АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Лекция № 23

Аутоиммунитет (аутоиммунное заболевание) :

это состояние, при котором иммунная система начинает воспринимать «свои» ткани как чужеродные и атакует их.

Аутоиммунитет является зеркальным отражением толерантности, демонстрируя утрату организмом толерантности к «своим» антигенам. В норме иммунная система сдерживает аутореактивность лимфоцитов с помощью регуляторных механизмов. Нарушение их может привести к аутоиммунной патологии.

Аутоиммунная патология:

аллергия и полиартриты часто развиваются у больных с дефицитом антителообразования. При комбинированных дефектах Т- и В-клеток высок риск возникновения опухоли.

Аутоиммунные заболевания: общие сведения

Иммунный ответ развивается на чужеродные или измененные собственные антигены. Важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют факторы окружающей среды (ультрафиолетовое излучение при СКВ и бактериальная инфекция при реактивных артритах). Сочетание генетической предрасположенности с неблагоприятным действием факторов внешней среды стимулирует выработку цитокинов , которые стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию аутоантител. При многих аутоиммунных заболеваниях отмечается повышение активности клонов Т-хелперов. Некоторые из них могут вызывать воспаление, а другие могут приводить к повреждению тканей. В организме, вероятно, существуют гомеостатические механизмы, предотвращающие запуск аутоиммунного процесса в нормальных условиях. Иммунная система способна узнать фактически любые микробные молекулы. Однако при этом ей не удается предотвратить образование лимфоцитов, реагирующих с компонентами собственного организма. При этом чем старше организм, тем выше вероятность того, что механизмы, препятствующие возникновению иммунного ответа на собственные нормальные антигены, не сработают. Когда это происходит, образуются аутоантитела , т.е. антитела, способные взаимодействовать со "своими" антигенами. До сих пор четко не показана роль аутоиммунных процессов в патогенезе многих заболеваний, поэтому к аутоиммунным относятся в настоящее время все заболевания, связанные с образованием аутоантител, за исключением тех случаев, когда можно утверждать, что иммунологические явления носят четко выраженный вторичный характер.

Аутоиммунные процессы и аутоиммунные заболевания

Аутоиммунный процесс – явление хроническое, приводящее в долговременному повреждению тканей. Связано с тем, что аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. Механизм аутоиммунного разрушения клеток и тканей не отличим от того, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете . К числу известных факторов, обеспечивающих запуск запрещенных клонов в реакционный ответ, относятся генетические факторы, перекрестно реагирующие микробные антигены, нарушения в цитокиновой сети регуляции и факторы внешней среды. Именно аутоантитела являются причиной патологического процесса. Но иногда аутоантитела образуются вследствие повреждения тканей, вызванного тем или иным патологическим состоянием (например, при инфаркте миокарда). В некоторых случаях аутоантитела реагируют с компонентами одного органа, и поэтому развивающийся патологический процесс носит сугубо локальный характер. Напротив, при таких заболеваниях, как системная красная волчанка (СКВ) , сыворотка реагирует с компонентами многих тканей организма. Органами-мишенями часто оказываются щитовидная железа, надпочечники, желудок и поджелудочная железа. Нередко у одного человека может быть сразу несколько аутоиммунных заболеваний.

