



Е. М. Климова, В. В. Бойко,
Л. А. Дроздова, Т. И. Кордон,
Ю. П. Костя, Е. В. Лавинская,
А. П. Самойлова

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии
им. В. Т. Зайцева НАМН
Украины», г. Харьков

© Коллектив авторов

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПАХ МИАСТЕНИИ

Резюме. Изучены некоторые характеристики иммунофизиологических реакций у больных при различных клинических типах миастении. Выявлены особенности механизмов молекулярно-клеточных событий, свидетельствующие об анергии в первичном звене иммунорезистентности и нарушении функциональной активности различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и требующие индивидуальной иммунокоррекции. Основными патогенетическими факторами различных клинических фенотипов миастении являются изменения в направленности и степени нарушений в системе фагоцитоза, образовании фрагмента С3-комплемента, экспрессии лейкоцитарных антигенов гистосовместимости HLA, продукции интерлейкинов, дисбаланс кластеров дифференцировки CD иммунных клеток и формирование агрессивных клонов Т-лимфоцитов на фоне образования различного репертуара аутоантител. Знание индивидуальных типов иммунопатологических реакций у больных с различными клиническими фенотипами миастении позволяет осуществлять направленную индивидуальную многокомпонентную и многоэтапную иммунокоррекцию.

Ключевые слова: *клинические фенотипы миастении, барьерная функция фагоцитов, иммуногенетический контроль лейкоцитарных антигенов HLA, экспрессия кластеров дифференцировки CD на иммунокомпетентных клетках.*

Введение

Одной из распространенных и сложных проблем, как в неврологии, так и в смежных медицинских направлениях является проблема нервно-мышечных заболеваний [9, 15]. Одним из таких расстройств является миастения — тяжелое аутоиммунное заболевание, при котором нарушения нормальной передачи нейромышечного импульса, вызванные иммунологическими процессами, приводят к слабости поперечно-полосатых мышц, а также аномальной утомляемости [1, 3, 22].

Многообразие вариантов распределения двигательных расстройств у больных с миастенией затрудняет выделение клинической классификации болезни [17, 23]. Поэтому представляет значительный интерес изучение совокупности патогенетических механизмов, определяющих это многообразие.

Как считалось ранее, α -субъединицы ацетилхолиновых рецепторов (АХР), принадлежащих к суперсемейству лигандуправляемых ионных каналов — основная поражаемая мишень при миастении. Эти рецепторы могут рассматриваться как преобразователи сигнала, и функцией которых является передача внеклеточных сигналов внутрь клетки [24, 26]. Строение АХР представлено белком, состоя-

щим из двух α -субъединиц, которые по очереди сформированы из β -, δ - и ϵ -субъединиц. Каждая α -субъединица имеет участок связывания для ацетилхолина [20].

Аутоантитела к АХР экранируют связывание нейромедиатора ацетилхолина, под действием которого происходит деполяризация плазматической мембраны. У 60 % пациентов с генерализованной формой миастении обнаруживаются антитела к рецептору ацетилхолина [12].

Наличие антител в сыворотке крови к некоторым нейрональным субъединицам, например к $\alpha 7$ - и $\alpha 3$ -субъединицам выявлено у пациентов с миастеническим синдромом Ламберта-Итона [14, 19], а также миастенией и миастенией на фоне тимомы [2, 28]. Известно, что синтезируемые при классической глазной форме миастении антитела направлены не к $\alpha 1$ -, а к γ -субъединице АХР, локализованной у взрослых только в экстраокулярных мышцах [15].

Образующиеся в организме больных миастенией АТ относятся в основном к иммуноглобулинам класса G. АТ против N-холинорецепторов нарушают функцию нервно-мышечного синапса вследствие увеличения скорости деградации этих рецепторов, опосредованную эндосомами и лизосомами [27, 28].



Сравнительно недавно были открыты другие антигенные молекулы, к которым относятся рианодиновые рецепторы (RyR) кальций высвобождающих каналов саркоплазматического ретикулула. Эти рецепторы относятся к хемовозбудимым каналам, лигандом которых является кофеин. Появление у больных миастенией с тимомой АТ к RyR рассматривается рядом авторов как признак злокачественного течения миастенического процесса [13]. В работах последних лет имеются сведения об обнаружении у больных миастенией в сочетании с тимомой АТ к RyR скелетных мышц, титр которых коррелирует с проявлениями болезни и смертностью. Уровень RyR антител положительно коррелировал с тяжестью миастенического процесса [19, 25].

