

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н.
Ульянова»

(ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)

Факультет медицинский

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии

Презентация на тему: «Аутоиммунные заболевания»

Выполнила:
студентка 3 курса
группы М-08(2)-19
Викторова Карина Алексеевна

Проверила:
Кандидат медицинских наук, доцент
Журавлева Надежда Владимировна

Содержание

- Аутоиммунные заболевания
- Механизм развития аутоиммунных заболеваний
- Аутоотолерантность
- Основные теории развития АИЗ
- Основные клинические проявления при АИЗ
- Основные принципы диагностики АИЗ
- Основные принципы лечения АИЗ

АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

- это болезнь иммунной системы, обусловленная тем, что под влиянием генетически-обусловленных факторов и/или факторов внешней среды, утрачивается толерантность к антигенам собственного организма, что ведет к развитию иммуноопосредованных органоспецифических или системных патологических процессов.

- АИЗ поражают 5-7% населения

Механизм развития аутоиммунных заболеваний

- 1. Образование аутоантител против естественных, первичных антигенов – антигенов иммунологически забарьерных тканей.
- 2. Образование аутоантител против приобретенных, вторичных антигенов, образующихся под влиянием повреждающего воздействия на органы и ткани патогенных факторов неинфекционной и инфекционной природы.
- 3. Образование аутоантител против перекрестно-реагирующих или гетерогенных антигенов.
- 4. Аутоиммунные поражения могут возникнуть в результате срыва иммунологической толерантности к собственным неизмененным тканям.

Характеристика аутоиммунных заболеваний(АИЗ):

- 1)В основе АИЗ лежит развитие иммунных процессов
- 2)Проявление АИЗ зависит от действия на аутоантиген следующих иммунных механизмов:
 - а)реакций клеточного типа (Т-клеточная цитотоксичность и Th1-индуцированное воспаление); б) реакции гуморального иммунитета (аутоантитела, привлекающие клеточные и гуморальные факторы)
- 3)Аутоиммунный процесс имеет затяжной характер с признаками самоподдержания
- 4)Проявление аутоиммунного процесса определяется локализацией аутоантигенов в организме

«Постулаты Витебского» (1957г.), определяющие принадлежность заболевания к аутоиммунному:

- 1. Обнаружение аутоантител.
- 2. Выявление и характеристика аутоантигена, против которого появляются аутоАТ.
- 3. Болезнь должна быть смоделирована с помощью аутоиммунизации экспериментальных животных.
- 4. Должна быть доказана возможность переноса болезни в другой организм с помощью аутоАТ и/или лимфоцитов от больной особи.

- Аутоиммунитет развивается в результате утраты ауто толерантности.
Ауто толерантность – отсутствие реактивности к аутоантигенам организма, что и определяет способность жить в согласии со своими клетками и тканями. Классификация ауто толерантности:
 - - Центральная
 - - Периферическая

Центральная толерантность

Незрелые аутореактивные Т- и В-лимфоциты уничтожаются или инактивируются в центральных лимфоидных органах (тимус для Т-клеток и костный мозг для В-клеток):

- отрицательная селекция или делеция – это процесс, отвечающий за элиминацию аутореактивных лимфоцитов из пула Т-клеток (незрелые лимфоциты, взаимодействуя с Аг в тимусе, погибают по механизму апоптоза)
- редактирование рецепторов – В-клетки начинают экспрессировать новые антигенные рецепторы, неспецифические для аутоантигенов (если этого процесса не происходит, аутореактивные клетки гибнут путем апоптоза)

Периферическая толерантность

Механизмы подавления потенциально аутореактивных Т- и В-клеток в периферических тканях

- Анергия – это длительная и необратимая инактивация функций лимфоцитов, индуцированных взаимодействием с Аг.
- Супрессивное действие регуляторных Т-клеток (Т-супрессоров) – предотвращает иммунные реакции против аутоантигенов.

ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ АИЗ

- 1. Срыв центральной толерантности к своему в процессе селекции
- 2. Срыв периферической толерантности
- 3. Дефектность CD4+CD25+FoxP3+ Treg-клеток.
- 4. Поликлональная активация лимфоцитов, в том числе суперантигенами.
- 5. Выход забарьерных антигенов из тканей.
- 6. Теория антигенной мимикрии (инфекционный агент содержит пептиды, мимикрирующие антигены хозяина).
- 7. Нео-АГ (модифицированное «свое»).
- 8. Ассоциация аутоиммунных заболеваний с HLA комплексом. (Генетическая предрасположенность)

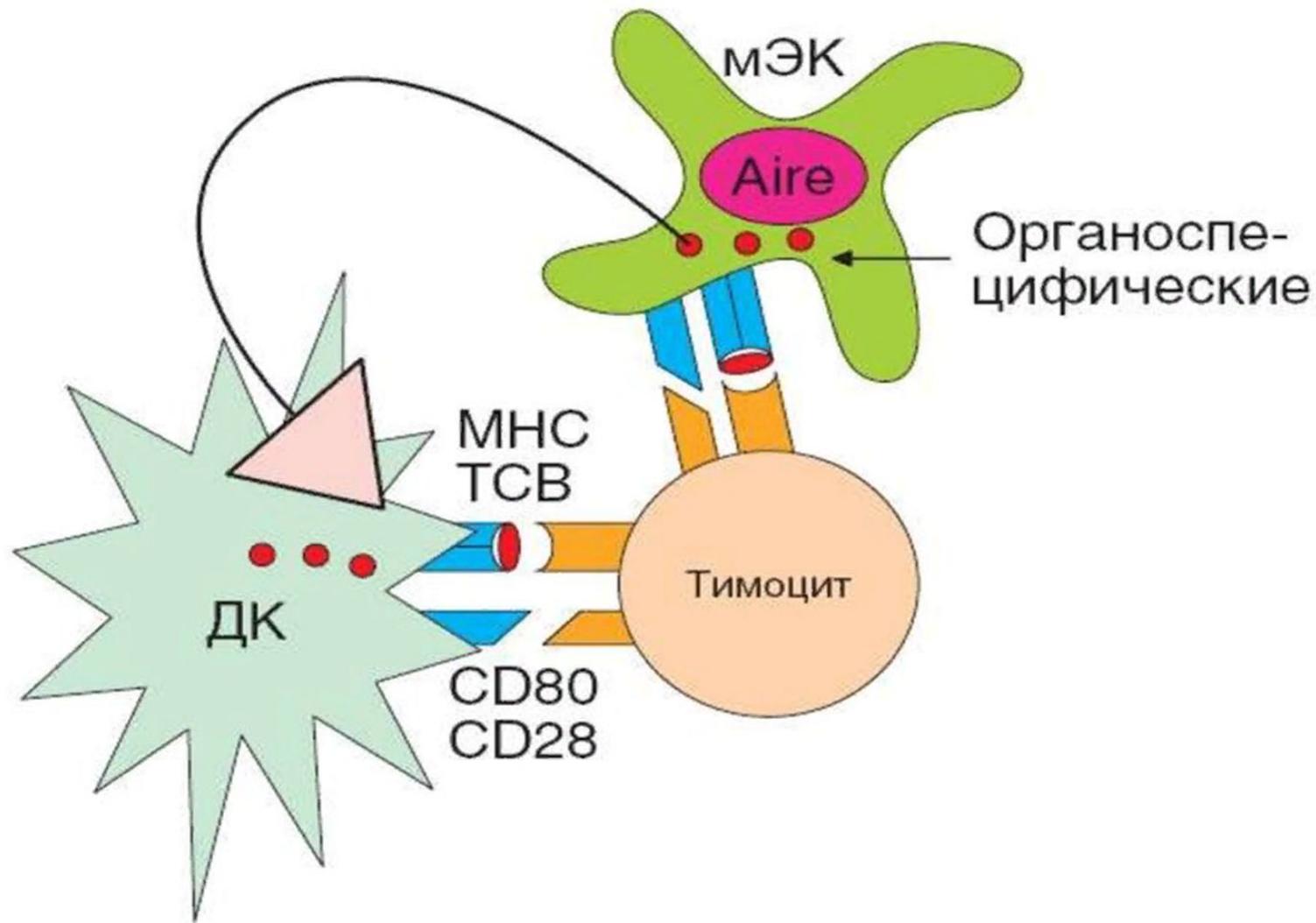
Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний

1. Срыв центральной толерантности к собственным антигенам в результате нарушения процессов элиминации аутоагрессивных клонов в процессе отрицательной селекции в тимусе

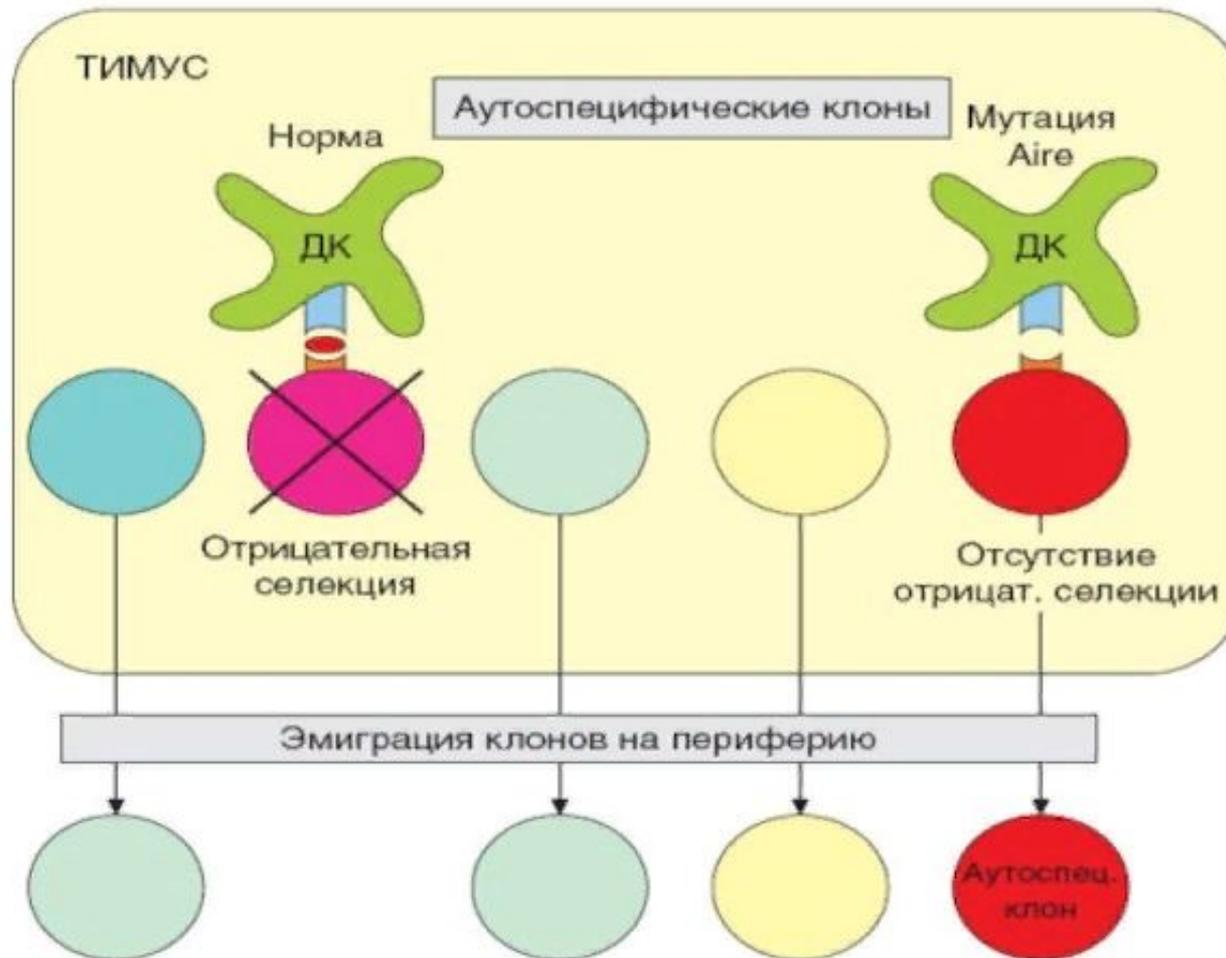
Генетически детерминированные нарушения отрицательной селекции :

