

Сравнительный анализ сывороточного содержания аутоантител у больных витилиго

К.М. Ломоносов¹, Н.И. Симонова¹, М.К. Ломоносов²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²кафедра кожных болезней и косметологии (зав. — проф. Н.Н. Потекаев) ФУВ ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Оценивали клиническую значимость ряда естественных аутологичных антител (ауто-АТ) к органам и системам организма у больных витилиго. Получены данные о частом (до 30%) сочетании витилиго с изменениями в нервной системе и другими формами патологии, в том числе на доклинической стадии развития заболеваний. Определение изменений в сывороточном содержании многих ауто-АТ может иметь важное значение как для прогнозирования характера течения витилиго у пациента, так и для выработки оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: витилиго, естественные аутоантитела, органопатология при витилиго

COMPARATIVE ANALYSIS OF SERUM AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH VITILIGO

K.M.Lomonosov, N.I.Simonova, M.K.Lomonosov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

The clinical significance of natural autologous antibodies (autoAB) to body organs and systems was evaluated in vitiligo patients. The results indicated high (up to 30%) incidence of vitiligo association with changes in the nervous system and with other diseases, including those at the preclinical stages of disease development. Detection of changes in the serum levels of many autoAB can be significant for predicting the development of vitiligo and for planning the optimal treatment strategy.

Key words: vitiligo, natural autoantibodies, organ abnormalities in vitiligo

На протяжении всей истории изучения витилиго проводились исследования, направленные на выявление взаимосвязи витилиго с другими заболеваниями человека [1, 2]. Все основные исследования в этом направлении шли тремя путями. Одни исследователи на основании выявленных сочетаний витилиго с различными заболеваниями пытались трактовать его как следствие данной сопутствующей патологии. Другие, наоборот, считали, что витилиго может провоцировать ту или иную патологию, например ревматоидные заболевания [3]. Третьи изучали сопутствующую патологию как возможный фактор, провоцирующий развитие витилиго и обуславливающий характер его дальнейшего течения.

Наибольшее количество работ посвящено сочетанию витилиго с аутоиммунными заболеваниями [4—6]. Отмечалось, что витилиго часто является составной частью аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа — APS-1 (autoimmune polyendocrine syndrome type 1) [7].

Наиболее часто при витилиго отмечены изменения со стороны эндокринной системы (щитовидная железа, надпочечники, половые железы) [8]. Так, частота патологии щитовидной железы у больных витилиго колеблется от 1,28 до 30%, в том числе инфекционного тиреоидита — от 0,9 до 12,2% [9]. Ассоциированные заболевания щитовидной железы могут протекать как с клинически выраженными проявлениями, так и в субклинической и диагностироваться как гипо- и гипертиреозидизм, диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, болезнь Хашимото [10]. При обследовании многих пациентов выявлено значительное количество

случаев сочетания витилиго с дисфункцией щитовидной железы и наличием органоспецифических антител (АТ) к белкам щитовидной железы [11]. Однако в других исследованиях отмечено, что частота витилиго у людей с патологией щитовидной железы составляет от 0,62 до 0,9%, что не больше, чем в популяции в целом [12]. Аналогичная картина складывается и при обобщении данных литературы, касающихся других аутоиммунных заболеваний. Таким образом, множество различных заболеваний может ассоциироваться с витилиго, но данные такого рода противоречивы, часто получены при исследовании какой-либо одной популяции людей (например, китайцев или индусов из определенной провинции), без надлежащего сравнения с контрольной группой (с людьми, нестрадающими витилиго).

Что касается анализа сопутствующей витилиго патологии со стороны других органов, которая может провоцировать начало заболевания, а в будущем обуславливать его течение, то данный вопрос тоже до конца не прояснен. Некоторые авторы считают, что депигментацию могут провоцировать гельминты (токсокары и др.), нарушая нормальную деятельность желез внутренней секреции и приводя к дефициту меди в организме [13]. По данным И.М. Корсунской [14], наиболее часто сопутствующей патологией у больных витилиго являются заболевания печени и желчевыводящих путей (холециститы, желчно-каменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей — 27%), заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб — 19%), новообразования (12%). Большинство выявленных опухолей были доброкачественными, в 2 слу-

Сведения об авторах:

Ломоносов Константин Михайлович — д-р мед. наук, проф. (lamclinic@yandex.ru); Симонова Нина Иммануиловна — аспирант; Ломоносов Михаил Константинович — ординатор.