Несмотря на постоянно расширяющийся арсенал медикаментозных средств, используемых в лечении генерализованной миастении и направленных на подавление патологических аутоиммунных процессов, зачастую не удается достигнуть должного терапевтического контроля над этим тяжелым заболеванием. Это подтверждает существование иных механизмов активации и поддержания активности патологического аутоиммунного процесса, а именно взаимное влияние нервной, эндокринной и иммунной систем способно оказывать воздействие на возникновение и течение аутоиммунных заболеваний [17].

Многообразие клинических проявлений, неоднозначность оценки отдельных симптомов миастении, отсутствие корреляций между тяжестью проявления заболевания и электрофизиологическими феноменами, а также наличие сопутствующей патологии, влияющей на аутоиммунный процесс, делает актуальной проблему поиска новых дополнительных методов диагностики и контроля за эффективностью лечения миастении [19, 29].

При миастении после действия триггерных факторов формируются различные клинические фенотипы миастении [1, 3, 7].

Аутоиммунные антитела (ААТ) являются маркерами аутоиммунных заболеваний и их обнаружение может указывать на то, что они являются причиной патологического процесса либо могут образовываться вследствие повреждения тканей, вызванного патологическим процессом [21].

Как известно, каждое аутоиммунное заболевание имеет свой спектр аутоантител, поэтому их идентификация имеет большое значение при постановке диагноза, оценке прогноза и выборе тактики лечения [8, 16, 18].

Цель работы

Изучение особенностей иммунофизиологических реакций у пациентов с миастенией раз-

личной степени тяжести при гетерогенности клинических фенотипов.

Материалы и методы исследований

Обследовано 168 пациента (141 женщина и 27 мужчин возрастом от 13 до 69 лет) с различными клиническими фенотипами миастении и поражением тимуса, которые были разделены на три группы. Первую группу (М) составили 24 пациента с миастенией без поражения тимуса, вторую группу (МГ) составили 110 пациентов с миастенией и гиперплазией тимуса; третью группу (МТ) — 34 пациентов с миастенией, сочетающейся с различными типами тимом. Для оценки тяжести миастении использовали классификацию (Viets, Schwab, 1975).

Функциональное состояние первичного звена иммунитета оценивали по показателям фагоцитоза, содержанию С3-фрагмента компонента и концентрации интерлейкинов.

Нейтрофильные гранулоциты выделяли из лейкоцитарной суспензии периферической крови [9].

Для определения барьерной функции фагоцитирующих клеток методом световой микроскопии проводили оценку активности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов с последующим определением фагоцитарного индекса (ФИ) — количество клеток участвующих в фагоцитозе, фагоцитарного числа (ФЧ) — среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови, и индекса завершенности фагоцитоза (ИЗФ) — переваривающая способность нейтрофилов. В качестве микробного агента использовали взвесь культуры *Saccharomyces cerevisiae*. Окраску препаратов проводили по методу Романовского—Гимзе [5, 7, 10].

Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов исследовали методом микроскопии по их способности поглощать нитросиний тетразолий (НСТ-тест) и восстанавливать его до диформаза в виде гранул синего цвета под влиянием супероксиданиона, который образуется в НАДФ-оксидазной реакции, инициирующей процесс стимуляции фагоцитоза (НСТ-тест). С помощью световой микроскопии отмечали отложение сине-фиолетовых гранул диформаза в фагоцитирующей клетке, соответствует локализации НАДФ — Н-оксидазы. Степень антигенной активности неактивированных нейтрофилов рассчитывали путем вычисления процента положительных клеток, поглотивших краситель НСТ (НСТ СП); активность его внутриклеточных ферментных систем (степень активации) путем вычисления среднего цитохимического коэффициента (СЦК СП) по формуле Астальди—Верга. Согласно формуле $СЦК = (3Ч_а + 2Ч_б + 1Ч_в) / 100$; где цифры в числителе указывают на интенсивность окраски (максимальная — 3, умеренная — 2, следы —

1), а буквы — на процентное содержание сосчитанных клеток определенной интенсивности окраски; цифра 100 в знаменателе — общее количество сосчитанных клеток [1, 6].

Для определения концентрации фрагмента С3-комплемента в сыворотке крови использовали турбидиметрический метод, основанный на взаимодействии белка со специфическими антителами с образованием иммунокомплексов, преципитация которых приводит к увеличению мутности раствора пропорционально концентрации компонента комплемента С3 в образце. Концентрацию С3-фрагмента комплемента определяли фотометрически при длине волны 340 нм на биохимическом анализаторе Stat-Fax 1904.