- - мутация гена AIRE, ответственного за экспрессию органоспецифических АГ в тимусе
- - мутации, затрагивающие ген Fas (CD95) или реже FasL

Роль гена *AIRE* в индукции толерантности



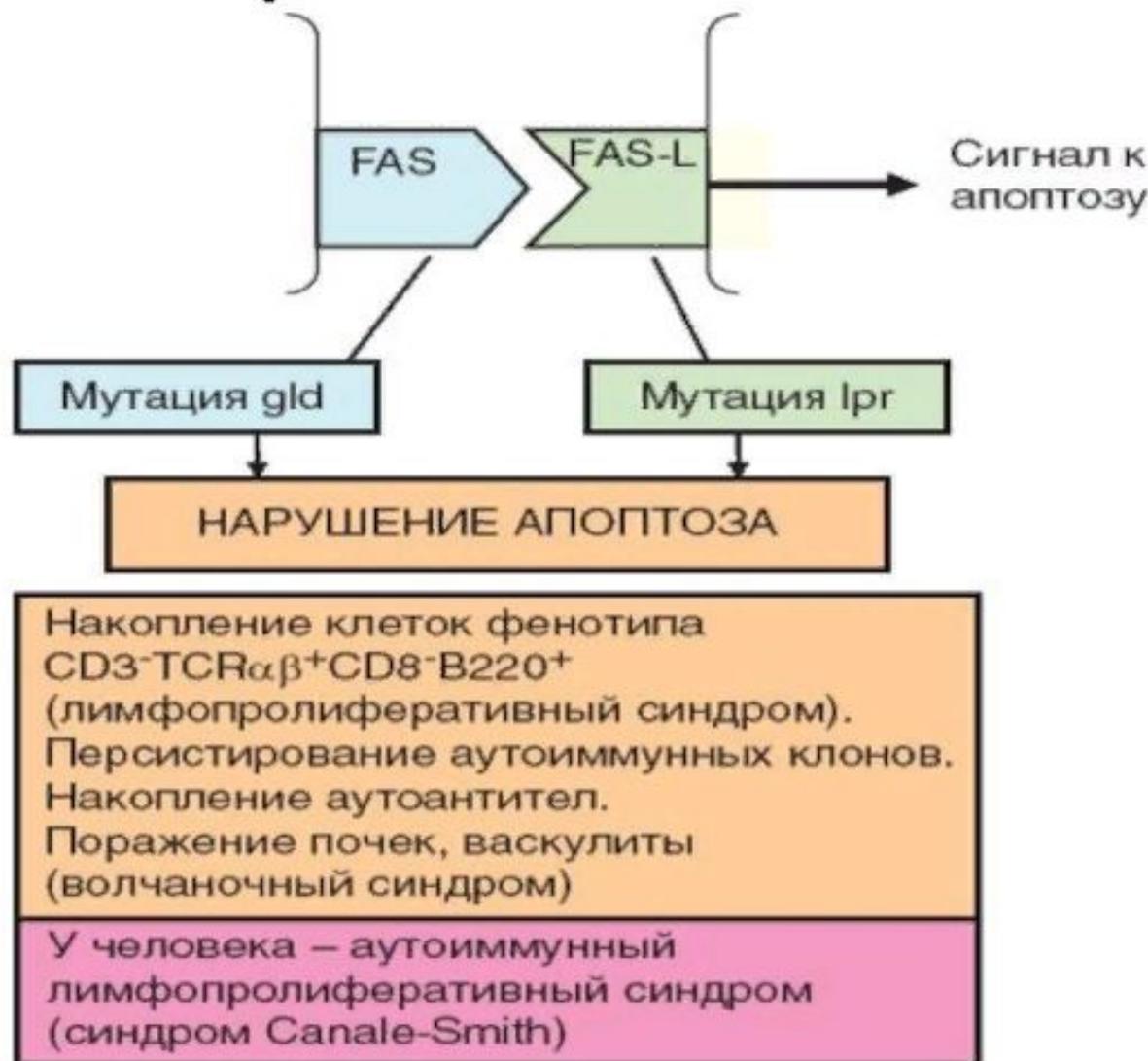
Аутоиммунные процессы связанные с мутациями гена AIRE



