

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии

Тема: Аутоиммунные реакции

Выполнила студентка 339 группы
Планида Е.А

Аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) называют патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены. Аутоиммунные процессы развиваются при нарушении механизмов развития и поддержания аутоотолерантности

Аутоиммунные заболевания



Красная волчанка



Миастения

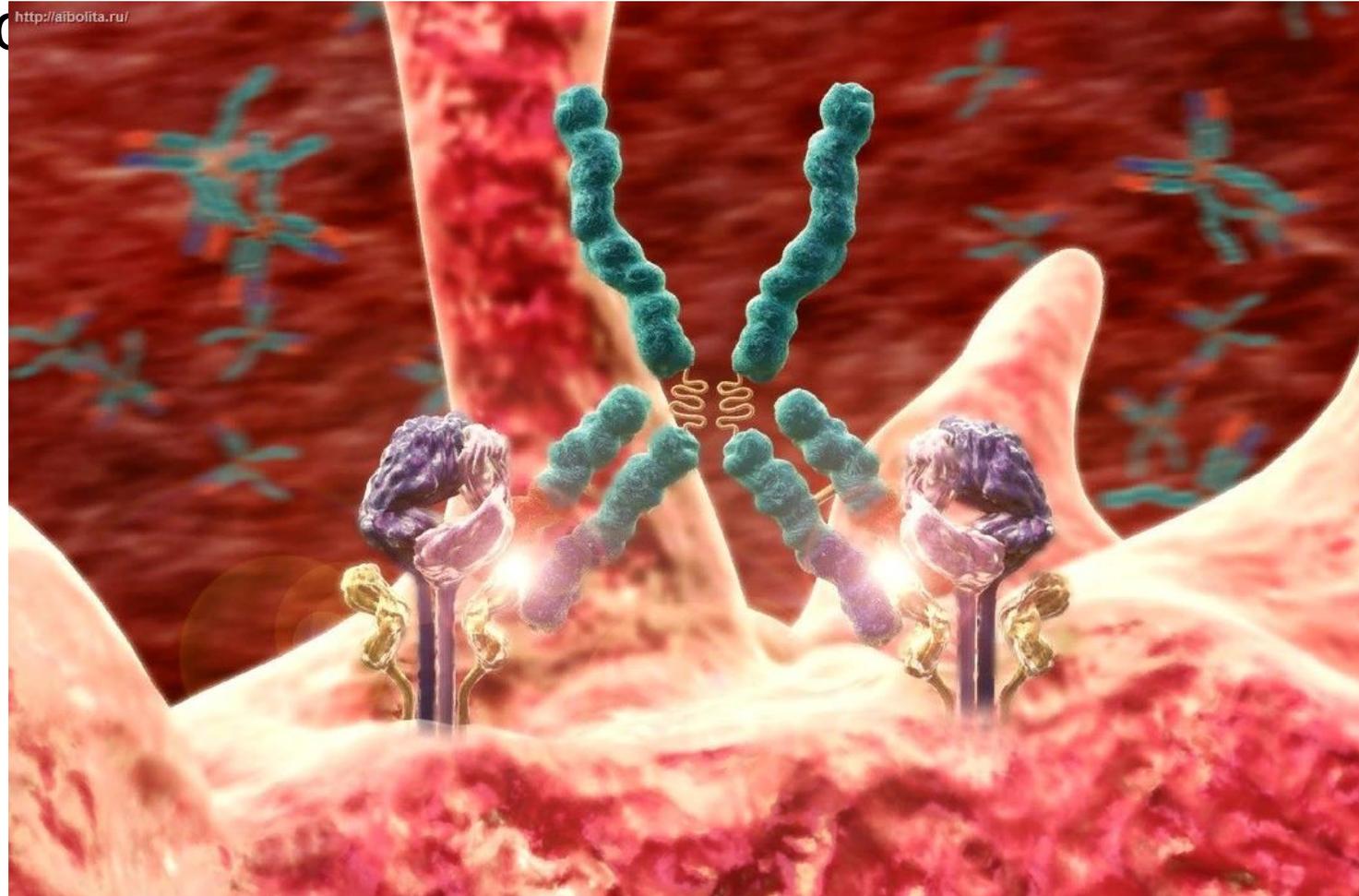
Аутоиммунным процессам свойственны общие черты:

- основа аутоиммунных заболеваний □ иммунные процессы. Все закономерности развития иммунного ответа находят отражение в патогенезе этих заболеваний. Факторы, подавляющие иммунный ответ, ослабляют проявления этих патологий, а иммуностимуляторы, наоборот, усиливают аутоиммунный процесс; - проявления аутоиммунных процессов во многом определяются локализацией аутоантигена в организме: если он содержится только в определенном органе, поражение имеет локализованный характер, затрагивая соответствующий орган; при широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс;

- проявления аутоиммунных заболеваний зависят также от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген. Это может быть преимущественно клеточная реакция, состоящая в формировании цитотоксических Т-лимфоцитов или провоспалительных Т-клеток, активирующих макрофаги, или гуморальная реакция, проявляющаяся в выработке аутоантител, способных привлечь клеточные (фагоциты) и гуморальные (комплемент) эффекторные факторы;
- в связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма для всех аутоиммунных заболеваний характерно длительное, хроническое течение с периодами ремиссий и обострений, как для хронических инфекционных болезней

Аутоиммунные заболевания бывают органоспецифическими, неорганоспецифическими и смешанными. При органоспецифических болезнях аутоантитела индуцируются против одного или группы компонентов какого-либо органа. К ним относятся: тиреоидит Хасимото, первичная микседема (тиреотоксикоз), пернициозная анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, болезнь Аддисона. При органонеспецифических болезнях аутоантитела взаимодействуют с разными тканями данного или даже другого вида организма, например, антинуклеарные АТ. Аутоантигены в данном случае не изолированы от контакта с лимфоидными клетками. Аутоиммунизация развивается на фоне ранее существовавшей толерантности. К таким патологическим процессам относят системную красную волчанку (СКВ), дискоидную эритематозную волчанку, дерматомиозит (склеродермия), ревматоидный артрит

Смешанные болезни включают оба вышеперечисленных механизма. Если роль аутоантител доказана, то они должны быть цитотоксичными против клеток поражаемых органов или действовать непосредственно через комплекс Аг-АТ, которые, откладываясь в организме, обуславливают его патологию.



Механизмы срыва аутоотолерантности

1 Теория «запретных» клонов. Согласно теории «запретных» клонов, по тем или иным причинам в тимусе и костном мозге не происходит полная элиминация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, что в будущем, при стечении определенных обстоятельств, может привести к срыву толерантности.

2 Теория секвестрированных антигенов. Известно, что определенные ткани ограждены гистогематическими барьерами (половые железы, ткани глаза, мозга, щитовидной железы и др.). В связи с этим при созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами и не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. При нарушении гистогематического барьера и попадании антигенов в кровоток собственные иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные и запускают весь механизм иммунного ответа, примером секвестрированных антигенов являются: основной белок миелина, в норме отделенный от иммунной системы гематоэнцефалическим барьером, антигены спермиев и хрусталика глаза.

Теория расстройства иммунологической регуляции.

3.1 Снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. При снижении количества или функции Т-супрессоров потенциально аутореактивные В-клетки начинают реагировать на собственные тканевые антигены, а появляющиеся аутоантитела приводят к развитию аутоиммунного заболевания.

3.2 Нарушение функции Т-лимфоцитов-хелперов. В частности, при ее повышении могут создаваться условия, благоприятные для инициации ответа со стороны аутореактивных В-лимфоцитов на собственные антигены, даже при нормальной функции Т-супрессоров. Таким образом, потенциальные возможности развития аутоиммунитета, имеющиеся в организме, реализуются за счет нормально функционирующих иммунологических регуляторных механизмов, включающих прежде всего Т-лимфоциты супрессоры и хелперы. □

Теория нарушения идиотип-антиидиотипических взаимодействий. Современные модели иммунного ответа предполагают, что иммунная система обладает саморегулировкой и может реагировать на свои собственные продукты с последующей супрессией или стимуляцией этой реакции. Известно, что в сыворотке крови больных и здоровых лиц можно обнаружить антитела против собственных Ig (первым антителом такого типа, обнаруженным у человека, был ревматоидный фактор). Идиотипическая детерминанта (идиотип) тесно связана с индивидуальной структурой активного центра молекулы Ig.

