

УДК 616.314+616.316+612.017+616-002.77

М.А.Мазепа,¹ Г.П.Рузін², О.І.Челій³

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ ШЕГРЕНА

¹ Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника

² Харківський державний медичний університет

³ Івано-Франківський державний медичний університет

Хвороба Шегрена (ХШ, або первинний синдром Шегрена в зарубіжній літературі) – це системне автоімунне захворювання з переважними проявами з боку екзокринних залоз, зокрема слинних і слізних, із постійними симптомами ксеростомії та ксерофтальмії; загальна патогістологічна ознака хвороби - це прогресуюча лімфоцитарна інфільтрація цих залоз [1, 2, 3, 4]. Виділяють також вторинний синдром Шегрена (СШ) – ураження слізних та слинних залоз при системних захворюваннях сполучної тканини [1, 2], вірусному гепатиті С [5], автоімунному гепатиті та інших автоімунних захворюваннях гепатобіліарної зони тощо [2].

Діагностичні критерії ХШ - це наявність: 1) сухого кератокон'юнктивіту; 2) паренхіматозного паротиту; 3) лабораторних ознак системного автоімунного запалення. Діагноз ХШ встановлюється за умов наявності цих трьох критеріїв і відсутності діагностичних критеріїв інших системних захворювань сполучної тканини, вірусного чи автоімунного гепатиту тощо. Вторинний СШ діагностується за наявності сухого кератокон'юнктивіту, паренхіматозного паротиту, лабораторних ознак системного автоімунного чи вірусного запалення, а також одного чи кількох діагностичних критеріїв того чи іншого ревматичного або інфекційного захворювання [1, 2, 7].

Слинні залози (СЗ) вивчені найкраще, оскільки вони уражені практично в усіх хворих і легко доступні для дослідження. Мікроскопічна картина СЗ характеризується заміною екзокринного епітелію на лімфоїдну тканину і наявністю міоепітеліальних острівців. Серед лімфоцитів переважають Т-лімфоцити, співвідношення CD4/CD8 складає 3:1. Приблизно 20% складають В-лімфоцити, природні кіллери - всього 5% [3].

Найвірогіднішим етіопатогенезом ХШ натепер визнається автоімунний, який базується на порушеннях механізмів розпізнавання «свого», індукції автоімунних реакцій проти антигенів екзокринних залоз, ініційованих комбінацією ендогенних (конституційних) та екзогенних (віруси) факторів [2, 7]. Запуск патологічних реакцій із боку Т- і В-лімфоцитів формує дисбаланс цитокінів, хронічне запалення екзокринних залоз, апоптоз функціонуючих клітин, розвиток фіброзу і втрату фізіологічних функцій [8, 9].

Генетичний фон. ХШ – полігенне захворювання [10]. Поліморфні гени HLA у людини добре вивчені як фактори ризику ХШ, установлені близькі асоціації між певними алелями HLA і синтезом анти-Ro/La антитіл [11], молекулами імунного розпізнавання, цитокінами та їхніми рецепторами [12]. Посилення експресії генів IL-10, TNF і Fas-рецептора розглядають як генетичні маркери ХШ [13, 14].

Роль молекулярної мімікрії. Екзогенні тригерні фактори (віруси) через механізм мімікрії ініціюють автоімунні реакції в людей із певною генетичною сприйнятливістю. У хворих на ХШ виявлені одночасно анти-Ro/La-автоантитіла (імунологічні маркери ХШ) і автоантитіла до фодрину (головного компонента цитоскелета) [15]. Фодрин розкладається гранзимом В під час цитотоксичної дії лімфоцитів, і цей процес індукується вірусом Епштейна-Барра (EBV) [16]. Протеолізований фодрин розглядають як неоепітоп для Т-лімфоцитів. Вірогідно, патологічний протеоліз фодрину призводить до зміни місцезнаходження цього

автоантигену на зовнішній поверхні апоптотичних епітеліальних клітин СЗ, і тим самим запускається автоімунний процес. Уже встановлено клінічне значення антифодринових антитіл у хворих на ХШ [16].

На особливу увагу заслуговують нові дані щодо анти-Ro/La-автоантитіл, які визнані імунологічними маркерами ХШ [11]. Ro/La- це двокомпонентний рибонуклеїновий комплекс, що складається з частин Ro 60 кДа, Ro 52 кДа і La 484 кДа білків, зв'язаних із цитоплазматичною РНК [17].

Антигени Ro/La, Ro/SS A, фодрин - це Т- і В-клітинні епітопи, що в нормі недоступні для розпізнавання клітинами імунної системи, однак за умов дії ультрафіолету, вірусів, апоптозу вони стають доступними для Т- і В-клітин [11].

