



ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Медико-биологический факультет
Кафедра иммунологии

Аутоиммунная патология

Подготовил: студент медико-биологического факультета

гр.3.4.01

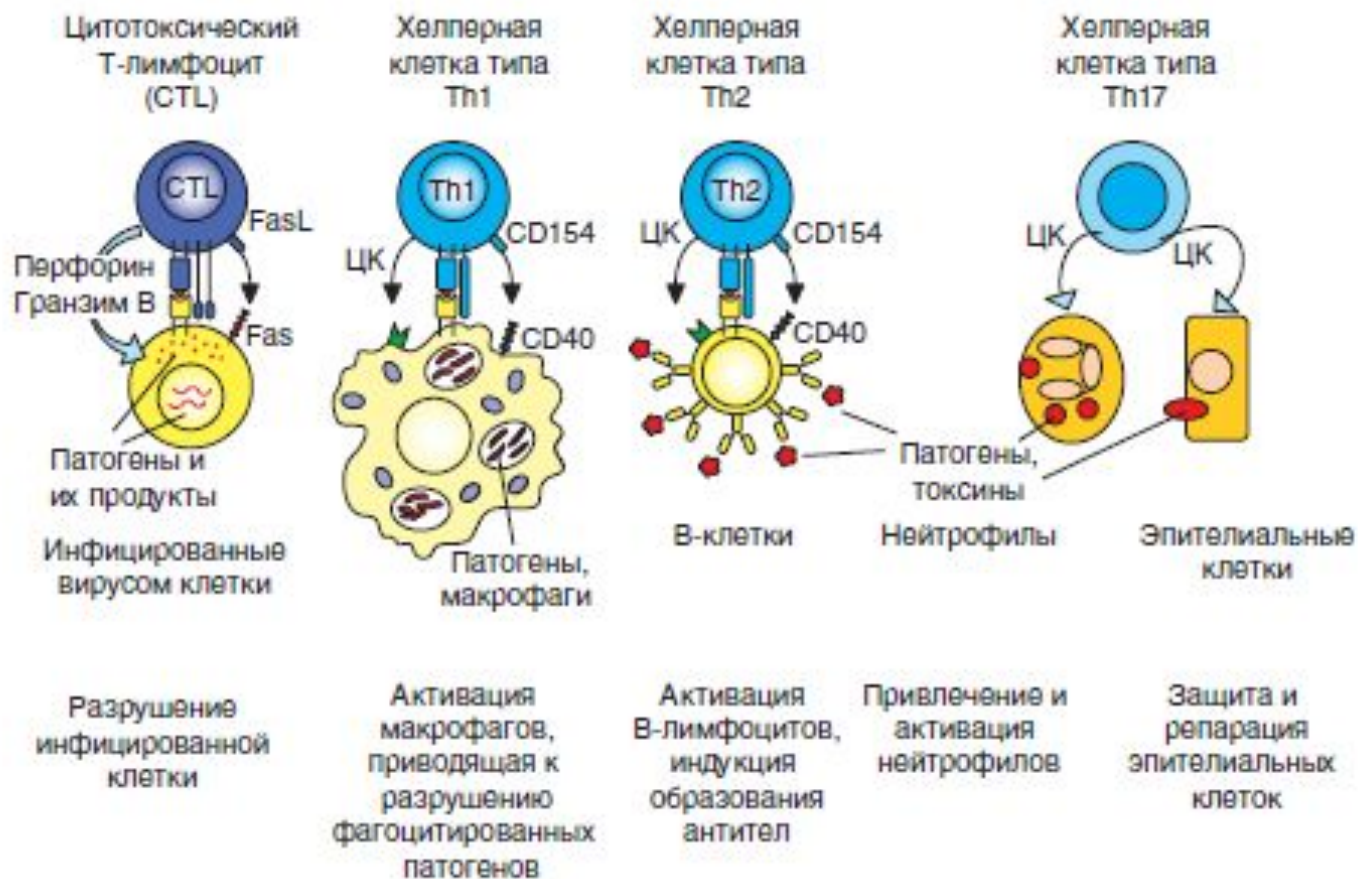
Куликов Филипп

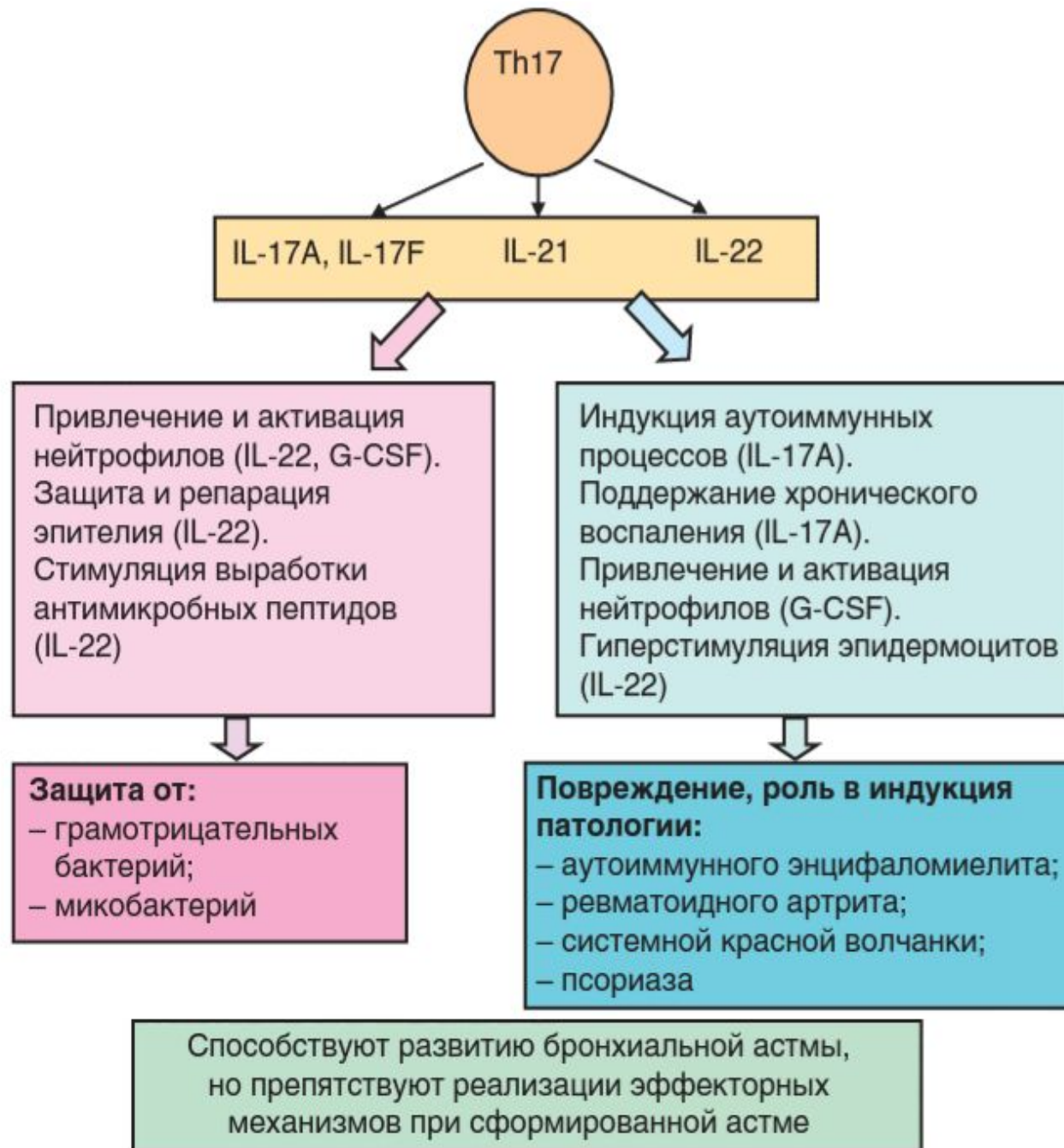
Основные понятия

Аутоиммунное заболевание – это заболевание иммунной системы, обусловленное тем, что под влиянием генетически опосредованных и/или факторов внешней среды, утрачивается толерантность к собственным антигенам, что ведет к развитию иммуноопосредованных органоспецифических или системных патологических состояний.

Основные иммунные механизмы

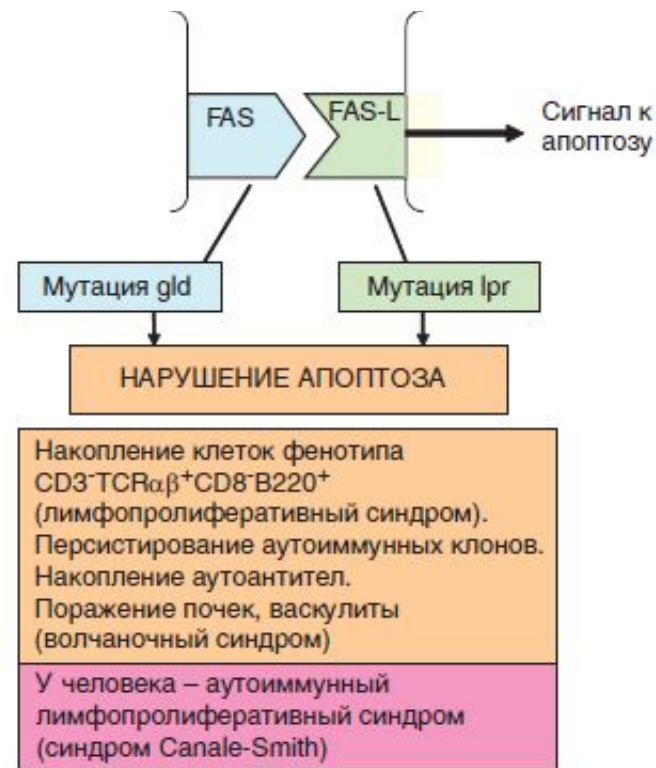
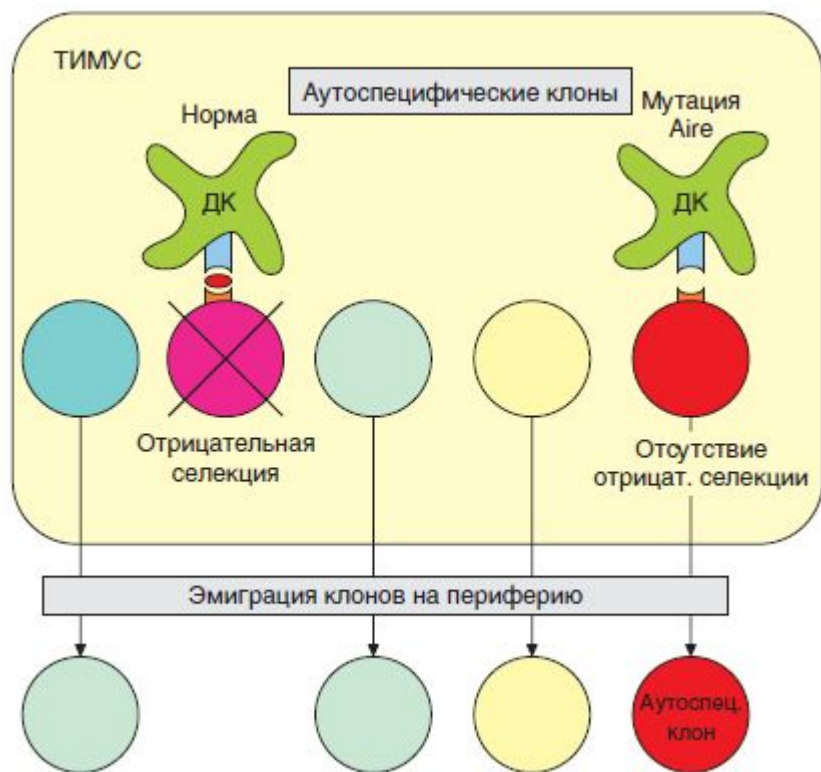
- Цитотоксический Т-клеточный
- Клеточный-воспалительный ИО (Th17/Th1-зависимый)
- Гуморальный (Th2-зависимый), образование аутоантител





Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Срыв центральной толерантности, т.е. генетически опосредованные нарушения отрицательной селекции, повышающее выживаемость аутоспецифических клонов.



Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Срыв периферической толерантности
 - Индукция экспрессии молекул МНС-II и костимулирующих молекул на клетках, которые не относят к иммунной системе
 - Неадаптивное формирование клеток памяти в результате поликлональной активации
 - Формирование клеток памяти при регенерации Т-лимфоцитов, обоснованной гомеостатической пролиферацией

Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Недостаточность Treg-клеток
- Преодоление игнорирования антигенов и нарушение их изоляции
- Аутоиммунные процессы, обусловленные модификацией АГ или АГ-ой мимикрией
- Генетические факторы: ассоциация заболеваний с HLA комплексами, ассоциация заболеваний с другими генами, эндокринные факторы и пол.

Аутоиммунные заболевания

Для определения заболевания к аутоиммунным заболеваниям, оно должно удовлетворять постулатам Витебского:

- I. Должен быть обнаружен аутоантиген
- II. Должен быть обнаружено аутоантитело
- III. Болезнь должна быть смоделирована с помощью аутоиммунизации экспериментальных животных
- IV. Должна быть доказана возможность переноса болезни в другой организм с помощью АТ и/или лимфоцитов от больной особи

Характеристика	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Механизмы срыва аутоотолерантности	Нарушение периферической аутоотолерантности (воспаление, поликлональная стимуляция), дефицит регуляторных Т-клеток	Дефекты отрицательной селекции, стимуляция через рецепторы врожденного иммунитета и т.д.
Доступные концентрации аутоантигенов	Низкие	Обычно высокие
Органоспецифичность аутоантител	Есть	Нет
Преобладающий тип иммунопатологии (по Coombs и Gell)	IV	III
Характерные сочетания клинических синдромов	Аутоиммунное воспаление органов	Волчаночный синдром с гломерулонефритом, полиартрит
Экспериментальное моделирование	Введение аутоантигена в полном адьюванте Фрейнда	Линии животных с соответствующими генетическими дефектами