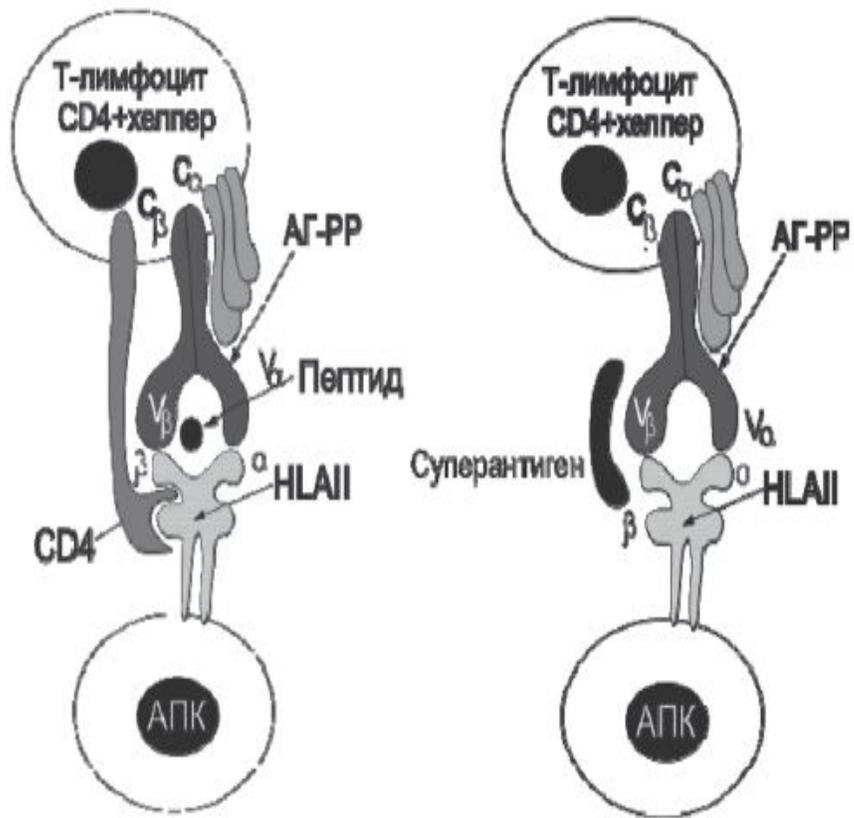


Рисунок 1. Механизм биологического действия суперантигенов микроорганизмов.

На правой половине рисунка продемонстрирован физиологический механизм антигенной презентации, завершающийся формированием продуктивного иммунного ответа, а на левой – механизм обхода двойного распознавания при помощи молекулы суперантигена, которая активирует рецептор Т-хелпера вне антиген-распознающей зоны. В связи с этим, поначалу реализуется лимфопролиферативный эффект и поликлональная активация лимфоцитов (в клинике – гранулематозные лимфадениты, лимфоцитарные инфильтраты в органах, например, интерстициальные пневмонии, а также высокий стойкий лимфоцитоз в формуле крови), а затем развивается феномен «истощения клонов», т.е. глубокая лимфопения и вторичная иммунная недостаточность.

Теория развития аутоиммунитета под влиянием суперантигенов. Бактериальные суперантигены получили свое название в связи со способностью активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов независимо от антигенной специфичности этих клеток. Выше упоминалось, что при классическом варианте антигенного распознавания Т-хелпер активируется под влиянием взаимодействия Т-клеточного антиген-распознающего рецептора (ТАГРР) и пептида, который презентруется антигенпредставляющей клеткой (АПК) в ассоциации с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II. При этом только один или несколько Т-лимфоцитов-хелперов могут быть активированы.