чаях — злокачественными. Дисфункция яичников выявлена у 14% лиц женского пола в возрасте от 11 до 55 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что в ряде случаев сопутствующая патология не имела выраженной клинической симптоматики и была скорее случайной находкой, основанной на выявлении изменений лабораторных показателей и отклонения от нормы результатов инструментальных методов исследования. Следует отметить, что данные результаты не сравнивались с аналогичными показателями в популяции людей в целом, поэтому их нельзя однозначно трактовать как характерные находки для данного заболевания. Ряд авторов, подводя итоги многолетних исследований, считают, что у большинства детей, больных витилиго, отсутствуют какие-либо сопутствующие заболевания, а терапия выявленных у части больных функциональных расстройств органов пищеварения, вегетососудистой дистонии не оказывает влияния на результат репигментации [15].

Таким образом, вопрос о роли сопутствующей патологии при витилиго остается открытым, также отсутствует единая программа обследования пациентов. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении, в том числе с использованием современных научных разработок.

В связи с вышесказанным большое научно-практическое значение имеет выявление специфических иммунных изменений у больных витилиго (особенно у тех, у кого отсутствует выраженная сопутствующая патология), отражающих состояние разных органов и тканей организма, с помощью технологии ЭЛИ-тест.

Аутологичные АТ (ауто-АТ), направленные к антигенам собственного организма, синтезируются в организме человека на протяжении всей индивидуальной жизни и способны взаимодействовать с любыми аутоантигенами или большинством из них. Важно отметить, что сывороточное содержание ауто-АТ конкретной специфичности (кардиотропные, гепатотропные, нейротропные) примерно одинаково у разных здоровых лиц [16]. Это определяется тем, что синтез и содержание ауто-АТ регулируются по принципу обратной связи уровнем продукции соответствующих аутоантигенов [17].

Основным источником аутоантигенов, поступающих в кровоток, являются апоптотически отмирающие клетки. Многие (возможно, большая часть) ауто-АТ используются для клиренса организма. Ранее считалось, что клиренс от продуктов естественного метаболизма осуществляется в основном макрофагами. Однако следует учесть, что макрофаги являются, фигурально выражаясь, слепыми клетками. Сами по себе они не способны отличить субклеточные частицы или молекулы, подлежащие утилизации, от тех, что надлежит оставить в организме. Макрофаг не в состоянии отличить стареющий эритроцит от нового или молекулу собственного альбумина от чужеродной молекулы. Поэтому макрофаги поглощают не любые частицы (фагоцитозом) или молекулы (пиноцитозом), но лишь те, которые оказываются облеплены АТ, предварительно специфически связавшимися с данным антигеном. Таким образом, АТ маркируют продукты, подлежащие утилизации [18]. Макрофаги же имеют на своей поверхности большое количество рецепторов, специфически связывающих АТ за константную Fc-концевую порцию при условии, что их Fab-структуры (т. е. антигенсвязывающие сайты) ассоциированы с соответствующими корпускулярными или молекулярными антигенами [19]. Таким образом, ауто-АТ выполняют функцию системы наведения макрофагов на цели, которые должны быть утилизированы. Понятно, что чем больше продуктов, подлежащих утилизации, присутствует в организме, тем больше должно быть выработано антител, специфически связывающихся данными продуктами для индукции эффективного макрофагопосредованного клиренса последних.

У здоровых лиц продукция большинства ауто-АТ очень сходна, а краткосрочные (несколько часов/дней) ситуацион-

но обусловленные изменения синтеза тех или иных антигенов, отмечаемые у здоровых лиц, не отражаются на сывороточном содержании соответствующих ауто-АТ.

В отличие от состояния нормы сывороточная концентрация многих ауто-АТ заметно меняется при развитии множества серьезных хронических заболеваний. Задолго до клинической манифестации болезни начинаются стойкие изменения уровня продукции определенных антигенов в тех или иных группах клеток [20, 21], что в свою очередь ведет к долговременным изменениям сывороточного содержания соответствующих наборов ауто-АТ, весьма специфичных для каждой патологии. Причины этого вполне понятны — развитие любого рода патологических изменений в любом органе почти обязательно сопровождается локальными изменениями интенсивности процессов апоптоза/репарации специализированных клеток, как и изменением уровня экспрессии многих ферментов, мембранных рецепторов и других молекул. Это ведет к изменениям поступления и презентации соответствующих аутоантигенов и по принципу обратной связи неизбежно сопровождается адаптивной реакцией иммунной системы в виде изменений продукции ауто-АТ нужной специфичности [18].

