



АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Это патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены.



ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ

- I. Основа аутоиммунных заболеваний- иммунные процессы. Факторы, подавляющие иммунный процесс, ослабляют проявления этих патологий, а иммуностимуляторы, наоборот, усиливают аутоиммунные процессы.
- II. Проявления аутоиммунных процессов во многом определяются локализацией аутоантигена в организме: если он содержится только в определенном органе, поражение имеет локализованный характер; при широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс.
- III. Проявления аутоиммунных процессов зависят также от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген. Это может быть преимущественно клеточная реакция, состоящая в формировании CTL, или гуморальная реакция, проявляющаяся в выработке аутоантител, способных привлекать клеточные(фагоциты) и гуморальные (комплемент) эффекторные факторы.
- IV. В связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма аутоиммунные процессы всегда имеют затяжной характер с признаками самоподдержания.



ПОСТУЛАТЫ ВИТЕБСКОГО

- Обнаружение аутоантител*
- Выявление и характеристика аутоантигенов, против которых синтезируется аутоантитело*
- Болезнь должна быть смоделирована экспериментально с помощью аутоиммунизации животных*
- Должна быть доказана возможность переноса в другой организм с помощью аутоантител или лимфоцитов больной особи*



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, первичный билиарный цирроз	Ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зависимый), связанный с аутоантителами	Токсический зоб (базедова болезнь), аутоиммунная гемолитическая и пернициозная анемии	Системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный тип	Микседема, симпатическая офтальмия	Синдром Шегрена, дерматомиозит

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ

- *Нарушение процессов отрицательной селекции, повышающие выживаемость аутоспецифических клонов.*
- *Недостаточность T- регуляторных клеток.*
- *Преодоление игнорирования антигенов и нарушение их изоляции*
- *Аутоиммунные процессы, обусловленные перекрестными реакциями.*



НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СЕЛЕКЦИИ, ПОВЫШАЮЩИЕ ВЫЖИВАЕМОСТЬ АУТОСПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛОНОВ

APESCED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy)

полиспецифический аутоиммунный процесс с преимущественным поражением эндокринных желез и дистрофией органов эктодермального происхождения. Его причина — мутации гена *AIRE*, ответственного за эктопическую экспрессию органоспецифических белков в эпителиальных и дендритных клетках мозговой зоны тимуса, ответственных за отрицательную селекцию. Аутоиммунный процесс поражает преимущественно паращитовидные железы и надпочечники, а также островки поджелудочной железы (развивается диабет типа I), щитовидную железу, половые органы. Часто сопровождается развитием кандидоза.



X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (*синдром Пуртильо или болезнь Дункан*).

Встречаемость 1:1000000 у мальчиков от 5 мес до 5 лет.

Мутация гена SH2D1A, кодирующего белок SAP, приводит к нарушению передачи активационного сигнала от В-лимфоцитов, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр к Т-лимфоцитам и NK-клеткам. Происходит индуцированная вирусом поликлональная активация В-лимфоцитов и развивается лимфопролиферация.

Манифестация заболевания начинается под влиянием вируса Эпштейна-Барр. Выявляется фульминантный инфекционный мононуклеоз у 50-60% пациентов в возрасте 2-3 года. **Основная клиническая особенность** - тяжелое течение инфекционного мононуклеоза, после первых 2 недель развивается прогрессирующая панцитопения и одновременно массивная инфильтрация лимфоцитами костного мозга, гемофагоцитоз.



Недостаточность Т-регуляторных

ИРЕХ – синдром(X- сцепленные иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия). Дефект гена *FOXP3*, ответственного за развитие регуляторных Т-клеток, предотвращающих аутоиммунные процессы и любые избыточные иммунные процессы. Манифестация заболевания с младенческого возраста.

