РЕФЕРАТ

Аутоиммунные процессы и аутоиммунные заболевания

2009

## Связь аутоиммунитета с патологией

Иммунная система способна реагировать на огромное число разнообразных агентов, и поскольку репертуар специфичностей В - и Т-клеток формируется случайным образом, он неизбежно включает множество молекул, специфичных по отношению к компонентам собственного организма. Для предупреждения аутореактивности действуют необходимые механизмы аутотолерантности, позволяющие различать "свои" и "не-свои" антигенные детерминанты. Однако, как в любой системе, при работе механизмов аутотолерантности существует риск нарушений. Известен целый ряд заболеваний, при которых имеют место аутоиммунные проявления, обусловленные избыточным образованием аутоантител и аутореактивных Т-клеток.

В качестве одного из примеров поражения, связанного с продукцией аутоантител, можно назвать тиреоидит Хасимото. Он исследован особенно подробно, и многие рассматриваемые в данной работе аспекты аутоиммунных заболеваний трактуются на основе сведений, полученных при изучении именно этого состояния. Тиреоидит Хасимото представляет собой болезнь щитовидной железы и чаще всего поражает женщин среднего возраста, приводя к формированию зоба и гипотиреозу. Железа при этом инфильтрирована воспалительными лимфоидными клетками, среди которых преобладают моноядерные фагоциты, лимфоциты и плазматические клетки; кроме того, в ней, как правило, образуются вторичные лимфоидные фолликулы. Часто при болезни Хасимото происходит регенерация тиреоидных фолликулов, что отличает это заболевание от другого подобного состояния - первичной микседемы, которая связана с аналогичными иммунологическими нарушениями, но сопровождается почти полным разрушением и резким уменьшением размеров щитовидной железы.

Сыворотка больных тиреоидитом Хасимото, как правило, содержит антитела к тиреоглобулину. При высоком титре их можно обнаружить с помощью реакций гемагглютинации и преципитации. У многих больных имеются и антитела к цитоплазматическому антигену, который локализован на апикальной поверхности фолликулярных эпителиальных клеток и представляет собой тиреоидную пероксидазу - фермент, йодирующий тиреоглобулин.

## Спектр аутоиммунных заболеваний

Антитела, характерные для тиреоидита Хасимото и первичной микседемы, реагируют только с компонентами ткани щитовидной железы, и поэтому развивающийся патологический процесс носит сугубо локальный характер. Напротив, при таких заболеваниях, как, например, системная красная волчанка, сыворотка реагирует с компонентами многих, если не всех, тканей организма. Один из основных видов антител, характерных для СКВ, взаимодействует с клеточным ядром. Эти два заболевания образуют противоположные края спектра аутоиммунных болезней.

Органами-мишенями при органоспецифических заболеваниях часто оказываются щитовидная железа, надпочечники, желудок и поджелудочная железа. При органонеспецифических болезнях, в том числе ревматологических, обычно возникают поражения кожи, почек, суставов и мышц.

У одного человека может быть сразу несколько аутоиммунных заболеваний

Характерно, что аутоиммунные заболевания, находящиеся на одном краю спектра, часто встречаются вместе. У больных пернициозной анемией нередко обнаруживаются антитела к щитовидной железе, и среди таких больных аутоиммунные заболевания щитовидной железы встречаются чаще, чем в общей популяции. Точно так же, при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы у больных часто присутствуют аутоантитела к тканям желудка и клинические проявления пернициозной анемии.

Занимающие другой край спектра, ревматологические заболевания также сочетаются друг с другом. Например, признаки ревматоидного артрита часто сопутствуют клиническим проявлениям СКВ. При этих заболеваниях имеет место системное отложение иммунных комплексов, наиболее значительное в почках, суставах и коже. Оно приводит к нарушениям в работе многих органов. В то же время болезни, относящиеся к разным краям спектра, сочетаются друг с другом относительно редко.