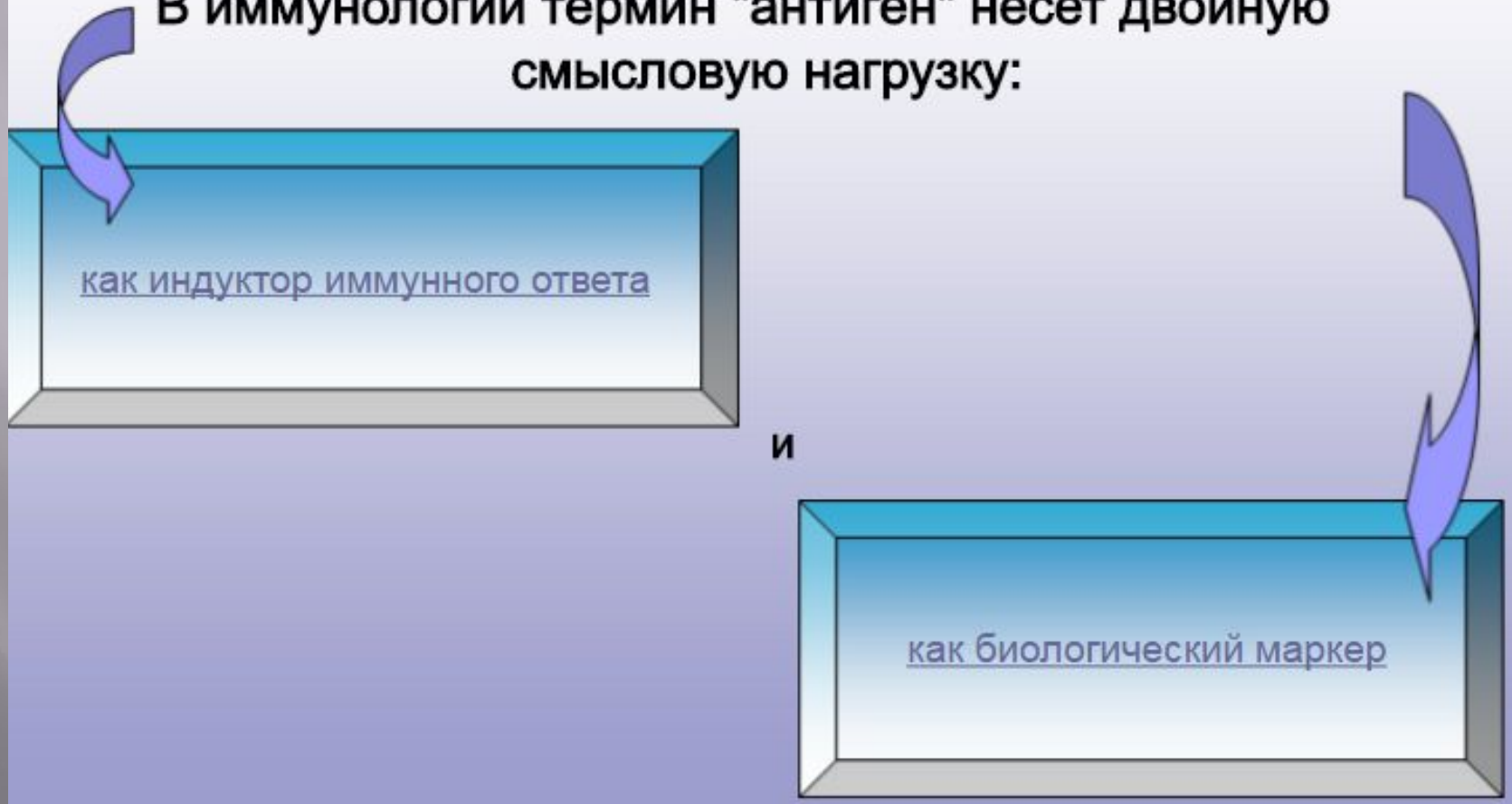
Аутоиммунные заболевания: лечение

Методы современной терапии сводятся к направленному изменению тех или иных стадий иммунного ответа, включают направленное воздействие на реакции обмена веществ в целом ряде органоспецифических заболеваний и использование противовоспалительных средств (стероидов , салицилатов , индометацина , фенилбутазона , фенопрена и ибупрофена , пеницилламина , солей золота и противомалярийных лекарств) и иммунодепрессантов .

Замена плазмы крови, приводящая к уменьшению скорости отложения иммунных комплексов, как правило, обеспечивает только временное улучшение состояния больных и эффективна лишь в некоторых случаях, при этом для достижения эффекта эта процедура должна сочетаться с приемом антимитотических препаратов .