Характерно:

- Аутоиммунная анемия, тромбоцитопения, нейтропения;
- Гастроинтестинальный синдром(хроническая диарея);
- Поражение кожи в виде эритродермии, эксфолиативного дерматита, экземы



ПРЕОДОЛЕНИЕ ИГНОРИРОВАНИЯ АНТИГЕНОВ И НАРУШЕНИЕ ИХ ИЗОЛЯЦИИ

Симпатическая офтальмия -

двусторонний гранулематозный увеит, развивающийся после проникающего повреждения одного глаза. Возникает при клеточной и гуморальной сенсibilизации к антигенам увеоретинальной ткани на фоне нарушения гематоофтальмического барьера повреждённого глаза.

Характерно: двухсторонняя выраженная реакция передней камеры - преципитаты, сначала мелкие, а затем в виде капель "бараньего жира", нодулярная инфильтрация радужки, периферические передние синехии, неоваскуляризация радужки, окклюзия или секклюдия зрачка, небольшие депигментированные узелки на уровне пигментного эпителия сетчатки, папиллит, экссудативное отслоение сетчатки



АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПЕРЕКРЕСТНЫМИ РЕАКЦИЯМИ

На перекрестной реактивности основано развитие аутоиммунных процессов при инфицировании патогенами, имеющими общие или перекрестно реагирующие эпитопы с собственными тканями организма. Наиболее широко известный пример этого процесса — перекрестная реактивность полисахарида стрептококка и антигенов эпителиальных тканей человека. Структуру эпитопа группоспецифического полисахарида стрептококков группы А определяет главным образом концевой моносахарид

D-N-ацетилглюкозамин. Антитела, специфичные к нему, взаимодействуют с эпитопами антигенов цитокератинов эпителиальных клеток человека. Это приводит к поражению тканей, экспрессирующих соответствующий кератин, при инфицировании стрептококками группы А.



АССОЦИАЦИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ С HLA-КОМПЛЕКСОМ.

Аутоиммунные заболевания, опосредованные CTL, ассоциированы с молекулами MHC - I. Высока величина относительного риска для ассоциации заболеваемости анкилозирующим спондилартритом и аллелем HLA-B27 – 87,4%.

Ассоциация аутоиммунных заболеваний с аллелями HLA-II.

Относительный риск для синдрома Гутпасчера составляет 16% (с HLA-DR2), для ревматоидного артрита, рассеянного склероза, СКВ ассоциация с молекулами MHC варьирует от 3 до 6%.



МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ***Th1- опосредованный механизм:***

- ◆ ***Цитотоксический*** (лежит в основе поражений при инсулинзависимом сахарном диабете, обуславливает локальный тип поражения)

- ◆ ***Воспалительный***

- ***Иммунокомплексная патология***

- ***Взаимодействие антитело - клетка-мишень***



Характеристика	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Механизмы срыва аутоотолерантности	Нарушение периферической аутоотолерантности, дефицит Т-регуляторных	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

СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Склеродермия.

прогрессирующее системное заболевание, в основе которого лежит воспалительное поражение мелких сосудов всего организма, с последующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.



Диагностика

Клинические проявления склеродермии отличаются большим разнообразием, поскольку заболевание поражает практически все органы и ткани. Характерным является поражение кожи, что встречается у большинства больных склеродермией. Диагностическими симптомами являются маскообразность лица (крайне сниженная мимика, производящая впечатление как бы натянутости кожи лица) и изменение кистей рук (худые и малоподвижные пальцы, с крупными ногтями и утолщением концевых фаланг).



Клиника

Изменение сосудов кистей рук приводит к развитию ***синдрома Рейно*** — резкого сосудистого спазма с похолоданием и болью в пальцах. Еще одним специфическим поражением является суставные изменения при склеродермии. Проявляются они воспалением с довольно быстрым нарушением подвижности суставов и формированием, так называемых, контрактур, то есть необратимой тугоподвижности из-за разрастания фиброзной ткани в суставе и потери эластичности ее капсулы.

Из внутренних органов при склеродермии наиболее часто поражаются ***почки, лёгкие, сердце***. Поражение почек проявляется нарастанием почечной недостаточности: почки перестают должным образом фильтровать шлаки и питательные вещества, в итоге первые накапливаются в крови, а вторые выводятся с мочой из организма. В результате развивается бщая интоксикация организма в сочетании с потерей белка и ионов. Многие изменения при склеродермии — например, мышечные и костные боли, — могут напоминать проявления ревматизма или ревматоидного артрита. Дифференциальная диагностика с этими заболеваниями проводится на основании рентгенологического исследования и иммунных тестов.



