

Иммунопатология акантолитической пузырчатки (обзор литературы)

И.В. Хамаганова, С.В. Ермолаева

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Immunopathology of acantholytic pemphigus (review)

I.V. Khamaganova, S.V. Ermolaeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре литературы рассмотрены вопросы, связанные с иммунопатологией акантолитической пузырчатки. Одновременное повышение антител к десмоглеину-1 и десмоглеину-3 выявляется при вульгарной и вегетирующей пузырчатке. При вульгарной пузырчатке с преобладающим поражением слизистых оболочек возникают эрозии на слизистой полости рта, где десмоглеин-3 обнаруживается в наибольшем количестве. Образование пузырей, в отличие от других дерматозов, не требует активации комплемента, и для образования пузырей достаточно присутствия фрагментов моновалентного антитела. Аутоантитела при пемфигусе относятся преимущественно к IgG4 подклассу, который не активирует комплемент, слабо активирует эффекторные клетки через Fc-участок и неэффективно сшивает антиген, что может прямо влиять на десмосомальную функцию. В случае атипичной акантолитической пузырчатки могут быть обнаружены недесмоглеиновые аутоантигены.

Ключевые слова

Акантолитическая пузырчатка, иммунопатология, десмоглеины.

Акантолитическая пузырчатка

Пемфигус включает группу редких и тяжелых пузырных заболеваний, опосредованных патогенетическими аутоантителами, направленными главным образом против 2 десмосомальных протеинов адгезии: десмоглеин-1 и десмоглеин-3 (также известными как DG1 и DG3), которые присутствуют в коже и поверхностных слизистых оболочках [1, 2]. До начала применения глюкокортикостероидных препаратов прогноз для жизни был всегда неблагоприятен. В настоящее время использование глюкокортикостероидов, цитостатических,

Summary

The review presents problems of immunopathology of acantholytic pemphigus. Simultaneous increase of antibodies to desmoglein-1 and desmoglein-3 is revealed in pemphigus vulgaris and in pemphigus vegetans. In vulgar pemphigus with prevailing mucosal lesions the erosions appeared on the oral mucosa where desmoglein-3 was prevalent. The blister formation does not need complement activation as in other dermatoses, for the presence of fragments of monoclonal antibody is sufficient. In pemphigus autoantibodies relate mainly to IgG4 subclass which does not activate complement, poorly activate effector cells through the Fc region and ineffectively crosslinks the antigen, which directly influences the desmosomal functions. In the case of atypical acantholytic pemphigus, non-desmoglein autoantigens may be revealed.

Keywords

Acantholytic pemphigus, immunopathology, desmogleins.

биологически активных препаратов позволяет значительно улучшить прогноз.

Несмотря на длительное многостороннее изучение генеза акантолитической пузырчатки, остаются нерешенными многие вопросы. Целью настоящего обзора явилось рассмотрение основных иммунопатологических аспектов пемфигуса.

Эпидемиологические данные истинной акантолитической пузырчатки варьируют в разных странах мира [3]. В Финляндии приходится 0,76 новых случаев на миллион жителей в год, в Японии – 3,5 новых случая на миллион жителей в год, в Иерусалиме новых случаев на миллион

жителей в год – 16,1. Чаще всего болеют еврейско-ашкенази средиземноморского происхождения. Среди пациентов преобладают женщины. Так, соотношение мужчины/женщины составляет 1:1,5 в Израиле и в Иране, 1:4 в Тунисе [4]. Связывание аутоантител с десмоглеинами вызывает сепарацию близлежащих кератиноцитов в результате акантолизиса (в русскоязычной дерматологической литературе: акантолизис – дистрофический процесс, проявляющийся образованием щелей и пузырей в шиповидном слое эпидермиса кожи и эпителия слизистых оболочек в результате исчезновения в нем межклеточных контактов). Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, уровня тканевого (гистологического) расщепления, идентификации антигенов, распознаваемых циркулирующими аутоантителами при иммуносерологическом анализе [3-9].