Общая характеристика антигенов

В иммунологии термин "антиген" несет двойную смысловую нагрузку:

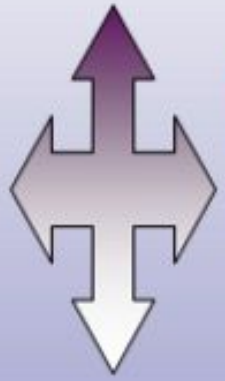


- В определении антигена как индуктора иммунного ответа скрыты две его основные характеристики: антигенная специфичность (антигенность) , определяемая его структурными особенностями, и иммуногенность - способность инициировать иммунную систему к формированию эффекторов, нейтрализующих антигенную чужеродность.
- Некоторые вещества (простые химические группировки) - гаптены - не в состоянии обеспечить развитие иммунного ответа, демонстрируя тем самым отсутствие свойства иммуногенности. Однако они обладают вполне конкретной специфичностью - способностью вступать в реакции взаимодействия с предсуществующими к ним антителами .
- В то же время высокомолекулярные соединения (белки, полисахариды) обладают как антигенной специфичностью, так и иммуногенностью

Классификация антигенов

1. По происхождению:

2. По химической природе:



3. По генетическому отношению:

4.По характеру иммунного ответа:

- 1) белки (гормоны, ферменты и др.);
- 2) углеводы (декстран);
- 3) нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК);
- 4) конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки);
- 5) полипептиды (полимеры а-аминокислот, кополимеры глутамина и аланина);
- 6) липиды (холестерин, лецитин, которые могут выступать в роли гаптена, но, соединившись с белками сыворотки крови, они приобретают антигенные свойства).

- 1) аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);
- 2) изоантигены (происходят от генетически идентичного донора);
- 3) аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);
- 4) ксеноантигены (происходят от донора другого вида).

- 1) тимусзависимые антигены (иммунный ответ зависит от активного участия Т-лимфоцитов);
- 2) тимуснезависимые антигены (запускают иммунный ответ и синтез антител В-клетками без Т-лимфоцитов).

Антигены бактерий

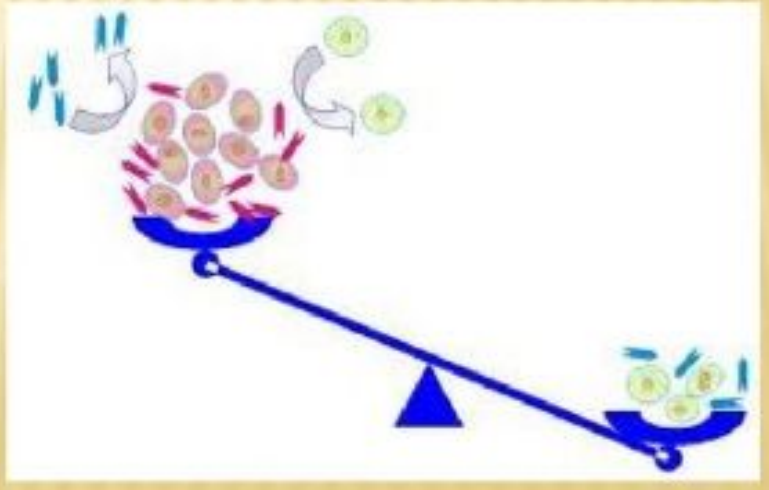
- 1) группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства)
- 2) видоспецифческие (встречаются у различных представителей одного вида)
- 3) типоспецифические (определяют серологические варианты – серовары, антигеновары – внутри одного вида)

Антигены вирусов

- 1) суперкапсидные антигены – поверхностные оболочечные;
- 2) белковые и гликопротеидные антигены;
- 3) капсидные – оболочечные;
- 4) нуклеопротеидные (сердцевинные) антигены.

Аутоиммунные процессы

Для предупреждения **аутореактивности** действуют необходимые механизмы **аутотолерантности**, позволяющие различать ***"свои"*** и ***"не свои"*** антигенные детерминанты.



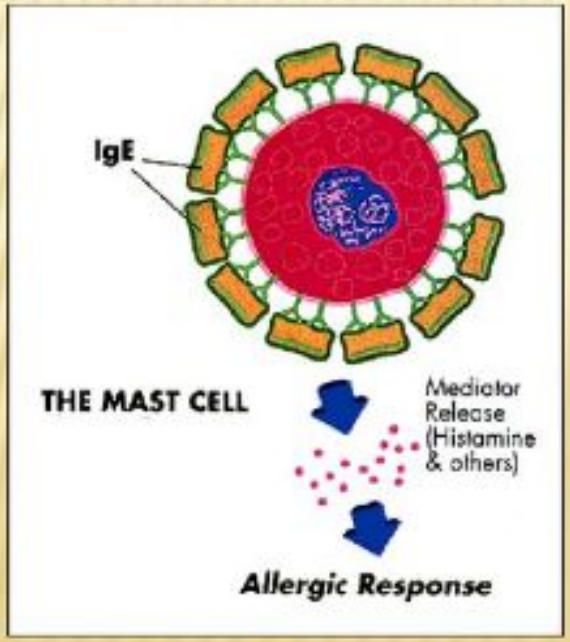
Аутоиммунные процессы

При введении антигена в относительно большом количестве стимуляция иммунного ответа может оказаться избыточной и привести к серьезному повреждению тканей.