Преобладающий тип иммунных механизмов	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Цитотоксический Т-клеточный	Инсулинзависимый сахарный диабет, язвенный колит	Нет
Клеточный (Th17/Th1-зависимый)	Тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз	Ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зависимый), связанный с аутоантителами	Тяжелая миастения, токсический зоб (базедова болезнь), аутоиммунная гемолитическая и пернициозная анемии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный тип	Микседема, симпатическая офтальмия	Синдром Шегрена, дерматомиозит

Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый)

Хроническое заболевание, основу которого составляет разрушение β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

Патогенез

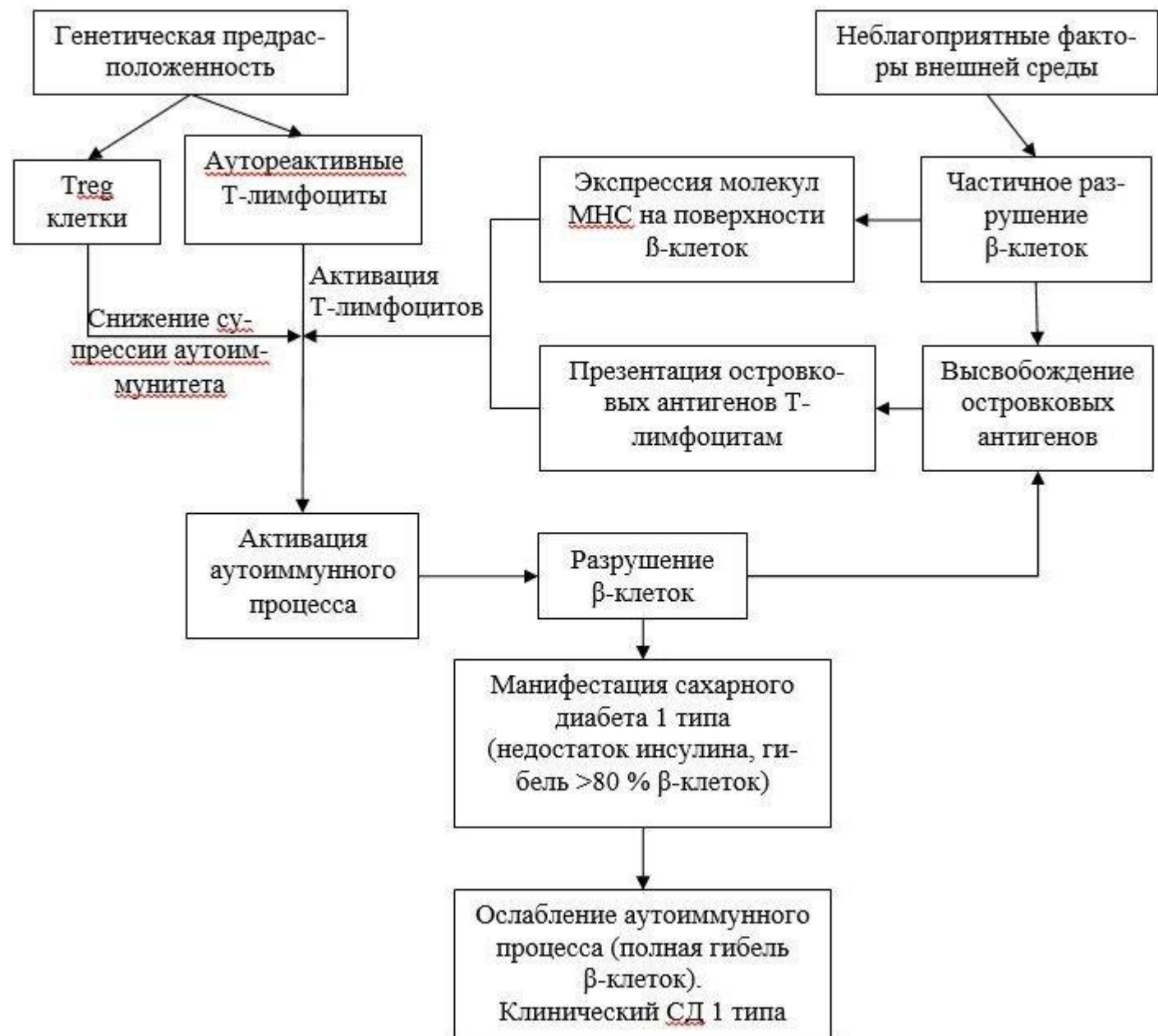
Причины: генетическая предрасположенность, вирусы, токсины

аутоАГ (предполагаемые): декарбоксилаза глутаминовой кислоты, белок *p40*, тирозинфосфатаза IA-2

аутоАТ: выявлено множество, в том числе и к инсулину. Роль не ясна.

Иммунные механизмы:

1. Аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты
2. Воспалительный Th1-зависимый ИО



Симптомы



Частое мочеиспускание



Нарушение зрения



Потеря веса



Постоянная жажда



Сухость во рту



Утомляемость

Диагностика

- Наличие симптоматики и повышенный сахар в крови → СД 1
- Симптомов нет, но сахар повышен → подтверждающая диагностика: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), проба с гликированным гемоглобином.
- Результаты ПГТТ
 - ✓ $2\text{чГП} < 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) — нормальная толерантность к глюкозе
 - ✓ $7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) $\leq 2\text{чГП} < 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) — нарушенная толерантность к глюкозе
 - ✓ $2\text{чГП} \geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) — предварительный диагноз сахарный диабет. Если у пациента нет симптомов, то его нужно подтвердить, проведя в последующие дни ПГТТ еще 1-2 раза.

Дифференциальная диагностика СД1 и СД2

Диабет 1 типа	Диабет 2 типа
Возраст начала болезни	
до 30 лет	после 40 лет
Масса тела	
дефицит	ожирение у 80-90%
Начало заболевания	
Острое	постепенное
Сезонность заболевания	
осенне-зимний период	отсутствует
Течение диабета	
бывают обострения	стабильное
Кетоацидоз	
относительно высокая склонность к кетоацидозу	обычно не развивается; бывает умеренный при стрессовых ситуациях — травма, операция и т. д.
Анализ крови	
сахар очень повышенный, кетоновые тела в избытке	сахар умеренно повышенный, кетоновые тела в норме
Анализ мочи	
глюкоза и ацетон	глюкоза

Инсулин и С-пептид в крови

снижен	в норме, часто повышен; снижен при длительном течении диабета 2 типа
--------	--

