**Современные представления о патогенезе аутоиммунных увеитов**

Е.Б. Третьяк, О.Н. Сыроедова, А.А. Рябцева, С.В. Сучков

ММА имени И.М. Сеченова

Московский городской эндокринологический диспансер

МОНИКИ, Москва

При увеитах, имеющих аутоиммунную природу, глаз вовлечен в хронический воспалительный процесс, этиология которого зачастую остается неизвестной. Причинами интраокулярного воспаления, приводящего к развитию аутоиммунного увеита, могут быть любые классы микроорганизмов, включая Toxoplasma gondii, цитомегаловирус, вирус простого герпеса (Кацнельсон и Танковский, 1998; Streilein, 2001). Не исключено, что с момента инфицирования патогенным микроорганизмом и до появления первых симптомов увеита проходит определенное время и далее, уже на иной стадии заболевания наблюдается спонтанная или иммуноопосредованная элиминация индуцирующих (первичных) микробных антигенов, а течение увеита приобретает аутоиммунный характер.

В патогенезе аутоиммунных увеитов, относящихся к органоспецифическим (или локальным) формам аутоиммунной патологии (Ройт и др., 2000), основное значение придается аутоантителам против специфических маркеров ткани–мишени (при увеитах – увеаретинальных антигенов) и клонам аутореактивных Т–клеток, атакующим ткань сетчатки и увеа и определяющим формирование клинико–иммунологической картины заболевания. Развитие аутоиммунного увеита ограничено конкретным органом–мишенью, и патологический процесс носит сугубо локальный характер, что имеет большое практическое значение для выбора адекватной терапии в зависимости от стадии заболевания – в начальной стадии, когда требуется мощная противоинфекционная иммунотерапия, и в более поздних стадиях, когда возникает необходимость в лечении аутоиммунного синдрома.

Первичными антигенами, способными запускать процессы аутоиммунного воспаления при увеитах, могут являться как собственно аутоантигены тканей глаза (S–антиген, IRBP, родопсин, фосдуцин и семейство рековеринов), так и белки микробного происхождения (т.н. мимикрирующие эпитопы), обладающие перекрестной реактивностью с увеаретинальными антигенами (Caspi, 1999; Forrester, 1999; Forrester and McMenamin, 1999; Magone and Whitcup, 1999; Zierhut et al., 2000).

Клоны аутореактивных к тканям глаза клеток представлены лимфоцитами двух типов, составляющих основу клеточного и гуморального звеньев иммунологической реактивности – аутореактивными Т– и В–клетками, избежавшими делеции в дородовом периоде. Эти популяции лимфоцитов представляют собой зрелые клетки, способные к осуществлению как регуляторных, так и эффекторных функций [Magone and Whitcup, 1999; Dick, 2000].

Доказательством важной роли увеаретинальных антигенов (или мимикрирующих эпитопов) в индукции аутоиммунного конфликта является появление в сыворотке крови больных высокоаффинных антител классов IgG и IgE, направленных против увеаретинальной ткани и/или определенных микробных антигенов, что, кстати, говорит в пользу тесной взаимосвязи аутоиммунного увеита с первичной инфекций глаза [Deeg et al., 2001]. При этом первоначально вырабатываются природные аутоантитела IgM–класса, обладающие низкой авидностью и аффинитетом и обнаруживаемые, как правило, на доклинических стадиях заболевания, а значительно позже переходит переключение на синтез аутоантител класса IgG–изотипа, обладающих высокой аффинностью, причем их появление, как правило, ассоциируется с развернутой клинической картиной заболевания.

Таким образом, обнаружение в сыворотке антиувеальных аутоантител IgM–класса является для офтальмолога важным информативным признаком, дающим основание переводить обследуемого в группу риска, ибо момент трансформации скрытой формы увеита в развернутую клиническую картину заболевания весьма труден для идентификации.

