ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

632.938:616

С.В. МАЛЬЦЕВ, Г.Ш. МАНСУРОВА
Казанская государственная медицинская академия

Роль аутоиммунных нарушений в патологии человека

Мальцев Станислав Викторович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии
420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел. (843) 236-96-88

В статье представлен обзор отечественной и иностранной литературы, касающийся аутоиммунных процессов в патологии человека, роль аутоантител в регуляции физиологических реакций и развитии аутоиммунной патологии.
***Ключевые слова**: болезни человека, аутоиммунитет.*

S.V. MALTSEV, G.S. MANSUROVA
Kazan State Medical Academy

Role autoimmune disorders in human pathology

The article provides an overview of domestic and foreign literature concerning autoimmune processes in human pathology, the role of autoantibodies in the regulation of physiological reactions and the development of autoimmune pathology.
***Keywords**: human disease, autoimmunity.*

Долгое время в иммунологии считалось, что в организме не формируются антитела против собственных тканей, и предназначение иммунной системы сводилось лишь к борьбе с чужеродными агентами. Вопреки этим взглядам еще в конце XIX века на Всемирном медицинском конгрессе в Берлине И.И. Мечников впервые высказал предположение о том, что роль иммунной системы сводится не столько к борьбе с патогенными агентами, сколько к поддержанию «состояния гармонии» или «состояния здоровья» в условиях постоянного давления среды [11]. Вскоре Е.С. Лондон (1901) и П. Уленгут (1903) экспериментально получили ауто-АТ, соответственно, против спермы и хрусталика глаза, а ученик И.И. Мечникова — А.А. Безредка (1901) доказал существование ауто-АТ к собственным эритроцитам. Затем К. Ландштейнером и И. Донатом была описана и первая аутоиммунная болезнь — пароксизмальная холодовая гемолитическая анемия (1904). Хотя принцип и был поколеблен, но положение о том, что аутоиммунный ответ в норме не закономерен, а возможен лишь в эксперименте и при патологии, дожило до 70-х годов XX века.

В эти годы была широко распространена клонально-селекционная теория Ф. Бернета (1959), согласно которой в здоровом организме человека нет аутоантигенореактивных клеток, в том числе лимфоцитов, продуцирующих ауто-АТ. Клоны таких клеток считались «запрещенными», не имеющими право на существование в здоровом организме и элиминирующимися на начальных стадиях онтогенеза.

Благодаря работам Н. Йерне (1974), П. Грабаря (1975), И.П. Ашмарина (1989), И.Е. Ковалева, А.Ш. Зайчика (1982), А.Б. Полетаева (1996), Alarcon-Segovia D. (1978), I. Cohen

(2001), Y. Shoenfeld (2007), M. Schwartz (2005) и многих других исследователей блестящая идея И.И. Мечникова, намного опередившая свое время, была подтверждена в современных научных экспериментах. Было доказано, что никакого принципиального запрета на появление аутоантигенореактивных и аутоантителопродуцирующих лимфоцитов нет.

В 70-е годы прошлого столетия Нильс Йерне, создатель теории иммунорегуляции, обосновал положение о том, что в здоровом организме происходит постоянный синтез регуляторных ауто-АТ к любым собственным антигенам. В это же время Пьер Грабарь (1975) впервые выдвинул представление о «мусороуборочной» функции ауто-АТ [2].

Развитие теории аутоиммунитета в последние 40 лет сопровождалось появлением все новых данных о присутствии в организме человека антител, связанных не только с защитными функциями. В 1989 г. И.П. Ашмарин и В.П. Фрейдлин сделали заключение о том, что ауто-АТ наряду с гормонами и нейромедиаторами вовлечены в регуляцию множества физиологических процессов организма. Была выдвинута теория об их особой функции среди других регуляторных соединений, согласно которой эти функции определяются более высокими сроками полураспада (т1/2) антител — порядка 10-50 суток. Это придает этой системе большую инертность, нежели у всех известных эндогенных регуляторов (гормонов, пептидов и др.). По мнению этих авторов, формирование антител-регуляторов в процессе эволюции произошло относительно поздно, после формирования системы «классических» антител, выполняющих защитные функции [1]. Физиологический аутоиммунитет, по современным представлениям, обеспечивает синхронизацию и взаимную настройку считывания генетической информации в разных клетках целостного организма на протяжении всей жизни [5, 15].

Известно, что системы, контролирующие рост, развитие и старение организма должны прежде всего увязывать последовательность и интенсивность считывания и реализации генетической информации в различных клетках. Было установлено, что эта задача не может быть решена ни нервными механизмами, ни гормональными агентами, ускоряющими или замедляющими обменные процессы. А.Б. Полетаев и Л.П. Чурилов утверждают, что нейротрансмиттерам, гормонам и их рецепторам не хватит для этого онтогенетической и событийной вариабельности, а производящим их клеткам — необходимой мобильности и рассредоточенности [11, 15]. На этом основании аутоиммунитет выступает в качестве регуляторной системы благодаря свойствам, присущим только иммунной системе, — мобильности и всеохватывающей распределенности по организму [5].

Согласно определению А.Ш. Зайчика и Л.П. Чурилова (2002), новая концепция аутоиммунитета исходит из того, что умеренный аутоиммунный ответ на свои собственные антигены — это физиологическое явление, необходимое условие нормального функционирования самой иммунной системы и, шире того, — предпосылка нормальной регуляции и синхронизации клеточных функций и морфогенеза [4, 15].

