

УДК 616.438

ЧАСТНЫЙ АНАЛИЗ ХРОНИЧЕСКОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА: АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Карпин В.А.

Сургутский государственный университет, Сургут

В статье, носящей теоретический характер, представлена авторская концепция возникновения и развития хронических аутоиммунных болезней. Осново-полагающим причинным фактором хронического аутоиммунного процесса являются структурно-функциональные нарушения в тимусе как центральном органе иммунитета.

Аутоиммунными болезнями следует считать те патологические процессы, в патогенезе которых главная или существенная роль принадлежит аутоиммунным реакциям. В зависимости от первичной или вторичной роли патологических иммунных процессов в патогенезе заболеваний выделяют а) аутоиммунные болезни и б) заболевания с *вторичными* аутоиммунными нарушениями.

Концепции этиологии аутоиммунных болезней можно разделить на 3 группы:

1) изменение антигенов клеток-мишеней – нарушения естественной иммунологической толерантности (однако аутоиммунным следует считать только такое заболевание, при котором лимфоцит, запускающий механизмы деструкции, распознает истинно собственные антигены);

2) наличие перекрестно-реагирующих антигенов – как правило, общих антигенных детерминант тканей животных и микроорганизмов; подобные аутоиммунные болезни возникают достаточно редко;

3) нарушения в самой иммунной системе. Очевидно, что для трансформации физиологических аутоиммунных процессов в патологические необходимы какие-то дополнительные факторы, которые, вероятно, играют решающую роль. Многие считают основной причиной подобных отклонений врожденные или приобретенные нарушения регуляторных механизмов в иммунной системе. Во многих случаях патологические аутоиммунные процессы затрагивают не тканевые антигены, а саму иммунную систему, в результате чего она реагирует против нормальных тканевых антигенов, т.е. истинных аутоантигенов. Эти процессы являются следствием нарушения деятельности регуляторных механизмов, прежде всего системы Т-лимфоцитов. Полагают, что в основе аутоиммунных болезней может лежать *дисфункция вилочковой железы (тимуса)*, которая, как центральный орган иммунной системы, обеспечивает дифференцировку и регулирует ак-

тивность различных субпопуляций Т-лимфоцитов [8].

Исследования показали, что в тимусе происходит антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов из мигрирующих в него костномозговых предшественников лимфоцитов, занимающих ключевые позиции в иммунных реакциях. Поэтому тимус стали рассматривать в качестве *центрального органа иммунитета*. Т-лимфоциты, способные атаковать свои собственные клетки вместо чужеродных, погибают в тимусе. Подсчитано, что такие Т-лимфоциты составляют до 95% всей его популяции. Оставшиеся 5% выходят в кровоток, завершают свое развитие в периферических лимфоидных органах после встречи с антигеном и далее становятся частью циркулирующего пула [1].

Одна из основных функций тимуса заключается в том, чтобы не допустить в организм потенциально аутоагрессивные клоны Т-лимфоцитов. Первичный клональный репертуар, поступающий в тимус из костного мозга, теоретически перекрывает все мыслимые антигенные специфичности, включая аутологичные. Для того, чтобы клоны соответствовали своему предназначению – распознавать чужеродные для организма вещества, но не аутологичные белки, они должны подвергнуться процедуре отбора. Для этого в тимусе осуществляется *положительная и отрицательная селекция клонов*. Назначение положительной селекции состоит в поддержке клонов, способных распознавать собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости, комплексированные с любыми пептидными эпитопами. Поддержка клона означает обеспечение выживания и размножения клеток. Отрицательная селекция состоит в элиминации клонов, специфичных к комплексам аутологичных пептидов, т.е. потенциально аутоагрессивных клонов, которые подвергаются апоптозу [7]. Апоптоз, наряду с пролиферацией, является основным фактором селекции клонов развивающихся Т-лимфоцитов, следовательно, од-

ним из механизмов поддержания тканевого гомеостаза в тимусе [9]. Стало очевидным, что многие патологические аутоиммунные процессы могут быть вызваны дисрегуляцией апоптозного механизма [11, 13, 20, 22].