В индукции самых начальных стадий аутоиммунного увеита важнейшая роль принадлежит особой популяции Т–лимфоцитов – CD4+ Т–клеткам или Т–хелперам, взаимодействие которых с В–лимфоцитами обеспечивает в конечном итоге инициацию синтеза высокоаффинных антиувеальных аутоантител, относящихся к клинически значимым серологическим маркерам аутоиммунного увеита [Avichezer et al., 2000; de Smet et al., 2001; Hankey et al., 2001; Zhang et al., 2002]. В период активного увеита концентрация CD4+ Т–лимфоцитов в периферической крови увеличивается, а соотношение Т–хелперов и Т–супрессоров (СD4+/CD8+), или иммунорегуляторный индекс, оказывается выше нормы, что также следует учитывать офтальмологу при выборе или смене программы лечебных мероприятий. По мере снижения клинической активности увеита процентное содержание Т–хелперов уменьшается, а величина иммунорегуляторного индекса приближается к норме, что может служить основанием для сокращения дозовой нагрузки стероидов и/или перехода на иные схемы патогенетически обоснованной терапии [Becker et al., 2000; Zagorski et al., 2001; Zhang et al., 2002].

При аутоиммунных увеитах «мишенями» для Т–клеток являются два основных типа антигенных детерминант – собственные аутоантигены тканей глаза (или же мимикрирующие эпитопы микробной природы) и идиотипические детерминанты V–области молекулы аутоантител [Ройт, 2000]. У пациентов, серопозитивных по антиувеальным аутоантителам IgM–изотипа и входящих, соответственно, в группы риска (см. выше), продукция аутоантител этого класса индуцируется под действием поликлональной активации В–клеток мимикрирующими эпитопами микробной природы [Forrester and McMenamin, 1999; Sherer and Shoenfeld, 2000]. При случайном образовании иммунных комплексов, в состав которых входят и аутоантитела, и первичный аутоантиген, эти комплексы, содержащие, в числе прочего, идиотипические детерминанты (идиотопы), начинают поглощаться высокоспециализированными антиген–презентирующими клетками (АПК) с последующей презентацией аутореактивным Т–лимфоцитам. Такие Т–лимфоциты, приобретая специфичность в отношении соответствующих идиотипов, оказывают «помощь» В–клеткам, продуцирующим антиувеальные аутоантитела. А последние, как уже известно, имеют огромное клиническое значение для оценки степени выраженности аутоиммунного синдрома и выбора адекватной схемы терапии увеита [Munthe et al., 1999].

У лиц, находящихся в доклинической фазе увеита, непримированные аутореактивные Т–клетки (т.е. до момента контакта с первичной антигенной детерминантой или патогенным идиотипом) не активны по целому ряду причин, обусловленных особенностями взаимодействия самых разнообразных антигенных или идиотипических детерминант с АПК, имеющих различную тканевую природу [Sun and Van Houten, 2002]. При развитии же клинической картины аутоиммунного увеита складывается иная ситуация, когда на поверхности профессиональных АПК концентрируется основная масса индуцирующего увеит аутоантигена – масса, достаточная для активации покоящихся (непримированных) аутореактивных Т–лимфоцитов, специфичных в отношении индуцирующих детерминант [Friedl and Gunzer, 2001; Lunde et al., 2002]. В результате стимуляции со стороны индуцирующих эпитопов самой различной природы аутореактивные Т–лимфоциты приобретают к «ткани–мишени» (в данном случае – к тканям глаза) высокую авидность, формированию которой способствует все возрастающая экспрессия т.н. ко–стимуляторных молекул [Zhang et al., 2002]. Не исключено, что мониторинг в крови одновременно концентраций ко–стимуляторных молекул, индуцирующих аутоантитела, и цитотоксических аутореактивных Т–лимфоцитов может стать в перспективе важнейшим критериальным инструментом в диагностике и лечении больных с увеитами, определяя завершение инфекционной стадии заболевания и развитие предранних стадий развернутой клинической картины.

Значимость такой модели в стратегии и тактике офтальмолога при мониторинге больных с аутоиммунными увеитами наиболее ярко продемонстрирована при инфекции, вызванной Toxoplasma gondii. Уже на самых ранних стадиях увеита в крови таких больных обнаруживаются высокие титры аутоантител не только к собственным увеаретинальным антигенам, но и к токсоплазмозным детерминантам, тогда как концентрация в крови основной массы ко–стимуляторных молекул в пределах нормы, а специфическая цитотоксичность аутореактивных Т–лимфоцитов близка к нулю.