Антитела к островковым бета-клеткам

выявляются у 80-90% в первые недели заболевания	отсутствуют
---	-------------

Иммуногенетика

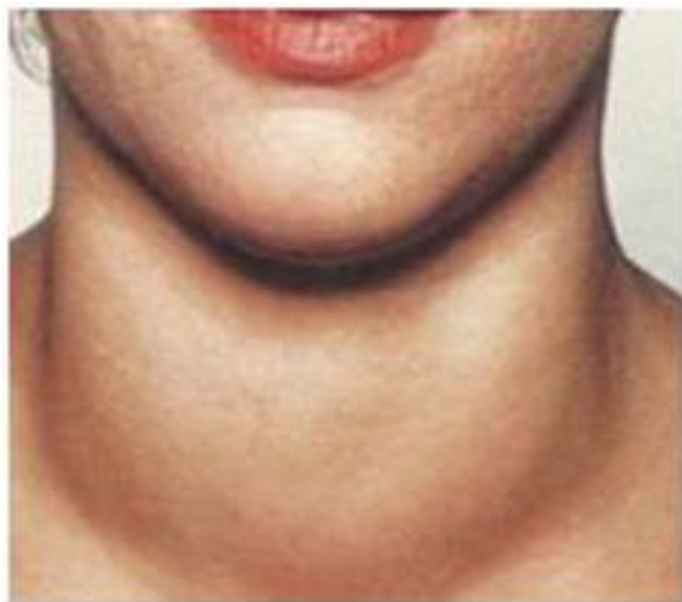
HLA DR3-B8, DR4-B15, C2-1, C4, A3, B3, Bfs, DR4, Dw4, DQw8	не отличается от здоровой популяции
--	-------------------------------------

Лечение

- Существующее лечение: диета + заместительная терапия инсулина + умеренная физическая нагрузка
- Подходы к лечению:
 - ❖ Трансплантация бета-клеток
 - ❖ Искусственная поджелудочная железа
 - ❖ Стволовые клетки
 - ❖ Генная терапия

АИЗ щитовидной железы

Показатель	Тиреоидит Хашимото	Первичная микседема	Тиреотоксикоз
Функция щитовидной железы	Гипотиреоз/гипертиреоз	Гипотиреоз	Гипертиреоз
Формирование зоба	+	+	+
аутоАГ	Внутриклеточный белок тиреоглобулин	Различные поверхностные белки и белки цитоплазмы	Мембранные рецепторы для ТТГ
Эффект связывания с аутоАГ	Снижение образования и секреции гормонов	Снижение образования и секреции гормонов	Активация клеток-мишеней
Иммунные механизмы			
Характерные симптомы	Плотность щитовидной железы, «узловатость»	Микседематозное лицо	Зоб и экзофтальм
Иммунные механизмы	Клеточный воспалительный ИО	Смешанный	Смешанный



Диагностика и лечение

Диагностика:

- Пальпация
- УЗИ
- Сцинтиграфия
- Определение уровня тироксина (T_4)
- Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ)
- Определение тиреоидных аутоантител

Лечение:

Как правило, необходима пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами.

В случае, если зоб начинает перекрывать дыхательные пути или пережимать кровеносные сосуды производят оперативное вмешательство

Рассеянный склероз

- Это хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание с разнообразной неврологической симптоматикой. Ведущий морфологический признак ревматоидного воспаления — гиперплазия синовиальной оболочки (паннус), интенсивный рост которой приводит к разрушению кости и хряща.

Патогенез

Причины:

- 1) срыв ауто толерантности к антигенам миелина и активация ауореактивных Т-клеток (возможно молекулярная мимикрия)
- 2) нейродегенеративная теория

аутоАГ (предполагаемые): антигены миелина

Иммунные механизмы:

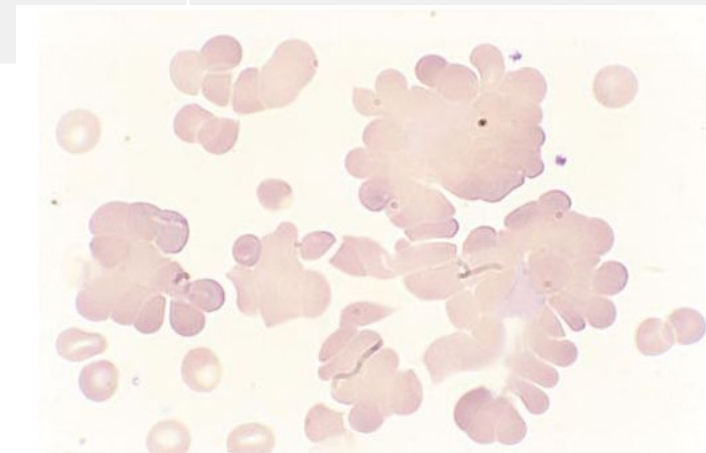
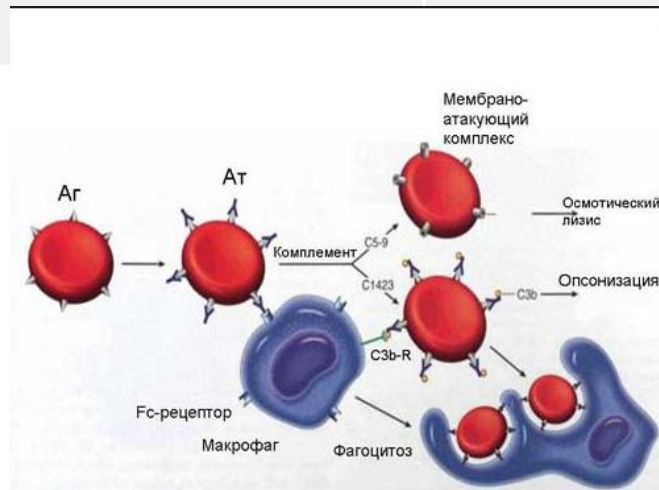
1. Аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты
2. Воспалительный Th1-зависимый ИО

Диагностика

- Клинические критерии
- МРТ головного и спинного мозга
- В некоторых случаях – уровень IgG в ЦСЖ и вызванные потенциалы
- **Анализ ЦСЖ** выполняется реже (потому что диагноз обычно может быть основан на показаниях МРТ), но может быть целесообразен, если МРТ и клинические данные не являются окончательными, или в случае необходимости исключения инфекции (например, болезнь ЦНС Лайма). Анализы ЦСЖ включают давление открытия, подсчет количества клеток и лейкоцитарной формулы, белок, глюкозу, IgG, олигоклональных групп и, обычно, основного миелинового белка и альбумина. Повышение уровня IgG в основном определяется как увеличение его доли в компонентах ЦСЖ, таких как общий белок (в норме < 11%) или альбумин (в норме < 27%). Уровень IgG соотносится с тяжестью заболевания. Олигоклональные группы IgG обычно можно выявить при помощи электрофореза СМЖ. Увеличение содержания основного белка миелина отмечается в стадии активной демиелинизации. Возможно незначительное увеличение количества лимфоцитов и общего белка в ЦСЖ.