Для определения концентрации ИЛ–10 в сыворотке крови использовали тест-систему для постановки твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител, адсорбированных на полистирольных планшетах и пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Для оценки функциональной активности вторичного адаптивного иммунитета изучали экспрессию кластеров CD на различных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток и концентрацию сывороточных факторов иммунитета (аутоиммунные антитела к различным клеточным органеллам, органам, тканям и другим субстратам).

Экспрессию кластеров дифференцировки HLA-DR+, CD8+, CD11a+, CD11b+, CD16+, CD19+, CD31+, CD41+, CD45+, CD50+, CD54+ на субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов оценивали непрямым иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител, меченых FITC–красителем. При постановке этого метода специфические моноклональные антитела (МКАТ), меченые FITC

(не напрямую, а с помощью вторичной сыворотки), связываются с соответствующим поверхностным антигеном клетки. Окрашенные клетки анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучены иммунофизиологические механизмы, которые участвуют в формировании различных клинических типов миастении. Исследовали механизмы формирования иммунопатологических реакций первичного и адаптивного звеньев иммунитета. Изучали клеточно-опосредованные реакции и гуморальные факторы врожденного иммунитета: хемотаксис, адгезию и эндоцитоз фагоцитирующих гранулоцитов и концентрацию С3-фрагмента комплемента табл. 1

У больных первой группы (М) и у больных с миастенией на фоне опухолевого изменения тимуса (МТ) выявили двукратное снижение фагоцитарного индекса (ФИ). У больных с МГ выявили многократное увеличение фагоцитарного числа на фоне персистирующей инфекции. Индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) у больных этой группы также превышал контрольные значения в 1,5 раза. У пациентов с миастенией (М) фагоцитарное число (ФЧ) было ниже, чем в контроле, а у больных с МТ достоверных отличий от контроля не выявили. Средние показатели ИЗФ в этих группах достоверно не отличались от контроля, что свидетельствовало о полноценном эндоцитозе бактериальных антигенов.

Ферментативная активность фагоцитирующих клеток указывала на избыточную спонтанную активацию ферментов гранулоцитов из-за хронической напряженности иммунитета под действием антигенного груза (бактериальной и вирусной микст-инфекции) [6]: у

Таблица 1

Показатели первичного иммунитета у больных с различными клиническими фенотипами миастении и структурно-функциональными нарушениями тимуса

Показатели	Группы			
	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
	Референтные значения	Миастения без поражения тимуса (М)	Миастения на фоне гиперплазии тимуса (МГ)	Миастения на фоне тимомы (МТ)
Фагоцитарный индекс, %	82,4 ± 7,2	35,2 ± 4,9	79,4 ± 6,9	32,4 ± 2,6*
Фагоцитарное число	3,7 ± 0,12	1,9 ± 0,3*	5,2 ± 0,4*	2,1 ± 0,5
Индекс завершенности фагоцитоза	1,4 ± 0,31±	1,3 ± 0,2	2,16 ± 0,8	1,5 ± 0,2
НСТ СП, %	8,0±4,2	40,57±9,18	43,68±3,42	47,0±7,71
НСТ СТ, %	62,0±12,8	63,42±7,23	64,18±3,3	56,7±10,88
СЦК СП	1,55±0,25	0,68±0,18	0,65±0,07	1,26±0,56
СКЦ СТ	1,55±0,25	1,14±0,16	1,09±0,12	0,77±0,15
ИС	5,6±0,40	1,9±0,34	1,62±0,12	1,07±0,21
С3-фрагмент	1,0±0,1	1,05±0,2	1,16±0,1	1,25±0,12

Примечание: * p<0,05



больных миастенией всех групп наблюдали шестикратное увеличение спонтанного НСТ-теста. В стимулированном НСТ-тесте выявили очень низкие резервы активации ферментов. У больных всех групп индекс стимуляции (ИС) при кислородзависимом механизме фагоцитоза был ниже контроля, а наименьшие средние значения ИС был у больных с МТ.

Выявили значительные изменения гуморальных факторов первичного иммунитета у пациентов с различными клиническими фенотипами миастении. Концентрация в сыворотке крови С3-фрагмента системы комплемента, как опсонизирующего фактора иммунорезистентности соответствовала средним референтным значениям и не отличалась вариабельностью значений показателя в группах с М, МГ и МТ.

Полученные данные свидетельствует об анергии в первичном звене иммунорезистентности и высокой вероятности переноса инфицированных фагоцитов гематогенным путем. В наших работах ранее была показана высокая частота встречаемости вирусной персистенции у больных с различными клиническими фенотипами миастении [2, 7].