По данным многочисленных исследований, аутоантитела в норме определяются у абсолютно здоровых индивидов [4, 10, 15, 19, 20, 26]. Их присутствие само по себе не считается признаком патологии. Установлено, что регуляторные ауто-АТ относятся к классу IgG, синтезируются в организме человека на протяжении всей жизни и направлены против различных компонентов клеток, не приводя при этом к цитотоксическим эффектам [3, 4, 11]. У здоровых лиц происходит выработка ауто-АТ к различным белковым и небелковым аутоантигенам: среди них ауто-АТ к белкам цитоскелета, миелину, внеклеточным протеинам, коллагену, С3-фрагменту комплемента, липопротеидам, альбумину, β2-микроглобулину, соматическим клеткам, внутриклеточным антигенам и ряду ферментов (С. Аврамеас и соавт., 1983; Б. Джульберт и соавт., 1983; Н. Роуз, 1983 и др.) Список известных на сегодняшний день ауто-АТ гораздо больше, поскольку открытие физиологических ауто-АТ вызвало большой интерес и инициировало многочисленные исследования по идентификации новых ауто-АТ.

По мнению А.Б. Полетаева (2007), в первую очередь ауто-АТ предназначены для обеспечения гомеостаза организма. Ауто-АТ принимают участие в процессах апоптоза, клиренса организма от продуктов катаболизма, модуляции активности многих ферментов и гормонов, выполняют транспортные функции [11]. Физиологические ауто-АТ расцениваются разными авторами как агенты запрограммированной гибели клеток (М. Кэй, 1983), регуляторы дифференцировки (П. Вертосик, Р. Келли; 1983), стимуляторы физиологической и репаративной регенерации (А.Г. Бабаева, 1986) и даже «факторы естественной радиопротекции» (Н.Н. Клемпарская, Г.А. Шальнова, 1978). Ашмарин И.П. и Фрейдлин И.С. (2005) наделяют ауто-АТ «особой функцией в ряду других регуляторных соединений», обладающей большей стабильностью по сравнению с другими известными эндогенными регуляторами (гормонами, пептидами и др.). И в отличие от нейромедиаторов и гормонов, регулирующих быстрые процессы, ауто-АТ регулируют медленные физиологические процессы, длительность которых составляет дни и недели [1]. Согласно данным Л.П. Чурилова, ауто-АТ способны вызывать быструю и длительную стимуляцию гормонообразования, и при введении даже в чрезмерно больших дозах не провоцируют цитотоксического эффекта в организме [28]. Ауто-АТ способны взаимодействовать со специализированными аутоантигенами — рецепторами, гормонами, ферментными комплексами. Этим объясняется физиологический аутоиммунитет к эндокриноцитам: у здоровых индивидов обнаружены ауто-АТ, стимулирующие рост и функции клеток щитовидной железы, иммуноглобулины к тестикулам, коре надпочечников, белковым гормонам и цитокинам антигенам гипофиза (Я.Э. Рисдаль и соавт., 1984; С. Пол и соавт., 1985; Б.Л. Ханзен, 1986; У. Бонд, А. Питере, 1986). Ауто-АТ в норме и при патологии могут служить стимуляторами, либо блокаторами рецепторно-опосредованных процессов и, возможно, дерепрессорами транскрипции определенных генетических программ. А.Ш. Зайчиком и Л.П. Чуриловым (1988) показано, что антитела против ядерных антигенов могут in vivo стимулировать синтез РНК и ДНК в клетках-мишенях, проникая в клеточные ядра.

Более ста лет назад И.И. Мечников предполагал, что аутоантитела обеспечивают «старческую атрофию органов». Его идея получила подтверждение, и в настоящее время доказано, что аутоантитела могут как индуцировать, так и ингибировать апоптоз. A. Ruiz-Arguelles и D. Alarcon-Segovia (2001) описывают апоптогенные эффекты ауто-АТ, результаты их исследования свидетельствуют о том, что апоптоз может рассматриваться как способ аутопрезентации собственных антигенов [16]. Исследования М.М. Кау показали, что запрограммированная в онтогенезе физиологическая гибель клеток обусловлена естественным аутоиммунным ответом на стареющие клетки, на поверхности которых экспрессирован особый неткаспецифический АГ-гликопротеин (band-3) [21]. Естественные физиологические аутоантитела метят клетки, подлежащие устранению, а макрофаги осуществляют их опсонинозависимый фагоцитоз [5, 11, 21]. Имеются данные, что уровень продукции антител регулируется количеством соответствующих антигенов (например, внутриклеточных белков или внутримембранных антигенных компонентов), доступных для поглощения и процессинга презентирующими клетками

и последующего распознавания Т- и В-лимфоцитами [9]. А.Б. Полетаев (2007) считает, что чем больше продуктов, подлежащих утилизации, образуется в организме, тем больше вырабатывается ауто-АТ, специфически связывающихся с данными продуктами и индуцирующих опосредованную макрофагами утилизацию последних. В нормальных условиях у всех здоровых людей индивидуальная интенсивность запрограммированного отмирания (апоптоз) и замещения (регенерация) дифференцированных клеток любого органа приблизительно одинаковы. Это обусловливает приблизительно одинаковые уровни генерации органоспецифических антигенных продуктов, подлежащих клиренсу и, соответственно, примерно одинаковые уровни продукции ауто-АТ-сигнатур соответствующей специфичности [10]. Ауто-АТ к самым разным собственным нативным антигенам заурядно присутствуют в небольших титрах у здоровых лиц [4, 5]. Отметим, что сходство в сывороточном содержании разных ауто-АТ у любых здоровых лиц вне зависимости от пола и возраста было отмечено достаточно давно [9], но не находило ранее своего объяснения.