APCED - синдром (Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy)

- характеризуется полиспецифическим аутоиммунным процессом, который поражает преимущественно паращитовидные железы и надпочечники, а также островки поджелудочной железы (развивается диабет типа I), щитовидную железу, половые органы. Часто сопровождается развитием кандидоза. Выявляют также дефекты морфогенеза производных эктодермы.

Аутоиммунные процессы связанные с мутациями генов Fas и FasL



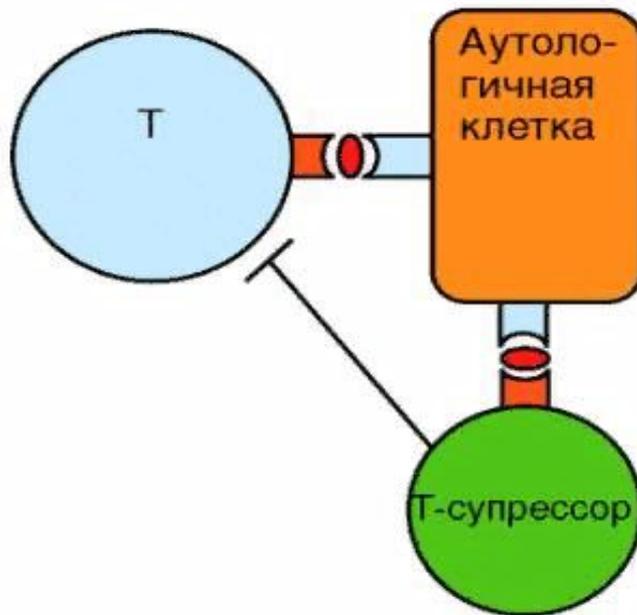
2.Нарушение периферической толерантности

- Индукция экспрессии МНС-II класса и костимулирующих молекул на клетках, не относящихся к иммунной системе (например, β -клетки поджелудочной железы) при воспалении, приводит к аутоиммунному поражению этих клеток.
- Эктопическая экспрессия костимулирующих молекул при воспалении-распространенный механизм развития органоспецифических аутоиммунных процессов

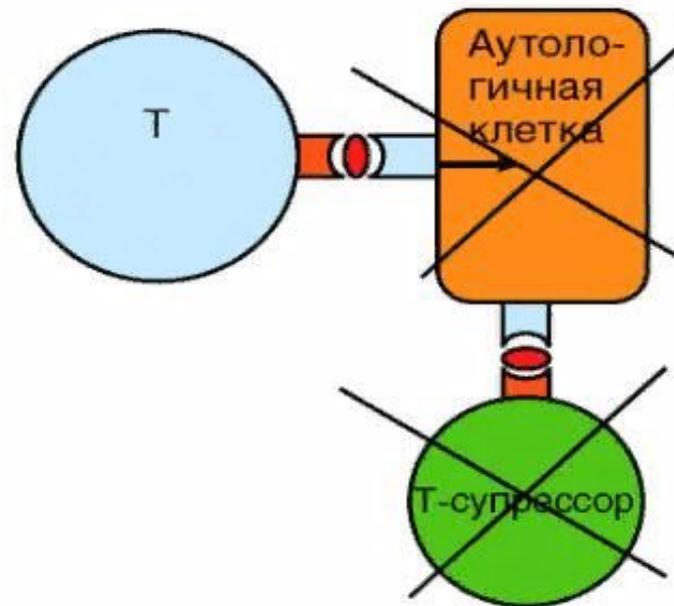
3. Недостаточность регуляторных Т-клеток

