Чаще всего аутоиммунное эндокринное заболевание (например, сахарный диабет типа І, аутоиммунное заболевание щитовидной железы) не сопровождаются другими эндокринными заболеваниями. В настоящее время легко распознаются два отдельных аутоиммунных полиэндокринных синдрома с характерными проявлениями. Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа І (APS-I) - это редкое заболевание с аутосомным рецессивным наследованием, которое вызывается нарушениями в гене аутоиммунной регуляции (AIRE). Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа ІІ (APS-II) развивается чаще, но значительно хуже описан, и включает в себя различные группы заболеваний, группы нарушений с перекрестными симптомами. Эти нарушения объединяют наличия четкой связи с полиморфными генами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), локализованные на коротком плече шестой хромосомы (band 6p21.3). Помимо HLA, миничувствительность риска развития APS-II определяется вкладом многих других генетических локусов. В целях упрощения, в данной главе под терминам APS-II объединяется то, что некоторые клиницисты делят на собственно APS-II (болезнь Аддисона + сахарный диабет типа І и аутоиммунное заболевание щитовидной железы), APS-IIІ (аутоиммунное заболевание щитовидной железы + другие аутоиммунные заболевания, отличные от болезни Аддисона или сахарного диабета типа І) и APS-IV (два или более органоспецифических аутоиммунных нарушений).

Известен так же ряд других названий APS-II, включая синдром Шмидта, полигландулярное аутоиммунное заболевание, синдром полигландулярной недостаточности, органоспецифическое аутоиммунное заболевание и диабет с полиэндокринопатией. Такое разнообразие названий отображает большое число проведенных исследований и описаний клинических случаев этого синдрома, а так же его историческое значение. Для каждого из этих названий есть ряд ограничений, в частности, невозможность включить тот факт, что может возникать одновременно гипер- и гипофункция эндокринных желез, и невозможность указать, что неэндокринные заболевания, такие как пернициозная анемия и целиакия, так же могут быть частью синдрома. Исследования пациентов с APS-II служат средством для выявления аутоиммунной природы ряда заболеваний и разработки методов выявления аутоантител, сходных с таковыми при сахарном диабете типа І, и антитела к поверхности островковых клеток.

Определенную роль в понимании развития аутоиммунитета сыграл и ряд других редких аутоиммунных эндокринных заболеваний. Так, например, редкий синдром иммунной дисрегуляторной полиэндокринопатии и энтеропатии, связанной с Х-хромосомой (IPEX), вызывается мутацией гена forkhead box P3 (FOXP3). FOXP3 играет центральную роль в развитии и функционировании регуляторных CD4+ T клеток, которые обеспечивают толерантность к собственным тканям организма. В настоящее время растет понимание того, что эти Т-клетки играют ключевую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний и, вероятно, будет разрабатываться терапия, действующая на эти клетки.

Глубокое понимание этих редких и часто простых по своей генетической природе нарушений позволит лучше разобраться в развитии синдромов, которые характеризуются полигенным наследованием и выявляются у большего числа пациентов.

ОСНОВЫ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Понимание патофизиологии аутоиммунных заболеваний требует базовых знаний иммунологических механизмов, которые определяют толерантность (способность иммунной системы отличать собственные ткани от чужеродных). Аутоиммунные реакции развиваются, когда механизмы иммунологической толерантности нарушаются. Такое нарушение может происходить центрально, на уровне кроветворных органов (например, тимус, костный мозг), или периферически в органах-мишенях и лимфатической ткани. Т-лимфоциты и аутоантитела, вырабатываемые Т-клетками, представляют собой два аспекта иммунной системы, которые значительно различаются по способу распознавания таргентных антигенов. Аутоантитела реагируют с интактными молекулами (включая как растворимые, так и молекулы, располагающиеся на поверхности клеток) и обычно взаимодействуют с детерминантами информационного типа аутоантигена. В то же время Т-лимфоциты распознают пептидные фрагменты аутоантигенов, часто включающие в себя от 8 до 12 аминокислот, которые представлены на поверхности другой клетки молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ).

Молекулы гистосовместимости взаимодействуют с Т-клеточными рецепторами, когда они связываются с антигенными пептидами. Эти молекулы напоминают "хот-дог", поскольку антигенный пептид ("сосиска") располагается в выемке молекулы гистосовместимости ("булка"). Молекулы гистосовместимости чрезвычайно полиморфны, участок связывания с пептидами выстилаются различными аминокислотами. Эта вариабельность аминокислот и определяет то, какие пептиды связываются и представляются Т-лимфоцитами.