Наряду с гуморальными факторами первичного иммунитета сенсибилизирующей функцией обладают провоспалительные интерлейкины. Поскольку провоспалительный интерлейкин-10 является индуктором каскада воспалительных реакций и сопровождает активацию антигенпрезентирующих клеток, то выявленное нами многократное его увеличение (рис. 1) можно расценивать как компенсаторную реакцию индукции иммунного ответа на присутствие инфекционных антигенов на фоне достоверного снижения фагоцитарного индекса у больных с М и МТ (табл.1). Фагоцитарный индекс в группе с МГ почти не отличался от референтных величин, а средние значения ИЛ-10 в этой группе не превышали референтных значений ($14,6 \pm 1,3$) пг/мл и составили ($12,3 \pm 1,8$) пг/мл.

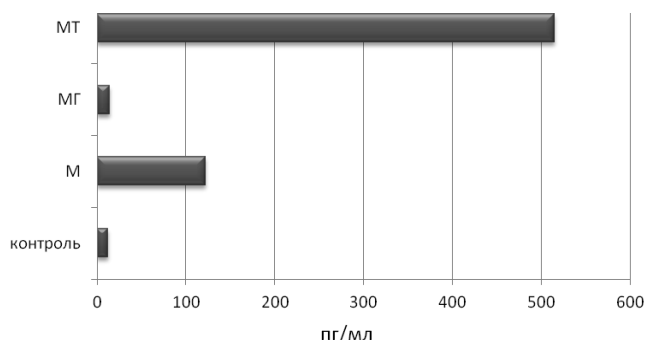


Рис. 1. Концентрация интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов с различными клиническими фенотипами миастении

Средняя величина концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови с М и МТ превышала контрольные значения и в среднем составила ($122,6 \pm 17,4$) и до ($515,2 \pm 48,0$) пг/мл соответственно.

Для выяснения механизмов формирования иммунопатологических процессов у пациентов с миастенией важной является оценка функционального резерва иммунокомпетентных клеток, осуществляющих инициацию и реализацию вторичного адаптивного иммунитета. Лейкоцитарные антигены представляют собой рецепторные белки – маркеры, с помощью которых осуществляется распознавание чужеродных антигенов, и осуществляют иммуногенетический контроль. Молекулы лейкоцитарных антигенов гистосовместимости участвуют в презентации антигенов. Для дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов-киллеров CD8+. Молекулы HLA II класса экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках – нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, В-лимфоцитах. В наших исследованиях [1] было показано, что экспрессия рецепторов лейкоцитарных антигенов II класса HLA DR3+, DR5, DR7 на иммунокомпетентных клетках у больных с различными клиническими фенотипами достоверно отличалась от референтных величин (табл.2). У пациентов с М и МТ частота встречаемости высокой плотности экспрессии этих рецепторов HLA DR+ II класса была выше в два раза, чем в контрольной группе (рис. 2). Как известно, кооперация врожденного и вторичного адаптивного иммунитета осуществляется при непосредственном участии молекул главного комплекса гистосовместимости HLA на антигенпрезентирующих клетках, Т-лимфоцитах хелперах 1 типа (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитах – киллерах (CD8+).

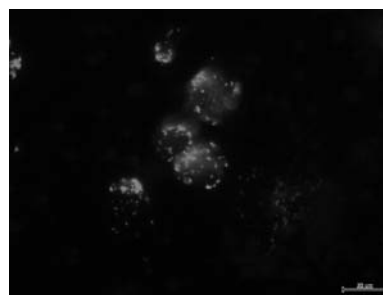


Рис. 2. Связывание специфических антител с рецепторами HLA II класса DR антигенпрезентирующих клеток (метод РИФ)

Активированные агрессивные Т-лимфоциты-хелперы CD4+ у больных с генерализованной миастенией обладают способностью распознавать и связывать субъединицы ацетилхолиновых рецепторов, связанных с молекулами HLA антигенпрезентирующих клеток. Что, в

свою очередь, вызывает изменение соотношения CD4+хелперов/CD8+киллеров. У больных во всех исследуемых группах выявили снижение экспрессии рецепторов CD8+-киллеров (табл. 2).

Поэтапная активация Т- и В-лимфоцитов — клеток адаптивного иммунитета сопровождается усилением синтеза ДНК, что является пусковым моментом образования специфических клонов лимфоцитов против определенных антигенов.