Аутоиммунные процессы связанные с недостаточностью регуляторных Т-клеток

Норма. Активность аутореактивных Т-клеток подавляется регуляторными $CD4^+CD25^+$ Foxp3⁺ Т-клетками

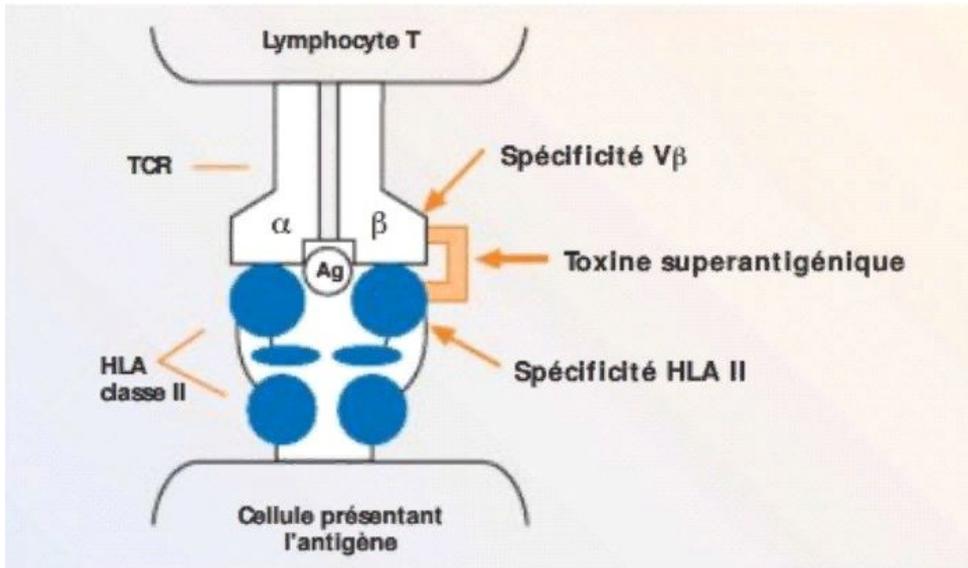


Мутация Scurfy гена *FOXP3* блокирует развитие регуляторных $CD4^+CD25^+$ Т-клеток, что приводит к развитию X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX)



- Важнейшая роль **CD4+CD25+FoxP3+** естественных регуляторных Т-клеток в патогенезе аутоиммунной патологии продемонстрирована на примере синдрома, обозначенного как **IPEX** (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome) X-сцепленный синдром иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии
- Синдром развивается в раннем возрасте у мальчиков в результате мутации гена FoxP3 фактора транскрипции и характеризуется диареей, диабетом I-го типа, гипотиреодизмом, экземой, иммунодисрегуляцией.

4. При действии суперантигенов происходит поликлональная активация клонов лимфоцитов (среди них и аутоагрессивных клонов)



Большинство суперантигенов имеет бактериальную или вирусную природу. Взаимодействуя с V-доменом β-цепи TCR, они индуцируют поликлональную активацию T-лимфоцитов, среди них и аутоагрессивных клонов. В связи с этим дебют АИЗ часто связывают с перенесенной вирусной или бактериальной инфекцией.

- 5.Нарушение тканевых барьеров, изолирующих иммунологически привилегированные органы, приводит к их аутоиммунному поражению
- 6.Аутоиммунные процессы, обусловленные перекрестными реакциями антител на антигены патогена и антигены клеток хозяина