Гемолитическая аутоиммунная анемия

	АИГА, обусловленная тепловыми АТ	Болезнь холодových агглютининов
Температура, при которой наблюдается гемолиз	≥37 °С	<37 °С
Характер гемолиза	В основном в селезенке	Как правило внесосудистый
аутоАТ	К Rh-антигенам К комплексу ЛВ-эритроцит(ЛВ выступает как гаптен) Как правило IgG	К Rh-антигенам К комплексу ЛВ-эритроцит (ЛВ выступает как гаптен) Как правило IgM
Иммунный механизм	ГНТ II типа (по Кумбсу и	ГНТ II типа (по Кумбсу и

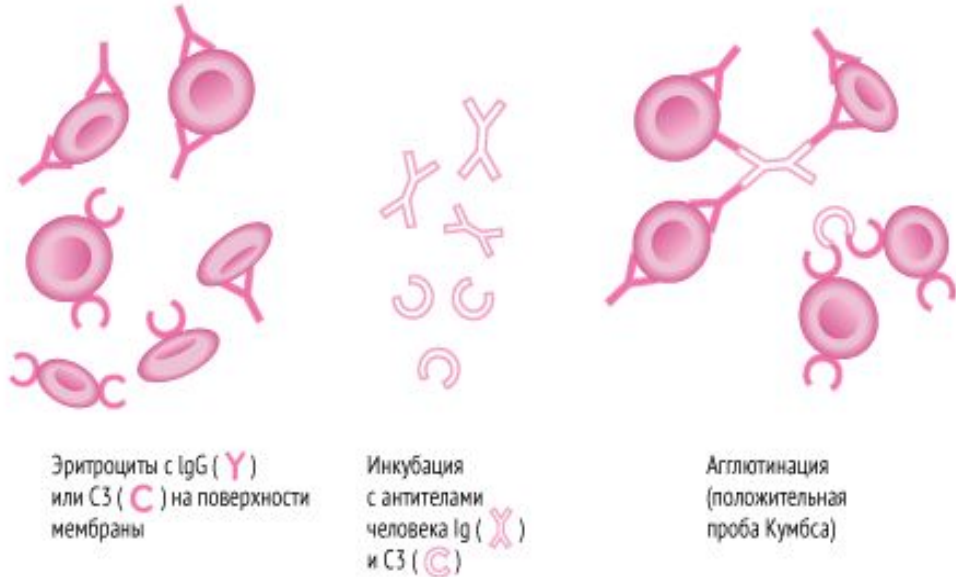


Диагностика

- Спектр исследований для выявления гемолитической анемии (мазок периферической крови, количество ретикулоцитов, иногда содержание гемосидерина в моче, гаптоглобина в сыворотке крови)
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Непрямая проба Кумбса

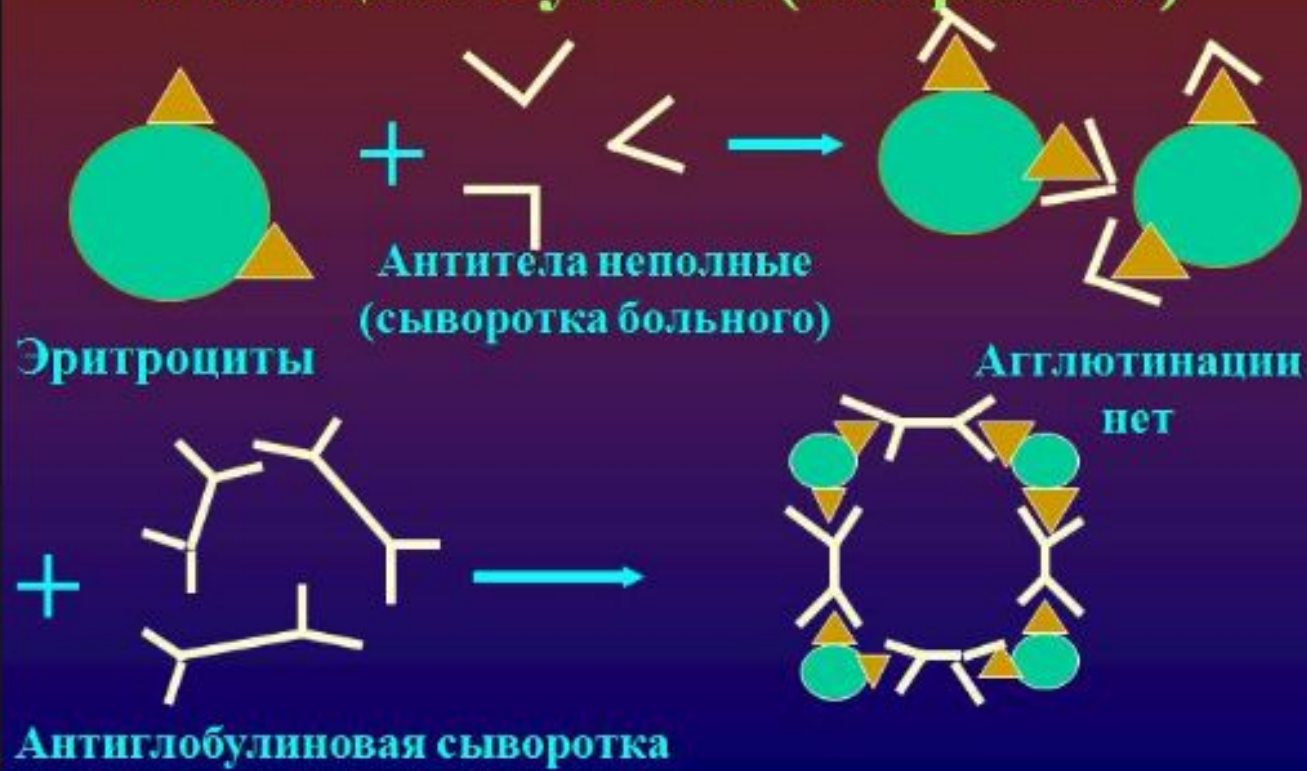
Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) применяется для выявления того, присутствуют ли на поверхности клеточных мембран эритроцит-связывающие антитела (IgG) или комплемент (C3). Эритроциты больного инкубируют с антителами к человеческим иммуноглобулинам IgG и C3. Если антитела IgG или C3 связываются с клеточной мембраной эритроцитов, происходит агглютинация эритроцитов – положительный результат. Положительный результат указывает на наличие аутоантител к эритроцитам, если пациент не получал переливания компонентов крови в течение последних 3 мес; образование аллоантител к переливаемым эритроцитам (обычно наблюдается при острой или отложенной гемолитической реакции), или наличие антител к эритроцитам, вызванных лекарственными препаратами.



- Реакция положительна для анти-IgG и отрицательна для анти-C3. Данный вариант встречается при идиопатической и лекарственной α (в ответ на применение α -метилдопы) АИГА, также он обычно характерен для гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител.
- Реакция положительна для анти-IgG и анти-C3. Данный вариант встречается при СКВ и идиопатической АИГА, также он обычно характерен для гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител, но при лекарственно-индуцированной анемии встречается редко.
- Реакция положительна для анти-C3 и отрицательна для анти-IgG. Данный вариант наблюдается при болезни холодных агглютининов. Однако он редко встречается при идиопатической АИГА, гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител (IgG с низкой афинностью), некоторых лекарственно-индуцированных случаях заболевания и ПХГ

Реакция Кумбса (непрямая)



Лечение

- При лекарственно-индуцированной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, необходима отмена лекарственного препарата, иногда может потребоваться внутривенное введение иммуноглобулинов.
- При идиопатической гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, необходимо назначение кортикостероидов.
- При болезни холодových агглютининов необходимо избегать переохлаждения.
- Лечение зависит от специфического механизма гемолиза.