Анализ количественных изменений в содержании специфических ауто-АТ может служить прецизионным и удобным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестировавших патологических процессах любой органной локализации [22]. Например, если при обследовании отмечаются стойкие изменения со стороны гепатотропных ауто-АТ, это должно рассматриваться как признак возможного формирования патологического процесса в ткани печени, даже если на момент обследования еще нет явной клинической симптоматики или характерных биохимических изменений. Так, А. Notkins [23] показал, что наличие у клинически здорового индивида повышенной продукции ауто-АТ к цетруллинассоциированному полипептиду и нативным нуклеогистонам почти со 100% вероятностью позволяет прогнозировать развитие у него ревматоидного артрита в течение ближайших 10 лет.

Для выявления специфических иммунных изменений, отражающих состояние клеток разных органов и тканей, с 1996 г. в медицинской практике в России стали применять методы группы ЭЛИ-тест. Эти методы основаны на твердофазном иммуноферментном анализе (ИФА) и позволяют выявлять аномалии в сывороточном содержании маркерных ауто-АТ класса IgG определенной антигенной специфичности (соответствующие антигены сорбированы в лунки планшетов, на которых производят анализы).

В настоящей работе мы проанализировали особенности сывороточного содержания ряда ауто-АТ у больных, страдающих витилиго, у которых в анамнезе отсутствовали данные, свидетельствующие о какой-либо сопутствующей патологии, а также оценили возможность использования иммунохимических методов для выявления сопутствующей аутоиммунной патологии.

Были исследованы сыворотки крови 25 больных витилиго (10 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 15 до 44 лет с давностью заболевания от 1 года до 32 лет (средняя длительность заболевания 10,5 года). Из клинических форм заболевания у 24 (96%) больных наблюдали вульгарную форму (множественные, беспорядочно или симметрично расположенные пятна на коже туловища, конечностей и лица), у 1 — акроцефальную (поражение кистей, стоп, лица в периорбитальной и периоральной областях). У 10 (40%) больных отметили стабильное течение процесса, у 15 (60%) процесс прогрессировал. Семейный анамнез заболевания присутствовал у 5 (20%) пациентов. На момент исследования у всех больных отсутствовали анамнестические данные, указывающие на наличие какой-либо выраженной сопутствующей патологии со стороны других органов и систем.

С помощью стандартизированных ИФА-тест-систем группы ЭЛИ-тест (МИЦ «Иммункулус», Россия) в сыворотке крови у пациентов определяли сывороточное содержание 24 разных по специфичности ауто-АТ класса IgG к различным органам и системам организма. Среднюю индивидуальную иммунореактивность (ИР) сывороток и парциальное содержание ауто-АТ к отдельным антигенам оценивали согласно инструкции производителя, используя компьютерную программу, прилагаемую к тест-наборам [24]. Для получения нормализованного уровня ауто-АТ ИР исследуемых образцов сыворотки крови с каждым из антигенов сравнивали с реакцией контрольной сыворотки. В дальнейшем оценивали только особенности индивидуальных профилей, т. е. отклонения относительного содержания тех или иных ауто-АТ от нормы [25]. Непосредственно перед исследованием сыворотки крови разводили 1:200 0,15 М NaCl, вносили в лунки 96-луночных полистероловых планшетов («Нунк-Максисорб», Дания) с предварительно сорбированными антигенами, инкубировали при температуре 4°C в течение 14—16 ч, после чего проводили стандартные процедуры ИФА [26]. В качестве хромогена использовали раствор ТМБ с H₂O₂. Регистрацию проводили на длине волны 450 нм с помощью ИФА-анализатора («Эфос», Россия). Результаты оценки сывороточной ИР анализируемых проб, полученные в единицах оптической плотности, пересчитывали по отношению ИР сыворотки внутреннего стандарта к теми же антигенами и выражали в условных единицах (усл. ед.) ИР по формуле:

$$\frac{R(\text{ар}) \times 100}{R(\text{ст})} - 100,$$

где $R(\text{ар})$ — величина оптической плотности реакции анализируемой сыворотки крови в лунках с соответствующими антигенами; $R(\text{ст})$ — величина оптической плотности реакции сыворотки внутреннего стандарта в лунках, содержащих те же антигены. При этом, если ИР анализируемой сыворотки с каким-либо антигеном была выше реакции внутреннего стандарта, ее выражали в усл. ед. со знаком плюс, если ниже — со знаком минус. Постановку реакций внутреннего стандарта с каждым из антигенов проводили на каждом из планшетов, что позволило свести к минимуму вариации результатов. В качестве внутреннего стандарта использовали одну и ту же сыворотку клинически здорового донора, не имевшего признаков соматических, неврологических, эндокринных, инфекционных и воспалительных заболеваний.

Оптimum значений среднего индивидуального уровня ИР (в сравнении с контролем) у здоровых лиц находится в диапазоне от -15 до +5% от среднего уровня реакции КС с любым из используемых антигенов. Если средний индивидуальный уровень ИР исследуемой сыворотки превышал +5% от уровня КС с используемыми антигенами, это рассматривали как указание на поликлональную активацию иммунной системы. Если средняя индивидуальная ИР исследуемой сыворотки была ниже -15% от уровня реакции КС с используемыми антигенами, это считали указанием на поликлональную иммуносупрессию. Известно, что патологические изменения, происходящие в отдельных органах, отражаются в повышении сывороточной концентрации отдельных видов ауто-АТ и повышении сывороточной ИР в реакции с соответствующими антигенами [18]. Избирательный подъем относительной ИР с теми или иными антигенами выше 20% от индивидуального среднего уровня рассматривали как возможный индикатор имеющихся или формирующихся нарушений в соответствующих органах и системах конкретного пациента (см. рисунок).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов непараметрической статистики (критерии Манна—Уитни, Крускала—Уоллиса) и методов

мультипараметрического анализа (метод главных компонент, метод канонических корреляций) с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Проводили комплексную оценку состояния основных органов и систем у пациента с помощью анализа сывороточного содержания 24 разных по специфичности ауто-АТ класса IgG. Более подробно она представлена ниже.

- *Оценка общего состояния иммунной системы, выявление наличия и выраженности поликлональной иммуноактивации или иммуносупрессии.* Для этого определяли сывороточное содержание естественных ауто-АТ, изменение продукции которых является универсальным признаком, характеризующим общую активность иммунной системы, а именно ауто-АТ к двуспиральной ДНК (дс-ДНК/dsDNA), к β_2 -гликопротеину I (β_2 -GPI) и к Fc-фрагментам иммуноглобулинов (ревматоидный фактор).

- *Оценка общего состояния мышцы сердца,* выявление дистрофических и атрофических изменений в кардиомиоцитах и нарушений в проводящей системе сердца. Их проводили с помощью оценки сывороточного содержания ауто-АТ к структурным антигенам миокарда — антигенам мембран и цитоскелета кардиомиоцитов (CoM-0,2) и β_1 -адренорецепторам (β_1 AR).

- *Оценка общего состояния сосудистой системы,* выявление тромбоцитопатий, способных вызывать как гипер-, так и гипокоагуляционные состояния. Их осуществляли с помощью определения содержания ауто-АТ к антигенам мембран тромбоцитов TrM-0,3 в сыворотке крови, а также выявление имеющихся или начинающихся васкулитов с помощью оценки содержания ауто-АТ к антигену ANCA (цитоплазматические антигены нейтрофилов) в сыворотке, экспрессируемому эндотелием сосудов при развитии васкулитов разного генеза.

- *Оценка общего состояния почек,* выявление дистрофических и атрофических изменений в паренхиме почек, проявляющихся в изменениях сывороточного содержания ауто-АТ к растворимым (цитоплазматические) (KiS-07) и мембранным антигенам почек (KiM-05-40).

- *Оценка общего состояния легких,* выявление дистрофических и атрофических изменений в паренхиме легких, отражающихся в изменении сывороточного содержания ауто-АТ к растворимым (цитоплазматические) (LuS-0,6) и мембранным антигенам паренхимы легких (LuM-0,2).