Лечение

В лечении склеродермии базовыми средствами являются препараты, уменьшающие фиброзные изменения сосудов — ферментные препараты на основе лидазы или ронидазы, производные гиалуроновой кислоты и другие. Фармакологическое лечение сочетается с физиотерапией и физкультурой для предотвращения тугоподвижности в суставах.



Системная красная волчанка (болезнь Либмана-Сакса)

Системное аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываемые иммунной системой человека антитела повреждают ДНК здоровых клеток, происходят нарушения в соединительной ткани с обязательным наличием сосудистого компонента.

Название болезнь получила из-за своего характерного признака — сыпи на переносице и щеках (поражённый участок по форме напоминает бабочку), которая, как считали в Средневековье, напоминает места волчьих укусов.



Общие симптомы СКВ:

- Болезненность и припухание суставов, мышечная боль
- Необъяснимая лихорадка
- Синдром хронической усталости
- Высыпания на коже лица красного цвета или смена окраски кожных покровов
- Боли в грудной клетке при глубоком дыхании
- Усиленное выпадение волос
- Побеление или посинение кожи пальцев кистей или стоп на холоде или при стрессе (синдром Рейно)
- Повышенная чувствительность к солнцу
- Припухание (отеки) ног и/или вокруг глаз
- Увеличение лимфатических узлов



Дискоидная сыпь при СКВ



Одиннадцать диагностических признаков СКВ

- ❖ *высыпания красного цвета в скуловой области (в форме «бабочки», на коже груди в зоне «декольте», на тыле кистей)*
- ❖ *дискоидная сыпь (чешуйчатые, дискоидной формы изъязвления чаще на коже лица, волосистой части головы или грудной клетке)*
- ❖ *фоточувствительность (чувствительность к солнечным лучам за короткий промежуток времени (не более 30 минут))*
- ❖ *язвы ротовой полости (боли в горле, на слизистых ротовой полости или носа)*
- ❖ *артриты (болезненность, припухание, скованность в суставах)*
- ❖ *серозиты (воспаление серозной оболочки вокруг легких, сердца, брюшины, вызывая боль при перемене положения тела и часто сопровождающееся затруднением дыхания)*
- ❖ *вовлечение почек*
- ❖ *проблемы, связанные с поражением центральной нервной системы (психозы и судороги, не связанные с приемом лекарств)*
- ❖ *гематологические проблемы (уменьшение количества клеток крови)*
- ❖ *иммунологические нарушения (которые увеличивают риск присоединения вторичных инфекций)*
- ❖ *антиядерные антитела (аутоантитела которые действуют против ядер собственных клеток организма, когда эти части клеток ошибочно воспринимаются как чужеродные (антиген))*



Лечение

- ✓ Глюкокортикостероиды (преднизолон или др.)
- ✓ Цитостатические иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфан или др.)
- ✓ Блокаторы ФНО (Инфликсимаб, Адалимумаб, Этанерцепт).
- ✓ Экстракорпоральная детоксикация
(плазмаферез, гемосорбция, криоплазмасорбция)
- ✓ Пульс-терапия высокими дозами глюкокортикостероидов и/или цитостатиков
- ✓ Нестероидные противовоспалительные препараты
- ✓ Симптоматическое лечение



ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инсулинзависимый сахарный диабет типа I

хроническое заболевание, основу которого составляет разрушение β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Это обуславливает возникновение дефицита инсулина, что приводит к гипергликемии, кетоацидозу и другим нарушениям метаболизма.