Различия между Т-клетками определяются молекулами на их поверхностями, именно эти молекулы отвечают за их функцию в иммунной системе. Т-клетки взаимодействуют с другими клетками, как в иммунной системе, так и вне нее. CD4 + Т-клетки, как правило, реагируют на пептиды, которые организм получает из белков на внеклеточном уровне. Эти пептиды связываются молекулами гистосовместимости класса II (HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR у человека), которые экспрессируются на антиген-презентирующихся клетках (АПК), например, макрофагах, дендритных клетках и Б-лимфоцитах. CD8 + Т-клетки взаимодействуют с пептидами, связанными с молекулами гистосовместимости класса І (HLA-A, HLA-B и HLA-C). Молекулы класса I представлены на поверхности почти всех клеток, имеющих ядро. В данном случае антигенный пептид вырабатывается из эндогенных белков и представляется в комплексе с молекулой HLA клеткой-мишенью. Выявление антигенного пептида CD8 + Т-клетками, как правило, приводит к освобождению цитотоксических веществ, которые убивают клетку-мишень.

Т-клеточный ответ зависит от особенностей представления антигена. Простой экспрессии молекул гистосовместимости и распознавания антигена Т-клеткой недостаточно для активации последней. Эти условия, по меньшей мере, отчасти определяются взаимодействием молекул на поверхности, как Т-клетки, так и антиген-презентирующей клетки. Взаимодействие между комплексом гистосовместимости пептидов и рецептором Т-клетки (сигнал 1) имеет критическое значение для процесса активации; в дальнейшем другие молекулы помогают определить природу иммунного ответа (сигнал 2). Условия представления антигенов имеют ключевое значение для определения характера этого ответа. Эти условия представления антигена формируют молекулы на поверхности клеток, рецепторы, цитокины и хемокины. В определенных условиях клетка может активироваться, перейти в толерантное или в анергическое состояние (не участвовать в иммунных реакциях). Так, например, молекулы на поверхности антиген-презентирующих клеток CD80 или CD86 активируют CD28 рецептор на поверхности Т-клетки и усиливают сигнал 1, что приводит к активации Т-лимфоцитов. Когда Т-клетка распознает антиген в условиях главного комплекса гистосовместимости и не распознает соответствующий второй сигнал, возникает анергия.

Формирование толерантности клеток - это поэтапный процесс, который начинается в тимусе в период созревания Т-лимфоцитов. Этот процесс в отчасти зависит от представления периферических антигенов в тимусе. К числу периферических антигенов относятся собственные антигены (например, инсулин), которые в нормальных условиях экспрессируются в тканях вне иммунной системы и в малых количествах экспрессируются в тимусе. Развивающиеся Т-клетки, которые мощно реагируют на эти периферические молекулы в условиях главного комплекса гистосовместимости, удаляются в тимусе и в дальнейшем не входят в число Т-лимфоцитов. Исследование на мышах с блокированным геном AIRE подтверждают важность значения этого феномена в развитии аутоиммунных реакций. В этих мышей отмечается низкая экспрессия периферических антигенов в тимусе, и развиваются лимфоцитарные инфильтраты во многих органах (см. далее) 1,2.

Периферическая толерантность представляет собой важный механизм индукции толерантности после созревания Т-лимфоцитов в тимусе. Анергические и регуляторные Т-клетки являются неотъемлемой частью развития толерантности наивных Т-клеток. В популяции Т-регуляторных клеток главным образом встречаются поверхностные клеточные маркеры CD4 и CD25. Эти клетки экспрессируют FOXP3. CD4 + /CD25high-клетки оказывают активное подавляющее действие и зависят от фактора транскрипции FOXP3. Удаление этого фактора транскрипции приводит к развитию фульминантной аутоиммунной реакции у новорожденных (например, диабет типа 1 и энтеропатия новорожденных), что часто приводит к смерти в течение первого года жизни (синдром IPEX, см. далее).

Под когнатной помощью понимается процесс, в ходе которого В-клетки активируются CD4 + Т-лимфоцитами, которые реагируют на тот же самый антиген. CD4 + Т-клетки активируют В-клетки, что приводит к развитию гуморального иммунного ответа. Это происходит после взаимодействия CD4 + Т-клетки с антигеном в условиях ГКГ на поверхности В-лимфоцита. Цитокины (интерлейкин [IL] -4, IL-5 и IL-6) производятся CD4 + Т-клетками, что вызывает созревание В-клеток. В зависимости от условий окружающей среды наличия цитокинов, В-клетка может переходить от выработки иммуноглобулина М (IgM) к выработке IgG, IgE или IgA. Формирование толерантности В-клеток отчасти зависит от этого распознавания: аутореактивные клоны В-клеток в нормальных условиях не активируются, если не происходит связывание CD4 + Т-лимфоцита с антигеном в главном комплексе гистосовместимости (ГКГ). Таким образом, в большинстве случаев образование аутоантител В-лимфоцитами так же связано с аутореактивными Т-клетками, специфичными для того же аутоантигена. Все больше доказательств существуют в пользу того, что аутореактивные В-клетки играют ключевую роль как АПК для аутореактивных Т-клеток, что приводит к образованию положительной обратной связи, усилению и поддержанию аутоиммунных процессов.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В естественном течении аутоиммунных заболеваний нужно выделить ряд этапов, начиная с генетической чувствительности, запуска аутоиммунной реакции (например, воздействия глиадина пищи при целиакии), активной аутоиммуной реакции, предшествующей клиническим проявлением (прогрессивным разрушением желез), и, наконец, собственно, клинические выраженные заболевания. Эти теоретические выкладки могут быть полезны для понимания факторов, участвующих в развитии аутоиммунной реакции и заболевания, но они являются упрощенными и не отражают возможное течение аутоиммунных заболеваний с ремиссиями и рецидивами (рис. 40-2).