- *Оценка общего состояния стенки желудка и тонкой кишки,* выявление дистрофических и атрофических изменений в стенке желудка и тонкой кишки, маркером которых служат изменения сывороточного содержания ауто-АТ к антигенам GaM-02 и ItM-07.

- *Оценка общего состояния печени.* Ее проводили по сывороточному содержанию ауто-АТ к растворимым (цитоплазматическим) (HeS-08) и мембранным митохондриальным антигенам гепатоцитов (HMMP).

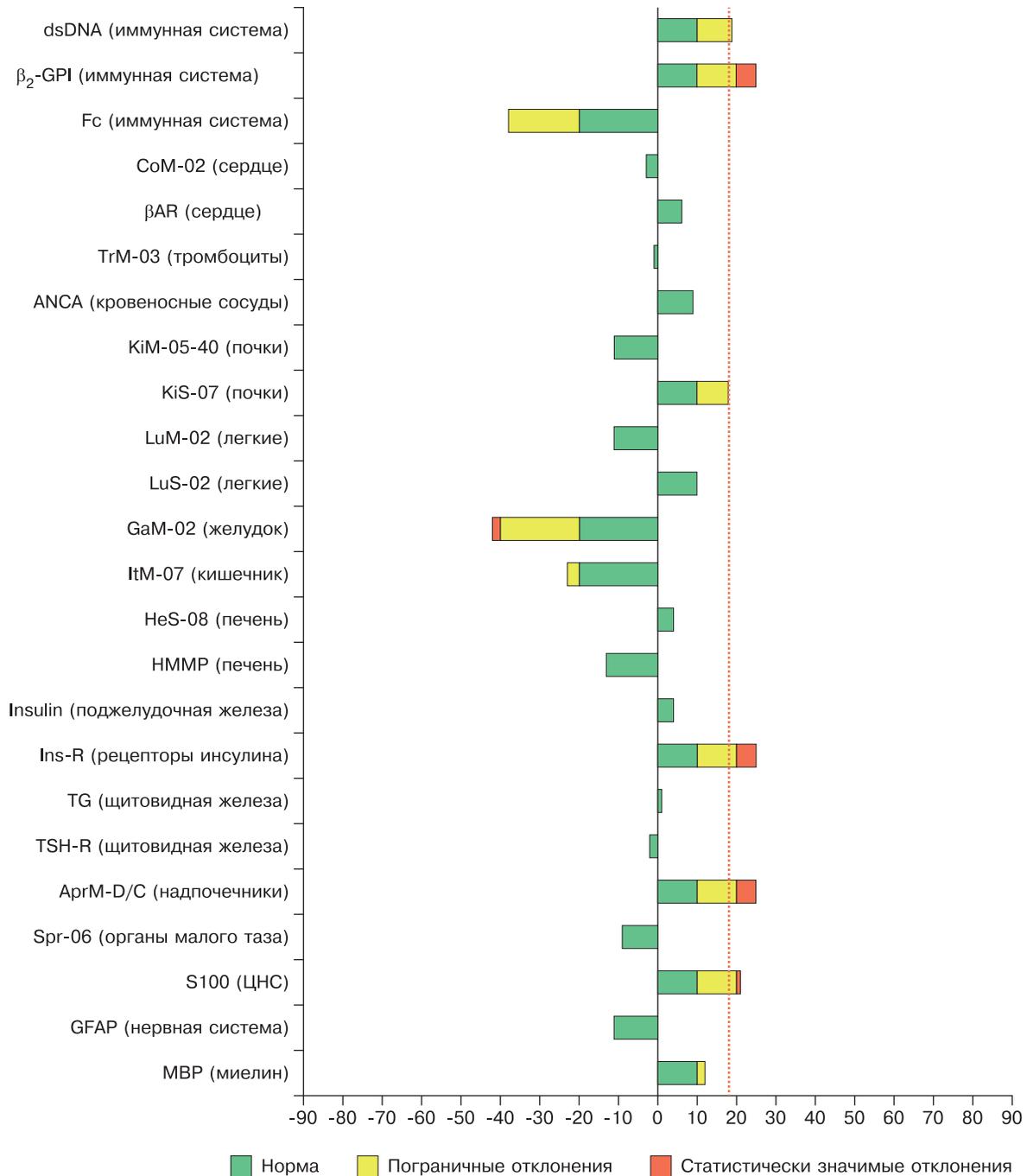
- *Оценка состояния островковых β -клеток поджелудочной железы и периферических инсулиновых рецепторов.* Ее проводили по сывороточному содержанию ауто-АТ к инсулину/проинсулину (Insulin) и инсулиновым рецепторам (Ins-R).