Симптомы:

- сильнейшая жажда,
- кожный зуд,
- постоянные позывы на мочеиспускание, которые сопровождаются выделением до десяти литров жидкости в сутки.
- Похудение. Снижение массы тела может достигнуть 10 – 15 кг за один или два месяца. При этом человек испытывает сильнейшую слабость, утомляемость, сонливость, снижение работоспособности.
- В начале заболевания, аппетит, как правило, повышен. Однако по мере прогрессирования патологических изменений развивается анорексия (отказ от еды), связанная с кетоацидозом. Последний клинически проявляется появлением специфического (фруктового) запаха из полости рта, постоянной тошнотой, рвотой, болями в животе. Происходит быстро прогрессирующее нарушение сознания с развитием коматозного состояния.

Лечение:

- ✓ введение инсулина
- ✓ диета



Рассеянный склероз

Это хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание с разнообразной неврологической симптоматикой.

Основное морфологическое проявление рассеянного склероза — бляшки, формирующиеся в нервной ткани. Развитая форма бляшек (острые активные бляшки) представляет собой периваскулярные муфты, образованные мигрирующими из посткапиллярных венул Т-лимфоцитами, активированными макрофагами и клетками микроглии. Развитие бляшек в тканях головного мозга сопровождается разрушением миелина. Иногда бляшки исчезают, но вместо ремиелинизации происходит формирование астроглиального рубца.

Заболевание обычно начинается в возрасте 20-40 лет. Между эпизодами заболевания могут проходить месяцы или годы ремиссии, но обычно этот интервал постепенно становится все короче. Потеря способности двигаться является прогрессирующей и постоянной, в редких случаях заболевание приводит к преждевременной смерти. В некоторых случаях течение характеризуется частыми обострениями, и человек быстро выходит из строя, в то время как другие пациенты могут вести нормальный образ жизни даже в случае появлении ряда тревожных симптомов.



Рассеянный склероз может начинаться с изменений чувствительности в виде преходящих ощущений покалывания и "мурашек" в руках и ногах, зрительных расстройств, вестибулярных нарушений в виде приступов головокружения, с обратимых двигательных нарушений. В далеко зашедшей **стадии рассеянного склероза** обычно выявляются следующие группы симптомов:

Нарушения двигательной активности - парезы, спастичность (аномальное повышение мышечного тонуса), патологические рефлексy.

Нарушения координации - шаткость, интенционное дрожание, нистагм, неустойчивость в вертикальном положении и т.д.

Нарушения чувствительности - снижение чувствительности, онемение, покалывание, боли и т.д.

Нарушения зрения - снижение остроты, изменение полей зрения и т.д.

Нарушения речи - замедление речи, скандированная речь и т.д.

Нарушения функций тазовых органов - императивные (внезапные и сильные) позывы к мочеиспусканию, задержка или недержание мочи, импотенция, запоры или недержание кала.

Изменения в психологической сфере - эмоциональная неустойчивость, эйфория, депрессия, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания и т.д.

Слабость (усталость), утомляемость

Непереносимость жары (часто приводит к усилению других симптомов)



Ревматоидный артрит

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

Частые симптомы:

- ❖ Усталость
- ❖ Утренняя скованность. Обычно чем дольше длится скованность, тем активней заболевание.
- ❖ Слабость
- ❖ Похожие на грипп симптомы, включая невысокий жар.
- ❖ Боли при длительном сидении
- ❖ Вспышки активности заболевания сопровождающиеся ремиссией.
- ❖ Мышечные боли
- ❖ Потеря аппетита, депрессия, потеря веса, анемия, холодные и/или потные ладони и ступни
- ❖ Нарушение желез в районе глаз и рта, вызывающее недостаточную выработку слез и слюны.





Ревматоидный артрит может начаться с любого сустава, но чаще всего начинается с мелких суставов на пальцах, руках и запястьях. Обычно поражение суставов симметрично, то есть если болит сустав на правой руке, значит должен заболеть тот же сустав на левой. Чем больше суставов поражено, тем более продвинута стадия болезни.



Лечение:

- ♣ *медикаментозная терапия:* иммуносупрессоры, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), биологические препараты и глюкокортикостероиды.
- ♣ *немедикаментозные методы терапии;*
- ♣ *ортопедическое лечение, реабилитация.*