Як потенційні етіопатогенетичні чинники ХШ розглядають віруси гепатиту С, ретровіруси (ВІЛ, вірус Т-клітинної лейкемії), герпесвіруси, деякі парвовіруси і коксвіруси [18, 19]. Водночас Американські та Європейські класифікаційні критерії (2002) пропонують хронічну HCV-інфекцію розглядати як критерії виключення для діагностики ХШ [4, 6].

Патологічні імунні реакції. Набуті імунні реакції проявляються проліферацією Т- і В-лімфоцитів після зв'язування антигену їхніми поверхневими рецепторами, локалізованого на епітелії СЗ. Т-лімфоцити, що мігрували в СЗ, активуються *in situ*, а В-лімфоцити розпочинають локальний синтез антитіл [20]. Добре проаналізований репертуар Т-лімфоцитів, що інфільтрують СЗ при ХШ. Зокрема, вивчена експресія V-генів, які контролюють V-домени Т-клітинного рецептора, і саме на його ушкодженні деякі дослідники акцентують увагу [4, 7].

Підвищена реактивність В-лімфоцитів при ХШ – це модель патологічного процесу еволюції поліклональної активації до оліго-моноклональної, що може сягнути розвитку злоякісної лімфоми [21].

Дослідження цитокінів і хемокінів сприяло розумінню міграції запальних клітин у СЗ при ХШ, їх фіксації в тканині СЗ і ушкодженні залозистого епітелію. У хворих на ХШ цитокіни вивчалися на 3-х рівнях: 1)аналіз периферичних циркулюючих цитокінів, що продукуються Th1 і Th2 лімфоцитами; 2)дослідження експресії мРНК цитокінів у клітинах СЗ; 3)аналіз експресії поліморфних генів цитокінів. Установлено, що у хворих на ХШ в периферичній крові переважають цитокіни, що виробляються Th2 лімфоцитами і в значно нижчих концентраціях - ІЛ-6 та ІЛ-10. Дослідники знайшли позитивну кореляцію між концентрацією ІЛ-6 та специфічними гістологічними змінами малих СЗ [22]. Навпаки, місцево в слинних залозах домінували цитокіни, що продукуються Th1 лімфоцитами [23]. Доведено місцево утворення анти-RO/La антитіл і посилення апоптотичних процесів у СЗ [17]. Важливу роль у патогенезі ХШ відводять новому члену родини TNF BAFF/Bl_ys, високий рівень якого безпосередньо пов'язаний із гіперфункцією та проліферацією В-лімфоцитів, тому він є потенційною мішенню в лікуванні ПСШ [24].

Важливу роль відводять новим автоантигенам: аквапоринам (родина невеликих численних мембранних білків, що функціонують як транспортери води, у хворих на ПСШ їх виявили в цитоплазмі залозистого епітелію), молекулам ІСА69, кальцієвим каналам І-типу, адрено- та пуринорецепторам [25].

Роль апоптозу. Передбачали вирішальну роль апоптотичних механізмів у патогенезі ушкоджень залозистого епітелію при ХШ. Однак експериментальні дослідження виявилися неоднозначними. Первинною апоптотичною подією в СЗ є проникнення вірусних протеїнів, далі – протеоліз і патологічне виділення назовні з клітини ядерних і цитоплазматичних автоантигенів – Ro52, Ro60, La48 [11]. Показано, що TNF викликає перерозподіл автоантигенів Ro, La і фодрину на мембрані апоптотичних клітин [16]. Інші автори знайшли посилену експресію TNFR

на лімфоцитах, що інфільтрували протоки СЗ, але не гронаподібні клітини [8]. Білок p53 (регулятор виживання і проліферації клітин) був виявлений у клітинах проток СЗ у хворих на ХШ у 10 разів вищим, ніж у здорових людей, але знову не в гронаподібних клітинах [9]. Вважають, що це один із механізмів захисту і репарації ДНК, який запобігає апоптозу в клітинах проток, а відсутність його на гронаподібних клітинах пояснює їх прогресуючий апоптоз. Важливу роль у запобіганні та механізмах апоптозу відіграє родина Bcl-2, розташована на зовнішній мембрані мітохондрій, а білок Вах, навпаки, призводить до апоптозу. У хворих на ХШ експресія Bcl-2 на лімфоцитах, що інфільтрували СЗ, посилена, що робить їх стійкими до апоптозу, а клітини залозистого епітелію, навпаки, посилено експресують проапоптотичні фактори Fas і Вах. У гронаподібних клітинах і епітелії проток СЗ у хворих на ХШ була виражена експресія caspase-3 і 7, але не 9 [26].

Отже, апоптотичні механізми відіграють дуже важливу роль у патогенезі ПСШ, а дисбаланс між про- та антиапоптотичними сигналами, можливо, є центральним у руйнуванні екзокринних залоз.