- *Оценку состояния щитовидной железы* проводили по сывороточному содержанию ауто-АТ к тиреоглобулину и рецепторам тиреотропного гормона (TSH-R).

- *Оценку состояния надпочечников* проводили по сывороточному содержанию ауто-АТ к специфическому мембранному антигену клеток надпочечников AdrM-D/C.

- *Выявление воспалительных изменений в органах малого таза* проводили по сывороточному содержанию ауто-АТ к специфическому мембранному антигену клеток простаты и сперматозоидов Spr-0,6.

- *Оценку общего состояния нервной системы* проводили по сывороточному содержанию нейротропных ауто-АТ, направленных к белкам S100 (трофический фактор серо-



Пример обследования пациента. Полученные данные представляют в виде цветной гистограммы. Пунктирной линией указан уровень популяционного среднего.

тонинергических нейронов), GFAP (специфический белок астроцитов) и основному белку миелина (ОБМ/МВР).

При анализе полученных нами данных обратил на себя внимание тот факт, что у 21 (84%) больных витилиго выявлены те или иные аномалии в содержании естественных ауто-АТ разной специфичности, отражающие патологические изменения со стороны разных органов и систем. При этом у 14 (56%) больных средний индивидуальный уровень ИР был ниже граничного значения нормы реакции, т.е. отмечено генерализованное снижение активности аутоиммунной системы.

У 11 (44%) больных, отмечали пограничное либо статистически значимое повышение содержания ауто-АТ к белкам S100 (трофический фактор серотонинергических нейронов), что характеризуется частыми нарушениями

эмоционального статуса (проявляющимися, например, фобиями, депрессиями и др.). Данные результаты согласуются с положением о том, что одним из главных факторов, провоцирующих начало заболевания или его дальнейшее прогрессирование (30—50%), является стресс. Имеются данные, подтверждающие, что в основе развития витилиго могут лежать именно нейрогенные факторы, заключающиеся в расстройстве функции симпатического отдела вегетативной нервной системы, протекающем по типу реакции на стресс [27].

У 10 (40%) больных выявили нарушения в кардиомиоцитах, у 8 (32%) — в проводящей системе сердца. Не исключено, что частые нарушения психоэмоционального статуса таких пациентов могут лежать в основе сердечных нарушений.

Более чем у трети пациентов отметили повышенное количество ауто-АТ к инсулину — у 9 (36%) и изменения со стороны ауто-АТ к тиреоглобулину — у 9 (36%), что согласуется с данными многих авторов о частом (до 30%) сочетании витилиго с аутоиммунными изменениями в щитовидной железе, сахарным диабетом [9, 10].