Механизмы повреждений. тканей при аутоиммунных заболеваниях различны и зависят от места расположения данного заболевания в спектре. В тех случаях, когда антиген локализован в каком-либо одном органе, наибольшее значение имеют гиперчувствительность II типа и клеточные реакции. При органонеспецифических аутоиммунных заболеваниях основную роль играет отложение иммунных комплексов, ведущее так или иначе, в том числе путем активации комплемента и фагоцитоза, к воспалению.

## Генетические факторы

Аутоиммунные заболевания могут быть семейными.

Существование семейных случаев аутоиммунных заболеваний - это четко установленный факт. Результаты исследований на одно - и разнояйцевых близнецах, а также данные об ассоциации тиреоидных аутоантител с Х-хромосомными аберрациями убеждают в том, что в основе семейных случаев лежат именно генетические факторы, а не влияние окружающей среды.

Семейные аутоиммунные заболевания чаще всего относятся к органоспецифическим. При этом генетические факторы определяют не только общую предрасположенность к появлению органоспецифических антител, но и тот орган, против компонентов ткани которого они преимущественно направлены. Характерно, что у родственников больных тиреоидитом Хасимото или пернициозной анемией частота обнаружения и титры тиреоидных аутоантител выше, чем в норме, а у родственников больных пернициозной анемией гораздо чаше присутствуют аутоантитела к компонентам ткани желудка. Таким образом, существуют генетические факторы, определяющие избирательность поражения желудка при этой группе органоспецифических аутоиммунных заболеваний.

Предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям связана с определенными гаплотипами HLA.

Дальнейшим доказательством роли генетических факторов при аутоиммунных заболеваниях служит ассоциация подобных расстройств с определенными гаплотипами HLA. Так, ревматоидный артрит не ассоциирован с гаплотипами локусов HLA-A и HLA-B, но чаше развивается при наличии общей для DR1 и главных подтипов DR4 нуклеотидной последовательности. Эта последовательность присутствует также в белках теплового шока dnaJ различных бактерий и белке gp 110 вируса Эпштейна-Барр, что создает клинически значимую возможность индукции аутоиммунных заболеваний перекрестнореагирующими микробными эпитопами. Более того, молекулы HLA-DR, несущие эту последовательность, могут связывать другой бактериальный белок теплового шока, dnaK, а также его аналог у человека, белок теплового шока hsp73, который направляет отдельные белки в лизосомы, где осуществляется процессинг антигенов. При органоспецифических заболеваниях особенно часто встречается гаплотип B8,DR3, хотя тиреоидит Хасимото чаще ассоциирован с DR5. Следует отметить, что у гетерозигот DQ2/8 резко повышен риск развития инсулин-зависимого сахарного диабета. Это подтверждает представление об участии нескольких генетических факторов в развитии аутоиммунных заболеваний: во-первых, генов, определяющих общую предрасположенность к аутоиммунной патологии, органоспецифической или органонеспецифической, а во-вторых, других генов, которые определяют конкретную мишень антиген или антигены, против которых направлена и аутоиммунная реакция.

## Патогенез

Аутоиммунные процессы часто приводят к развитию болезни. Обнаружение аутоантител при том или ином заболевании указывает на три возможности:

• аутоантитела служат причиной патологического процесса;

• аутоантитела образуются вследствие повреждения тканей, вызванного тем или иным патологическим процессом;

• существует некий третий фактор, который лежит в основе и повреждения ткани, и появления аутоантител.

Иногда аутоантитела действительно появляются вследствие повреждения ткани. Например, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в сыворотке могут присутствовать аутоантитела к антигенам сердечной мышцы. Однако простая травма, приводящая к высвобождению аутоантигенов, редко индуцирует образование аутоантител. В большинстве случаев при заболеваниях, сопровождающихся продукцией аутоантител. реализуется первая возможность, т.е. аутоиммунный процесс является причиной тканевых повреждений.

В патогенетической роли аутоиммунных процессов можно убедиться путем экспериментального моделирования.