Вместе с тем остаются открытыми вопросы о физиологических и патологических механизмах реализации регуляторных функций ауто-АТ. Предполагается, что биорегуляторы вместе с ауто-АТ к ним входят в единую систему идиотип-антиидиотипических взаимодействий, обеспечивающих координированную реализацию генетических программ в разных клетках организма [10]. Имеются данные о физиологическом аутоиммунитете к ядерным антигенам, кариолемме, комплексам ДНК и негистоновых белков хроматина. Это может служить доказательством вовлечения в идиотип-антиидиотипическую регуляторную сеть не только поверхностных и цитоплазматических рецепторов, но и элементов генома. Идиотип-антиидиотипический механизм может приводить к появлению аутоантиидиотипических АТ — своеобразных анти-антител, несущих специфичность, комплементарную участкам антиген-связывающего центра первых АТ. Существуют исследования, показывающие, что некоторые из аутоантиидиотипических АТ будут в структурном, а иногда в информационном, а следовательно, и в функциональном отношении воспроизводить антиген, вызвавший первый иммунный ответ [11, 15, 26]. Если это был гормон, нейромедиатор, фермент или лекарство, то не исключено, что аутоантиидиотипы, представляющие собой его иммунологический образ, окажутся в состоянии частично или полностью воспроизводить (или блокировать) биологические эффекты первого антигена. Накоплено значительное количество экспериментальных и клинико-патофизиологических данных, доказывающих реальность подобной ситуации [10, 16, 26].

А.Б. Полетаев (2008) делает вывод, что иммунная система способна создавать действующие копии любых биологически активных молекул и предполагает, что введение АТ против отсутствующих в организме белков позволит иммунной системе выработать их иммуно-аналоги, что очень перспективно в отношении лечения наследственных дефицитарных и онкологических заболеваний [11], потому что главной задачей иммунотерапии рака является отработка способов индукции, направленных и обратимых антиопухолевых, по сути, аутоиммунных процессов. В исследованиях раковой опухоли антиидиотипические АТ используются в качестве индуктора противоопухолевого иммунитета. Известно, что иммуногенные опухолевые клетки элиминируются иммунной системой, а выживают и дают рост наименее иммуногенные, поэтому задачей является придание клеткам опухоли иммуногенности и чужеродности для активации «дремлющих» лимфоцитов [10]. А.Б. Полетаев (2008) сообщает о положительных результатах после проведения специфической антиидиотипической вакцинации у онкологических пациентов четвертой клинической группы. В исследовании проводилось четырехкратное введение «коктейль специфических антиидиотипических АТ» — аналогов опухолевых антигенов, однако существенно более чуждых, чем собственные [10]. Результаты свидетельствуют о перспективности терапии злокачественных болезней, направленной на «перенацеливание» и активацию собственных аутоиммунных процессов.

Исследования по картированию аутоантител различной органной специфичности, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что ауто-АТ к различным органам и тканям постоянно циркулируют в сыворотке крови здорового человека и имеют определенную физиологическую концентрацию [3, 4, 10, 11, 16, 26, 28]. Изучение аутоиммунных процессов при различных видах патологии выявило наличие противотканевых антител при заболеваниях сердца, почек, кишечника и печени, при патологии крови, щитовидной железы [3, 8, 12, 13, 14, 24, 25]. Ранее продукция аутоантител при различных заболеваниях рассматривалась в большинстве случаев только как иммунопатология. Позже в работах А.Ш. Зайчика (1986), Л.П. Чурилова (2001), А.Б. Полетаева (2004), A.L. Notkins (2007), Y. Shoenfeld (2008) и других было показано, что ауто-АТ выявляются не только при патологии, но и при ряде физиологических состояний (беременность, старение, стрессовые ситуации), а также при физических нагрузках у практически здоровых лиц.

Предполагается, что совокупность всех естественных ауто-АТ формирует внутренний образ молекулярного состава (молекулярной аутентичности) тела [11]. В соответствии с этой концепцией, предложенной I. Cohen (1989), иммунная система человека подобно центральной нервной системе оперирует собственным образом тела — иммунологическим гомункулусом. Иммунологический гомункулус представлен рецепторами лимфоцитов, распознающими аутоантигены, и является образом функционального состояния тела [19]. Он активно участвует в процессах регуляции физиологических функций (Фрейдлин В.П., Ашмарин И.П., 1989), сопрягая функциональную активность клеток разных типов в условиях нормы и патологии (Полетаев А.Б., 2000). В любой малой порции крови содержится информация о функциональном состоянии любой части тела и организма в целом. По мнению А.Б. Полетаева (2008), оценив содержание ауто-АТ (к антигенам клеток сердца, мозга, печени, почек и т.п.), присутствующих в капле крови, мы получаем возможность судить о функциональном состоянии соответствующих органов и организма в целом. Поскольку имеются экспериментальные доказательства того, что уровень продукции тех или иных ауто-АТ регулируются содержанием соответствующих аутоантигенов по принципу обратных связей (Ковалев И.Е., 1988-1995). В основе развития самых разных заболеваний лежат стойкие нарушения синтеза и распада тех или иных молекулярных компонентов органа или ткани, что согласно данному принципу ведет к изменению продукции соответствующих ауто-АТ. Такие вторичные сдвиги в продукции ауто-АТ («деформация» исходного образа — матрицы Иммункулуса) являются компенсаторными и направлены на поддержание или восстановление нарушенных физиологических функций, а также служат сигналом для запуска механизмов репарации [9, 19, 28].

