



Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний

Адамбек А
Педиатрия 603-2

.



Аутоиммунная реакция

Это парадоксальная реакция на собственные антигены. В норме ткани собственного организма распознаются как «свои» и иммунной реакции не возникает. Если происходит реакция иммунной системы на компоненты тканей собственного организма, возникает аутоиммунное



Основные этиологические факторы в развитии аутоиммунных заболеваний

Генетические факторы (предрасположенность к аутоиммунной патологии вообще и избирательность поражения).

Предрасположенность связана с определенными гаплотипами HLA, особенно HLA B27, B8, DR 2,3,4,5; DQ 2/8.

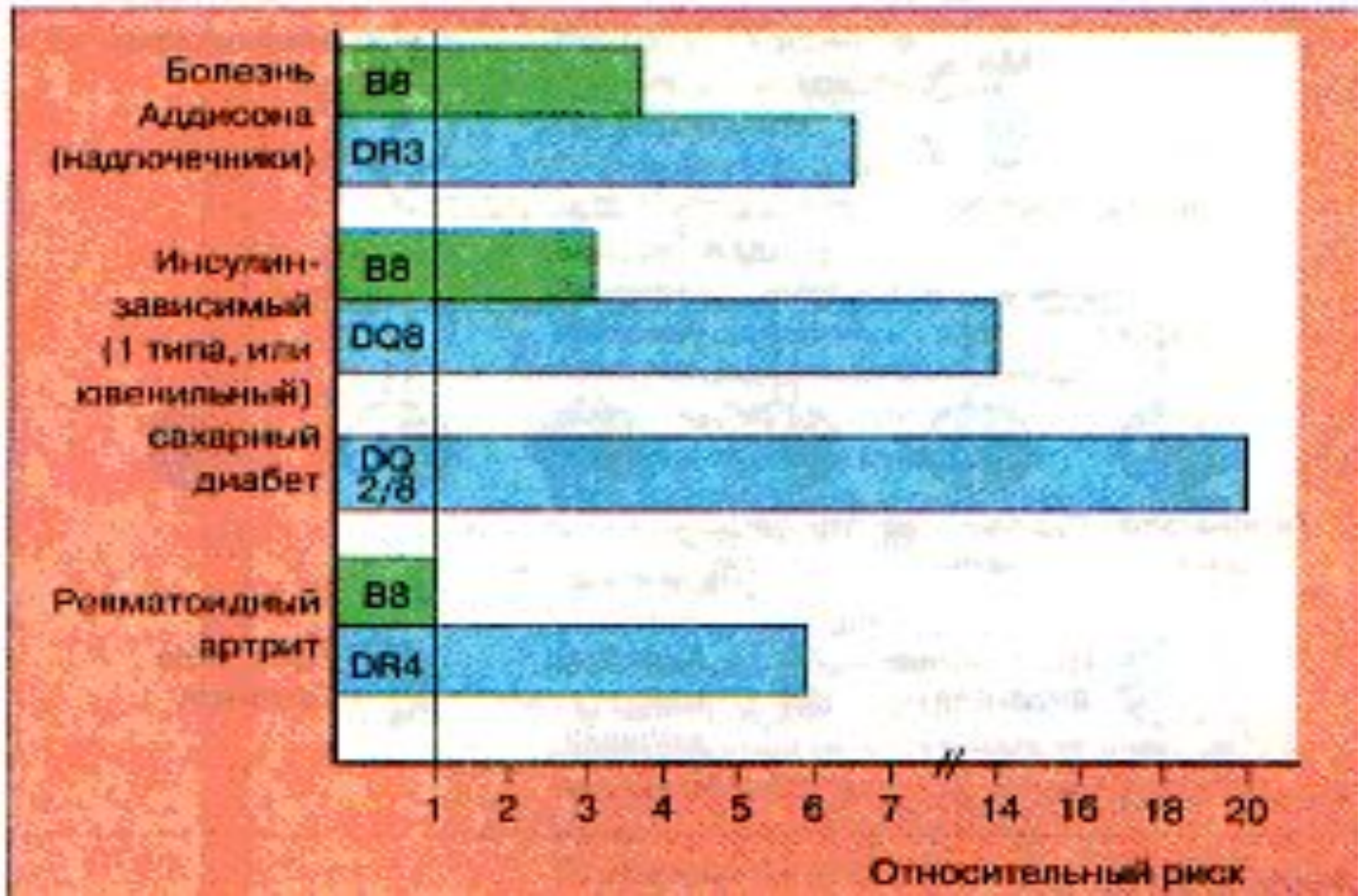
Неблагоприятное действие факторов окружающей среды (облучение, бактериальные инфекции и др.)

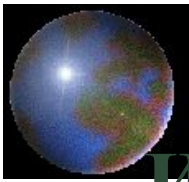
Нарушения иммунной системы

Нарушения в органах мишенях

Ассоциация аутоиммунных болезней с HLA

Ассоциация аутоиммунных болезней с HLA





Иммунные факторы в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний

Появление аутореактивных Т- и В-клеток (срыв толерантности)

Индукция синтеза аутоантител или появления аутоиммунных Тх-клеток перекрестно-реагирующими антигенами (нарушения в презентации антигена)

Нарушения цитокиновой регуляции, прежде всего отрицательной –КС, ТФРβ, ИЛ-10.



Органоспецифические и органонеспецифические аутоиммунные заболевания

Аутоиммунный тиреоидит

Пернициозная анемия

Инсулин-зависимый сахарный диабет

Синдром Гудпасчера

Злокачественная миастения

Вульгарная пузырчатка

Рассеянный склероз (?)