Наряду с известными клиническими формами в последние годы выделяют паранеопластическую пузырчатку, развивающуюся у пациентов с онкологическими заболеваниями (карциномой желудка, легкого, кишечника и др.) [10, 11].

Не вызывает сомнений различие в эпидемиологических особенностях различных форм пузырчатки у представителей разных этнических групп [12-16]. Прямая и непрямая иммунофлюоресценция в сочетании с ELISA позволяют дифференцировать различные формы пузырчатки [15].

Прямая иммунофлюоресценция биоптата кожи позволяет выявить отложения IgG, визуализируется супрабазиллярный пузырь [17]. При непрямо́й иммунофлюоресценции сыворотка пациента добавлена к ткани с последующей визуализацией с мечеными флюоресцином антителами [17, 18].

При вегетирующей пузырчатке, являющейся разновидностью вульгарной пузырчатки, различают 2 подформы: 1. Неймана – начинающаяся с появления пузырьков и пузырей, трансформирующихся в гипертрофические гранулирующие эрозии и 2. Аллопо – первоначально характеризующаяся пустулезными высыпаниями с центробежным распространением. Диагноз несложный в случае с сосуществованием с очагами вульгарной пузырчатки. Цитологическое исследование (акантолитические клетки Тцанка), гистологическое исследование, иммунофлюоресценция и ELISA для поиска антител к десмоглеинам являются ведущими в постановке диагноза [19].

При листовидной (эксфолиативной) пузырчатке поражается преимущественно кожа без поражения слизистых. Биопсию целесообразно

брать с видимо здоровых участков кожи. Характерны отложения иммуноглобулина G и C3 на поверхности кератиноцитов при прямой иммунофлюоресценции. У 80-90% пациентов выявлены иммуноглобулины G, коррелирующие с активностью заболевания.

К стертым формам относится себорейная пузырчатка (синдром Сенир-Ашера), которое имеет клиническое и лабораторное сходство с СКВ [20].

Бразильская (или эпидемическая) пузырчатка (fogo selvagem) в России практически не встречается, характеризуется молекулярной гомологией между десмоглеином-1, десмоглеином-3 и E-кадгеринном [20, 21].

Генетическая предрасположенность

В настоящее время собрано много доказательств существования наследственной предрасположенности к истинной пузырчатке. Хотя некоторые HLA-аллели были признаны определенными факторами риска, корреляция между определенным HLA генетическим профилем и клиническим течением заболевания не всегда выявлялась [22]. Тем не менее, установлена сильная ассоциация между HLA-DRB1*0402 (характерного для евреев-ашкенази) и вульгарной пузырчаткой. У пациентов-неевреев европейского и азиатского происхождения вульгарная пузырчатка ассоциировалась с HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*1404 и HLA-DQB1*0503 [23]. Триггерами в развитии пузырчатки могут служить различные факторы внешней среды, лекарственные препараты, промышленные и бытовые химические соединения [24, 25].

Десмоглеины

Десмоглеин-1 и десмоглеин-3 – это кальцийсвязывающие трансмембранные гликопротеины, которые являются компонентами десмосом эпителиальных клеток.

При различных формах пузырчатки распределение и уровни экспрессии десмоглеина-1 и десмоглеина-3 варьируют на коже и слизистых оболочках. Согласно компенсационной теории, основанной на исследованиях, показавших, что десмоглеин-1 и десмоглеин-3 могут компенсировать друг друга, когда они ко-экспрессируют в одной и той же клетке и адгезивная функция у одного из них нарушена. Развитие пузырей на коже и слизистых, либо и на коже, и на слизистых, зависит от того, какой тип десмоглеинов явился целью для аутоантител. При вульгарной пузырчатке с преобладающим поражением слизистых оболочек образуются эрозии на слизистой поло-

сти рта, где десмоглеин-3 наиболее обилен, при этом нет пузырей на коже за счет компенсации от десмоглеина-1. Соответственно, десмоглеин-1 IgG-антитела при листовидной пузырчатке способствуют появлению пузырей на коже, но не на слизистых оболочках. При кожно-слизистом типе вульгарной пузырчатки анти-десмоглеин-3 и анти-десмоглеин-1 IgG присутствуют, обуславливая экстенсивное появление пузырей на коже и слизистых оболочках. При паранеопластической пузырчатке, наряду с акантолизисом, обусловленным гуморальными аутоиммунными реакциями, происходит клеточный иммунный ответ в эпидермисе, что приводит к апоптозу кератиноцитов с Т-клеточной инфильтрацией в эпидермисе [21].