А.Б. Полетаев (1998) считает, что активная матричная функция Иммункулуса наиболее ярко проявляется на этапах раннего онтогенеза (внутриутробное развитие). В этот период под влиянием Иммункулуса матери, то есть трансплацентарно переносимых идиотипических и антиидиотипических АТ происходит программирование основных черт иммунной

системы ее ребенка — феномен эпигенетического иммунного импринтинга [11]. Данный феномен описан также H. Lemke (2008), который доказывает, что импринтинг типичен для иммунной системы, однако трансформация иммунной системы в раннем онтогенезе происходит и под влиянием сигналов из внешней среды [22]. Вместе с тем как биологический феномен иммунный импринтинг до настоящего времени остается практически неизученным. Неясны его молекулярно-клеточные механизмы, обуславливающие своего рода «матричную» роль материнского иммунного статуса по отношению к формированию особенностей иммунного статуса ребенка. Однако в силу предполагаемой зависимости формирования ряда форм патологии ребенка от механизмов иммунного импринтинга изучение этого феномена представляет большой интерес. Так, при анализе уровней ауто-АТ к белкам S100, MP65 и ACBP14/18 ярко выраженное сходство иммунореактивности у матерей и их новорожденных было обнаружено в 51% пар «мать — ребенок». Имеются наблюдения, которые свидетельствуют о повышенной частоте возникновения пороков развития сердца у детей, рожденных от матерей со стойко повышенным уровнем «кардиотропных» ауто-АТ [10]. Если же ауто-АТ, связанные с аутоиммунным заболеванием, передаются от матери к потомству, они могут существенным образом влиять на его иммунологическую судьбу. При миастении гравис мишенью для ауто-АТ являются ацетилхолиновые рецепторы (AChR) нейромышечных контактов. Показано, что материнские ауто-АТ (Анти-AChR) связываются с фетальными ацетилхолиновыми рецепторами и вызывают тяжелую аномалию развития — множественный врожденный артрогрипоз, — проявляющуюся контрактурами суставов, которые определяются при рождении [22]. Характерно, что патологический подъем продукции ауто-АТ к белкам S100 могут вызывать многие варианты вирусов папилломы (вероятно, по механизмам молекулярной мимикрии). В свою очередь подъем продукции таких ауто-АТ резко увеличивает риск остановки развития беременности и приблизительно десятикратно повышает риск возникновения патологий развития нервной системы плода [14]. Подобные влияния ауто-АТ установлены также при таких аутоиммунных синдромах новорожденных, как врожденная блокада сердца, аутоиммунная болезнь яичников и др. [10]. Очевидно, что феномен иммунного импринтинга позволяет лучше понять и объяснить механизмы возникновения некоторых форм иммунообусловленных нарушений у детей, а значит, наметить пути профилактики соответствующих заболеваний.

В наших исследованиях уже в первые дни жизни 37,5 % детей из группы, рожденных от матерей с пиелонефритом, имели повышение уровней ауто-АТ к антигенам почек по сравнению с детьми группы сравнения, рожденными от здоровых матерей, в которой отклонений в содержании ауто-АТ к антигенам почек выявлено не было [6, 7]. К 6 месяцам общая численность детей с повышенным содержанием ауто-АТ к антигенам почек еще более возрастала, к этому сроку они выявлялись более чем у половины детей (53,8%). Было установлено, что к 6-месячному возрасту у детей группы риска по пиелонефриту сохранялась повышенная продукция тех же ауто-АТ, что и в период новорожденности. Выявлена высокая степень корреляции между уровнем продукции ауто-АТ в периоде новорожденности и уровнем тех же ауто-АТ у детей в возрасте 6 месяцев ($r=+0,91$, $p<0,05$). Среди пациентов, имевших повышенные значения ауто-АТ к почечным антигенам при рождении, заболеваемость пиелонефритом была выше, и к 3-летнему возрасту составила 90,4%, а у детей, у которых повышение ауто-АТ было выявлено только в 6 месяцев, к 3 годам 67,7% имели диагноз «пиелонефрит» [6, 7]. В группе сравнения заболевших пиелонефритом за период наблюдения не выявлено.

Результаты этой работы позволяют сделать вывод, что повышение продукции ауто-АТ к антигенам почек отражают наличие патологического процесса в почках на ранних этапах развития пиелонефрита, до манифестации заболевания и делает возможным использование их в качестве скринингового прогностического критерия у детей из группы риска по развитию пиелонефрита.

Материнские ауто-АТ, по данным многочисленных исследований, играют важнейшую роль в эмбриональном развитии, в связи с чем получили название эмбриотропных ауто-АТ (э-АТ) [10, 14, 25]. Среди них выделяют эмбриоцидные э-АТ, непосредственно не связанные с регуляцией эмбриогенеза, однако способные нанести серьезный ущерб развивающемуся эмбриону и плоду. К ним относят АТ к фосфолипидам, АТ к ДНК, АТ к хорионическому гонадотропину, анти-Ro, антитела к инсулиновыи рецепторам и др. От эмбриоцидных следует отличать естественные регуляторные э-АТ, такие как ауто-АТ к белкам S100, MP65, ACBP14/18, MATERA и др. Изучение их функций привело к выводу, что они самым непосредственным образом участвуют в специализированных молекулярно-клеточных механизмах эмбриогенеза [25]. Стойкое повышение ауто-АТ к описанному в конце 90-х годов белку MATER (Maternal Antigen that Embryos Require) является фактором, ведущим к прерыванию развития эмбриона и его гибели на самых начальных этапах эмбриогенеза [9, 14, 25]. Конкретные механизмы этого феномена, как и причины повышенной продукции ауто-АТ к белку MATER, изучены пока недостаточно.