Теория молекулярной мимикрии. Термин «мимикрия» в свое время был предложен для объяснения подобия, идентичности антиген-ных детерминант некоторых микроорганизмов антигенным детерми-нантам хозяина, в связи с чем их распознавание иммунной системой не происходит, что и обуславливает развитие инфекционного заболевания. В настоящее время теория молекулярной мимикрии видоизменилась и представлена двумя вариантами

Важно подчеркнуть, что наследственная предрасположенность в разной степени присуща всем аутоиммунным заболеваниям. В большинстве случаев АИЗ являются полигенными заболеваниями с неполной пенетрантностью, т.е. на их возникновение влияют внешние причины. Наиболее частой причиной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям является гаплотип генов основного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Так как в иммунной системе продукты генов системы HLA презентируют антигенные пептиды Т-клеткам, набор генов HLA определяет направленность иммунного ответа. Врожденные особенности презентации чужеродных антигенов приводят к аутоиммунным реакциям. Большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируется с наличием в HLA-фенотипе следующих антигенов: DR2, DR3, DR4, DR5.

HLA-зависимые болезни

Заболевание	Антиген, на который развивается иммунный ответ	HLA
Целиакия	Альфа-глиадин	DR3; DR7
Синдром Гудпасчера	Коллаген базальной мембраны клубочков почки	DR2
Болезнь Грейвса	Тиротропиновый рецептор	DR3; DR5
Зоб Хашимото	Тироглобулин	DR3; DR5
Инсулинзависимый сахарный диабет	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК-65 и ДГК-67); инсулиновый рецептор; тирозин-фосфатаза IA-2 альфа и IA-2 бета	DR3; DR4
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	DR3; DR4
Тяжелая миастения	Рецептор к ацетилхолину	DR3
Болезнь Бехтерева	Неизвестен	B27
Синдром Рейтера	Неизвестен	B27
Пернициозная анемия (анемия Аддисона-Бирмера)	H+/K+-АТФаза; внутренний фактор	DR5
Нарколепсия	Неизвестен	DR2; (DRw15)
Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз)	ДНК-топоизомераза; РНК-полимераза	DR5
Псориаз вульгарный	Неизвестен	DR7
Ревматоидный артрит	Fc-фрагмент Ig; коллаген; кальпапастатин	DR7; DR21
Ювенильный ревматоидный артрит	Fc-фрагмент Ig; коллаген	DR5
Системная красная волчанка	Двухспиральная ДНК	DR3; DR2
Витилиго	Тирозиназа	DR4
Герпетиформный дерматит (Дюринга болезнь)	Неизвестен	DR3
Пузырчатка обыкновенная	"Pc — V антигенный комплекс"	DR4; DRw6

Механизмы повреждения клеток при аутоиммунных заболеваниях

Первый механизм реализации эффекта аутоантител состоит в цитотоксическом действии (запускают апоптоз).

Второй важнейший механизм реализации повреждающего эффекта антител обусловлен не их действием на клетки (прямым или опосредованным через другие клетки), а последствиями формирования свободных иммунных комплексов, которые при избыточном образовании не успевают элиминироваться макрофагами и откладываются в участках тканей, экспрессирующих Fc-рецепторы (в частности на базальных мембранах, стенках сосудов и др.) С помощью тех же участков (распознаваемых Fc-рецепторами) антитела привлекают и активируют макрофаги. В результате развивается локальное воспаление. Формируется иммунокомплексная патология.