Аутореактивные Т-клетки и IgG-аутоантитела против гетерогенных антигенов, включая плакины и десмосомальные кадгеринины, играют патогенетическую роль в возникновении паранеопластической пузырчатки [23]. С другой стороны, по поводу механизмов формирования IgG-аутоантител против десмосомальных кадгеринов существуют различные точки зрения, проблема продолжает изучаться [26, 27].

Патофизиологическая роль Т- и В-клеток была изучена как в эксперименте на мышах, так и у пациентов. Доказана прямая патогенетическая роль аутоантител при пемфигусе. Образование пузырей, в отличие от других дерматозов, не требует активации комплемента, и для образования пузырей достаточно присутствия фрагментов моновалентного антитела. Аутоантитела при пемфигусе относятся преимущественно к IgG4-подклассу, который не активирует комплемент, слабо активирует эффекторные клетки через Fc-участок и неэффективно сшивает антиген, что может прямо влиять на десмосомальную функцию. Сывороточные IgG-аутоантитела от пациентов с вульгарной пузырчаткой, как и антитела к рекомбинантным моновалентным десмоглеинам-3, вмешиваются в сборку десмосом путем деградации десмоглеин-3 протеинов, не интегрированных в десмосомы, приводя к истощению десмоглеин-3-десмосом.

Поддерживая роль клеточных сигналов в патогенезе пемфигуса, поликлональные IgG-антитела у пациентов с листовидной пузырчаткой могут вызвать диссоциацию пересечений десмоглеина-1 без выявляемой интерференции с гомофильным десмоглеином-1 транс-взаимодействий. Многочисленные сигнальные молекулы и метаболические пути вовлечены в формирование акантолизиса участием, например, p38 митоген-активированной протеинкиназы и ее нисходяще-

го эффектора – митоген- активированной протеинкиназы-2, эпидермиального фактора роста, плакоглобин, каспазы и митохондрии.

Клонирование анти-десмоглеин от пациентов и мышинных моделей позволило определить состав аутореактивного В-клеточного репертуара. Патогенные и непатогенные моноклональные человеческие антитела, связывающие десмоглеин-1, десмоглеин-3, были идентифицированы. Патогенность была определена как способность вызывать акантолизис в культуре кератиноцитов, в биоптате кожи человека и на экспериментальных моделях. Присутствие непатогенных аутоантител может частично объяснить персистирующие высокие титры антител к десмоглеину, наблюдаемые у некоторых пациентов во время ремиссии. Поликлональная смесь предположительно непатогенных антител может вызвать появление пузырей при пересечении антигенов либо других сигнальных механизмов.

При вульгарной и паранеопластической пузырчатке обычно наблюдаются VH1-46-антитела [24-28]. Как у здоровых лиц, так и у пациентов с листовидной пузырчаткой обнаруживаются антитела к предшественникам внутриклеточного десмоглеина-1, но только у пациентов обнаруживаются антитела к зрелому десмоглеин-1 протеину. Продолжительный анализ репертуара В-клеток у пациентов с вульгарной и листовидной пузырчаткой до и после лечения показал, что пациенты, у которых развивался рецидив после полной клинической (но не серологической) ремиссии заболевания, имели те же антидесмоглеин-В-клеточные клоны, что и в предыдущее обострение. Предполагается, что обострение пузырчатки может иметь связь с редким стохастическим появлением аутореактивных В-клеточных клонов, не имеющих существенной динамической эволюции.

