Clinical aspects of steroid resistance in autoimmune pemphigus*. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. **2014**;(2):13-16. (In Russ)].
 10. Christen U, von Herrath MG. *Initiation of autoimmunity*. *Curr Opin Immunol*. **2004**;16(6):759-767. DOI: 10.1016/j.coi.2004.09.002.
 11. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R. *Can morbidity and mortality of SLE be improved?* *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **2002**;16(2):313-332. DOI: 10.1053/berh.2001.0228.
 12. Hoque SR, Black MM, Cliff S. *Paraneoplastic pemphigus associated with CD20-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab: a third case resistant to rituximab therapy*. *Clin Exp Dermatol*. **2007**;32(2):172-175. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02331.x.
 13. Firooz A, Ghandi N, Hallaji Z, et al. *Role of thiopurine methyltransferase activity in the safety and efficacy of azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris*. *Arch Dermatol*. **2008**;144(9):1143-1147. DOI: 10.1001/archderm.144.9.1143.
 14. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. *Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus*. *J Am Acad Dermatol*. **2008**;58(6):1043-1046. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.01.012.
 15. Nossent HC, Rekvig OP. *Is closer linkage between systemic lupus erythematosus and anti-double-stranded DNA antibodies a desirable and attainable goal?* *Arthritis Res Ther*. **2005**;7(2):85-87. DOI: 10.1186/ar1707.

Поступила в редакцию: 21.07.2020

После доработки: 02.08.2020