При всей эффективности процесса отрицательной селекции аутореактивных клонов в тимусе часть клеток таких клонов в силу ряда обстоятельств не элиминируется в тимусе и оказывается в периферическом отделе иммунной системы. Поэтому процесс выбраковки аутореактивных клонов продолжается и вне тимуса, в периферическом отделе иммунной системы [9, 11]. Отсюда механизмы, ответственные за поддержание толерантности к аутоантигенам, разделяют на центральные (центральная толерантность) и периферические (периферическая толерантность) [23].

Наблюдения D. Hanahan [14], P. Naquet с соавт. [19] показали, что нарушения в формировании медуллярных микросред тимуса могут быть связаны с развитием аутоиммунитета, что ослабленная тимусная экспрессия повышает восприимчивость к аутоиммунным болезням.

При экспериментальных исследованиях у лабораторных мышей, тимэктомированных на третий день жизни, развивается широкий спектр органоспецифических аутоиммунных болезней [26]. Аутоиммунный тиреоидит вызывали у крыс после сильного гамма-облучения [25].

Современная концепция аутоиммунитета исходит из того, что умеренный аутоиммунный ответ на собственные антигены – это физиологическое явление, необходимое условие нормальной регуляции клеточных функций в морфогенезе [2, 12, 16].

Существуют феномены так называемой акцидентальной и возрастной инволюции вилочковой железы.

Акцидентальной инволюцией принято называть *стереотипный* ответ вилочковой железы на различные неблагоприятные воздействия. Следует подчеркнуть, что случайной является не инволюция органа, а причина, вызвавшая этот процесс. Сам же процесс не случайный, а вполне закономерный, стереотипный; его можно сопоставить с возрастной инволюцией, которая возникает как физиологический процесс снижения функции вилочковой железы, прогрессирующий по мере старения организма. Акцидентальная инволюция отражает постепенно нарастающий процесс подавления активного функционирования органа вплоть до возникновения его приобретенной атрофии, что равнозначно состоянию приобретенного иммунодефицитного синдрома, «аутоиммунитетности». Причины, вызвавшие разви-

тие акцидентальной инволюции, чрезвычайно многообразны, что свидетельствует об отсутствии какой-либо специфичности по отношению к агенту, вызвавшему реакцию вилочковой железы. Ее можно наблюдать при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, при лейкозах и других злокачественных опухолях, при нарушениях обмена веществ в организме различной этиологии, охлаждении и гипоксии. Терапия стероидными и цитостатическими препаратами может вызывать развитие акцидентальной инволюции с исходом в атрофию вилочковой железы, как и применение рентгеновского облучения. Акцидентальная инволюция заключается в прогрессирующем снижении массы, объема и функциональной активности вилочковой железы. Наиболее распространенным является положение о том, что акцидентальная инволюция развивается при различных заболеваниях как проявление адаптационного синдрома Г. Селье в ответ на стрессовое воздействие. Основные сдвиги при адаптационном синдроме возникают в эндокринных органах, в первую очередь в гипофизе, надпочечниках и вилочковой железе [8].

Хорошо изучена возрастная инволюция тимуса. При рождении человека он весит 10–15 г. В период половой зрелости его вес максимален – 30–40 г, далее наступает возрастная инволюция. К старости в тканях тимуса преобладают жировые клетки; масса органа снижается к 66–75 годам до 6 г [1].