## Примеры индуцированных аутоиммунных процессов

Самый простой способ проверки того, служит ли причиной заболевания аутоиммунный процесс, - это попытки воспроизведения данного заболевания у экспериментальных животных путем намеренной индукции у них аутоиммунных процессов. Для этого животным вводят аутоантигены в полном адъюванте Фрейнда, и это действительно вызывает органоспецифическое поражение некоторых органов. Введение тиреоглобулина, например, может вызвать воспалительное поражение щитовидной железы, а введение основного белка миелиновой оболочки - развитие энцефаломиелита. После введения тиреоглобулина у животных не только появляются антитиреоидные аутоантитела, но и происходит инфильтрация щитовидной железы мононуклеарными клетками с нарушением структуры органа. Хотя такие изменения никоим образом нельзя считать тождественными тиреоидиту Хасимото, все же они в целом сходны с теми, какие наблюдаются при этом заболевании у человека.

Возможность экспериментальной индукции аутоиммунного заболевания зависит от линии животных. Например, подверженность крыс и мышей энцефаломиелиту в результате введения основного белка миелиновой оболочки связана с небольшим числом определенных генных локусов, главным образом в области генов МНС класса II. Аутоаллергический энцефаломиелит у животных восприимчивых линий можно вызвать также введением Т-клеток, специфичных к основному белку миелиновой оболочки. Такие Т-хелперные клетки принадлежат к субпопуляции CD4/Txl, причем введение реципиентам антител к CD4 непосредственно перед ожидаемым началом болезни предотвращает ее возникновение, блокируя взаимодействие CD4 на Тх-клетках с молекулами МНС класса II на антигенпрезентирующих клетках. Результаты опытов указывают на значение рестриктированных по молекулам МНС класса II аутореактивных Тх-клеток в развитии таких заболеваний и подчеркивают важнейшую роль МНС.

## Примеры спонтанных аутоиммунных процессов

Изучение спонтанных аутоиммунных заболеваний у животных позволяет получить много важных сведений. Одним из классических объектов таких исследований служат куры линии OS, у которых спонтанно появляются антитиреоидные аутоантитела, а щитовидная железа подвергается прогрессивной деструкции вследствие хронического воспаления. В сыворотке этих птиц присутствуют аутоантитела к тиреоглобулину. Кроме того, сыворотка примерно 15% кур линии OS взаимодействует и с тканью желудка здоровых кур. Эти результаты весьма напоминают полученные в аналогичном тесте с сывороткой больных пернициозной анемией, у которых присутствуют аутоантитела, реагирующие с париетальными клетками желудка.

Таким образом, заболевание у кур линии OS сходно с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы у человека не только по характеру нарушений в самой железе и появлению аутоантител к различным компонентам тиреоидной ткани, но и по сочетанию с аутоантителами к тканям желудка. Поэтому существенно важно, что на таких птицах установлена выраженная зависимость исхода заболевания от иммунологического статуса организма. Например, если вскоре после вылупления удалить у цыпленка фабрициеву сумку, тяжесть тиреоидита значительно уменьшается. Следовательно, в патогенезе заболевания принимают участие В-клетки, которые либо продуцируют антитела, либо презентируют антигены патогенным Т-лимфоцитам. С другой стороны, удаление тимуса у цыплят приводит к более тяжелому течению тиреоидита, что свидетельствует о сдерживающей роли тимуса при данном заболевании. Парадоксально, но разрушение всей популяции Т-клеток у взрослых кур путем введения больших количеств антисыворотки к Т-клеткам полностью блокирует как продукцию аутоантител, так и поражение щитовидной железы. Таким образом, Т-клеткам при этом заболевании принадлежит, по-видимому, центральная роль в опосредовании и регуляции патологического процесса.

У человека аутоантитела могут непосредственно оказывать патогенное действие

Исследования на человеке для изучения аутоиммунных заболеваний, естественно, гораздо более сложная задача, чем опыты на животных. Тем не менее уже получено множество данных, указывающих на значение аутоантител в патогенезе таких заболеваний и у человека. Рассмотрим основные примеры.