В настоящее время представлены доказательства вовлеченности аутореактивных CD4+ Т-клеток в продукцию антидесмоглеин-3 антител [31]. Дендритные клетки, презентующие антигены десмоглеина, могут активировать CD4+ и CD8+ Т-клетки. Эти аутореактивные Т-клетки могут быть обнаружены у здоровых лиц и преимущественно продуцируют IL-10 и интерферон-γ (IFNγ). Последний способен потенциально подавлять клеточное развитие DSG-специфичного Т-хелпера 2 (TH2). IL-10 – ключевой медиатор периферического механизма толерантности, который может подавлять активность TH2-клеток. IL-10 обладает комплексным воздействием, поскольку может способствовать переключению

IgG4, преобладающему подклассу антидесмоглеиновых антител и обладает противоположным эффектом на разных стадиях патогенеза. IL-4, продуцирующий Th клетки, может быть выделен у пациентов (но не у здоровых лиц) и предположительно управляет продукцией антидесмоглеиновых антител в В-клетках. Акантолиз при вульгарной и листовидной пузырчатке индуцируется гуморальным иммунным ответом.

В случае атипичной акантолитической пузырчатки могут быть обнаружены недесмоглеиновые аутоантигены. Более 50 белков кератиноцитов, включая молекулы адгезии, рецепторы и ферменты, а также митохондриальные белки, могут приводить к изменениям в многочисленных внутриклеточных сигнальных путях [31, 32]. Так, пациенты с герпетической пузырчаткой имеют различные комбинации антител к десмоглеинам 1 и 3 и к десмоколлинам 1-3. Пациенты с вульгарной пузырчаткой, не имеющие антител к десмоглеинам, отличаются типичной

клинической и гистологической картиной вульгарной пузырчатки. Экспериментальные исследования позволили выявить синергию различных аутоантител. Нарушения адгезивной функции кератиноцитов, вызванные единственным антителом, способны самовосстанавливаться. Атипичная пузырчатка представляет собой уникальную модель для выяснения молекулярных механизмов аутоиммунитета против антигенов, не относящихся к десмоглеину [33].

Заключение

Анализ литературных данных последних лет свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения:

1. появления аутореактивных В-клеточных клонов при обострении пузырчатки;
2. особенностей атипичной пузырчатки;
3. молекулярных механизмов аутоиммунитета против антигенов, не относящихся к десмоглеину.