Автономна дисфункція СЗ. Розглядається натеper як інший механізм, втягнутий у патогенез ХШ поруч із автоімунним у зв'язку з тим, що гістологічно незмінена слинна гронаподібна тканина в деяких випадках функціонує неповноцінно [27]. Парасимпатична нервова система, що регулює діяльність СЗ, може викликати залозисту дисфункцію і зменшувати слиновиділення. Затримку парасимпатичної нейротрансмісії можуть викликати антитіла до 3 типу мускаринових рецепторів або підвищення рівня холінестерази. У хворих на ХШ знайдено підвищення рівня холінергічних мускаринових рецепторів у СЗ, але вони блокувались антимускариновими автоантитілами, високий рівень яких виявлений у сироватках хворих на ХШ [28]. Успішним виявилось внутрішньовенне

введення препаратів IgG хворим на ХШ, які нейтралізували автоантитіла, що блокують холінергічну нейротрансмісію.

Порушення репарації епітелію СЗ. Відкрита родина протеазостійких секреторних пептидів, багатих на цистеїнові залишки. Вони відіграють провідну роль у підтримці епітелію слизових, мають антиапоптотичну дію. Нещодавно була проаналізована їхня етіопатогенетична роль у ХШ. Не виключено, що ці пептиди стимулюють механізми проліферації і репарації епітелію СЗ і таким чином протидіють апоптозу [29]. Установлено підвищення протеолітичної активності проти білків основної мембрани ламініну та колагену IV типу, а також колагену III типу і фібронектину в тканині СЗ при ХШ [30]. Це ще один із механізмів ушкодження залозистого епітелію у хворих на ХШ.

Література

1. Васильєв В.И. Болезнь Шегрена / Васильєв В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. // Руководство по внутренним болезням «Ревматические болезни» / под рук. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука.- М.: Медицина, 1987. – С. 196-210.
2. Коваль О.А. Хвороба та синдром Шегрена / Коваль О.А. // Клінічна імунологія та алергологія / ред. Г.М.Драннік. - К.: Полиграф плюс, 2006. – С. 482-487.
3. Лесовая И.Г. Иммунопатология слюнных желез / Лесовая И.Г. // Вісник стоматології. - 1999. - №3. – С.87-89.
4. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients // Medicine. – 2002. – Vol. 81(4).- P.270. -80.
5. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases // Medicine. - 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.

6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American & European Consensus Group // *Ann. Rheum. Dis.* - 2002. – Vol. 61. – P. 482-4.
7. Brito-Zeron P., M. Ramos-Casals, A. Bove, J. Sentis, and J. Font Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors // *Rheumatology.*- 2007.- Vol. 46(8).- P. 1359 - 1362.
8. Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki S et al. Regulation of apoptotic cell death y cytokines in a human salivary gland cell line: distinct and synergistic mechanisms in apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma // *J. Lab. Clin. Med.* - 2002.- Vol. 139(1).- P.13-19.
9. Mariette X, Sibilia J, Roux S, Meignin V, Janin A. A new defensive mechanism to prevent apoptosis in salivary ductal cells from patients with Sjogren's syndrome: over-expression of p53 and p21 // *Rheumatology.* - 2002.- Vol. 41.-P. 96-9.
10. Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjogren's syndrome // *Arthritis Res.* - 2002.- Vol. 4(6). - P. 353-9.
11. Jonsson R, Gordon TP, Konttinen YT. Recent advances in understanding molecular mechanisms in the pathogenesis and antibody profile of Sjogren's syndrome // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2003. – Vol. 5.- P. 311-316.
12. Mullighan CG, Heatley S, Lester S, Rischmueller M, Gordon TP, Bardy PG. Fas gene promoter polymorphisms in primary Sjogren's syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* - 2004.- Vol. 63(1).- P. 98-101.
13. Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2002. – Vol. 41(9).-P.1025-30.