Ревматоидный артрит

Хроническое аутоиммунное заболевание нескольких суставов, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки и приводящее к разрушению хряща и кости.

Патогенез

Причины: в качестве индукторов могут выступать бактерии, вирусы, суперантигены, HLA-DRB1

аутоАГ: IgG, коллаген II типа и др. АГ хряща, цитруллиновые белки.

аутоАТ: ревматоидный фактор (anti-IgG-IgM), АТ к др. аутоАГ

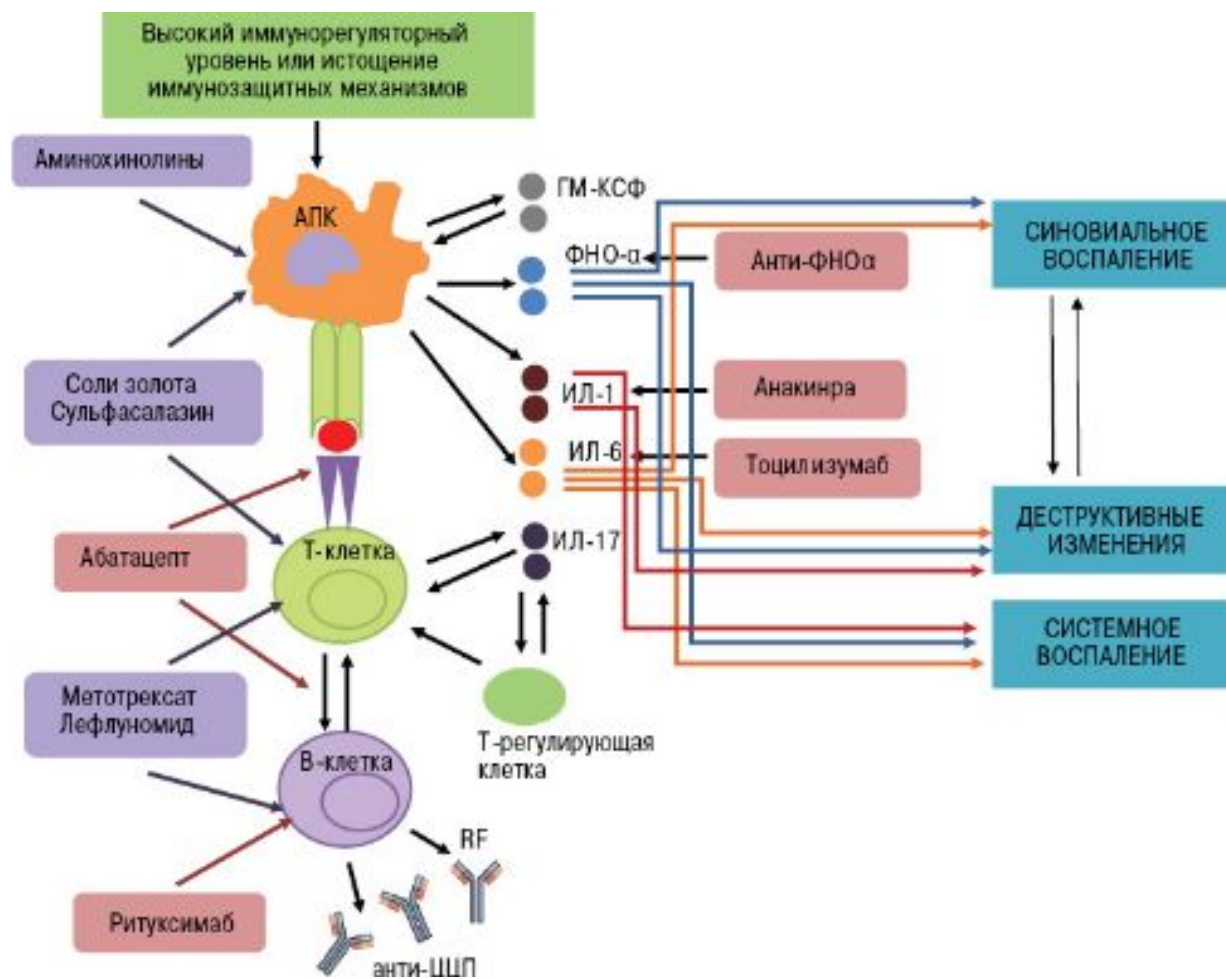
Иммунные механизмы:

1. Воспалительный Th-зависимый ответ (Th17/Th1-Мф)
2. Гуморальный

Антиген-презентирующие клетки:
-В клетки
-Дендритные клетки
-Макрофаги



Лечение



Системная красная волчанка

Тяжелое аутоиммунное заболевание, неизвестной этиологии, вероятно обусловлено сочетанием разнообразных этиологических факторов с кофакторами, такие как гормональный дисбаланс с преобладанием эстрогенов (более 90% больных – женщины), УФ и др.

Патогенез

аутоАГ: более 100 антигенов

аутоАТ: доминируют АТ к двуспиральной ДНК, АТ к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам.

Иммунные механизмы:

Гуморальный ИО (ГНТ 3)

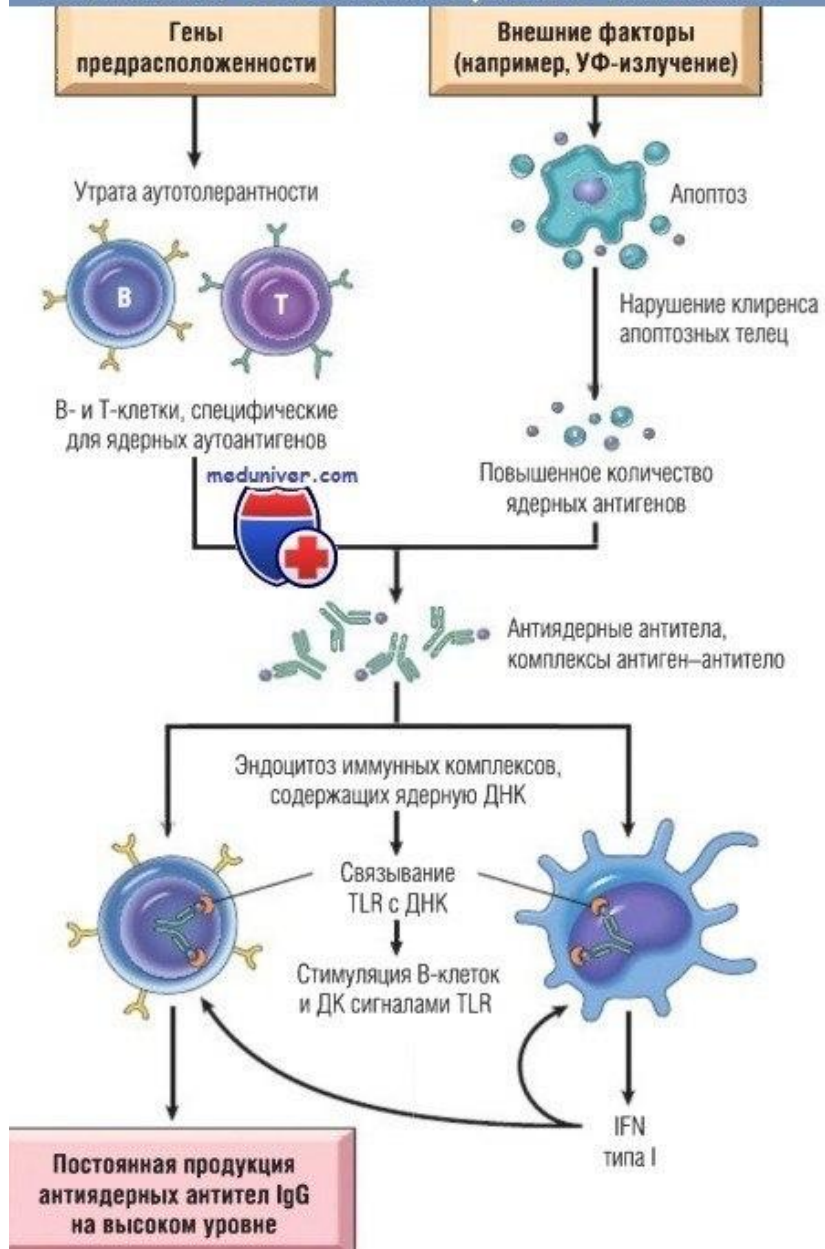
Клеточный воспалительный (Th17-зависимый)