Это может происходить в том случае, когда организм предварительно встречался с данным антигеном и на момент вторичного контакта с ним является уже сенсибилизированным.

Аллергены **— это антигены, вызывающие специфически повышенную чувствительность организма — аллергию.**

Часто аллергенами являются антигены, индуцирующие синтез ***IgE***, что обусловливает развитие атопических реакций.



К аллергенам могут относиться:

- белки;

- лекарственные препараты, связанные с крупномолекулярными белковыми носителями, углеводами, нуклеиновыми кислотами.

Аллергены

экзогенные
(попадающие в организм из внешней среды)

эндогенные
(имеющиеся или образующиеся в самом организме)

МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Экзогенные аллергены

по происхождению делятся на:

1) ***инфекционные;***
2) ***неинфекционные.***

К инфекционным (биологическим) аллергенам относятся:

1) бактерии;

2) вирусы;

3) грибы;

4) продукты их жизнедеятельности (вакцины).

Инфекционные *(биологические)* аллергены индуцируют *аллергический компонент* при:

- **кори — в 49% случаев;**
- **микозах — в 51%;**
- **паротите — 33%;**
- **дисбактериозе — в 70% случаях.**

Инфекционные *(биологические)* аллергены

Применение противогриппозной вакцины вызывает

аллергическую реакцию

в ***0,7% случаев***,

вакцины против клещевого энцефалита — ***в 2%.***

Неинфекционные аллергены

подразделяются на:

1. **Бытовые** (домашняя пыль, шерсть домашних животных, насекомые).

Например, причиной возникновения бронхиальной астмы в 81% случаев служит домашняя пыль; в 80% — продукты целлюлозы, хлопок; в 79% — тараканы, в 68% — клещи.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

2. **Пыльцевые** (пыльца трав и растений).

К данным аллергическим состояниям относятся поллинозы, атопии, которыми страдает около 3% всего населения. Характерным признаком является сезонность (в основном весенне-летний период).

Большое значение для развития данных аллергических состояний играет наследственная предрасположеность.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

3. **Лекарственные** (антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, обезбаливающие средства).

Использование сульфаниламидных препаратов в течение 1-го курса лечения вызывает аллергические реакции в 6,7% случаев, в течение 2-го курса — в 36% случаев, в течение 3-го курса — в 80%.

Йод стимулирует аллергические состояния в 5%; пенициллин — от 56 до 96% случаев в зависимости от курса лечения.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

4. **Промышленные аллергены.**

5. **Бытовые химические соединения** (моющие средства).

6. **Промышленные химические аллергены** (продукты нефтепереработки и сгорания каменного угля).

7. **Лакокрасочные вещества.**

8. **Эпоксидные смолы.**

9. **Отходы целлюлозно-бумажной промышленности** и т.п.

10. **Пищевые аллергены растительного и животного происхождения** (молоко, яйца, цитрусовые, другие фруктовые плоды, т.п.). Вызывают идиосинкразии (повышенную чувствительность к пищевым продуктам).