Тиреотоксикоз Причиной ряда патологических состояний может быть действие аутоантител к гормональным рецепторам, имитирующих функцию обычных гормонов. Впервые присутствие подобных антирецепторных антител было установлено при тиреотоксикозе. Поскольку антитела класса IgG у больной тиреотоксикозом матери проходят через плаценту, феномен неонатального тиреотоксикоза можно изучать как своего рода природную "модель" пассивного переноса антител. Имеются многочисленные описания случаев гиперактивности щитовидной железы у детей, родившихся от больных тиреотоксикозом матерей; через несколько недель, по мере распада полученных от матери антител, ребенок выздоравливает.

Злокачественная миастения Аналогичный феномен отмечен у матерей, страдающих злокачественной миастенией - заболеванием, при котором антитела к рецепторам ацетилхолина попадают через плаценту в плод и вызывают временную мышечную слабость у новорожденных.

Другие рецепторные болезни Несколько реже встречаются случаи с присутствием аутоантител к рецепторам инсулина и в-адренергическим рецепторам; антитела второго вида часто обнаруживаются у больных бронхиальной астмой. Сыворотка больных с синдромом Ламберта-Итона содержит антитела к пресинаптическим кальциевым каналам, и введение ее мышам вызывает у животных нейромышечные нарушения. При синдроме Гийена-Барре в сыворотке присутствуют аутоантитела к натриевым каналам.

Мужское бесплодие Еще одним примером аутоиммунных заболеваний служат редкие случаи мужского бесплодия, в которых именно антитела к сперматозоидам обусловливают их склеивание в сперме головками или хвостами.

Пернициозная анемия При этом заболевании аутоантитела препятствуют нормальному всасыванию витамина В|2 - Чтобы произошло всасывание, молекула витамина В12 должна предварительно связаться с белком, носящим название внутреннего фактора; в виде комплекса с белком витамин транспортируется через слизистую оболочку стенки кишечника. Ранние исследования пассивного транспорта показали, что сыворотка больных пернициозной анемией препятствует всасыванию витамина у здоровых лиц, если поступает в желудок вместе с комплексом внутренний фактор-витамин В) 2. В дальнейшем было установлено, что блокируют всасывание витамина присутствующие в сыворотке антитела к внутреннему фактору. К настоящему времени известно, что у больных пернициозной анемией эти антитела секретируются в желудочную полость плазматическими клетками слизистой желудка.

Синдром Гудпасчера При синдроме Гудпасчера происходит связывание антител с базальной мембраной капилляров почечных клубочков in vivo. Для доказательства патогенного действия этих антител был проведен опыт с их пассивным переносом. Антитела, элюированные из почки умершего больного с синдромом Гудпасчера, вводили приматам, чьи почечные антигены настолько сходны с человеческими, что введенные антитела взаимодействуют с базальной мембраной клубочковых капилляров. Обезьяны, которым вводили эти антитела, погибали от гломерулонефрита.

Заболевания крови Появление аутоантител к эритроцитам и тромбоцитам обусловливает развитие соответственно аутоиммунной гемолитической анемии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Причиной еще одного заболевания крови - первичного антифосфолипидного синдрома, для которого характерны рецидивирующая тромбоэмболия и предрасположенность к выкидышам, служит взаимодействие аутоантител с комплексом кардиолипин-в2-гликопротеин 1.

Патогенное действие при системных аутоиммунных заболеваниях оказывают иммунные комплексы.

При СКВ причиной реакций гиперчувствительности III типа служат, как установлено, иммунные комплексы, которые состоят из ДНК и антител и откладываются в почках, коже, суставах и сосудистых сплетениях. У лиц с генетическими дефектами в системе активации комплемента по классическому пути выведение иммунных комплексов из крови резко замедлено, и этим обусловлена особая предрасположенность к развитию СКВ.

Существуют и экспериментальные модели СКВ. Так, у гибридных мышей, полученных при скрещивании линий новозеландская черная и новозеландская белая, спонтанно развивается СКВ с проявлениями в виде гломерулонефрита и образования антител к ДНК. Подавление иммунных реакций у этих животных облегчает симптомы заболевания и увеличивает продолжительность жизни, что служит дополнительным доказательством причинной роли аутоиммунных процессов.