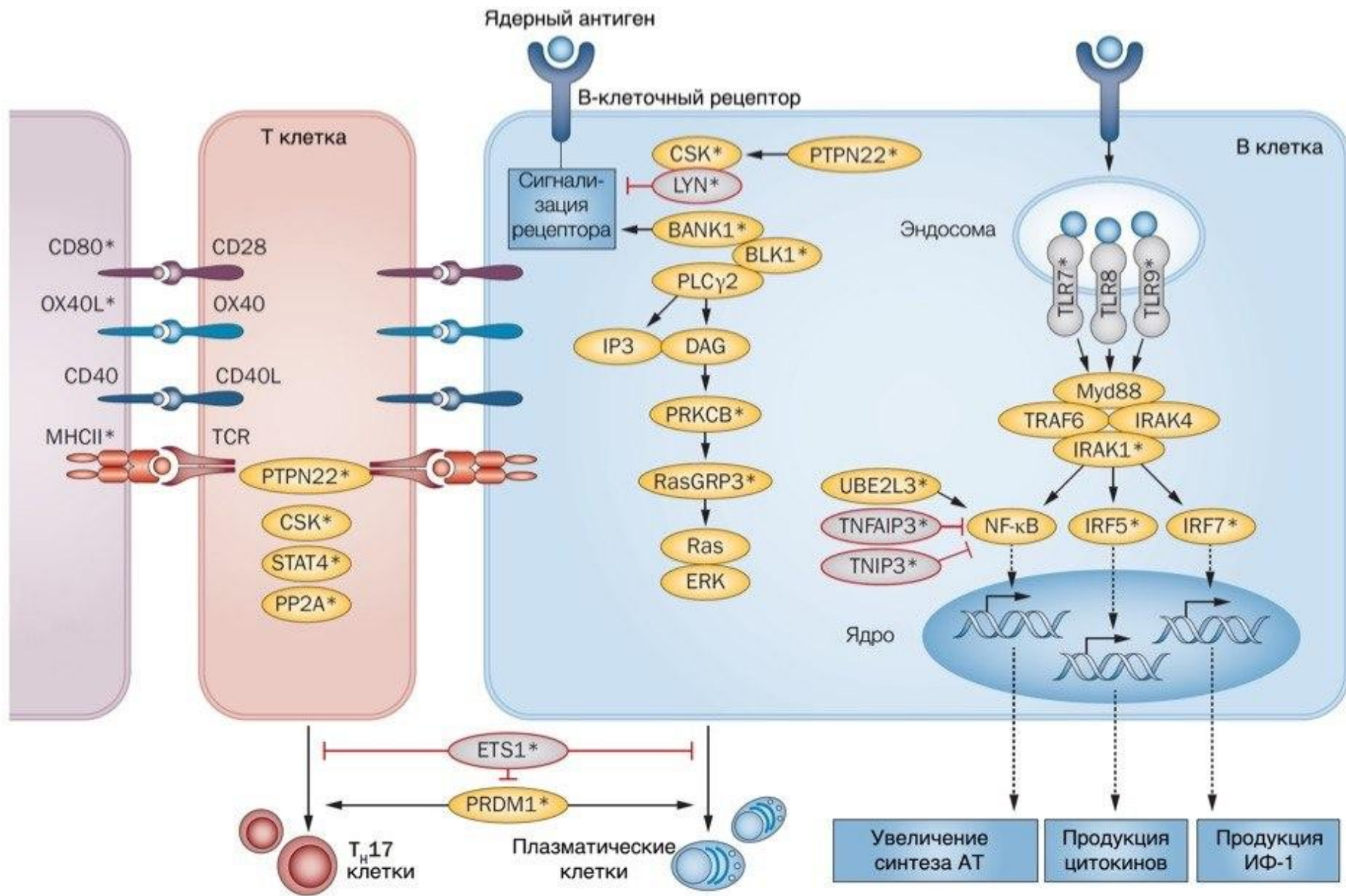
При СКВ часто наблюдается дефект C3b компонента комплемента, что в свою очередь ведет к накоплению ИК, и прежде всего поражается эндотелий сосудов клубочков почек, что приводит к волчаночному нефриту (в основе механизм ГНТ 3 типа)