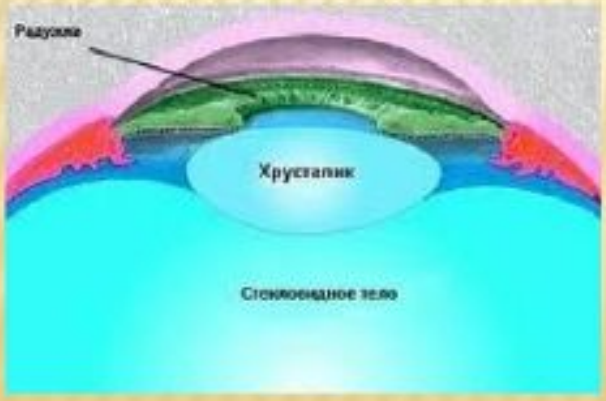
Эндогенные аллергены называют ***аутоантигенами.***

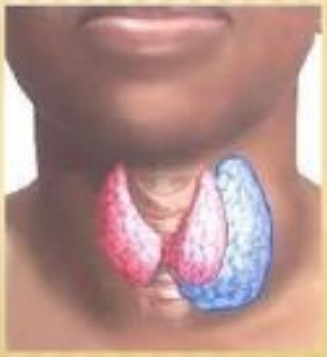
Аутоантигены

Естественные
(первичные)

Приобретенные
(вторичные)

Первичные (естественные) аутоаллергены — это антигены, содержащиеся в «забарьерных» тканях и органах (хрусталике глаза, щитовидной железе, сером веществе головного мозга, семенниках).





Первичные (естественные) аутоаллергены в процессе эволюции оказались изолированными от активного кровоснабжения, т.е. иммунных механизмов.

В крови иногда можно обнаружить белки подобных тканей с минимальной концентрацией (0,01—0,05 мкг/л).

При различных патологических состояниях (травма, опухоль) повышается проницаемость барьеров между этими тканями и кровеносным руслом, что ведет к контакту с иммунокомпетентными клетками, и начинается выработка аутоантител.

Данный процесс взаимодействия аутоантигенов с аутоантителами ведет к повреждению тканей или органов (тиреоидит, орхит и т.п.).

Вторичные неинфекционные аутоаллергены образуются из собственных белков или полисахаридов под влиянием физических и химических факторов (высокая или низкая температура; ионизирующее излучение; лекарственные средства).

На них вырабатываются аутоантитела.

Данный механизм играет важную роль при развитии лучевой или ожоговой болезни.

Вторичные инфекционные аутоаллергены

Перекрестно-реагирующие аутоантигены появляются в результате химической сходности внешних антигенов и внутренних структур организма.

Например, штаммы кишечной палочки О111 и О86 близки по структуре белку поверхностного слоя тонкого кишечника. В результате образования перекрестно-реагирующих аутоантител развивается язвенный процесс (болезнь Крона).

Образующиеся при данных патологических процессах ***аутоантитела*** могут принадлежать ***всем классам иммуноглобулинов.***

Вторичные инфекционные аутоаллергены формируются под влиянием воздействия микроорганизма на белки макроорганизма.

Происходит взаимодействие собственных тканей организма с микроорганизмами или их токсинами.

Аутоиммунная патология при беременности

Одна из форм аутоиммунного поражения связана с адоптивным переносом антител. Аутоантитела класса IgG беременной женщины с аутоиммунной патологией могут проходить через плаценту в организм развивающегося эмбриона, вызывая у него те же патологические нарушения, что и у матери. Однако подобные нарушения, к счастью, преходящи, так как материнские аутоантитела у новорожденного ребенка вскоре разрушаются.

Аутоиммунные заболевания вызванные антителами к клеточным рецепторам

Существует группа аутоиммунных заболеваний, при которых аутоантитела продуцируются к клеточным рецепторам; такие антитела либо усиливают активность клетки-мишени, либо препятствуют ее нормальному функционированию.

При болезни Грейвса (аутоиммунном тиреоидите) образуются аутоантитела к рецептору для тиреоидстимулирующего гормона на клетках щитовидной железы. В норме между щитовидной железой и гипофизом, продуцирующем тиреоидстимулирующий гормон, существуют отношения, действующие по принципу feetback-регуляции: высокий уровень тиреоидного гормона подавляет секрецию тиреоидстимулирующего гормона. Аутоантитела, взаимодействующие с рецептором к тиреоидстимулирующему гормону, нарушают это состояние равновесия. Несмотря на то, что механизм отрицательной обратной связи сохраняется, продукция тиреоидного гормона остается повышенной за счет стимулирующего действия аутоантител.

Аутоиммунные заболевания, инициированные Т-клетками

Многие аутоиммунные заболевания вызываются специфическими аутореактивными Т-клетками. Кроме того, Т-клетки необходимы и для поддержания продукции аутоантител.