У больных с М, МГ, МТ выявили дисбаланс экспрессии экстрацеллюлярных кластеров дифференцировки CD на иммунных клетках, которые отличались степенью угнетения экспрессии в разных группах больных миастенией (табл. 2).

У пациентов с М и МГ экспрессия рецепторов цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов-киллеров была значительно угнетена. У пациентов с МТ показатель функциональной активности Т-лимфоцитов был также ниже контроля и в среднем составил (14,2 ± 7,2) %, но экспрессия CD8+-рецепторов на Т-киллерах была более выраженной, чем у больных с М и МГ. У пациентов с М и МГ содержание субпопуляции цитотоксических Т-клеток CD8+ было в среднем в 4 раза ниже контрольных значений (28,0 ± 2,6) % и составило (7,1 ± 2,3) % и (7,2 ± 2,4) % соответственно.

У обследованных пациентов выявили выраженный дисбаланс экспрессии мембранных белков-интегринов CD11a и CD11b, обеспечивающих взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, прямое цитотоксическое действие Т-лимфоцитов и антителозависимое цитотоксическое действие гранулоцитов и моноцитов. В группе М экспрессия CD11a была снижена на 18 %, в группе МГ — на 10 %, а в группе МТ — наиболее угнетение — на 30 % по сравнению с контролем. Экспрессия CD11b+, напротив, была повышена

во всех группах, и составила (56,1 ± 10,4) % в группе М, (89,3 ± 7,3) % в группе МГ и (62,7 ± 6,9) % в группе МТ при контроле (19,6 ± 6,2) % (рис. 3), что в свою очередь может способствовать индукции агрегационных эффектов в сосудистом эндотелии.

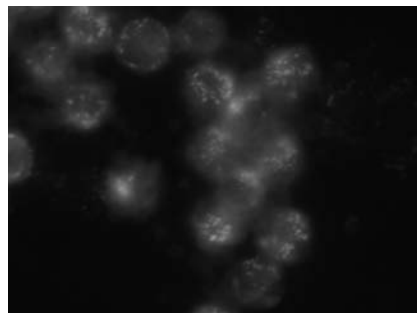


Рис. 3. Экспрессия кластеров дифференцировки CD11b+ на гранулоцитах у больных с МГ составила порядка 89,3 % при средних контрольных значениях 19,6 %

Содержание субпопуляции лимфоцитов CD16+ — NK-клеток, обладающих цитотоксичностью, было достоверно повышено в группе пациентов с МГ и МТ в 2,2 раза. У пациентов группы М данный показатель не отличался от контрольных значений.

В группе пациентов МТ выявили достоверное двукратное увеличение CD19+ — В-лимфоцитов — продуцентов иммуноглобулинов, что свидетельствует об активации антителообразования.

Рецепторы — молекулы адгезии CD31+, CD41+, CD45+, CD50+, CD54+, которые иницируют агрегацию совместно с эндотелиальными факторами, у больных групп М, МГ и МТ также отличались по степени экспрессивности.

Достоверное трехкратное увеличение субпопуляции иммунокомпетентных клеток, участвующих в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, ангиогенезе и активации инте-

Таблица 2

Экспрессия рецепторов Т- и В-лимфоцитов у пациентов с различными клиническими фенотипами миастении

Показатели	Группы			
	Контрольная группа	Миастения без поражения тимуса (М)	Миастения на фоне гиперплазии тимуса (МГ)	Миастения на фоне тимомы (МТ)
HLA-DR+	15,0±2,1	32,0± 8,7*	3,5±1,5*	37,2±4,6*
CD8+, %	28,0 ± 2,6	7,1 ± 2,3*	7,2 ± 2,4*	14,2±7,2*
CD11a+, %	97,0±2,1	71,3 ± 13,9*	84,3±9,1	68,2 ± 15,0*
CD11b+, %	19,6±6,2	56,1 ± 10,4*	89,3±7,3*	62,7 ± 6,9*
CD16+, %	8,0 ± 4,3	13,6 ± 2,1	19,0 ± 6,1*	19,0±9,1*
CD19+, %	15,0 ± 4,8	20,2 ± 8,1	18,0 ± 1,0	31,1± 15,1*
CD31+, %	12,2 ± 3,3	15,1 ± 6,7	22,1±3,1*	35,0± 11,3*
CD41+, %	95,0 ± 13,9	79,1±9,6	78,5±8,4	75,5 ± 21,4
CD45+, %	98,7 ± 12,8	81,0±10,3	85,6±7,6	94,0 ± 19,8
CD50+, %	6,4±1,8	30,7±4,9*	31,6±4,8*	52,6±3,1*
CD54+, %	10,2±1,1	20,3±2,6*	16,5±2,9*	16,3±2,7*

Примечание: * p<0,05



гринов — CD31+ отмечено в группе пациентов МТ, а в группе МГ — двукратное увеличение. На рис. 4 показано фото, позволяющее визуально оценить степень связывания специфических моноклональных антител с рецепторами CD31 иммунокомпетентных клеток у больных с МТ.