Отправной точкой при изучении изменений в иммунной системе при старении служит факт учащения с возрастом инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований и аутоиммунных процессов. В настоящее время общепринятой является точка зрения, что процесс старения иммунной системы определяется в первую очередь процессами, происходящими в тимусе; тимус отсчитывает «иммунологическое время». Возрастные изменения тимуса *предшествуют* старению всей иммунной системы [10, 15, 27]. В то же время максимум заболеваемости коллагенозами, тиреоидитом и другими классическими аутоиммунными заболеваниями приходится на более ранний возрастной период, чем наблюдаемые максимумы обнаружения аутоантител при старении. Однако по мере старения учащаются такие заболевания, как ревматоидный артрит, полимиалгия, амилоидоз, что свидетельствует о возможном *особом характере течения аутоиммунного процесса в старости* [5].

Сложным остается выяснение причин и механизмов перехода (трансформации) физиологических аутоиммунных процессов в патологические. По существу речь идет об этиологии

аутоиммунизации. Среди этиологических факторов ведущее значение придают хронической вирусной и бактериальной инфекции [6, 17].

Аутоиммунная болезнь долго рассматривалась как тень, следующая за инфекционными болезнями. Эпидемиологические исследования показывают, например, что ревматическая лихорадка следует за стрептококковой инфекцией. Имеется, однако, очень скудная информация о механизмах, посредством которых эти события инициируются. Аутоиммунитет в виде аутоантител является обычным явлением после многих инфекций и может следовать из мимикрии белков организма хозяина антигенами инфекционного агента. Имеется, однако, немного примеров у человека, когда молекулярная мимикрия вызывала аутоиммунную болезнь [24]. А.Н. Маянский прямо пишет: «Немало спекуляций построено на феномене антигенной мимикрии, т.е. на эпитопной идентичности антигенов бактерий и хозяина. С одной стороны, это формальный повод для ослабления иммунного ответа, с другой – прецедент для аутоиммунной агрессии. Ни то, ни другое реально не доказано» [4. С. 45]. Г.А. Игнатъева [3] утверждает, что процесс повреждения тканей в этом случае некорректно называть аутоиммунным; причинный антиген – микробный, и в тактике лечения первичной должна быть не иммуносупрессивная, а противомикробная терапия.

В свете вышеизложенного, с нашей точки зрения, роль хронической инфекции в этиологии аутоиммунных болезней может быть опосредована первичным поражением тимуса с последующим отклонением тканевого гомеостаза, выражающегося в стойком нарушении баланса между процессами пролиферации и апоптоза в паренхиме вилочковой железы. По крайней мере, восстановление у тимэктомированных мышей соответствующих Т-лимфоцитов, взятых у нормальных мышей, предупреждает развитие аутоиммунных болезней [26].

Согласно наблюдениям М.Р. Manns и Р. Obermayer-Straub [18], аутоиммунный ответ при аутоиммунном гепатите отличается от такового при вирусном гепатите. Аутоантитела при аутоиммунном гепатите обычно более однородные (моноклонные) и направлены против точных линейных эпитопов; эти антитела обычно ингибирующие и их титр очень высокий. Напротив, аутоантитела при вирусном гепатите более разнородные (гетерогенные), распознают несколько линейных и конформационных эпитопов; их титр намного ниже.

Таким образом, отклонение тканевого гомеостаза в тимусе может являться основополагающим фактором возникновения и развития

хронического аутоиммунного процесса.

Согласно детальному анализу, проведенному В.П. Харченко с соавт. [8], атрофия тимуса отмечена у больных сахарным диабетом независимо от его типа, причем восстановление функции вилочковой железы в эксперименте в ряде случаев сопровождалось ремиссией диабета, а терапия тималином способствовала улучшению состояния больных вплоть до устранения необходимости в инсулинотерапии. Далее, по мнению авторов, выраженная атрофия тимуса характерна для системной красной волчанки (СКВ), указывая на глубокую недостаточность функции вилочковой железы и приобретенный иммунный дефицит центрального генеза. Такая атрофия не может являться только следствием самого заболевания или иммунодепрессивной терапии. В подобных экспериментах на животных показано, что прогрессирующая атрофия тимуса предшествует развитию СКВ, а его удаление способствует прогрессированию заболевания. При гистологическом исследовании материала от умерших вследствие ревматоидного артрита также отмечалась выраженная атрофия паренхимы вилочковой железы, сопровождающаяся признаками хронической тимической недостаточности.