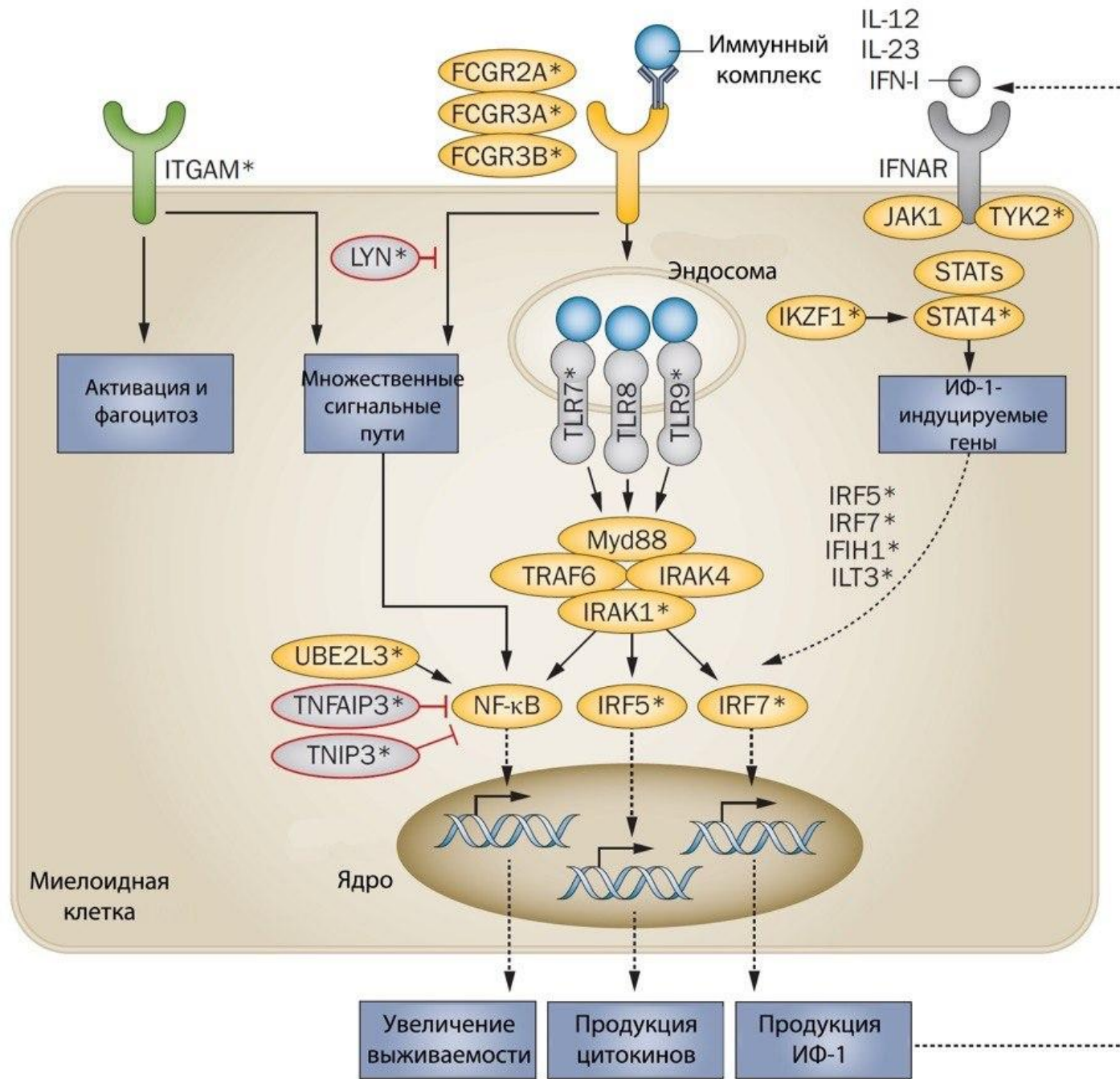
Процессинг ИК через FcγRIIA (CD32) на плазмоцитоидной ДК

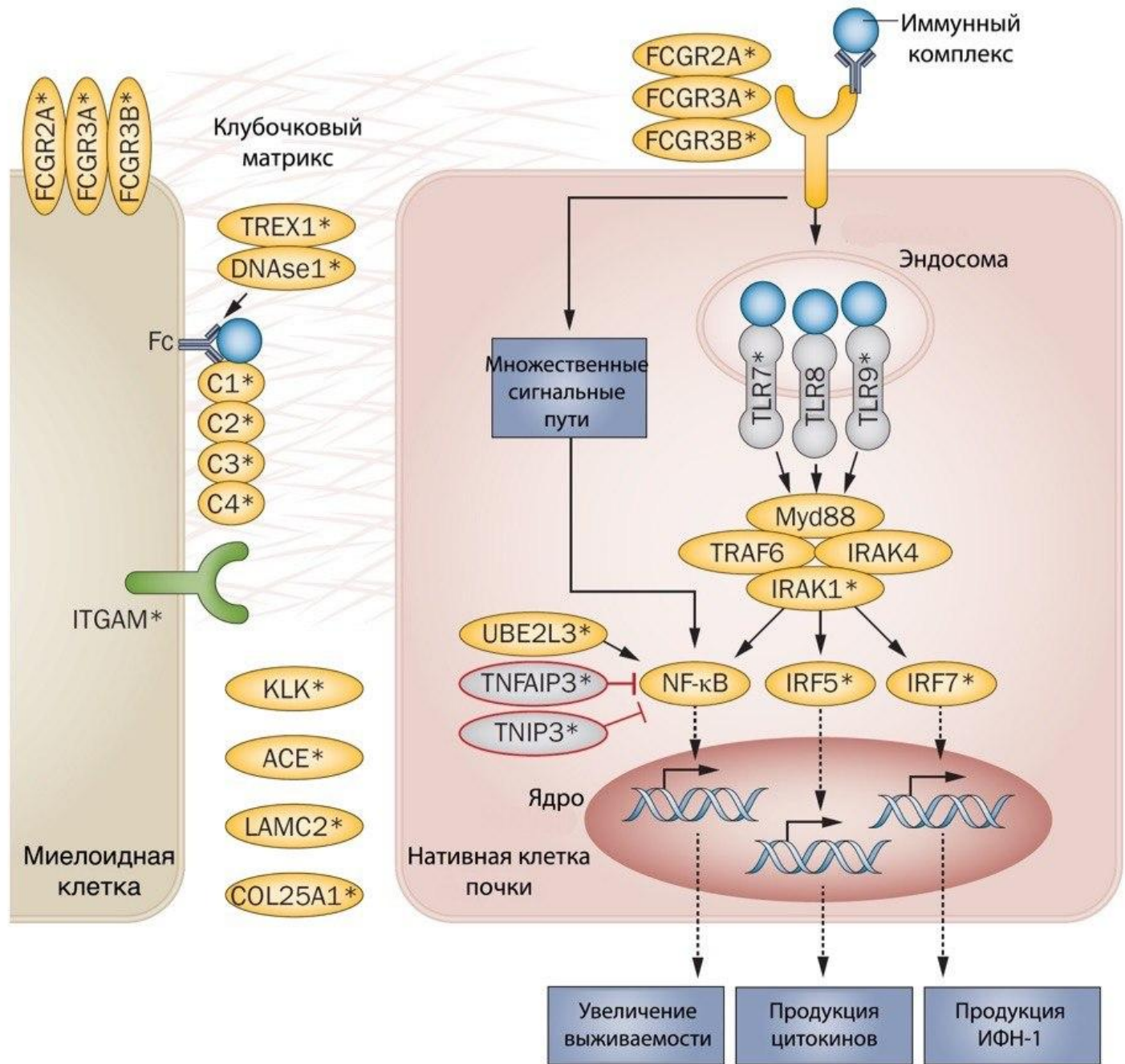
Индукция пролиферации моноцитарных ДК под действием IFNα и GM-CSF и дальнейшая презентация ими аутоАГ Т-киллерам и Th

Патогенез системной красной волчанки









Диагностика

- Симптомы:
 - Длительное повышение температуры
 - Непереносимость солнечного света
 - Боли в мышцах
 - Лимфоаденопатия
- Лабораторная диагностика – выявление аутоАТ к:
 - Антинуклеарный фактор
 - АТ к двуспиральной ДНК
 - АТ к АГ SS-A

Лечение

- Витамин D и гидроксихлорин
- При обострении – глюкокортикоиды
- Иммуносупрессоры и цитостатики при поражении почек и ЦНС
- Тромболитики при повышении тромбообразования

Спасибо за внимание!