Эрозия хрящей и костей при ревматоидном артрите обусловлена действием макрофагов и фибробластов, стимулированных цитокинами и иммунными комплексами, образующимися в результате сильной иммунологической реакции в синовиальной ткани. К образованию комплексов может приводить связывание между собой молекул ревматоидных факторов класса IgG, специфичных к Fcy-фрагментам; этот процесс облегчается в случае отсутствия в обеих Н-связанных олигосахаридных цепях Fc-фрагмента концевого остатка галактозы. Наличие агалактогликоформы IgG в составе иммунных комплексов может способствовать развитию воспалительных процессов, в результате того что она реагирует с маннозосвязывающим белком и ФНО.

## Этиология

Аутореактивные В - и Т-клетки присутствуют даже в здоровом организме

Несмотря на существование сложных механизмов селекции, контролирующих при созревании лимфоцитов их аутотолерантность, в организме присутствует большое количество потенциально аутореактивных лимфоцитов. В основном они представлены тимоцитами, которые избегают элиминации, вызываемой взаимодействием с собственными пептидами. В норме присутствующие в тимусе АПК с презентированными на их поверхности аутоэпитопами осуществляют отрицательную селекцию и тем самым вызывают гибель аутореактивных Т-клеток. Однако скрытые аутоэпитопы АПК экспрессируют в относительно низких концентрациях. Поэтому такие аутоэпитопы неспособны обеспечивать элиминацию аутореактивных Т-клеток.

Многие аутоантигены, вводимые с адъювантами, вызывают образование аутоантител даже у здоровых животных, что свидетельствует о присутствии у них аутореактивных В-клеток. Небольшое количество аутореактивных В-клеток может исходно присутствовать у здоровых людей. В нормальном организме присутствуют и аутореактивные Т-клетки, судя по тому что стимуляция Т-клеток из крови здоровых людей соответствующим аутоантигеном и ИЛ-2 позволяет получить аутореактивные линии таких клеток.

## Аутоиммунные процессы стимулируются антигеном

Если аутореактивные В-клетки существуют, то возникает вопрос, что стимулирует их пролиферацию и продукцию аутоантител - взаимодействие с антигеном или какие-то иные факторы наподобие неспецифических поликлональных активаторов или идиотипических взаимодействий. На роль антигена в селекции В-клеток указывает появление высокоаффинных аутоантител: они образуются в результате соматического гипермутирования - процесса, зависящего от влияния аутоантигена и Т-клеток. О значении антигена говорит и то, что аутоантитела направлены против разных эпитопов одного и того же аутоантигена. Очень трудно представить себе не связанный с самим аутоантигеном механизм, который мог бы обусловить одновременное появление антител к разным эпитопам одной и той же молекулы. Аналогичный аргумент применим и к индукции у отдельного индивида аутоантител к органеллам или антигенам одного и того же органа.

Наиболее убедительное доказательство роли антигена в стимуляции аутоиммунного процесса было получено при исследовании кур линии OS, для которых характерно, как описано выше, спонтанное развитие аутоиммунного поражения щитовидной железы. Удаление у только что вылупившегося цыпленка щитовидной железы предотвращает последующее появление антитиреоидных аутоантител. Кроме того, удаление щитовидной железы даже на фоне уже имеющейся продукции аутоантител приводит к резкому снижению их титра, обычно до уровня, недоступного для определения. Аналогичные эксперименты проведены на мышах линии NOD, подверженной заболеванию диабетом, не сопровождающимся ожирением. Химическое разрушение в-клеток у мышей NOD приводит к снижению титра панкреатических аутоантител. В случае волчанки введение мышам ДНКазы ослабляет проявления болезни, вероятно за счет разрушения потенциально патогенных иммунных комплексов.