Несмотря на то, что принципы регуляции э-АТ в обеспечении развития эмбриона изучены не до конца, есть предположения, что регуляторные э-АТ могут быть индукторами направленного антителозависимого апоптоза, процессы которого являются исключительно активными в периоде эмбриогенеза, а программируемой гибели подвергается около 90% клеток примордиальных органов и тканей [10]. Нормальное развитие эмбриона в значительной мере зависит от продукции организмом матери строго определенных количеств регуляторных э-АТ. Нарушения продукции и поступления э-АТ к плоду могут сопровождаться нарушениями развития эмбриона. Причем как их избыток, так и недостаток в равной степени могут иметь патологическое дизрегуляторное значение. Появляются все новые данные об аутоиммунных механизмах возникновения тяжелых осложнений беременности, таких как плацентарная недостаточность, гестоз, антифосфолипидный синдром [9, 10, 11, 22, 23]. Установлено, что на фоне сниженного уровня материнских регуляторных ауто-АТ к белкам S100 часто наблюдается развитие плода с нарушениями по типу синдрома Дауна [10]. Значительный избыток таких АТ ведет в модельных экспериментах на беременных самках животных к появлению детенышей с параличами и парезами, а у женщин беременность на фоне существенного избытка данных АТ сопровождается рождением детей с церебральным параличом. Показано, что у 95-97% женщин с неблагоприятным исходом беременности содержание э-АТ значительно превышает или снижено по сравнению с физиологической нормой [14]. Длительные нарушения продукции (как в сторону повышения, так и в сторону снижения) разных эмбриотропных ауто-АТ могут препятствовать физиологическому развитию беременности, вызывать нарушения в организме плода, лежать в основе ряда форм бесплодия, обуславливать анэмбрионию и являться причиной привычного невынашивания беременности [8, 22, 25]. Характерно, что не менее чем 80-85% всех случаев гестозов развивается у беременных на фоне выраженной поликлональной иммуносупрессии на сроках гестации 18-24 недели [9].

Поступление к плоду избытка ауто-АТ к ДНК и фосфолипидсвязывающему β2-гликопротеину I характерно для анти-

фосфолипидного синдрома, который проявляется эмбриотоксическими эффектами и часто ведет к прерыванию развития беременности. Повышение продукции таких ауто-АТ, как правило, указывает на наличие в организме женщины длительно существующих очагов активного воспаления, обычно инфекционного генеза [25]. Раннее выявление антифосфолипидного синдрома у беременной и его устранение чаще всего позволяет избежать негативных последствий в развитии беременности, тогда как длительное (месяцы) сохранение АФС приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности, выкидышам, мертворождениям или рождению маловесных новорожденных [14, 25].

В норме аутоиммунитет ограничен многими регуляторными механизмами. Регуляция иммунной системы может нарушаться вследствие влияния множества экзо- и эндогенных факторов, к которым относятся воспалительные процессы, молекулярная мимикрия с патогенами, воздействие химических веществ, вакцинация, радиационный и генетический фон и др. [20]. По мнению большинства авторов, ведущая роль в индукции аутоиммунных состояний принадлежит вирусам, бактериям, простейшим и грибам [1, 9, 17, 20]. Наиболее часто сообщают об обнаружении у таких пациентов и экспериментальных моделей вирусных маркеров гепатита В, С, герпеса I типа, Эпштейн — Барр, Коксаки В4, эховируса 32-го типа, вирусов кори, ретровирусов и др. Среди бактерий хорошо известна ассоциация аутоиммунных поражений соединительнотканной стромы с β-гемолитическим стрептококком группы А, хламидиями, сальмонеллами, йерсиниями, кампилобактерами, микобактериями и др.

В настоящее время рассматривают три механизма, при помощи которых инфекционные агенты запускают аутоиммунные нарушения: молекулярная мимикрия, неспецифическая поликлональная и опосредованная активация иммунной системы, в т.ч. как результат вирусной персистенции при хронических и медленных вирусных инфекциях [11]. Концепция «молекулярной мимикрии», предложенная Р. Домейном в 1964 году, основана на структурном сходстве между патогеном или его метаболитом и тканями макроорганизма. Домейн предположил, что микробы используют этот механизм для ухода от факторов иммунитета. Сегодня концепция «молекулярной мимикрии» является наиболее распространенным объяснением ассоциации инфекционного и аутоиммунного процессов [8, 13]. Известно, что ревматическая лихорадка может быть спровоцирована β-гемолитическим стрептококком группы А, а введение АГ стрептококка индуцирует в эксперименте на животных поражение тканей сердца. Вирусы кори и герпеса имеют общие детерминанты с клеточными белками. Полимераза вируса гепатита В имеет сходные эпитопы с основным белком миелина [11]. В результате происходит нарушение аутотолерантности и, как следствие, развитие аутоиммунного заболевания, которое сопровождается повышением титров специфических аутоантител [12, 13, 24]. Механизм опосредованной активации предполагает, что цитотоксические факторы макроорганизма способны уничтожить не только инфицированную клетку, но и ее случайных соседей [10]. При хронической вирусной персистенции микроб может длительно паразитировать в стромальных клетках, что позволяет им уходить от иммунного надзора. Однако рано или поздно эти клетки будут идентифицированы системой противовирусной защиты и уничтожены, что отразится на функции инфицированной ткани или органа. Примером является аутоиммунный миокардит и медленно прогрессирующая демиелинизация при аутоиммунном энцефаломиелите. Поскольку агрессия микробов зачастую становится причиной срыва естественной толерантности, то, по мнению С.В. Сучкова (2008), в большинстве случаев аутоиммунные нарушения следует рассматривать как осложнение инфекционного процесса.