Примером цитотоксического действия Т-клеток могут служить процессы при инсулинозависимом диабете . При этой форме аутоиммунного заболевания бета-клетки панкреатических островков, продуцирующие инсулин , селективно разрушаются специфическими CD8 Т-клетками . Трансплантация больным диабетом фрагмента панкреатической железы от идентичного двойника не дает терапевтического эффекта. Трансплантат инфильтруется CD8 Т-лимфоцитами хозяина, которые и разрушают перенесенные клетки.

Аутоиммунные заболевания: действие циркулирующих антител

Антитела к эритроцитам и тромбоцитам уменьшают время полужизни этих клеток, а трансплацентарный перенос антитромбоцитарных антител обусловливает возникновение транзиторной неонатальной тромбоцитопении . Аутоантитела к различным компонентам щитовидной железы могут принимать участие во многих патологических процессах: способствовать повреждению ткани , стимулировать или ингибировать синтез гормонов щитовидной железы , а также увеличивать или уменьшать митотическую активность тиреоидных клеток . Существование разнообразных форм аутоиммунопатологии щитовидной железы можно объяснить различными комбинациями этих аутоантител. Антитела к внутреннему фактору и сперматозоидам ингибируют соответствующие биологические функции. Аутоантитела к базальным мембранам клеток почечных клубочков , элюированные из почки больного с синдромом Гудпасчера , при введении обезьянам вызывает гломерулонефрит , заканчивающийся смертельным исходом . Аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам обусловливают развитие мышечной слабости по крайней мере у некоторых детей , матери которых страдают миастенией .

Аутоиммунные заболевания: диагностика, антигены HLA

Антигены HLA находятся на поверхности всех ядросодержащих клеток (именно они определяют судьбу трансплантата - приживление или отторжение). Антигены HLA кодируются генами главного комплекса гистосовместимости , который находится на 6-й хромосоме . Определение некоторых антигенов HLA применяется для дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний.

Методы выявления: набор антигенов HLA уникален для каждого человека. Исключение составляют однояйцевые близнецы , у которых они полностью совпадают. Антигены HLA - сильные активаторы Т-, В-лимфоцитов и макрофагов, участвующих в отторжении трансплантата. От набора антигенов HLA зависит предрасположенность к разным заболеваниям, в том числе - к аутоиммунным. Сыворотки против этих антигенов получают от людей, перенесших многократные переливания крови, и от многорожавших женщин.

Антиген HLA-B27: это единственный антиген, который играет роль в диагностике аутоиммунных болезней. Этот антиген часто обнаруживают при ювенильном ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, реактивном артрите.

Антиген HLA-DR4: у носителей антигена HLA-DR4 ревматоидный артрит чаще сопровождается тяжелым поражением суставов и внесуставными проявлениями и имеет менее благоприятный прогноз, чем у остальных больных ревматоидным артритом . При выявлении антигена HLA-DR4 у больного ревматоидным артритом как можно раньше начинают лечение средствами, замедляющими его прогрессирование.

Аутоиммунные заболевания: диагностика, артроскопия с биопсией

Артроскопия с биопсией показана при подозрении на злокачественное новообразование , туберкулез , грибковую инфекцию , а также при длительном увеличении одного сустава и неинформативности исследования синовиальной жидкости.

Аутоиммунные заболевания: диагностика, криоглобулины

Криоглобулины - это иммуноглобулины сыворотки, которые обратимо преципитируют при температуре ниже 37*С.

Методы выявления: собирают кровь, дают ей свернуться, фибриновый сгусток осаждают центрифугированием и отбирают сыворотку. Все манипуляции проводят при комнатной температуре. Сыворотку на ночь помещают в холодильник (при 4*С), после чего центрифугируют и определяют, какую часть ее объема занимает преципитат. Более точный способ основан на спектрофотометрическом определении белка в отмытом преципитате, полученном из фиксированного объема сыворотки.