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Язвенный колит

Синдром Шегрена

Ревматоидный артрит

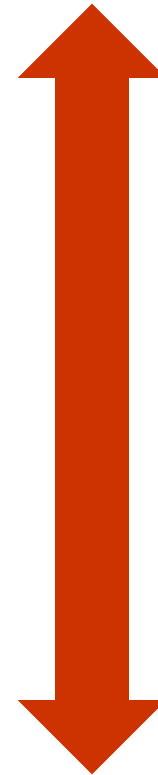
Дерматомиозит

Склеродермия

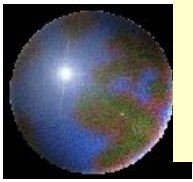
Первичный билиарный цирроз печени

Системная красная волчанка (СКВ)

Органоспецифические



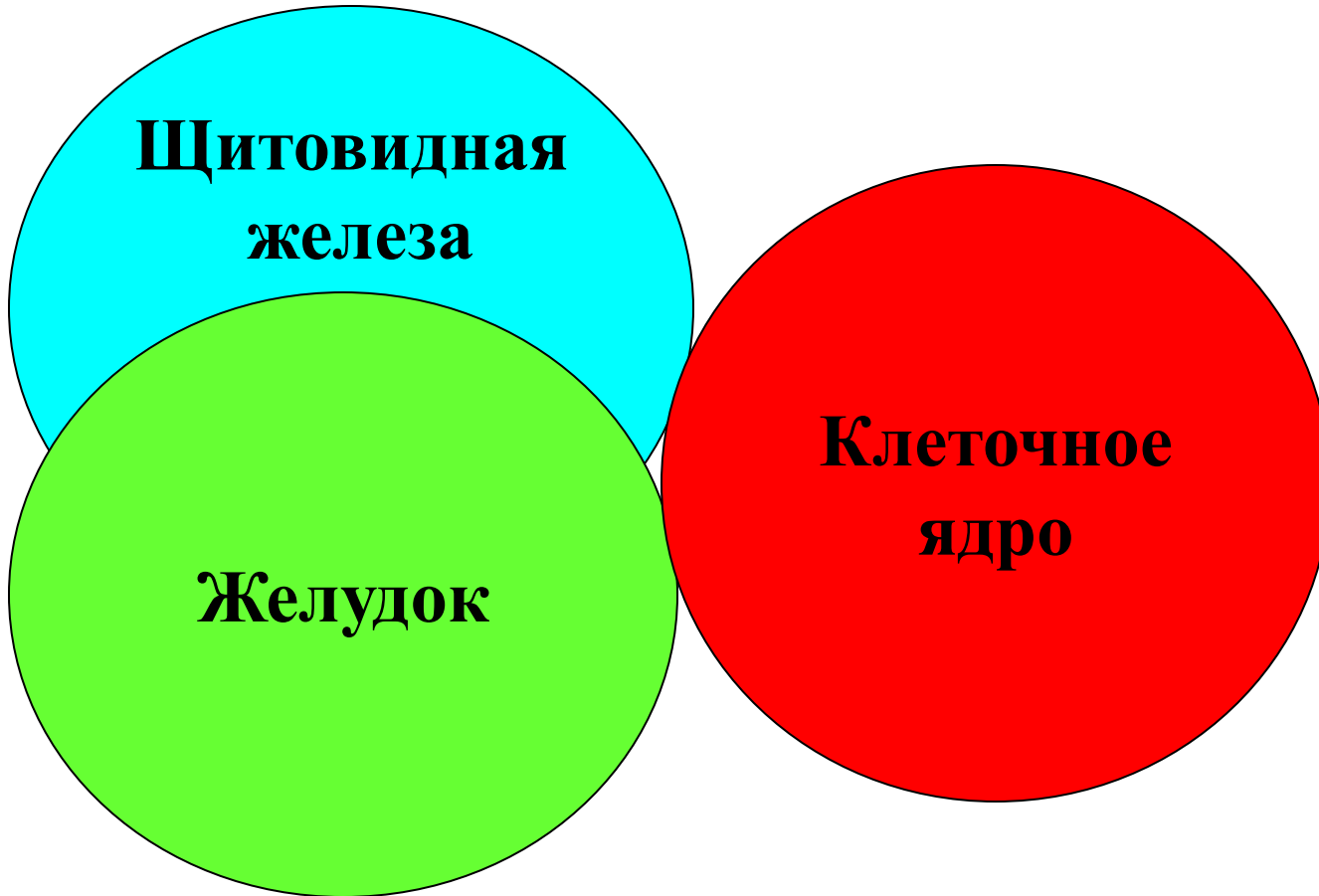
**Органо-
неспецифические**



Одновременное присутствие антител

**Органоспецифические
антитела**

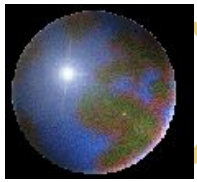
**Органонеспецифические
антитела**



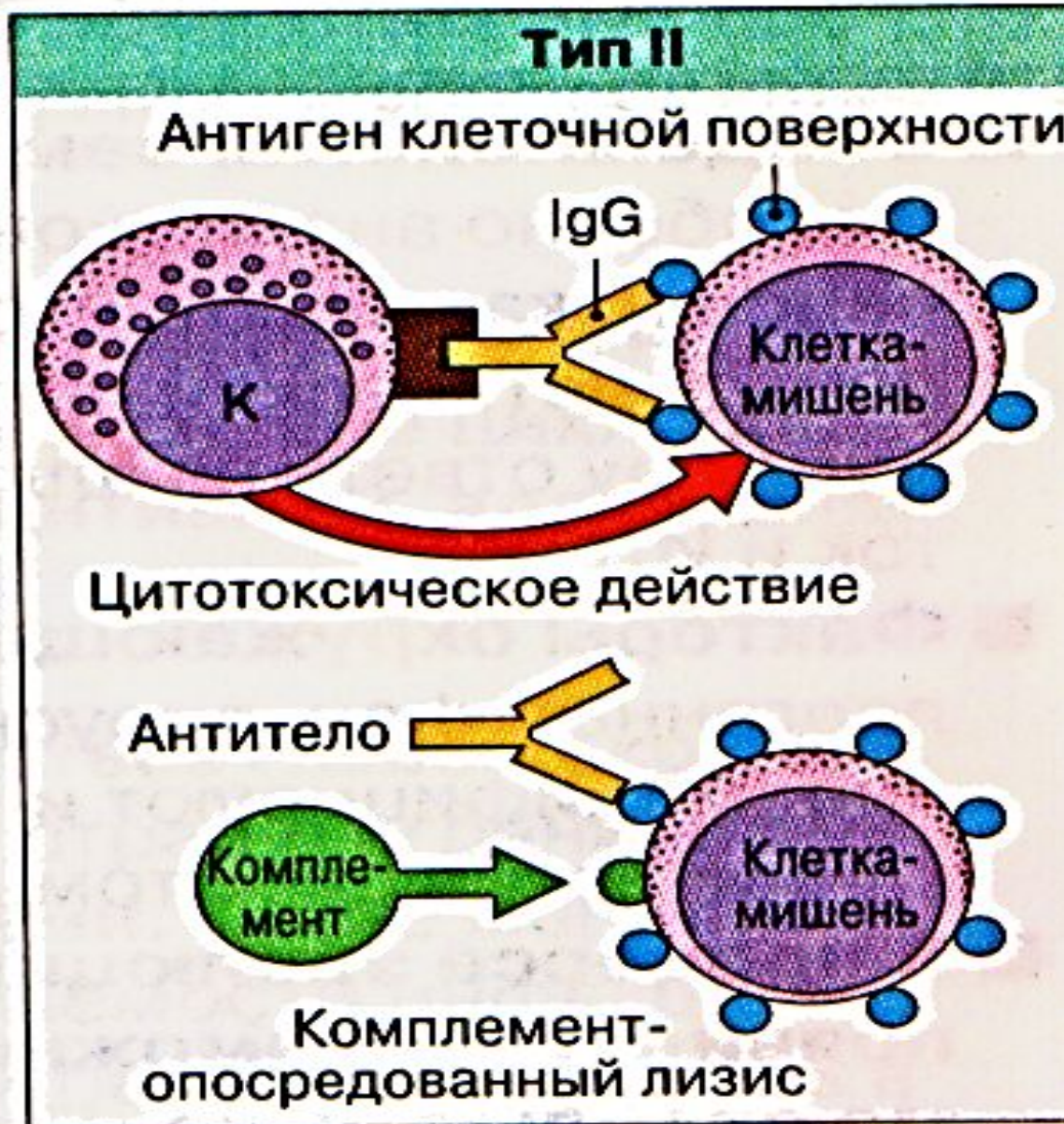


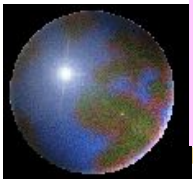
Механизмы повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях

- **Органоспецифические заболевания**
 - гиперчувствительность II типа (цитотоксическая) - аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гудпасчера, пузырчатка, пернициозная анемия, злокачественная миастения, инсулиннезависимый диабет (II тип), грануломатоз Вегенера.
 - замедленная гиперчувствительность - рассеянный склероз, синдром Шегрена, инсулинзависимый диабет (I тип).
- **Органонеспецифические заболевания** – гиперчувствительность III типа (иммунокомплексная) – СКВ, РА, полимиозит, идиопатическая криоглобинемия и др.