Обнаружение ауто-АТ в сыворотке крови используется в качестве биомаркеров для диагностики и классификации различных аутоиммунных заболеваний. За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов, лежащих в основе хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний. Одним из наиболее изученных аутоиммунных заболеваний является инсулинзависимый сахарный диабет I типа (СДI). Диабет типа 1 возникает в результате иммунного разрушения ß-клеток поджелудочной железы, которое приводит к дефициту инсулина и повышению уровня глюкозы в крови. Клиническая манифестация СД1 возникает при разрушении 60-80% ß-клеток островков Лангерганса [26]. A. Notkins (2006) выделил и определил последовательность нового гена ß-клеток поджелудочной железы IA-2 [24]. Белок IA-2 стал главным аутоантигеном при СД1. Одновременно были установлены и другие диабетические аутоантигены (к инсулину и GAD65). Кроме того, стало известно, что некоторые ауто-АТ имеют прогностическое значение или применяются как маркеры активности и тяжести заболевания. Было установлено, что ауто-АТ к IA-2 обнаруживались у 70% вновь диагностированных случаев диабета, и менее чем в 1% контрольных случаев [26]. Позже стало известно, что до появления первых клинических симптомов СД1 проходят годы, поскольку до этого считалось, что диабет развивается быстро. В результате было показано, что выявление ауто-АТ против одного диабетического антигена свидетельствует о риске развития клинической формы диабета в течение последующих 5 лет у 10% обследуемых, а трех типов — риск возрастал примерно до 70% [24]. Благодаря этим исследованиям сахарный диабет первого типа стал ярким примером того, как по уровню ауто-АТ можно предсказать болезнь за пять-десять лет. Более того, тест на антитела к маркерам СД1 был использован для скрининга здорового населения, подверженного риску заболевания. В Финляндии применили комплекс из HLA наборов для выявления генетической предрасположенности и аутоантител к СД1 для тестирования у 31 526 новорожденных в целях выявления патологии до клинической манифестации болезни. Данная программа позволила выявить около 75% детей, имеющих риск развития диабета в раннем возрасте [26]. Важность таких программ заключается не только в попытке предупредить появление болезни, но и в предотвращении ее угрожающих жизни осложнений.

Открытие антител-предикторов при СД1 стимулировало интерес к ауто-АТ у исследователей во всем мире, после чего было установлено, например, что ревматоидный артрит можно прогнозировать примерно за десять лет до появления клинических признаков (в разных группах они проявились у 40-90% наблюдаемых). Признаки системной красной волчанки появились у 30-80% исследуемых в среднем через 9,4 года, целиакии или глютеновой болезни — у 80% через семь лет после того, как были выявлены соответствующие аутоантитела-предвестники [17, 20, 27]. Таким образом, многие ауто-АТ могут быть обнаружены в доклинической фазе аутоиммунных заболеваний за много лет до того, как заболевание становится очевидным. Кроме того, они имеют высокую диагностическую и положительную прогностическую ценность [12, 17]. Эта информация может быть очень полезной для предупреждения пациента о ранних симптомах, риске, времени и самой возможности развития болезни, для определения групп высокого риска, что помогло бы избегать факторов, способных провоцировать заболевание. К примеру, сейчас известно, что аутоантитела к тканевой трансглутаминазе появляются за годы до начала целиакии [24]. Возможно, удаление глютена

из диеты при первом обнаружении аутоантител может остановить развитие заболевания. Вместе с тем клинические исследования по этой проблеме пока не проводились. Патогенез ревматоидного артрита (РА) остается до конца не изученным, однако есть доказательства, что уже в доклинических или бессимптомных стадиях заболевания синовиит может быть подтвержден гистологически. Исследования Nielen и др. (2004) свидетельствуют, что активные лечебные мероприятия именно на ранних стадиях заболевания РА имеют положительные перспективы в плане дальнейшего течения и активности патологического процесса. A. Notkins (2007) продемонстрировал, что при наличии у клинически здорового индивида повышенного уровня ауто-АТ к цитруллин-ассоциированному полипептиду и нативным нуклеогистонам катамнестическая вероятность развития у него РА в течение 10 лет приближается к 100%, из чего следует, что ранняя диагностика РА, предшествующая развитию глубоких необратимых процессов, имеет большое предиктивное значение [24].