По мере снижения уровня бактеремии и завершения фазы инфекции титр антиинфекционных аутоантител значительно уменьшался, а концентрация увеаретинальных аутоантител, напротив, заметно возрастала, что сопровождалось ростом сывороточной концентрации вспомогательных молекул адгезии, с одной стороны, и появлением активных Т–клеток с цитотоксическими в отношении увеаретинальной ткани свойствами, с другой. Это позволяет говорить о развитии развернутой картины аутоиммунного увеита, характеризующегося определенным набором клинических, серологических и иммунологических признаков.

Одной из причин активации «спящих», но потенциально аутореактивных клонов Т–лимфоцитов может стать дисбаланс или дефекты в цитокиновой сети, ибо известно, что воспалительная реакция (в том числе, аутоиммунный ответ) в значительной степени детерминируется соотношением a–интерферона, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [Forrester and McMenamin, 1999; Das et al., 2001; Trinchieri, 2001]. Так, в частности, повышение в тканях концентрации a–интерферона приводит к дополнительной экспрессии на поверхности клеток увеаретинального тракта компонентов HLA II [Farrokh–Siar et al., 2001; Tennakoon et al., 2001; Ragazzo et al., 2001; Krasteva et al., 2002], что активно стимулирует процессы Т–зависимого аутоиммунного лизиса клеток–мишеней, входящих в состав увеа. Система молекул HLA вообще осуществляет жесткий контроль предрасположенности к индукции и развитию аутоиммунных увеитов, причем осуществляется это через аутореактивные Т–лимфоциты, что следует учитывать офтальмологу и клиницистам при диспансерных обследованиях [Yin and Craft, 2000; Carding and Egan, 2002]. Таким образом, в индукции и развитии цитотоксического эффекта в отношении тканей сетчатки и увеа значительную роль играют также неспецифические иммунорегуляторные факторы и система HLA, дисбаланс в которых является одной из причин развития аутоиммунных поражений тканей глаза.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что в ближайшие 5–6 лет завершится формулирование первой части концепции патогенеза аутоиммунного увеита, в основу которой лягут представления о заболевании как модели, индуцируемой первичными антигенными детерминантами различной природы, в том числе мимикрирующими эпитопами, генерируемыми в результате вирусных инфекций, и идиотопами V–областей аутоантител. Важнейшим итогом для офтальмолога в этом плане станет разработка системы клинико–иммунологических критериев, позволяющих осуществлять корректную постановку конкретной версии диагноза аутоиммунного увеита, делать адекватный выбор или смену проводимой терапии и вести соответствующий мониторинг за пациентом на всех этапах прогрессирования заболевания.

**Список литературы**

1. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (М.: 4–й филиал Воениздата) 208 с., 1998.

2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. (М.: Мир) 208 с., 2000.

3. Avichezer D., Chan C.C., Silver P.B., Wiggert B., Caspi R.R. « Residues 1–20 of IRBP and whole IRBP elicit different uveitogenic and immunological responses in interferon gamma deficient mice.» Exp. Eye Res. Vol. 71 (No. 2): 111–118, 2000.

4. Becker M.D., Adamus G., Davey M.D., Rosenbaum J.T. «The role of T–cells in autoimmune uveitis.» Ocul. Immunol. and Inflam. Vol. 8 (No 2): 93–100, 2000.

5. Carding S.R., Egan P.J. «?? T cells: functional plasticity and heterogeneity.» Nat. Rev. Immunol. Vol. 2 (No. 5): 336–345, 2002.

6. Caspi R.R. «Immune mechanisms in uveitis.» Springer Semin. Immunopathol. Vol. 21: 113–124, 1999.

7. Das G., Sheridan S., Janeway C.A. Jr. «The source of early IFN–gamma that plays a role in Th1 priming.» J. Immunol. Vol. 167 (No. 4): 2004–2010, 2001.

8. De Smet M.D., Chan C.C. «Regulation of ocular inflammation – what experimental and human studies have taught us.» Prog. Retin. Eye Res. Vol. 20 (No. 6): 761–797, 2001.

9. Deeg C.A., Kaspers B., Gerhards H., Thurau S.R., Wollanke B., Wildner G. «Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis.» Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol. 42 (No. 2): 393–398, 2001.

10. Dick A.D. «Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment.» Int. Ophthalmol. Clin. Vol. 40: 1–18, 2000.

11. Farrokh–Siar L., Rezai K.A., Palmer E.M., Patel S.C., Ernest T.J., van Seventer G.A. «Cytokine modulation of costimulatory molecules on human fetal retinal pigment epithelial cells.» Curr. Eye Res. Vol. 23 (No. 4): 285–290, 2001.