Преципитаты, содержащие как моноклональные (например, ревматоидный фактор), так и поликлональные (например, IgG) антитела, называются смешанными криоглобулинами . Смешанная криоглобулинемия обычно проявляется васкулитами кожи . При этом чаще всего поражаются участки тела, подверженные действию холода. Смешанная криоглобулинемия характерна для аутоиммунных заболеваний . Она наблюдается при СКВ , узелковом периартериите , синдроме Шегрена и болезни Кавасаки . Гепатит А , гепатит В и гепатит С всегда сопровождаются криоглобулинемией. Криоглобулины выявляются также при гемобластозах , хронических инфекциях и саркоидозе . Если криопреципитаты содержат только моноклональные антитела, исключают миеломную болезнь и макроглобулинемию Вальденстрема .

Аутоиммунные заболевания: диагностика, синовиальная жидкость

Исследование синовиальной жидкости включает следующее:

Описывают внешний вид синовиальной жидкости: цвет, мутность, вязкость, наличие крови. В норме синовиальная жидкость вязкая, прозрачная, имеет соломенно-желтый цвет. При инфекционном артрите она мутная, ее вязкость обычно снижена из-за расщепления гиалуроновой кислоты ферментами лейкоцитов.

Определяют общее и относительное число клеток крови.

Окрашивают мазок и производят посев для выявления бактерий и грибов.

Для исключения подагры и псевдоподагры проводят поляризационную микроскопию осадка, полученного при центрифугировании синовиальной жидкости. Используют поляризационный микроскоп с красным фильтром.

Определяют концентрацию белка в синовиальной жидкости и плазме.

При подозрении на ревматоидный артрит и СКВ иногда дополнительно определяют гемолитическую активность комплемента и ревматоидный фактор в синовиальной жидкости. При ревматоидном артрите и СКВ гемолитическая активность комплемента в синовиальной жидкости пораженного сустава обычно снижена и составляет менее 30% от нормального уровня в сыворотке. При остеоартрозе , анкилозирующем спондилите , синдроме Рейтера и большинстве других заболеваний, протекающих с поражением суставов , гемолитическая активность комплемента соответствует нормальному значению в сыворотке или превышает его.

Артрит ревматоидный: общие сведения

Ревматоидный артрит - системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу хронического прогрессирующего деструктивного полиартрита , реже - поражением серозных оболочек и поражением мелких сосудов . Риск заболевания выше у гомозиготных носителей антигена HLA-DR4 и антигенов HLA-DR. Главную роль в развитии заболевания играют аутоиммунные реакции на некоторые инфекционные агенты с образованием иммунных комплексов .

Этиология и патогенез ревматоидного артрита остаются неясными. Однако показано, что при этом заболевании появляются антитела, направленные против белков теплового шока . Известно, что белки теплового шока появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки при бактериальных инфекциях . Возможно, антитела, направленные против бактерий, перекрестно реагируют с белками теплового шока, вызывая повреждение клеток синовиальной оболочки. Кроме того, многие микробы вызывают выработку цитокинов (интерлейкина-1 , интерлейкина-6 , интерлейкина-8 , фактора некроза опухолей альфа), стимулирующих пролиферацию клеток синовиальной оболочки и продукцию макрофагами протеаз (например, коллагеназ), повреждающих ее.

Изменение структуры собственных белков приводит к появлению аутоантител (например, ревматоидного фактора), которые усугубляют поражение синовиальной оболочки. Все эти процессы приводят к избыточной пролиферации синовиоцитов , разрушению хряща , разрушению кости и деформации сустава .

Ревматоидный артрит - самое распространенное аутоиммунное заболевание . Им страдают 1-2% взрослых независимо от расы и географических условий, 70% больных - женщины. Заболевание начинается в любом возрасте, но чаще - в 30-50 лет.

Ревматоидный артрит обычно начинается постепенно. Характерно симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп . Асимметричное поражение суставов , моноартрит и поражение крупных суставов в начале заболевания наблюдаются редко. Лихорадка - непостоянный признак ревматоидного артрита. Чаще отмечаются похудание , утомляемость и утренняя скованность , которая уменьшается в течение дня.

Поскольку ревматоидный артрит - системное заболевание , возможны внесуставные проявления: васкулит (характерны язвы на нижней части голени), плеврит , перикардит , пневмосклероз , синдром запястного канала , другие периферические нейропатии . Внесуставные проявления характерны для поздней стадии заболевания при его тяжелом течении и чаще наблюдаются у носителей антигена HLA-DR4 .