Анализ количественных изменений в содержании специфических ауто-АТ, может служить удобным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестировавших патологических процессах любой органной локализации [7, 11, 12, 20, 24, 27]. Почему же сдвиги продукции специфических ауто-АТ являются, возможно, самым ранним признаком начинающихся патологических изменений? Возможно, это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные органные функции [10, 15]. Именно так, например, обеспечивается надежность функций почек и печени [4]. А любой хронический патологический процесс, сопровождающийся аномальной активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы), лишь спустя месяцы или даже годы может достигнуть стадии, на которой будет возможно выявить характерные биохимические и клинико-функциональные изменения [17, 20, 24, 26, 27]. Например, в виде повышения уровня глюкозы крови натощак, изменения уровня и состава остаточного азота в сыворотке крови, дефицита резервов при функциональных пробах в кардиопульмонологии и т.д. Понятно, что соответствующие биохимические или патофизиологические изменения будут выявляться лишь при наличии минимальной функциональной недостаточности органа. Еще позже появятся клинические симптомы органной недостаточности. Биохимические и патофизиологические (более ранние) и клинические (более поздние) признаки отражают уже ощутимую функциональную неполноценность органа [4]. В отличие от этого изменения со стороны ауто-АТ соответствующей специфичности, по-видимому, отражают патологическую интенсификацию процессов отмирания специализированных клеток и являются самым первым признаком формировании болезни, намного опережающим появление других признаков органной недостаточности [4, 6, 11, 24]. Если содержание, например, «кардиотропных», «гепатотропных», «нейротропных» ауто-АТ у конкретного индивида находится в пределах нормативных значений, это позволяет сделать вывод, что интенсивность апоптоза клеток сердца, печени или нервной системы не выходит за рамки нормы. Если же при обследовании отмечаются стойкие изменения, например, 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 [10, 15, 24, 27].

В последние 10 лет получены данные о выявлении специфических количественных изменений в составах циркулирующих ауто-АТ при различных соматических заболеваниях. Нами изучались уровни продукции ауто-АТ к мембранным (*KiM*-05-40 и *KiM*-05-300) и цитозольному (*KiS*-07-120) антигенам почек у детей с различными формами пиелонефрита [6, 7]. Исследование уровней естественных ауто-АТ к антигенам почек в сыворотке крови у 65 детей с пиелонефритом выявило патологическое повышение уровней всех исследованных ауто-АТ у 43 детей, что составило 66,1% от общего числа обследованных. У 33,8% детей определялись нормальные (10,7%) либо низкие (23,0%) значения ауто-АТ. Все дети с острым пиелонефритом имели повышение уровней ауто-АТ антигенам почек. У большинства детей с хроническим пиелонефритом (87,0%) также были выявлены те или иные патологические отклонения уровней ауто-АТ к антигенам почек. Повышение ауто-АТ было установлено у 59,2%, а снижение — у 27,7% детей. Снижение показателей ауто-АТ ниже нормы было зарегистрировано у пациентов с латентным течением хронического пиелонефрита. Это может свидетельствовать о недостатке регулирующего, возможно, репаративного, влияния естественных ауто-АТ, создавая условия при латентно текущем микробно-воспалительном процессе в почечной ткани у детей. Низкие показатели уровней ауто-АТ к антигенам почек у пациентов с длительно текущим субклиническим вариантом пиелонефрита, вероятно, сопряжены с угнетением других звеньев иммунитета и обеднением резервов, предназначенных для осуществления эффективного антиинфекционного иммунного ответа, что соответствует имеющимся в литературе сведениям о роли иммунной системы в патогенезе пиелонефрита. В пользу данного обоснования свидетельствует и то, что снижение продукции ауто-АТ к антигенам почек не регистрировалось у детей с высокой активностью пиелонефритического процесса и у детей с острым пиелонефритом. Исходя из этого, вероятно, что в общей картине иммунопатологии при пиелонефрите снижение показателей естественных ауто-АТ к почечным антигенам играют немаловажную роль в формировании длительных, латентных, субклинических и вялотекущих вариантов пиелонефритического процесса.

Патологическое повышение уровней ауто-АТ к антигенам почек также имело свои особенности. Одновременное повышение всех исследованных ауто-АТ отмечалось у пациентов с активными проявлениями хронического пиелонефрита, сопровождающегося аномалиями развития почки и обструкцией. У четверти детей отмечалось повышение продукции ауто-АТ только к мембранным антигенам KiM-05-40 и KiM-05-300.

При наблюдении в течение последующих 2 лет за детьми с пиелонефритом было установлено, что рецидивы заболевания были отмечены у 14 (70,0%) детей, имевших повышенное содержание всех ауто-АТ ко всем исследованным антигенам почек. В группе с повышением ауто-АТ к двум мембранным антигенам почек процесс рецидивировал у большинства (81,8%) пациентов. В то же время среди детей с повышением уровня нефротропных ауто-АТ только к двум (мембранному и цитозольному) антигенам почек и снижением уровней ауто-АТ к антигенам почек количество рецидивов было достоверно реже и составило 33,3% ($p<0,01$) и 13,3% ($p<0,01$) соответственно.

Следует отметить, что результаты проведенного исследования совпадают с предположениями и выводами A. Notkins [24], обосновавшего положение о том, что естественные ауто-АТ могут быть весьма информативными предикторами различных заболеваний и синдромов (не только аутоиммунных). При этом изменения в содержании органоспецифических естественных ауто-АТ в большинстве случаев на месяцы и годы опережают клиническую манифестацию соответствующих форм патологии.