12. Forrester J.V. «Autoimmunity and autoimmune disease of the eye.» Dev. Ophthalmol. Vol. 30: 167–186, 1999.

13. Forrester J.V., McMenamin P.G. «Immunopathogenic mechanisms in intraocular inflammation.» Chem. Immunol. Vol. 73: 159–185, 1999.

14. Friedl P., Gunzer M. «Interaction of T cells with APCs: the serial encounter model.» Trends Immunol. Vol. 22 (No. 4): 187–191, 2001.

15. Hankey D.J., Lightman S.L., Baker D. «Interphotoreceptor retinoid binding protein peptide–induced uveitis in B10.RIII mice: characterization of disease parameters and immunomodulation.» Exp. Eye Res. Vol. 72 (No. 3): 341–350, 2001.

16. Krasteva M., Aubin F., Laventurier S., Kehren J., Assossou O., Kanitakis J., Kaiserlian D., Nicolas J.F. «MHC class II–KO mice are resistant to the immunosuppressive effects of UV light.» Eur. J. Dermatol. Vol. 12 (No. 1): 10–19, 2002.

17. Lunde E., Western K.H., Rasmussen I.B., Sandlie I., Bogen B. «Efficient delivery of T cell epitopes to APC by use of MHC class II–specific Troybodies.» J. Immunol. Vol. 168 (No. 5): 2154–2162, 2002.

18. Magone M.T., Whitcup S.M. «Mechanisms of intraocular inflammation.» Chem. Immunol. Vol. 73: 90–119, 1999.

19. Munthe LA, Kyte JA, Bogen B. «Resting small B cells present endogenous immunoglobulin variable–region determinants to idiotope–specific CD4(+) T cells in vivo.» Eur. J. Immunol. Vol. 29 (No. 12): 4043–4052, 1999.

20. Ragazzo J.L., Ozaki M.E., Karlsson L., Peterson P.A., Webb S.R. «Costimulation via lymphocyte function–associated antigen 1 in the absence of CD28 ligation promotes anergy of naive CD4+ T cells.» Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 98 (No. 1): 241–246, 2001.

21. Sherer Y., Shoenfeld Y. «Idiotypic network dysregulation: a common etiopathogenesis of diverse autoimmune diseases.» Appl. Biochem. Biotechnol. Vol. 83 (No. 1–3): 155–162, 2000.

22. Streilein J.W. «Ocular immune privilege – protection that preserves sight!» Karger Gazette «The Eye in Focus» No 64: 5–8, 2001.

23. Sun J., Van Houten N. «CD40 stimulation in vivo does not inhibit CD4+ T cell tolerance to soluble antigens.» Immunol. Lett. Vol. 84 (No. 2): 125, 2002.

24. Tennakoon D.K., Smith R., Stewart M.D., Spencer T.E., Nayak M., Welsh C.J. «Ovine IFN–tau modulates the expression of MHC antigens on murine cerebrovascular endothelial cells and inhibits replication of Theiler’s virus.» J. Interferon Cytokine Res. Vol. 21 (No. 10): 785–792, 2001.

25. Trinchieri G. «Regulatory role of T cells producing both interferon gamma and interleukin 10 in persistent infection.» J. Exp. Med. Vol. 194 (No. 10): 53–57, 2001.

26. Yin Z., Craft J. «Gamma delta T cells in autoimmunity.» Springer Semin. Immunopathol. Vol. 22 (No. 3): 311–320, 2000.

27. Zagorski Z., Biziorek B., Rakowska E., Jedrzejewski D. «Zinsser–Engman–Cole syndrome (dyskeratosis congenita) with severe sicca syndrome, panuveitis and corneal perforation – a case report.» Klin. Monatsbl. Augenheilkd. Vol. 218 (No. 6): 455–458, 2001.

28. Zhang X., Jiang S., Manczak M., Sugden B., Adamus G. «Phenotypes of T cells infiltrating the eyes in autoimmune anterior uveitis associated with EAE.» Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol. 43 (No. 5): 1499–1508, 2002.

29. Zierhut M., Schlote T., Tomida J., Stiemer R. «Immunology of uveitis and ocular allergy.» Acta Ophthalmol. Scand. Vol. 78: 22–25, 2000.