Литература

1. Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):882-894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7. PMID: 31498102.
2. Melchionda V., Harman K.E. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):740-746. doi: 10.1111/ced.14041. PMID: 31378971.
3. Kershenovich R., Hodak E., Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):477-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011. PMID: 24424192.
4. Amagai M., Tanikawa A., Shimizu T. et al. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol*. 2014 Jun;41(6):471-86. doi: 10.1111/1346-8138.12486. PMID: 24909210.
5. Hertl M., Jedlickova H., Karpati S. et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar;29(3):405-14. doi: 10.1111/jdv.12772. PMID: 25338479.
6. Joly P., Horvath B., Patsatsi A. et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752.
7. Kayani M., Aslam A.M. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ*. 2017 Jun 8;357:j2169. doi: 10.1136/bmj.j2169. PMID: 28596152.
8. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255-270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7. PMID: 29479654.
9. Walker A., Favreau T. Localized pemphigus foliaceus. *Cutis*. 2017 Jan;99(1):E23-E26. PMID: 28207020.
10. Yong A.A., Tey H.L. Paraneoplastic pemphigus. *Australas J Dermatol*. 2013 Nov;54(4):241-50. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00921.x. PMID: 22759072.
11. Paolino G., Didona D., Magliulo G. et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 26;18(12):2532. doi: 10.3390/ijms18122532. PMID: 29186863; PMCID: PMC5751135.
12. Saleh M.A. Pemphigus in the Arab world. *J Dermatol*. 2015 Jan;42(1):27-30. doi: 10.1111/1346-8138.12676. PMID: 25558949.
13. Masmoudi H., Abida O., Masmoudi A. et al. Update on immunogenetics of Tunisian endemic pemphigus foliaceus. *J Leukoc Biol*. 2019 Feb;105(2):257-265. doi: 10.1002/JLB.MR0318-132R. PMID: 30577075.
14. Silva D.A., Bernardes A.G. Pemphigus: cartography on the coordination of health policies. *Cien Saude Colet*. 2018 Aug;23(8):2631-2640. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-81232018238.14892016. PMID: 30137132.
15. Cholera M., Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther*. 2016 Jun;33(6):910-58. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4. PMID: 27287854; PMCID: PMC4920839.
16. Kanwar A.J., De D. Pemphigus in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Jul-Aug;77(4):439-49. doi: 10.4103/0378-6323.82396. PMID: 21727691.
17. Santoro F.A., Stoopler E.T., Werth V.P. Pemphigus. *Dent Clin North Am*. 2013 Oct;57(4):597-610. doi: 10.1016/j.cden.2013.06.002. PMID: 24034068; PMCID: PMC3883438.
18. Solimani F., Meier K., Zimmer C.L. et al. Immune serological diagnosis of pemphigus. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Apr;156(2):151-160. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06788-7. PMID: 33228340.
19. Ruocco V., Ruocco E., Caccavale S. et al. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol*. 2015 Jul-Aug;33(4):471-6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.011. PMID: 26051064.
20. Hans-Filho G., Aoki V., Bittner N.R.H. et al. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2018 Sep-Oct;93(5):638-650. doi: 10.1590/abd1806-4841.20188235. PMID: 30156612; PMCID: PMC6106655.

21. Porro A.M., Hans Filho G., Santi C.G. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019 Apr;94(2 Suppl 1):20-32. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940206. PMID: 31166407.
22. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H. et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 May 11;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26. PMID: 28492232; PMCID: PMC5901732. PMC6544031.
23. Sinha A.A. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin.* 2011;29:381–391.
24. Yan L., Wang J.M., Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012;167:768–777.
25. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res.* 2018 Mar;310(2):95-106. doi: 10.1007/s00403-017-1790-8. PMID: 29110080.
26. Schmidt E., Spindler V., Eming R. et al. Meeting Report of the Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid Meeting in Munich, September 2016. *J Invest Dermatol.* 2017 Jun;137(6):1199-1203. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.028. PMID: 28390814.
27. Spindler V., Eming R., Schmidt E. et al. Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *J Invest Dermatol.* 2018 Jan;138(1):32-37. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.022. PMID: 29037765.
28. Feliciani C., Cozzani E., Marzano A.V. et al. «Cutaneous Immunology» group of SIDeMaST. Italian Guidelines in Pemphigus – adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Oct;153(5):599-608. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06073-X. PMID: 29860771.
29. Kim J.H., Kim S.C. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol.* 2019 Jun 4;10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259. PMID: 31214197; PMCID: PMC6558011.
30. Amber K.T., Valdebran M., Grando S.A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmun Rev.* 2018 Oct;17(10):1002-1010. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.008. PMID: 30103046.
31. Murrell D.F., Peña S., Joly P. et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Mar;82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. PMID: 29438767.
32. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012 Feb;45(1):7-35. doi: 10.3109/08916934.2011.606444. PMID: 21939410; PMCID: PMC3251002.
33. Gualtieri B., Marzano V., Grando S.A. Atypical pemphigus: autoimmunity against desmocollins and other non-desmoglein autoantigens. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021 Apr;156(2):134-141. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06619-5. PMID: 33034434.

Сведения об авторах

Хамаганова Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва. Тел. 8-985-998-44-81. E-mail: irina.khamaganova@gmail.com.

Ермолаева Софья Витальевна – аспирант кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Москва. Тел. 8 965 066 28 11. E-mail: sofija1431@gmail.com.

Статья принимает участие в конкурсе научных публикаций по дерматовенерологии, объявленном в 2021 году совместно с Обществом теледерматологии