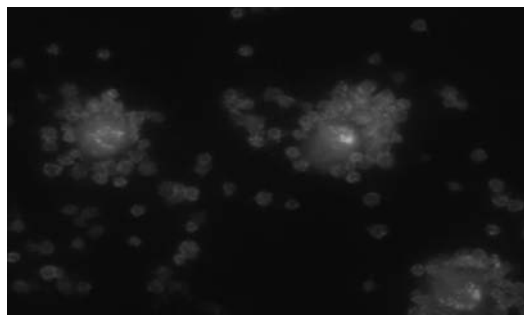


Рис. 4. Частота встречаемости тромбоцитов, экспрессирующих кластеры дифференцировки CD31+ у пациентов с миастенией на фоне тимомы (МТ) порядка 67 %, а в контроле — 12,2 %

Состояние агрегационных свойств тромбоцитов у обследованных больных оценивали также по интенсивности экспрессии CD41 — интегрина, участвующего во взаимодействии между тромбоцитами и приводящего к их быстрой агрегации. Достоверных отличий в группах с гетерогенными фенотипами миастении не выявили (рис. 5). Экспрессия CD41 рецепторов достоверно не отличалась от референтных значений.

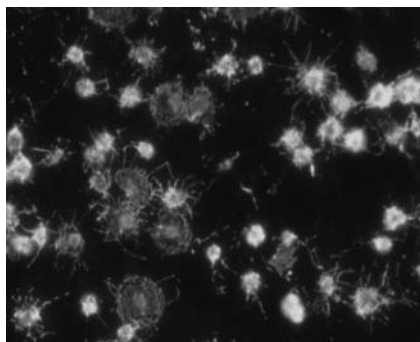


Рис. 5. Экспрессия кластеров дифференцировки CD41+ на мегакариоцитах и тромбоцитах у больных с миастенией на фоне тимомы (МТ) составила порядка (75,5±21,4) %, в контроле (95,0±13,9) %

Помимо рецепторов, вызывающих изменение агрегационных свойств иммунокомпетентных клеток изучали экспрессию костимулирующих молекул на активированных иммунных клетках. Только в группе М выявили сниженную экспрессию CD45 — рецептора, регулирующего передачу сигнала от Т- на В-клеточные рецепторы и рецепторы провоспалительных цитокинов.

Адгезивные свойства иммунокомпетентных клеток во многом зависят от домен-лигандного взаимодействия молекул адгезии и их ре-

цепторов. Исследовали субпопуляции лимфоцитов, экспрессирующих CD50+ (ICAM-3) — лиганда адгезии лейкоцитов, участвующего в инициации иммунного ответа, и выявили в группе пациентов с М и МГ их пятикратное повышение частоты экспрессии, а в группе МТ этот показатель увеличился более чем в 8 раз (табл. 2). Содержание субпопуляции CD54+ у пациентов с М было достоверно выше, чем в группе сравнения, и в среднем составило (20,3 ± 2,6) % при контроле (10,2 ± 1,1) %.

Миастения является самым доказательным аутоиммунным заболеванием и может служить моделью для изучения и понимания тонких молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний. У большинства больных миастенией выявляют поражения тимуса в виде гиперплазии или тимом. Существуют данные, что только у 58 % больных миастенией выявляются антитела к ацетилхолиновым рецепторам, а у остальных больных данной нозологической группы этиология остается неясной. Не известны механизмы альтерации и деструкции тканей у больных с различными клиническими фенотипами миастении.

Показано, что разнообразие клинических фенотипов миастении определяется наличием бактериальной и вирусной персистенции, повышенной экспрессией HLA-антигенов гистосовместимости и изменением экспрессии кластеров дифференцировки CD Т-лимфоцитов — хелперов, киллеров, НК-клеток — CD16+ и CD19+ В-лимфоцитов, повышением концентрации провоспалительных интерлейкинов, изменением концентрации С3-фрагмента компонента и экспрессии адгезивных молекул CD31+, CD50+ и CD54+.