Одним из значимых изменений, выявленных нами, является повышенное содержание ауто-АТ к двуспиральной ДНК (dsDNA) у 8 (32%) больных витилиго, что свидетельствует об интенсификации апоптоза клеток организма, индуцированного процессами любой природы.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования подтверждают имеющиеся данные о частом сочетании (до 30%) витилиго с изменениями в нервной системе и другими формами патологии, в том числе на доклинической стадии развития заболеваний. При этом необязательно, хотя и достаточно часто, формирующаяся патология имела аутоиммунную природу (поражение щитовидной железы и островковых клеток поджелудочной железы). Следует отметить, что определение изменений в сывороточном содержании многих ауто-АТ может иметь важное значение как для прогнозирования характера течения витилиго у пациента, так и для выработки оптимальной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jabbour S.A.* Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4(5): 315—31.
2. *Ongenaes K., Van Geel N., Naeyaert J.M.* Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003; 16(2): 90—100.
3. *Goudie R.B., Spence J.C., Mackie R.* Vitiligo patterns simulating autoimmune and rheumatic disease. *Lancet.* 1979; 2 (8139): 393—6.
4. *Alkhatieb A., Fain P.R., Thody A., Bennett D.C., Spritz R.A.* Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives. *Pigment Cell Res.* 2003; 16(3): 208—14.
5. *Iacovelli P., Sinagra J.L., Vidolin A.P., Marenda S., Capitano B., Leone G., Picardo M.* Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology.* 2005; 210(1): 26—30.
6. *Morhenn V.B.* Cell-mediated autoimmune disease of skin: Some hypotheses. *Med. Hypotheses.* 1997; 49(3): 241—5.
7. *Hedstrand H., Ekwall O., Olsson M.J., Landgren E., Kemp E.H., Weetman A.P., et al.* The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J. Biol. Chem.* 2001; 256(38): 35390—5.
8. *Schallreuter K.W., Lemke R., Brandt O., Schwartz R., Westhofen M., Montz R., Berger J.* Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology.* 1994; 188(4): 269—75.
9. *Nordlund J.J., Majumder P.* Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatol. Clin.* 1997; 15(1): 69—78.
10. *Kemp E.H., Waterman E.A., Weetman A.P.* Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev. Mol. Med.* 2001; 3(20): 1—22.
11. *Hegedüs L., Heidenheim M., Gervil M., Hjalgrim H., Høier-Madsen M.* High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm. Venereol.* 1994; 74 (2): 120—3.
12. *Ortonne J.-P., Mosher D.B., Fitzpatrick T.B.* Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York: Plenum Medical Book Company; 1983.
13. *Яхонтов Б.В., Самтаров Н.Х., Зиевадинов Б.Ш.* К вопросу о витилиго и гельминтозах. *Вестник дерматологии и венерологии* 1976; 10: 65—8.
14. *Корсунская И.М.* Витилиго. Генетические и метаболические особенности заболевания, стратегия лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
15. *Schallreuter K.U., Kruger C., Wurfel B., Panske A., Wood J.M.* From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47(7): 743—53. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03660.x.
16. *Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L., Ayoub A., Malanchère E., Coutinho A., Kazatchkine M.D.* Self-reactive natural autoantibodies in healthy individuals. *J. Immunol. Methods.* 1998; 216(1—2): 117—37.
17. *Ковалев И.Е., Полевая О.Ю.* Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука; 1985.
18. *Поletaев А.Б.* Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ; 2010.
19. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина; 2000.
20. *Мальцев С.В., Поletaев А.Б., Мансурова Г.Ш.* Диагностическое и прогностическое значение определения естественных ауто-АТ к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей. *Педиатрия* 2007; 86(6): 60—4.
21. *Скuryдин С.В., Широхова Н.М., Карабиненко А.А., Курьянов А.Н.* Клинико-диагностическое значение изучения содержания пульмотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский иммунологический журнал* 2010; 4(1): 60—7.
22. *Аранов Н.А., Поletaев А.Б.* О перспективах развития новой концепции профилактической медицины. *Главный врач* 2007; 6: 72—6.
23. *Notkins A.L.* New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. *Sci. Amer.* 2007; 296(3): 72—9.
24. *Поletaев А.Б., Абросимова А.А., Sokolov M.A., Gekht A.B., Alferova V.V., Gusev E.I., et al.* Dialectics and implications of natural neurotropic autoantibodies in neurological disease and rehabilitation. *Clin. Dev. Immunol.* 2004; 11(2): 151—6.
25. *Quintana F.J., Getz G., Hed G., Domany E., Cohen I.R.* Cluster analysis of human autoantibody reactivities in health and in type 1 diabetes mellitus: a bioinformatic approach to immune complexity. *J. Autoimmun.* 2003; 21(1): 65—75.
26. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы патохимии. СПб.: Промедэк; 2001.
27. *Арифов С.С.* Значение силы центральной и тонуса вегетативной нервной системы в клиническом течении витилиго. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1996; 5: 4—5.

Поступила 25.10.12

Ответы на вопросы в рубрике «Дерматовенерология в художественной литературе и изобразительном искусстве»

1. Следует предположить диагноз вульгарной пузырчатки, так как достаточно отчетливо видны пузыри с дряблой покрывкой и прозрачным (серозным) содержимым. Менее вероятны диагнозы импетиго и вторичного сифилиса (импетигозные сифилиды), при данных заболеваниях в клинической картине преобладают вторичные элементы в виде гнойных корок или эфемерные нефолликулярные пустулы с мутным содержимым.
2. Ринофима как проявление конглобатной розацеа.