14. Ramos-Casals M, Font J, Brito-Zeron P et al. Interleukin-4 receptor polymorphisms in primary Sjogren's syndrome //Clin. Exp. Rheumatol. - 2004.-Vol. 22(3) - P.374.
15. Kobayashi I, Kawamura N, Okano M et al. Anti-alpha-fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjogren's syndrome //J. Rheumatol. - 2001.- Vol. 28.- P. 363-5.
16. Inoue H, Tsubota K, Ono M et al. Possible involvement of EBV-mediated alpha-fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjogren's syndrome //J. Immunol. - 2001.- Vol. 166.- P. 5801-9.
17. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjogren's syndrome // Scand. J. Immunol. - 2002.- Vol. 56.- P. 456-464.
18. Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M et al. Relationship between Sjogren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients //J. Lab. Clin. Med. - 2000. – Vol. 135(2).- P. 139-44.
19. Perrot S, Calvez V, Escande JP, Dupin N, Marcelin AG. Prevalences of herpesviruses DNA sequences in salivary gland biopsies from primary and secondary Sjogren's syndrome using degenerated consensus PCR primers//J. Clin. Virol. - 2003.- Vol. 28(2).- P. 165-8.
20. Hansen A, Gosemann M, Pruss A, Reiter K, Ruzickova S, Lipsky PE, Dorner T. Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjogren's syndrome //Arthritis. Rheum. - 2004.- Vol. 50(6).- P. 1897-908.
21. Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, Jonsson R. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjogren's syndrome //Lab. Invest. - 2003.- Vol. 83(3).- P. 357-65.

22. Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease //Rheumatology. - 2001.- Vol. 40. – P. 656-61.
23. Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C et al. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome //Clin. Exp.Immunol.- 2002.- Vol. 128(3).- P. 562-8.
24. Mariette X, Roux S, Zhang J et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome //Ann. Rheum. Dis. - 2003.-Vol. 62(2).- P. 168-71.
25. Verkman AS. Role of aquaporin water channels in eye function //Exp. Eye. Res. -2003. – Vol. 76(2). – P. 137-43.
26. Bolstad AI, Eiken HG, Rosenlund B, Alarcon-Riquelme ME, Jonsson R. Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, and programmed cell death 1 in primary Sjogren's syndrome //Arthritis Rheum. - 2003.- Vol. 48.- P. 174-5.
27. Hakala M, Niemela RK. Does autonomic nervous impairment have a role in pathophysiology of Sjogren's syndrome //Lancet. - 2000.- Vol. 355(9209)-P. 1032-3.
28. Cavill D, Waterman SA, Gordon TP. Antibodies raised against the second extracellular loop of the human muscarinic M3 receptor mimic functional autoantibodies in Sjogren's syndrome //Scand. J. Immunol. – 2004. – Vol. 59(3)-P. 261-6.
29. Devine DA, High AS, Owen PJ, Poulosom R, Bonass WA. Trefoil factor expression in normal and diseased human salivary glands //Hum. Pathol. - 2000. –Vol. 31(4) – P. 509 - 15.
30. Goicovich E, Molina C, Perez P et al. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the

salivary glands of Sjogren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts //Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48(9). – P. 2573-84.

Стаття надійшла
19.12.2008 р.

Резюме

Работами последних лет установлены четкие этиопатогенетические механизмы болезни Шегрена в дополнение к давно известной лимфоцитарной инфильтрации слюнных желез. Есть весомые доказательства в пользу повреждения эпителия слюнных желез механизмами апоптоза, индуцируемого вирусами, аномальная презентация аутоантигенов слюнных желез, запуск патологических аутоиммунных реакций, нарушения дисбаланса между апоптозом и репарацией клеток слюнных желез, а также роль их автономной дисфункции. Новая этиопатогенетическая концепция является основой разработки новых способов воздействий на восстановление баланса между апоптозом и репарацией слюнных желез путем стимуляции антиапоптотических сигналов и блокады проапоптотических. С другой стороны, важным остается влияние на дисфункцию иммунной системы, уменьшение гиперактивации В-клеток и хемоаттрактантов, которые привлекают в слюнные железы Т- и В-клетки. Отдельной стратегией остаются генная инженерия слюнных желез, трансплантация слюнных желез и стволовой клетки.

Ключевые слова: слюнные железы, болезнь Шегрена, иммунопатология, автономная дисфункция, апоптоз, репарация.

Summary

In recent years, the research has determined distinct etiopathogenetic mechanisms of Sjögren's disease in addition to the well-known lymphocytic infiltration of salivary glands. There are solid arguments in favor of the injury of

salivary glands epithelium caused by mechanisms of apoptosis induced by viruses, anomalous presentation of salivary glands autoantigens, cause of pathologic autoimmune reactions, imbalance between apoptosis and reparation of salivary glands cells as well as the role of their autonomous dysfunction. The new etiopathogenetic concept is the basis of the development of new influences on the recovery of the balance between apoptosis and reparation of salivary glands by means of stimulating anti-apoptotic signals and blocking pro-apoptotic. On the other hand, the influence on the dysfunction of the immune system, the decrease in the hyperactivation of B-cells, the decrease in chemoattractants, which attract T- and B-cells to salivary glands, are still important. The genetic engineering of salivary glands, transplantation of salivary glands and stem cells remain a separate strategy.

Key words: salivary glands, Sjögren's disease, immunopathology, autonomous dysfunction, apoptosis, reparation.