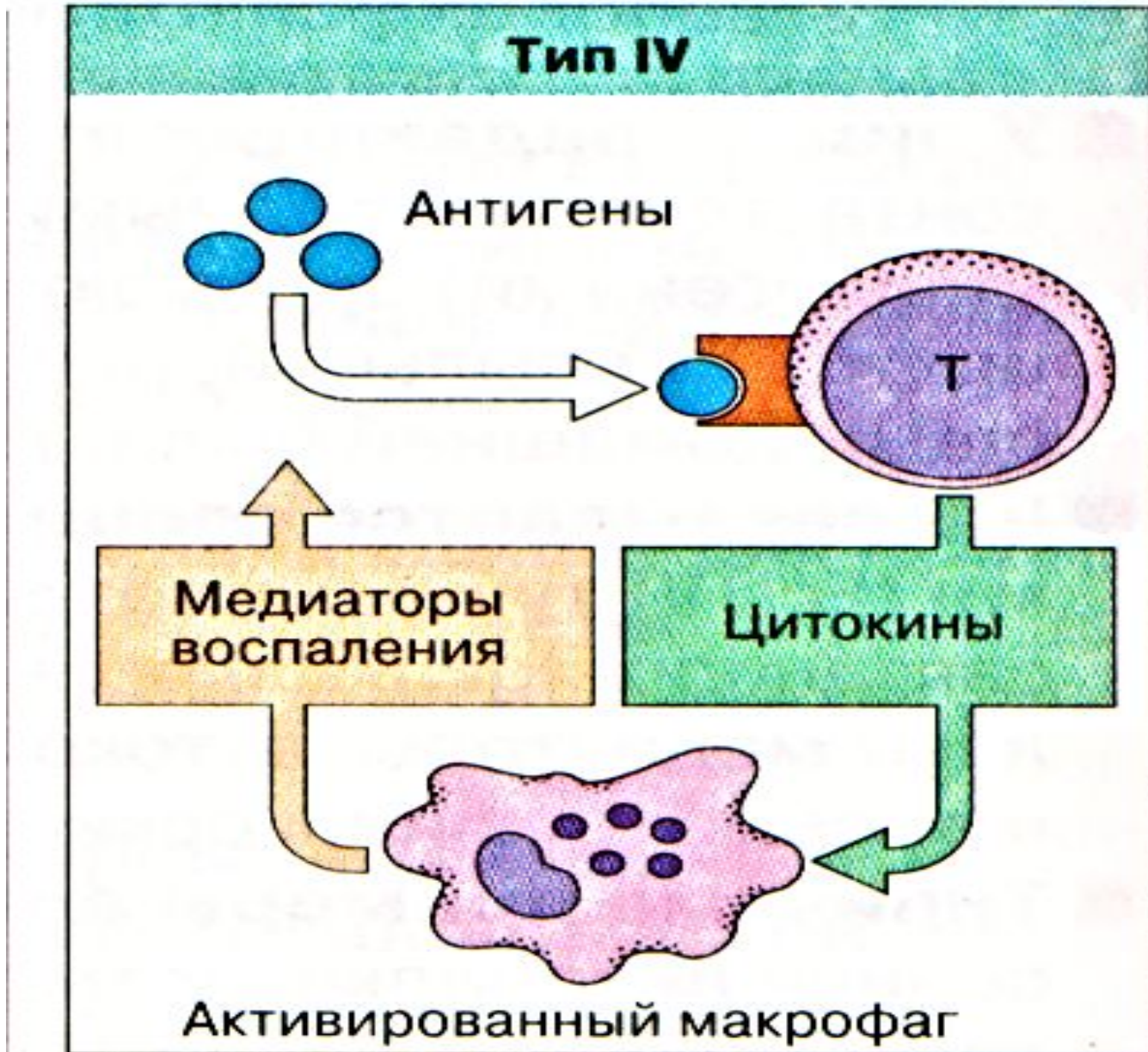


Цитотоксические реакции при гиперчувствительности II типа

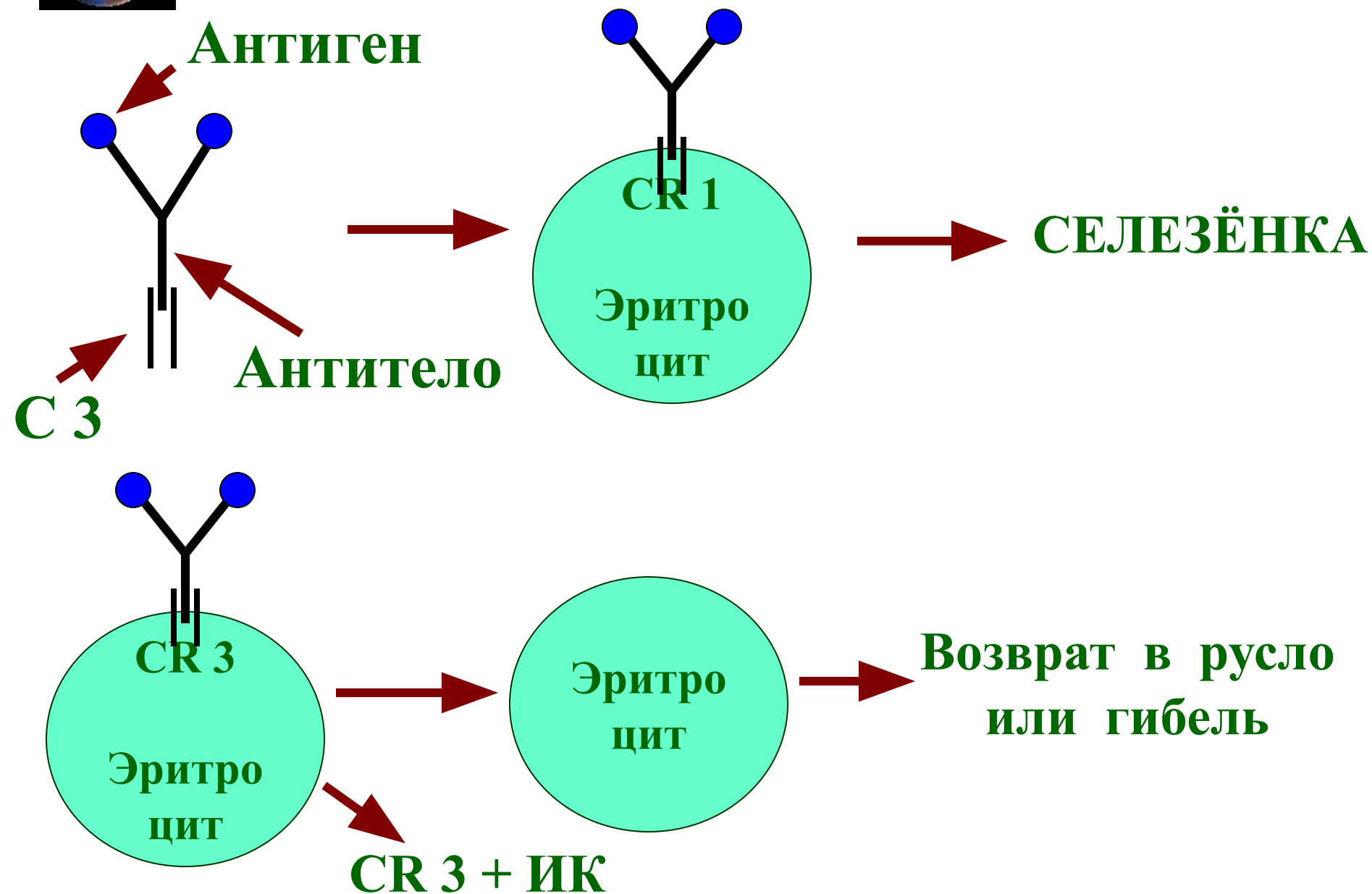


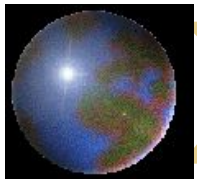


Механизм реакций гиперчувствительности IV типа



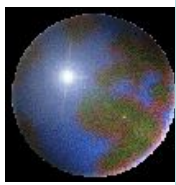
Элиминация иммунных комплексов из организма