По личному сообщению одного из ведущих иммунологов, профессора Ируна Коэна (Вейцмановский институт-Биотехнологический центр, Израиль), в практику медицинского освидетельствования призывников армии Израиля начато пробное внедрение иммунобиотехнологических методов оценки содержания панели ауто-АТ, принципиально сходных с разработанными в нашей стране методами группы ЭЛИ-Тест [11, 26]. Сообщение И. Коэна было сделано во время проведения 1-й Московской международной конференции по естественному аутоиммунитету (Москва, 2005). По информации, доступной в Интернете, в марте 2006 года агентство FDA выдало разрешение компании Bio-Rad на клиническое применение устройства и программного обеспечения для одновременной оценки содержания 1200 ауто-АТ в сыворотке крови обследуемых пациентов [11]. Таким образом, уже сегодня в некоторых странах в медицинской практике используются методы мультикомпонентной оценки содержания разных ауто-АТ, позволяющих выявлять и анализировать биохимические изменения, происходящие в организме обследуемого задолго до клинической манифестации патологии. Отметим, что в нашей стране в настоящее время разработаны, в ходе экспериментально-клинической апробации изучены и используются в клинико-диагностической практике тест-системы ЭЛИ-Тест, основанные на ИФА и позволяющие определять уровни ауто-АТ самой разной специфичности [10, 11].

В заключение следует отметить, что обзор современных взглядов на физиологические и патологические аспекты аутоиммунитета свидетельствует о сложности и неоднозначности данного вопроса, но вместе с тем и о большом предиктивном потенциале, открывающем перспективы новых подходов к лечению заболеваний на доклиническом этапе. По мнению А.Б. Полетаева (2009), в большинстве случаев раннего выявления начинающихся принципиально обратимых патологических процессов развитие событий в нежелательном направлении может быть остановлено, а человек, который был бы обречен на развитие серьезного заболевания, получает возможность сохранить здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. История и практические перспективы нового понимания роли аутоиммунитета. Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — Москва, 2005.

2. Грабар П.Н. Онтогенез. — 1975. — № 6. — С. 115-126.

3. Добродеева Л.К., Сенькова Л.В., Лютфалиева Г.Т. Содержание аутоантител к двуспиральной ДНК и нуклеопротеидам у практически здоровых и больных людей. Материалы международного конгресса «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». Аллергология и иммунология в педиатрии, 2005. — № 3. — Том 6. — Приложение 1. — С. 210-211.

4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Издание 4-е. — СПб: 2008. — ЭЛБИ-СПб. — С. 490-491.

5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Естественный аутоиммунитет как система синхронизации генетически детерминированных процессов. Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии. — Москва, 2008. — С. 73-91.

6. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Полетаев А.Б. Естественные аутоантитела к почечным антигенам как прогностический фактор развития пиелонефрита. Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Том 6. — № 3. — С. 116-117.

7. Мальцев С.В. Мансурова Г.Ш., Полетаев А.Б. Диагностическое и прогностическое значение определения аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей. — Педиатрия. — 2007. — Том 86. — № 6. — С. 60-64.

8. Несвижский Ю.В. Противоинфекционный иммунитет и патогенез аутоиммунного синдрома. Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии / под ред. Полетаева А.Б., Данилова А.Н. М.: МИЦ Иммункулус, 2008. — С. 146-149.

9. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. — М.: ООО «МИА», 2007. — 184 с.

10. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или Как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины // Медицина XXI век. — 2008. — № 2 (11). — С. 84-91.

11. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. — М.: МИА, 2008. — 208 с.

12. Симонова А.В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека. Материалы 1-й московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — 2005. — С. 91-92.

13. Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н. и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенодиагностики. — Тер. архив, 2007. — 4. — С. 71-76.

14. Черепанова Н.А. «Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза» К.: Дисс. … к.м.н., 2008.

15. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы // Медицина XXI век. — 2008. — № 4 (13). — С. 10-20.

16. Alarcon-Segovia D., Liorente L. Antibody penetration into living cells. III. Effect of antiribonucleoprotein IgG on cell cycle of human periferal blood mononuclear cells // Clin. Immunol. Immunopathol., 1982. — V. 23. — N 1. — P. 22-23.

17. Bizzaro N. Autoantibodies as predictor of disease: the clinical and experimental evidence. Autoimmune rev. 2007; 6; 325-333.

18. Blalock J.E., J. Immunol.,1984, 132. — P. 1067-1070.

19. Cohen I.R. The Immunological gomunculus speaks in microarray. Natueal autoimmunity in physiology and pathology abstracts. 2005. — P. 13.

20. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and Preventing Autoimmunity, mith or reality. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. 1069: 322-346.

21. Kay M.M.B. Biomembranes. 1983, 2, 119-156.

22. Lemke H., Tanasa I. Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting Autoimmunity Reviews 8 (2009) 394-399.

23. Linda K. Ellertsen, Unni C. Nygaard. Maternal allergen immunisation to prevent sensitisation in offspring:Th2-polarising adjuvants are more efficient than a Th1-polarisingadjuvant in mice. BMC Immunology (2010), 11:8.

24. Notkins A.L. New predictors of disease // Scientific American, 2007. — V. 296. — N 3. — P. 72-80.

25. Poletaev A.B., Maltseva L.I., Zamaleeva R.S. American Journal of Reproductive Immunology 57 (2007) 294-301.

26. Shoenfeld Y. The Mosaic of Autoimmunity Prediction and treatment in autoimmun disease. IMAJ: 2008. — Vol. 10. — P. 12-19.

27. Zendman, A.J.W., E.R.Vossenaar. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumathoid arthritis. Autoimmunity 2004, 37. — P. 295-299.

28. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. Pathophysiology (Elsevier). 2008. — V. 15. — N 3. — P. 191-207.