Выводы

Таким образом, основными патогенетическими факторами различных клинических фенотипов миастении являются изменения направленности и степени нарушений в системе фагоцитоза, образования фрагмента С3-комплемента, экспрессия лейкоцитарных антигенов гистосовместимости HLA, продукция интерлейкинов, дисбаланса кластеров дифференцировки CD иммунных клеток и формирование агрессивных клонов Т-лимфоцитов на фоне образования различного репертуара аутоантител.

Знание индивидуальных типов иммунопатологических реакций у больных с различными клиническими фенотипами миастении позволит осуществлять направленную индивидуальную многокомпонентную и многоэтапную иммунокоррекцию с учетом состояния рецепторов иммунокомпетентных клеток и сопряженной передачей активирующего сигнала на специфические регуляторные белки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта-Итона / Д. В. Сиднев, М. Ю. Карганов, Н. И. Щербакова [и др.] // Журн. невропатол. и психиатр. — 2006. — Т. 106, № 1. — С. 53–55.
2. Бойко В. В. Лечение миастении с учетом иммунофизиологических фенотипов / В. В. Бойко, Е. М. Климова, А. Н. Кудревич. — Х. : Из-во Шейниной Е. В., 2008. — 424 с.
3. Долгушин И. И. Нейтрофилы и гомеостаз : производственно-практическое издание / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. — Екатеринбург : УрО РАН, 2001. — 278 с.
4. Долгушин И. И. Нейтрофилы и гомеостаз: учеб. пособие для вузов / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. — Екатеринбург, 2001. — 220 с.
5. Долгушин И. И. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов : учеб. пособие для вузов / И. И. Долгушин, Ю. С. Андреева, А. Ю. Савочкина. — М., 2009. — 204 с.
6. Диагностические критерии осложненного течения миастении у больных после тимэктомии / Е. М. Климова, Л. А. Дроздова, П. Е. Нечитайло [и др.] / Лабораторная диагностика. — 2013. — № 3 (65). — С. 14–19.
7. Кузин М. И. Миастения / М. И. Кузин, Б. М. Гехт — М. : Медицина, 1996. — 224 с.
8. Лабораторные методы исследования / под ред. проф. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987.
9. Маянский Д. Н. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда / Д. Н. Маянский, С. Д. Маянская // Тер. архив. — 2001. — № 12. — С. 84–88.
10. Медицинские лабораторные технологии и диагностика / [под ред. проф. А. И. Карпищенко] — Спб. : Интермедика, — 1999. — Т.1 — С. 307–308.
11. Поздняков О. М. Пластичность нервно-мышечного синапса в патологии / О. М. Поздняков, Л. Л. Бабакова // Журн. невропатол. и психиатр. — 1998. — Т. 98, № 3. — С. 50–53.
12. Пат. № 32556 Украины, МПК А61В 5/00. Спосіб диференціальної діагностики і прогнозування перебігу варіантів мультифакторіальних захворювань / В. В. Бойко, О. М. Клімова, Л. А. Дроздова, О. М. Кудревич. Заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії Академії медичних наук України». — № заявки у 2007 12783; заявл. 19.11.2007; опубл. 26.05.2008. Бюл. № 10.
13. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders / B. Balestra, M. Moretti, R. Longhi [et al.] // J. Neuroimmunol. — 2000. — Vol. 102. — P.89–97.
14. Antibodies to neuronal targets in neurological and psychiatric diseases / A. Vincent, P. Dalton, L. Clover [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 992.— P. 48–55.
15. Anti-ryanodine receptor-positive acetylcholine receptor-negative myasthenia gravis: evidence of impaired excitation-contraction coupling / T. Imai, E. Tsuda, T. Toyoshima [et al.] // Muscle and Nerve. — 2011. — № 43. — P. 294–295.
16. Antozzi C. Myasthenia gravis and myasthenic syndrome / C. Antozzi // Neurol. Sci. — 2003. — Vol. 4. — P. 260–263.
17. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies / W. Hoch, J. McConville, S. Helms [et al.] // Nat. Med. — 2001. — № 7 (3). — P. 365–368.
18. Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis / T. Maruta, H. Yoshikawa, S. Fukasawa [et al.] // Journal of Neuroimmunology. — 2009. — № 208. — P. 125–129.
19. Correlation of bite force with excitation-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis / E. Tsuda, T. Imai, T. Hozuki [et al.] // Clinical Neurophysiology. — 2010. — № 121. — P. 1051–1058.
20. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis / M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas [et al.] // Brain. — 2008. — № 131. — P. 1940–1952.
21. Leite M. I. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis / M. I. Leite, P. Waters, A. Vincent. // Autoimmunity — 2010. — Vol. 43, № 5–6. — P. 371–379.
22. Lindstrom J. Acetylcholine receptor and myasthenia / J. Lindstrom // Muscle & Nerve. — 2000. — № 23. — P. 453–477.
23. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer / P. W. Wirtz, B. Lang, F. Graus [et al.] // J. Neuroimmunol. — 2005. — Vol. 5. — P. 16–24.
24. Pathogenic autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome / B. Lang, A. Pinto, F. Giovannini [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 998. — P. 187–195.
25. Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative myasthenia gravis / Y. Nemoto, S. Kuwabara, S. Misawa [et al.] // J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. — 2005.— Vol. 76, № 5. — P. 714–718.
26. Ragheb S. Myasthenia gravis patients, but not healthy subjects, recognize epitopes that are unique to the epsilon-subunit of the acetylcholine receptor / S. Ragheb, M. Mohamed, R. P. Lisak // J. Neuroimmunol. — 2005. — Vol. 159, № 1–2. — P. 1137–1145.
27. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis / R. Le Panse, G. Cizeron-Clairac, M. Cuvelier [et al.] // Ann. N-Y. Acad. Sci. — 2008. — № 1132. — P. 135–142.
28. Romi F. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis / F. Romi, N. E. Gilhus, J. A. Aarli // Acta Neurol. Scand. — 2006. — Vol. 183. — P. 24–25.
29. Vernino S. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma / S. Vernino, V. A. Lennon // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10, № 21. — P. 7270–7275.