Развитие аутоиммунного заболевания облигатно зависит от Т-клеток. Характерная для аутоантител IgG высокая аффинность обусловлена соматическими мутациями, для возникновения которых необходимо кооперативное действие Тх-клеток. На экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний получены прямые доказательства роли Т-клеток, но при болезнях человека получить такие доказательства гораздо труднее. Тем не менее из щитовидной железы больных тиреотоксикозом удалось выделить клоны Т-клеток, специфичные к тиреоидным антигенам, и, кроме того, установлено, что при ревматоидном артрите положительное влияние может оказывать введение сыворотки анти-С04. Кроме того, на роль Т-клеток указывает ассоциация аутоиммунных заболеваний с определенными антигенами МНС, которая может объясняться участием этих антигенов в презентации антигенов Т-клеткам.

Многократно продемонстрировано, что при органоспецифических заболеваниях Т-клетки реагируют на антигены из органов, подвергающихся иммунной атаке. В случае же органонеспецифических аутоиммунных заболеваний неясно, какой антиген распознают Т-клетки. Один из возможных вариантов состоит в том, что Т-клетки узнают не обычный пептидный антиген, а идиотоп антитела. Это особенно вероятно при развитии аутоиммунной реакции против ДНК. С такой точки зрения, СКВ, например, могла бы представлять собой "болезнь идиотипа". Согласно этой гипотезе, нормальные В-клетки, используя гаметные гены, продуцируют небольшое количество аутоантител. Если такие аутоантитела образуют комплексы с аутоантигеном, эти комплексы могут поглощаться АПК, которые презентируют Т-клеткам их компоненты, включая идиотопы антител. Идиотипспецифические Т-клетки могут затем "помогать" В-клеткам, продуцирующим аутоантитела.

Существует ряд путей обхода регуляторных механизмов, препятствующих развитию аутоиммунитета.

Перекрестно-реагирующие вследствие молекулярной мимикрии микробные антигены могут стимулировать аутореактивные В - и Т-клетки

В нормальных условиях непримированные аутореактивные Т-клетки, способные распознавать скрытые аутоэпитопы, не активируются, поскольку соответствующий антиген присутствует лишь в низких концентрациях на "профессиональных" АПК или презентируется "непрофессиональными" АПК, лишенными В7 или других костимулируюших молекул. Однако инфекция, вызванная микробом, который несет перекрестнореагирующие антигены, должна привести к появлению на профессиональных АПК такого количества подвергшихся процессингу пептидов, которое окажется достаточным для активации непримированных аутореактивных Т-клеток. В результате стимуляции эти Т-клетки приобретают способность распознавать и реагировать с аутоэпитопами на непрофессиональных АПК, поскольку больше не нуждаются в костимуляторном сигнале и обладают высокой авидностью к мишени из-за возрастания экспрессии вспомогательных молекул адгезии.

Перекрестнореагируюшие антигены при наличии в их составе детерминант, сходных с аутоэпитопами, распознаваемыми В-клеточными рецепторами, могут нарушать толерантность и другим путем. Многие аутореактивные В-клетки не переходят в активное состояние потому, что необходимые для этого хелперные Т-клетки CD4+ остаются нечувствительными. Однако эти "лишенные помощи" В-клетки могут перейти в активированное состояние, если перекрестнореагируюший антиген несет и один "чужеродный" эпитоп, к которому Т-клетки не толерантны. Если активированные таким образом В-клетки при участии рецепторов концентрируют на своей поверхности аутоантиген и презентируют его покоящемуся в норме клону аутореактивных Т-хелперов, эти Тх-клетки начинают пролиферировать и действуют как хелперы, вызывая новую волну стимуляции В-клеток; в результате аутоиммунный процесс может продолжаться и после элиминации чужеродного антигена.

Эффект молекулярной мимикрии имеет место при ревматической лихорадке; в этом случае в сыворотке можно обнаружить аутоантитела к антигенам сердечных клапанов. Они появляются у небольшого процента лиц через несколько недель после перенесенной стрептококковой ангины. Углеводные поверхностные антигены стрептококков реагируют перекрестно с антигенами клапанов сердца и поэтому инфекция может привести к преодолению ауготолерантности Т-клеток по отношению к последним. При анкилозирующем спондилите имеет место, по-видимому, перекрестная реактивность между молекулами HLA-B27 и компонентами клеток некоторых штаммов Klebsiella, а при ревматоидном артрите бактериальные белки теплового шока реагируют перекрестно с молекулами DR4. Недавно найдены общие В-клеточные эпитопы у Yersinia entero-colytica и внеклеточного домена рецептора для ТТГ.