**Описание рисунка 40-2.**

**Модель патокинеза аутоиммунных реакций при полиэндокринных заболеваниях.**

Развитие аутоиммунных заболеваний определяется группой Т-клеток, которые распознают один или больше органоспецифических epitomes. Пептиды представлены в молекуле человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и распознаются Т-клеточным рецептором. Распознание молекул собственных тканей зависит от созревания Т-клетки, процесс, который начинается в тимусе и продолжается в периферических органах кроветворной системы. Фактор транскрипции FOXP3 стимулирует развитие CD4 + / CD25 + регуляторных Т-клеток. В-клетки под действием Т-клеток вырабатывают аутоантитела. AIRE - аутоиммунный регулятор; APC - антиген-презентирующая клетка; APS-І - аутоиммунный полиэндокринный синдром І; IPEX - нарушение иммунной регуляции, полиэндокринопатия, Х-сцепленная энтеропатия; РАЕ - периферическая антигенэкспрессирующая клетка; Th1 - Т-хелпер типа І; Th2 - Т-хелпер типа ІІ (From Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004;350:2068-2079.)

**Таблица 40-1. Генетические ассоциации с аутоиммунными заболеваниями.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ген** | **Предполагаемый механизм действия** | **Полиморфизм/Мутации** | **Заболевания** | **Наследование** |
| **HLA** | Представление антигена | DR3-DQ2/DR4-DQ8DR3-DQ2DR3-DQ2/DRB1\*0404-DQ8DR3-DQ2/DR4-DQ8DR3 DR5 | Сахарный диабет типа ІЦелиакияБолезнь АддисонаБолезнь ГрейвсаГипотериоз | Полигенное |
| **MICA** | Прайминг нативных Т-клеток | 5, 5.14, 5.15.1 | Сахарный диабет типа ІЦелиакияБолезнь Аддисона | Полигенное |
| **PTPN22** | Сигнальные пути Т-клеточного рецептора посредством взаимодействия с регуляторными киназами | Замена триптофана на аргинин в положении 620 | Сахарный диабет типа ІСКВРАБолезнь ГрейвсаГипотериозВитилиго | Полигенное |
| **CTLA4** | Рецептор на активированных CD4+ и CD8+ T-клетках; снижает активацию Т-клеток | CT60CT60; +49A/GCT60; +49A/G++49A/G++49A/G | Сахарный диабет типа ІБолезнь ГрейвсаГипотериозЦелиакияБолезнь Аддисона | Полигенное |
| **AIRE** | Представление «периферического» антигена в тимусе  | Множественные мутации | АПС І | Аутосомно-рецессивное |
| **FOXP3** | Фактор транскрипции, важный для созревания CD4+/CD25+ регуляторных T-клеток | Множественные мутации | IPEX | Х-сцепленное |

AIRE – аутоиммунный регулятор; АПС І – аутоиммунный полиэндокринный синдром типа І; CTLA4 – антиген-4, ассоциированный с цитотоксическим Т-лимфоцитом; FOXP3; HLA – человеческий лейкоцитарный антиген; IPEX – иммунная дисрегуляторная полиэндокринопатия, Х-сцепленная энтеропатия; MICA – ген А, связанный с ГКГ класса І; PTPN22 – ген лимфоидной тирозинфосфатазы; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

Несмотря на то, что существует четкая тенденция к семейному течению APS-II и, входящих в его состав, нарушений, механизмы наследования представляются сложными (таблица 40-1). Вероятно, чувствительность определяется многочисленными генетическими локусами (наиболее сильный эффект оказывают HLA) и факторами окружающей среды. Для аутоиммунных заболеваний свойственны общие генетические факторы риска, включая HLA, ген А, связанный с ГКГ класса І (MICA), ген лимфоидной тирозинфосфатазы (PTPN22), антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4) и ген NACHT leucine-rich repeat protein 1 (NLRP1 или NALP1). Кроме этого, генетическая чувствительность ряда аутоиммунных заболеваний была связанная с полиморфизмами, которые являются органоспецифическими; например, полиморфизм в различных нуклеотидных тандемных повторах (VNTR), определяющихся геном инсулина, ассоциируется с риском сахарного диабета типа І.