ОСОБЛИВОСТІ
ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ
РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ ПРИ
РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ТИПАХ
МІАСТЕНІЇ

*О. М. Клімова, В. В. Бойко,
Л. А. Дроздова, Т. І. Кордон,
Ю. П. Костя,
О. В. Лавінська,
А. П. Самойлова*

Резюме. Вивчено деякі характеристики іммунофізіологічних реакцій у хворих при різних клінічних типах міастенії. Виявлено особливості механізмів молекулярно-клітинних подій, що свідчать про анергію у первинній ланці імунорезистентності та порушення функціональної активності різних субпопуляцій іммунокомпетентних клітин, які вимагають індивідуальної іммунокорекції. Основними патогенетичними факторами різних клінічних фенотипів міастенії є зміни в спрямованості та ступеню порушень в системі фагоцитозу, продукції С3-фрагмента комплементу, експресії лейкоцитарних антигенів гістосумісності HLA, продукції інтерлейкінів, дисбалансі кластерів диференціювання CD імунних клітин і формуванні агресивних клонів Т-лімфоцитів на тлі утворення різного репертуару аутоантитіл. Знання індивідуальних типів іммунопатологічних реакцій у хворих з різними клінічними фенотипами міастенії дозволяє здійснювати спрямовану індивідуальну багатокомпонентну та багатоступеневу іммунокорекцію.

Ключові слова: *клінічні фенотипи міастенії, бар'єрна функція фагоцитів, іммуногенетичний контроль лейкоцитарних антигенів HLA, експресія кластерів диференціювання CD на іммунокомпетентних клітинах.*

FEATURES OF
IMMUNOPATHOLOGICAL
REACTIONS IN PATIENTS
WITH DIFFERENT CLINICAL
TYPES OF MYASTHENIA

*E. M. Klimova, V. V. Boyko,
L. A. Drozdova, T. I. Cordon,
Yu. P. Kostya,
E. V. Lavinskaya,
A. P. Samoilo*

Summary. Some characteristics of immunophysiological reactions was studied in patients with different clinical types of myasthenia gravis. The features of the mechanisms of molecular and cellular events were revealed which demonstrate anergy in primary immunoresistance and inappropriate functional activity of different subpopulations of immune cells and immune requiring individual. The main pathogenetic factors of different clinical phenotypes of myasthenia are changes in the direction and degree of abnormality in the system phagocytosis, production of C3-fragment complement, expression of histocompatibility leukocyte antigens HLA, production of interleukins, imbalance of clusters of differentiation of immune cells CD and the formation of aggressive T-cell clones against the background of the formation of different autoantibody repertoire. Knowledge of individual types of immunopathological reactions in patients with different clinical phenotypes myasthenia allows targeted individual multicomponent and multiphase immunocorrection.

Key words: *clinical phenotypes of myasthenia gravis, the barrier function of phagocytes, immunogenetic control by leukocyte antigens HLA, the expression of clusters of differentiation CD on immunocompetent cells.*