Основные условия развития иммунокомплексной патологии

- Иммунные комплексы образуются в большом количестве и длительно**
- Нарушение механизмов нормального клиренса иммунных комплексов**
- Создаются условия отщепления ИК от мембраны эритроцитов и перехода в свободное состояние (особенно в местах с высоким артериальным давлением и турбулентным током крови)**



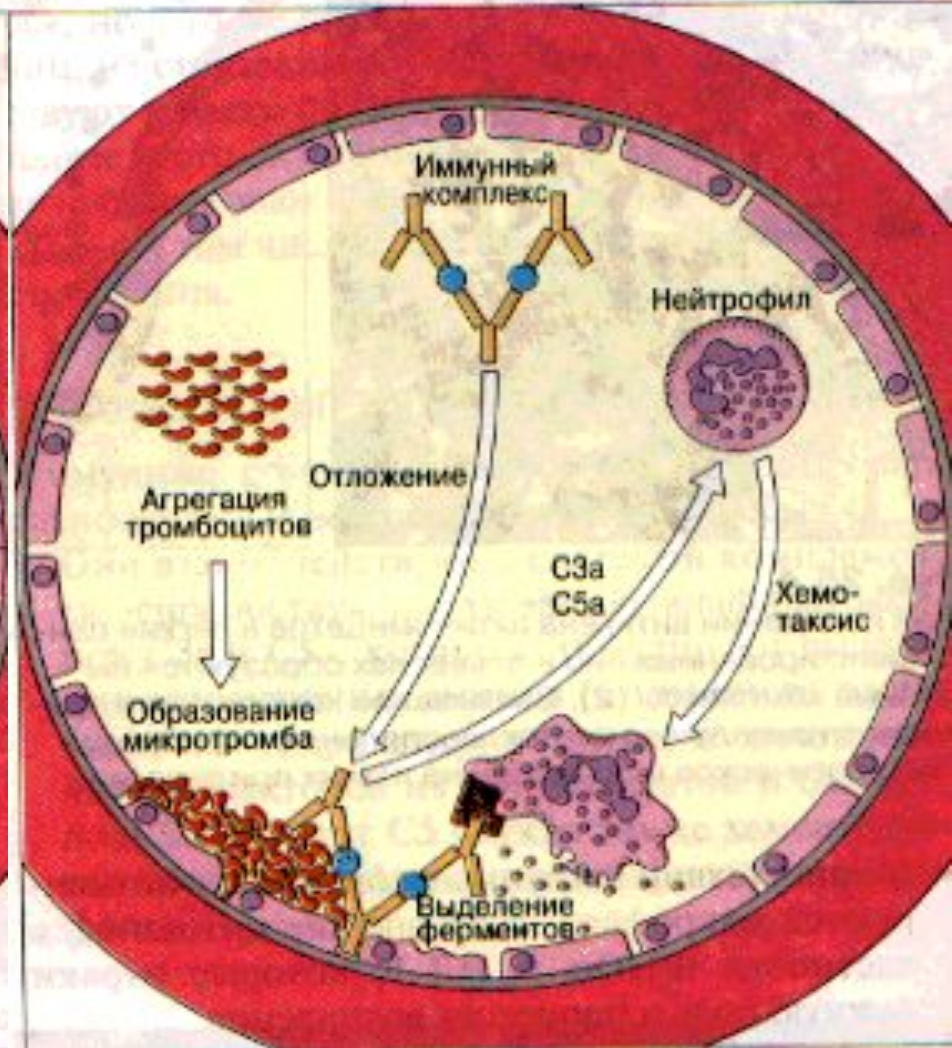
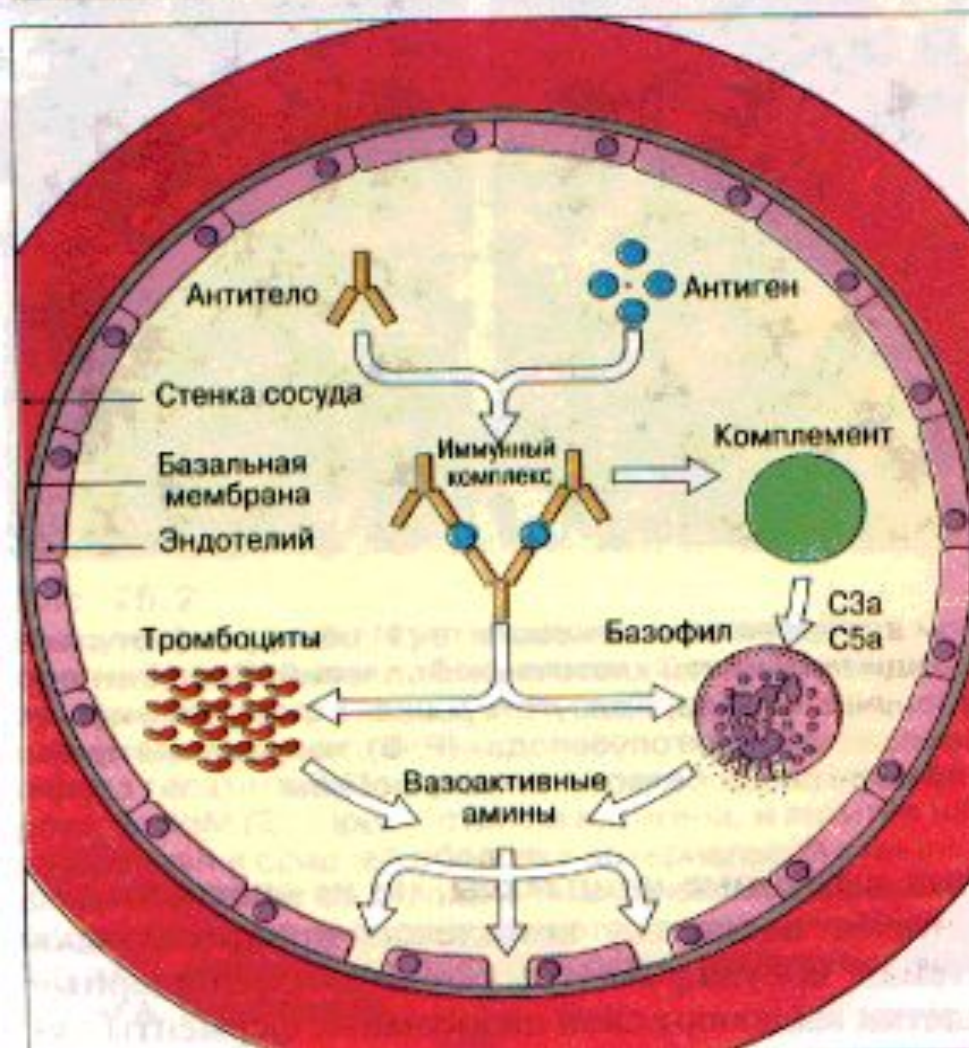
Факторы, приводящие к нарушению клиренса ИК