Положение о роли дисфункции вилочковой железы в этиологии и патогенезе аутоиммунных заболеваний находит все большее подтверждение, и задачей современных исследований является выяснение сущности ее структурно-функциональных нарушений при этих болезнях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев Ю.И., Бобова Л.П. Тимус //Руководство по гистологии. В 2 т. / Под ред. Р.К. Данилова и др. СПб.: СпецЛит, 2001. Т. 2. С. 281–289.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 624 с.
3. Игнатъева Г.А. //Пат. физиол. 1998. № 1. С. 40.
4. Маянский А.Н. Микробиология для врачей. Н. Новгород: НГМА, 1999. 400 с.
5. Руководство по геронтологии / Под ред. Д.Ф. Чеботарева и др. М.: Медицина, 1978. 503 с.
6. Серов В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни. М.: Медицина, 1999. 304 с.
7. Хайтов Р.М., Лесков В.П. //Рос. физиол. журн. 2001. Т. 87. № 8. С. 1060.
8. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998. 232 с.

9. Ярилин А.А., Буланова Е.Г., Шарова Н.И., Будягин В.М. //Известия РАН. Сер. биол. 1998. № 2. С. 142.
10. Ярилин А.А. //Иммунология. 2003. Т. 24. № 2. С. 117.
11. Beutler B., Bazzoni F. //Blood Cells Mol. Dis. 1998. Vol. 24. № 2. P. 216.
12. Chatenoud L., Salomon B., Bluestone J.A. //Immunol. Rev. 2001. Vol. 182. P. 149.
13. Eguhi K. //Intern. Med. 2001. Vol. 40. № 4. P. 275.
14. Hanahan D. //Curr. Opin. Immunol. 1998. Vol. 10. № 6. P. 656.
15. Haynes B.F., Hale L. //Immunol. Res. 1998. Vol. 18. P. 175.
16. Heath V., Mason D., Ramirez F., Seddon B. //Semin. Immunol. 1997. Vol. 9. № 6. P. 375.
17. Kissler S., Anderton S.M., Wraith D.C. //J. Autoimmun. 2001. Vol. 16. № 3. P. 303.
18. Manns M.P., Obermayer-Straub P. //J. Viral Hepat. 1997. Vol. 4. № 2. P. 42.
19. Naquet P., Naspetti M., Boyd R. //Semin. Immunol. 1999. Vol. 11. № 1. P. 47.
20. O'Reilly L.A., Strasser A. //Inflamm. Res. 1999. Vol. 48. № 1. P. 5.
21. Pender M.P. //Immunol. Cell Biol. 1999. Vol. 77. № 3. P. 216.
22. Ravirajan C.T., Pittoni V., Isenberg D.A. //Int. Rev. Immunol. 1999. Vol. 18. № 5–6. P. 563.
23. Ring G.H., Lakkis F.C. //Semin. Nephrol. 1999. Vol. 19. № 1. P. 25.
24. Rose N.R. //Semin. Immunol. 1998. Vol. 10. № 1. P. 5.
25. Seddon B., Mason D. //J. Rxp. Med. 1999. Vol. 189. № 5. P. 877.
26. Shevach E.M., Thornton A., Suri-Payer E. //Novartis Found Symp. 1998. Vol. 215. P. 200.
27. Urban L., Bessenyei B., Marka M., Semsei I. //Gerontology. 2002. Vol. 48. № 3. P. 179.

**THE PRIVATE ANALYSIS OF CHRONIC PATHOLOGIC PROCESS:
AUTOIMMUNE DISEASES**

Karpin V.A.

The article carries a theoretic character. The author's conception of the rise and development of chronic autoimmune diseases is presented. Morphologic and functional lesions in thymus as the central immunity organ is the principal causal factor of the chronic autoimmune process.