

АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Лекция № 17



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

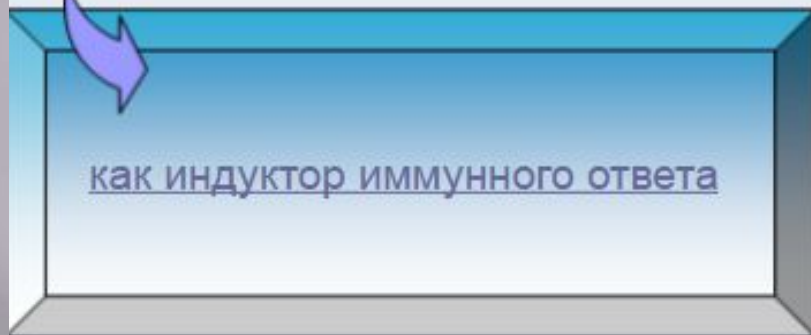
Методы современной терапии сводятся к направленному изменению тех или иных стадий иммунного ответа, включают направленное воздействие на реакции обмена веществ в целом ряде органоспецифических заболеваний и использование противовоспалительных средств (стероидов , салицилатов , индометацина , фенилбутазона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

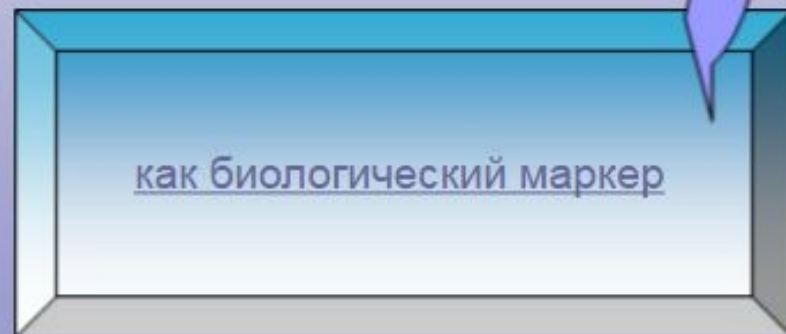


Общая характеристика антигенов

В иммунологии термин "антиген" несет двойную смысловую нагрузку:



и



- 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 α-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

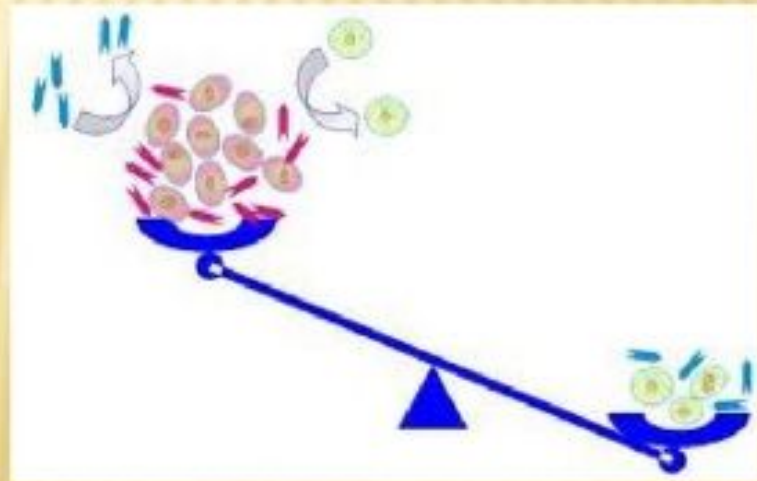
- 1) группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства)
- 2) видоспецифические (встречаются у различных представителей одного вида)
- 3) типоспецифические (определяют серологические варианты – серовары, антигеновары – внутри одного вида)

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 **аутоотолерантности**, позволяющие различать "**свои**" и "**не свои**" антигенные детерминанты.



Аутоиммунные процессы

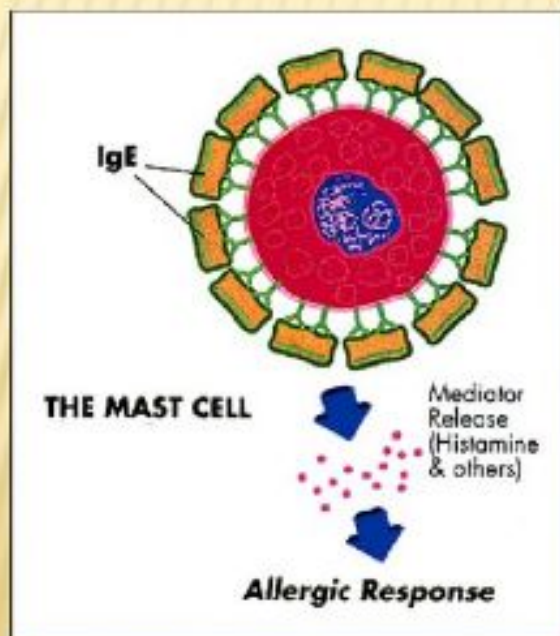
При введении антигена в относительно большом количестве стимуляция иммунного ответа может оказаться избыточной и привести к серьезному повреждению тканей.

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

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



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



К аллергенам могут относиться:

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



Аллергены

```
graph TD; A[Аллергены] --> B[экзогенные  
(попадающие в организм из  
внешней среды)]; A --> C[эндогенные  
(имеющиеся или образующиеся в  
самом организме)];
```

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 предрасположенность.



НЕИНФЕКЦИОННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

3. **Лекарственные** (антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, обезболивающие 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***.

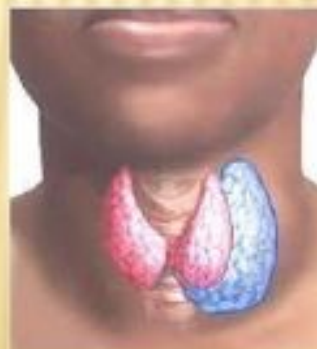
Аутоантигены

```
graph TD; A[Аутоантигены] --> B[Естественные (первичные)]; A --> C[Приобретенные (вторичные)];
```

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 схожести внешних антигенов и внутренних структур организма.

Например, штаммы кишечной палочки O111 и O86 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, продуцирующим тиреоидстимулирующий гормон, существуют отношения, действующие по принципу feedback-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 обуславливает 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 обуславливают развитие мышечной слабости по крайней мере у некоторых детей, матери которых страдают миастенией.

Аутоиммунные заболевания: диагностика, антигены HLA

Антигены HLA находятся на поверхности всех ядродержащих 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 однойцевые 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°C.

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°C), 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 Kawasaki. 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 опухоли 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 , пневмоклероз , 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 .