В некоторых случаях чужеродный антиген может непосредственно стимулировать аутореактивные клетки.

Другой механизм обхода толерантности аутореактивных Тх-клеток - это непосредственная активация аутореактивных эффекторных клеток антигеном или каким-то иным стимулятором. Например, липополисахарид и вирус Эпштей-на-Барр непосредственно стимулируют В-клетки и некоторые клоны этих клеток начинают продуцировать аутоантитела, хотя в отсутствие помощи со стороны Т-клеток титр и аффинность этих антител, как правило, остаются низкими.

Аутоиммунный процесс может быть результатом нарушений в цитокиновой сети регуляции, следствием неадекватной экспрессии МНС и недостаточной супрессии.

Нарушения в регуляторной цитокиновой сети, очевидно, также могут приводить к активации аутореактивных Т-клеток. Один из подтверждающих это экспериментов состоит во введении трансгена г-интерферона в в-клетки островков поджелудочной железы. При полной экспрессии введенного трансгена в этих клетках усиливается транскрипция генов МНС класса II, что приводит к аутоиммунной деструкции островковых клеток. Это не просто результат неспецифической, хаотической воспалительной реакции, индуцируемой ИФу, поскольку в таких случаях происходит отторжение и тех интактных островков, которые пересажены в другой участок тела, т.е. явно появляется Т-клеточная аутореактивность по отношению к антигенам поджелудочной железы.

Экспрессии молекул МНС класса II на поверхности клеток самой по себе недостаточно для активации непримированных аутореактивных Т-клеток, но она может быть необходимой для того, чтобы клетка стала мишенью для примированных аутореактивных Тх-клеток. Поэтому данные о том, что клетки щитовидной железы при тиреотоксикозе активно синтезируют молекулы МНС класса II и тем самым приобретают способность распознаваться Т-клетками CD4+, привлекли большое внимание. Интересно что у животных ряда предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям линий индуцирует экспрессию молекул МНС класса II на клетках-мишенях, чем у животных невосприимчивых линий.

Дальнейшим подтверждением того, что нарушение баланса цитокинов может служить причиной аутоиммунных реакций, стало неожиданное наблюдение: фактор некроза опухолей смягчает проявления аутоиммунного процесса у гибридных мышей NZB/NZW.

Аутотолерантность в норме может быть обусловлена не только "игнорированием" скрытых аутоэпитопов, но и активностью Тс-клеток, а также супрессивным действием гормонов, цитокинов и продуктов макрофагов. При недостаточности любого из этих факторов может возрастать подверженность аутоиммунным заболеваниям. Особый интерес представляет обратная связь между гипофизарно-адреналовой системой, с одной стороны, и Т-хелперами и макрофагами, с другой, поскольку нарушение различных звеньев этой связи приводит к развитию многих аутоиммунных заболеваний. У больных ревматоидным артритом, например, снижен уровень кортикостероидов, а после хирургической операции, несмотря на резкое повышение продукции ИЛ-1 и ИЛ-6, ожидаемого выброса АКТГ и кортикостероидов не происходит. У внешне здоровых родственников больных СКВ нарушено образование неспецифических Тс-клеток, что может играть роль в патогенезе заболевания. Для возникновения аутоиммунной реакции должен быть, вероятно, нарушен не один, а несколько элементов супрессорной сети, и у больных СКВ нарушена также функция либо антиген-, либо идиотипспецифических регуляторных Т-клеток. Субпопуляция регуляторных клеток CD4+, присутствующая у молодых здоровых мышей линии NOD, может предотвращать перенос заболевания при пересадке спленоцитов от животных с диабетом мышам NOD с тяжелым комбинированным иммунодефицитом; у взрослых мышей эта субпопуляция регуляторных клеток исчезает.