Третий механизм действия антител обусловлен эффектами, возникающими при взаимодействии антитела с клеткой-мишенью. Аутоантитела, реагирующие с молекулами поверхности клеток, могут оказывать как блокирующее, так и стимулирующее действие (в зависимости от особенностей молекулы-мишени и связанных с ней сигнальных путей). Например, при микседеме (гипотиреозе) аутоантитела к рецептору тиреотропного гормона, взаимодействуют с ним, блокируют его эффект, что выражается в гипотиреозидизме. При диффузном токсическом зобе (базедова болезнь) образуются аутоантитела к другим эпитопам той же молекулы, действующие подобно тиреотропному гормону, в результате развивается гипертиреозидизм. Так как этот эффект достигается накоплением аутоантител, а не тиреотропного гормона, при этом не срабатывает механизм отрицательной обратной связи, состоящий в подавлении выработки этого гормона в гипофизе и гипоталамусе

Механизмы реализации эффекта аутоантител

Первый вариант

- Цитотоксическое действие антител (запуск апоптоза)

Второй вариант

- Обусловлен последствиями формирования свободных иммунных комплексов, которые при избыточном образовании не успевают элиминироваться макрофагами и откладываются в участках тканей. Привлекают и активируют макрофаги.

Третий вариант

- Аутоантитела, взаимодействующие с клеткой-мишенью, могут оказывать на нее как стимулирующее, так и блокирующее действие.

Классификация аутоиммунных заболеваний (по механизму иммунопатологического процесса) - в основе патогенеза тип реакции гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу

Заболевание	Аутоантиген	Основные симптомы
<i>Тип II повреждения тканей – АТ к клеточным или матричным АГ</i>		
Гемолитическая анемия	Rh-АГ Эр	Разрушение Эр компонентом и фагоцитозом
Тромбоцитопеническая пурпура	Интегрин тромбоцитов GpIIb/IIIa	Разрушение тромбоцитов
Синдром Гудпасчера	Коллаген типа IV	Гломерулонефрит, геморрагии в легких
Вульгарная пузырчатка	Кадгерин эпидермиса	Отслойка эпидермиса в виде пузырей
Острая ревматическая лихорадка	АГ миокарда, перекрестно реагирующие с АГ стрептококка	Миокардит, артриты
Пернициозная анемия	Париетальные клетки	Гастрит и B12 – дефицитная анемия
Гипертиреозидизм	Рецептор тиреотропного гормона	Гиперстимуляция АТ к рецептору тиреотропного гормона
Первичная микседема (болезнь Хасимото)	Тиреопероксидаза	Деструктивное воспаление щитовидной железы и зоб

Классификация аутоиммунных заболеваний (по механизму иммунопатологического процесса) -

продолжение

Заболевание	Аутоантиген	Основные симптомы
Тип II повреждения тканей – АТ к клеточным или матричным АГ		
Сахарный диабет II типа	Rp инсулина (АТ – антогонисты инсулина)	Гипергликемия, кетоацидоз
Синдром гипогликемии	Rp инсулина (АТ – антогонисты инсулина)	Гипогликемия
Тяжелая миастения	Никотиновый Rp ацетилхолина	Мышечная слабость
Гранулематоз Вегенера	Протеиназа-3 гранул НГ	Некротизирующий васкулит
Хроническая крапивница	Высокоаффинный рецептор для IgE (FcεRI)	Крапивница, не связанная с конкретными аллергенами (IgG к этому Rp)
Тип III повреждения тканей – иммунными комплексами		
Идиопатическая криоглобулинемия	IgG (комплексы IgG с ревматоидным фактором)	Разрушение β-клеток CD8+Т-л и/или опосредованное цитокинами Th1 - л
Системная красная волчанка	ДНК, гистоны, рибосомы	Гломерулонефриты, васкулиты, артриты

Общие принципы иммуно-лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний основываются на следующих признаках:

1. Наличие специфических аутоантител;
2. Наличие специфической клеточной сенсibilизации (выявляется с помощью реакции бласттрансформации — РБТ и теста ингибиции миграции лейкоцитов в присутствии соответствующего аутоантигена);
3. Повышение уровня гамма-глобулина и/или IgG;
4. Изменение количества Т-хелперов и Т-супрессоров, приводящее к повышению иммунорегуляторного индекса;
5. Снижение уровня С3 и С4 компонентов комплемента;
6. Отложения иммунных комплексов в пораженных тканях (IgG, IgM, С3, С4 и фибрин);
7. Лимфоидно-клеточная инфильтрация пораженных тканей;
8. Определение HLA-фенотипа.