- Снижение количества или активность рецепторов CR1 на эритроцитах.
- Снижение содержания комплемента в организме
- Образование иммунных комплексов малых и средних размеров (т.н. патогенные комплексы)
- Образование в большом количестве комплексов, содержащих IgA
- Нарушение функциональной активности фагоцитов

Отложение иммунных комплексов в стенках сосудов

Отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов – I

Отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов – II





Методы диагностики ИК-патологии

1. Выявление иммунных комплексов в пораженных органах - исследование срезов тканей иммунофлуоресцентным методом. Клиническая значимость - информация о тяжести и прогнозе заболевания, особенно при поражениях почек.
2. Выявление ИК в биологических жидкостях, наиболее часто – в крови. Это циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Обнаружение в крови не свидетельствует об иммунокомплексном характере патологии, а лишь об активности патологического процесса.



Лабораторные исследования в диагностике аутоиммунных заболеваний

Общеклинические и биохимические методы:

СОЭ и С-реактивный белок – неспецифические показатели воспаления, используются для оценки активности процесса, контроля за течением процесса. Динамика не всегда совпадает.

Иммунологические лабораторные методы:

- Выявление специфических антител
- Выявление специфической клеточной сенсibilизации к аутоантигенам
- Выявление отложений иммунных комплексов в тканях
- Определение HLA-антигенов
- Оценка иммунного статуса
- Исследование комплемента
- Определение криоглобулинов



Ревматоидный фактор

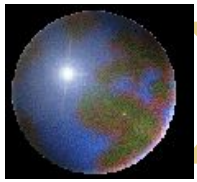
Аутоантитела (любого класса кроме IgD, чаще G) к Fc-фрагменту IgG. Выявление: реакция агглютинации частиц латекса, покрытых IgG.

Диагностическая значимость.

В низком титре - у 5% здоровых лиц до 60 лет и у 30% - старше 80 лет.

В титре выше 1:80 - у 75% больных РА (серопозитивные), не ранее 3—6 мес после начала РА. Наиболее высокие титры у тяжелых больных, особенно при синдроме Шегрена. Во время ремиссии титр РФ снижается, но обычно не нормализуется.

При других АИЗ, особенно с поражением суставов, инфекционном эндокардите, хронических заболеваниях печени и идиопатическом фиброзирующем альвеолите.



Антинуклеарные антитела

Антитела (преимущественно IgG), связывающиеся с различными структурами клеточного ядра.

Цель выявления – исключить СКВ – АНА выявляются в сыворотке 95% больных в течение 3 месяцев после начала заболевания. Если титр повышен надо определять специфичность АНА. Титр АНА не дает информации об активности заболевания и эффективности лечения!

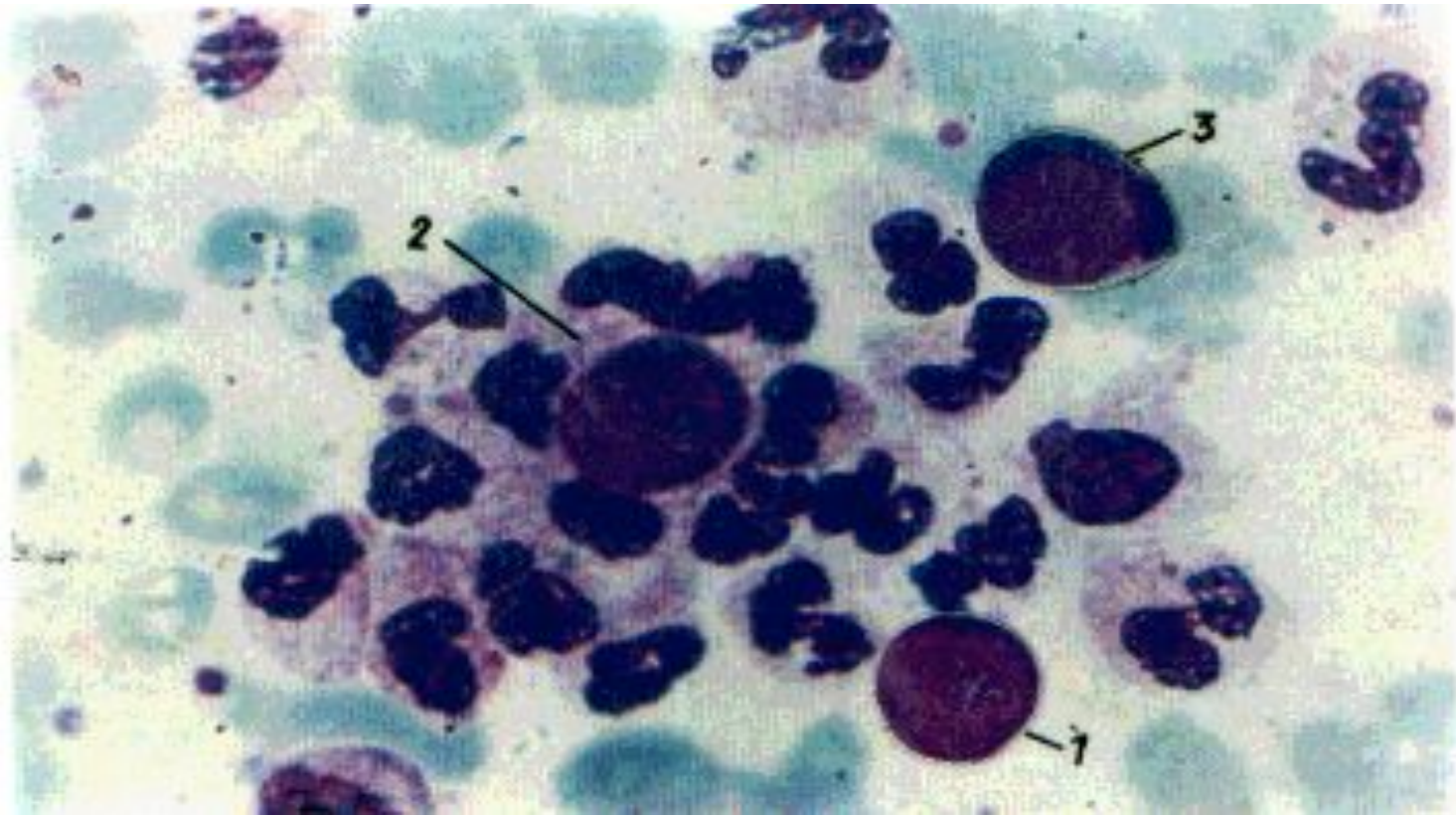
Методы выявления:

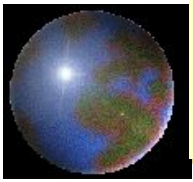
- Определение LE-клеток
- Непрямая иммунофлуоресценция



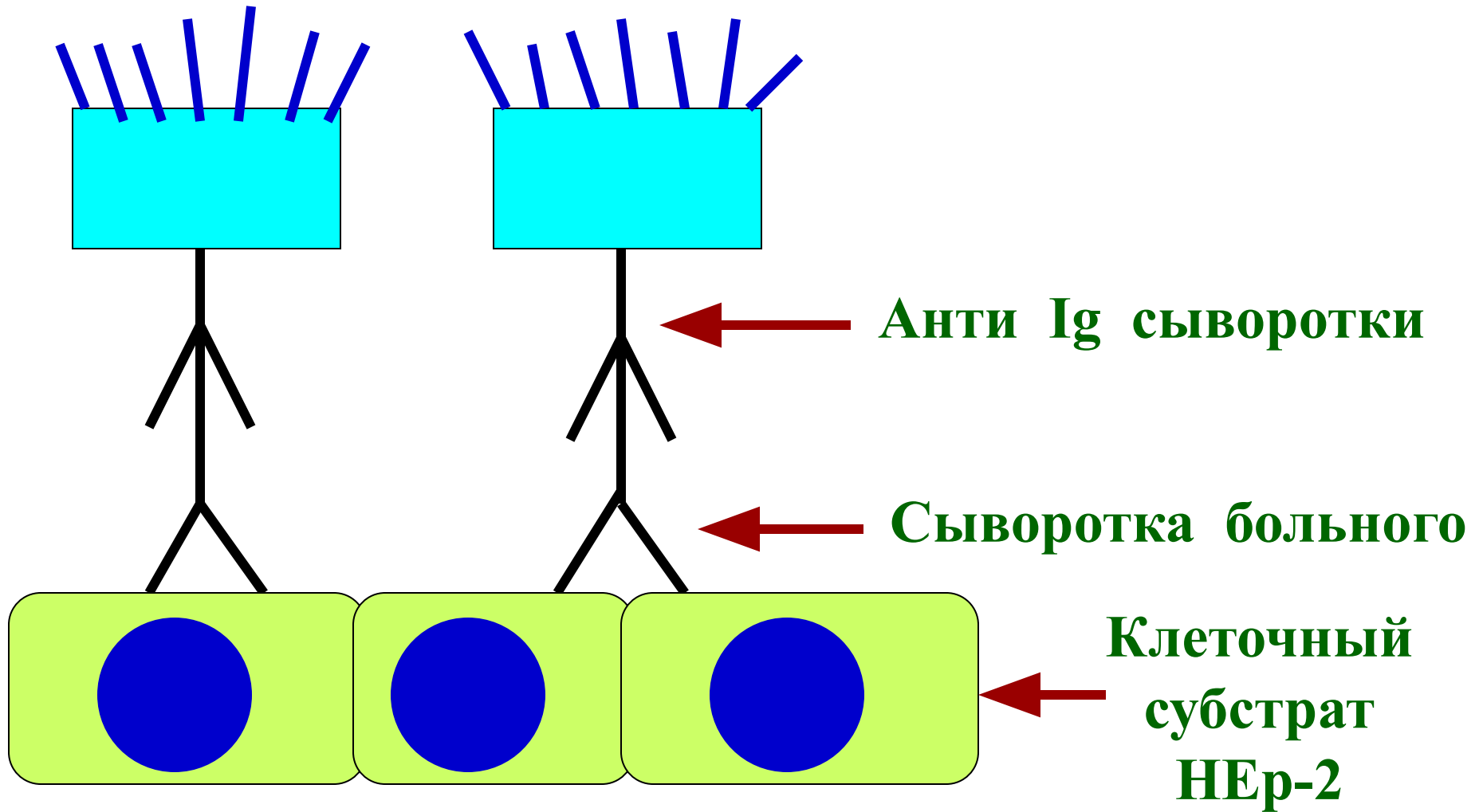
Определение LE-клеток

LE-клетки - это нейтрофилы или моноциты, фагоцитировавшие ядра собственных клеток. Недостатки – трудоемкость, низкая чувствительность.