Предшествующие нарушения в органах-мишенях могут повышать подверженность аутоиммунным заболеваниям.

Как отмечено выше, у животных, предрасположенных к некоторым аутоиммунным заболеваниям, ИФу особенно легко индуцирует появление молекул МНС класса II на клетках органов-мишеней. Имеются и другие подтверждения того, что вероятность аутоиммунного заболевания повышена в случае дефекта в органе-мишени. Так, у кур линии OS поглощение иода щитовидной железой в условиях подавления секреции эндогенного ТТГ тироксином остается гораздо выше, чем у кур обычных линий. Это не связано с какими-либо аутоиммунными механизмами, поскольку иммуносупрессия еще больше повышает поглощение йода. Примечателен тот факт, что у кур линии Cornell поглощение йода повышено в еще большей степени, но спонтанный тиреоидит у них не развивается. Это указывает на возможность какой-то аномалии в щитовидной железе у кур OS, хотя и недостаточной для индукции аутоиммунного заболевания, но все же играющей определенную роль в предрасположенности к нему. Действительно, путем переноса лимфоидных клеток от взрослых кур линии OS удавалось воспроизвести тиреоидит у молодых кур той же линии или линии Cornell, но не у птиц других гистосовместимых линий, не имеющих исходного нарушения, с которым связана предрасположенность линий OS и Cornell к аутоиммунному заболеванию. Другими примерами болезней, при которых нарушена продукция аутоантигенов, могут служить диабет и ревматоидный артрит. Здесь необходимо вновь подчеркнуть, что формирование хронического аутоиммунного процесса зависит от целого ряда факторов.

## Диагностическое и прогностическое значение аутоантител

Какое бы отношение ни имели аутоантитела к патологическому процессу, они часто служат его маркерами, имеющими важное диагностическое значение. Так, определение антимитохондриальных антител используется в диагностике первичного билиарного цирроза печени. Прежде для установления диагноза этого заболевания приходилось производить пробную лапаротомию, которая, учитывая возраст и состояние больных, была далеко не безопасной.

Аутоантитела, в частности к в-клеткам островков поджелудочной железы, могут иметь и прогностическое значение.

## Лечение

Симптомы органоспецифических аутоиммунных заболеваний часто можно устранить путем коррекции метаболизма. Гипотиреоз, например, излечивается введением тироксина, а тиреотоксикоз - антитиреоидными средствами. При пернициозной анемии состояние больного можно нормализовать инъекциями витамина В,2, а при злокачественной миастении - введением ингибиторов холинэстеразы. В тех случаях, когда нарушенную функцию не удается компенсировать введением гормонов, например при волчаночном нефрите или хроническом ревматоидном артрите, эффект могут дать трансплантация органа или механические протезы. При трансплантации тканей требуется их защита от иммунологического процесса, вызвавшего необходимость трансплантации.

Иммунную реакцию можно ослабить с помощью обычной иммуносупрессивной терапии антимитотическими средствами, но, учитывая возникающие при этом опасности, такие средства используют только при угрожающих жизни заболеваниях, таких как СКВ и дерматомиозит. Возможности циклоспорина и аналогичных препаратов пока не полностью реализованы, но имеются сообщения о поразительных результатах их применения при сахарном диабете I типа. Для лечения больных ревматоидным артритом, естественно, используют противовоспалительные средства, причем весьма обнадеживающие результаты дает применение на ранних стадиях заболевания в малых дозах стероидов.

С углублением наших знаний о характере нарушений при аутоиммунных заболеваниях и расширением возможностей влияния на иммунологический статус больного могут найти применение и другие, пока менее изученные терапевтические подходы. Например, при некоторых экспериментальных аутоиммунных заболеваниях толерантность можно индуцировать пероральным введением антигена, ингаляцией аутоантигенных пептидов и их аналогов и "вакцинацией" пептидами, полученными из антигенспецифичных рецепторов аутореактивных Т-клеток. Эти данные позволяют считать перспективным методом лечения аутоиммунных заболеваний стимуляцию нормальных супрессивных функций, в том числе идиотипической сети.