Выявление антинуклеарных антител иммунофлуоресцентным методом





Исследование специфичности АНА

- **Антитела к ДНК**
- **Антитела экстрагируемым ядерным антигенам**
- **Антитела к гистонам**
- **Другие антинуклеарные антитела**



Антитела к ДНК

Методы выявления:

- Агглютинация латекса, покрытого нативной ДНК (Quick test)
- Связывание антител с ДНК, меченной ^{125}I
- Иммуноферментный метод

Диагностическая значимость: менее чувствителен, чем АНА, но более специфичен. Положителен у 60% больных СКВ. Используется для контроля активности СКВ и эффективности лечения.



Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам

Это ядерные антигены, которые экстрагируются солевыми растворами

Методы выявления: иммунодиффузия, иммунофлуоресценция, ИФА

Антитела к Sm-антигену – высоко специфичны для СКВ, но не коррелируют с тяжестью заболевания. Выявляются у 50-60% больных. Включены в критерии АРА.

Антитела к рибонуклеопротеиду обычно одновременно с АТ-Sm. Высоко специфичны для СКВ (у 10-30% больных), особенно при смешанном поражении соединительной ткани (миозит, склеродермия, полимиозит).

Антитела к антигенам Ro/SS-A и La/SS-B – у 70% больных синдромом Шегрена. У здоровых (3%) и у родственников больных АИЗ.



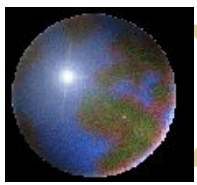
Исследование комплемента при аутоиммунных заболеваниях

Метод определения – по гемолитической активности.

Клинико-диагностическое значение:

При СКВ содержание комплемента резко падает (дефицит потребления), тогда как при других иммунокомплексных заболеваниях – нет.

Для контроля за течением СКВ.

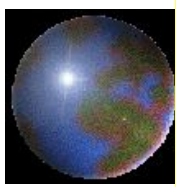


Определение криоглобулинов в сыворотке.

Криоглобулины – иммуноглобулины, которые преципитируют при температуре ниже 37°C.

Метод определения – по приросту мутности в сыворотке, хранившейся при 4°C.

Диагностическая значимость – криоглобулинемия характерна для аутоиммунных заболеваний, особенно сопровождающихся васкулитом, однако специфическим признаком АИЗ не является. Тяжесть заболевания не влияет на уровень криоглобулинемии.



Определение HLA-антигенов в диагностике АИЗ

HLA-антигены - уникальные для каждого индивидуума белковые образования на поверхности всех ядродержащих клеток, кодируются генами главного комплекса гистосовместимости.

Метод выявления – лимфоцитотоксический тест с сыворотками против этих антигенов (получают от людей, перенесших многократные переливания крови, и от многорожавших женщин).

Антиген HLA-B27 - единственный антиген, использующийся для дифференциальной диагностики АИЗ. 90% белых больных анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера, часто при ЮРА, 8% здоровых.



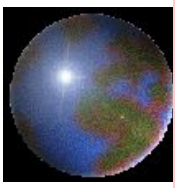
Общие подходы к иммунотерапии АИЗ

Органоспецифические АИЗ – коррекция метаболизма.

Органонеспецифические АИЗ:

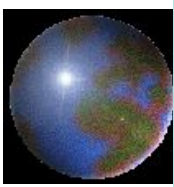
Мишени терапии:

- 1. $CD4^+$ Т-лимфоциты и их специфический рецептор**
- 2. антигенпредставляющие клетки, особенно макрофаги, и их антигенные пептиды**
- 3. эффекторные цитокины.**



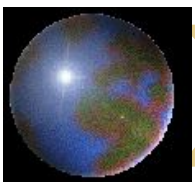
Иммуноterapia АИЗ, направленная против Т-лимфоцитов

- ❖ Моноклональные антитела к антигенам CD4, CD52, CD7, пан-Т-клеточным антигенам, рецепторам к ИЛ-2 на Т-клетках, ТкР. Терапевтическая эффективность высокая, но часто дают побочные эффекты в виде лихорадки, озноба, тошноты. Возможна резистентность, кратковременность эффекта.
- ❖ Удаление собственных аутореактивных Т-клеток с последующей ауто- или аллотрансплантацией. Побочные эффекты – возможно усиление аутоиммунных расстройств.
- ❖ Назначение иммунодепрессантов (КС, цитостатики и



Иммунотерапия АИЗ, направленная на коррекцию цитокиновой сети

- **Подавление активности провоспалительных цитокинов – анти ФНО α , анти ИЛ-1 β .**
- **Назначение противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН γ .**
- **Назначение иммунодепрессантов (КС, цитостатики и др.)**



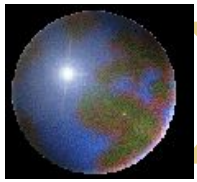
Иммуноterapia АИЗ, влияющая на представление антигена

□ **Формирование оральнo- или назально-индуцированной толерантности у больных путем введения аутоантигенных компонентов.**

Примеры:

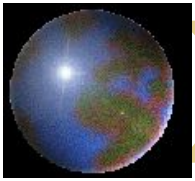
- **лечение РА пероральным (или интраназальным) приемом коллагена 2 типа. суставного матрикса (патент, эффективное применение).**
- **лечение рассеянного склероза путем приема внутрь основного белка миелина (клинические испытания).**

□ **Назначение иммунодепрессантов (КС, цитостатики и др.)**



Вопросы для размышления

- ❖ Аутоантитела служат причиной патологического процесса или образуются вследствие повреждения тканей патологическим процессом?
- ❖ Существует ли какой-то третий фактор, лежащий в основе повреждения ткани и появления аутоАТ?
- ❖ Каким образом конкретные гаплотипы HLA определяют предрасположенность к АИЗ?
- ❖ Почему беременность провоцирует обострение (проявление) АИЗ?



Благодарю за внимание !!!