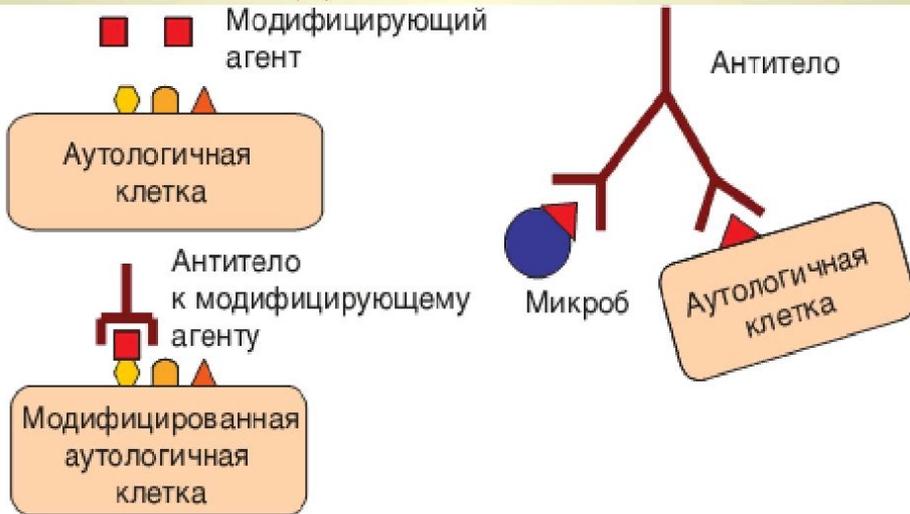
Примеры чужеродных антигенов, перекрестно реагирующих с аутоантигенами организма.

- Полисахарид стрептококка А -цитокератин эпителиальных клеток – АГ в мышце сердца – развивается миокардит
- Ядерный белок вируса коксаки В4 - глутаматдекарбоксилаза островков Лангерганса – инсулин-зависимый сахарный диабет типа 1.
- Гликопротеин *Campylobacter jejuni* – ганглиозиды и фософлипиды, ассоциированные с миелином – синдром Гийена-Барре (полирадикулоневрит).
- Белок *Klebsiella* - HLA-B27 – анкилозирующий спондилит

7. Химическая модификация аутоантигенов (неоантигены)- еще один механизм развития аутоиммунной патологии

Изменение аутоантигена.

Сходство антигенов



- Чаще всего это происходит при приеме лекарственных средств, взаимодействующих с собственными белками организма и выступающих в качестве гаптенов при индукции аутоиммунных процессов
- При связывании α -метил-ДОФА с поверхностью эритроцитов развивается аутоиммунная гемолитическая анемия, при которой мишенью становится антиген D (резус)
- Прием с лечебной целью прокаинамида вызывает развитие системной аутоагрессии вплоть до волчаночного синдрома

8. Ассоциация аутоиммунных заболеваний с HLA комплексом.(Генетическая предрасположенность АИЗ)

HLA и аутоиммунные заболевания

Заболевание	HLA-аллель	Относительный риск	Соотношение жен./муж.
Анкилозирующий спондилит	B27	87,4	0,3
Синдром Гудпасчура	DR2	15,9	~1
Рассеянный склероз	DR2	4,8	10
Системная красная волчанка	DR3	5,8	10–20
Диабет 1-го типа	Гетерозиготы DR3/DR4	25	~1
Ревматоидный артрит	DR4	4,2	3
Пемфигус вульгарис	DR4	14,4	~1

Основные клинические проявления при АИЗ

- 1. ВОСПАЛЕНИЕ (хроническое, рецидивирующее).
- 2. ТКАНЕВАЯ ДЕСТРУКЦИЯ.
- 3. ИНАКТИВАЦИЯ ФУНКЦИИ ОРГАНА
- 4. АКТИВАЦИЯ ФУНКЦИИ ОРГАНА
- 5. ЛИЗИС КЛЕТОК (АУТОИММУННАЯ ЦИТОПЕНИЯ).
- 6. ИММУНОКОМПЛЕКСНАЯ ПАТОЛОГИЯ.
- 7. БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ АутоАТ.

Аутоиммунные заболевания подразделяются

- на **органоспецифические** (например, сахарный диабет типа 1, тиреоидит Хасимото, и другие) и
- **системные** (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия и другие).

Отличия между системными и органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

<i>Характеристики</i>	<i>Заболевания</i>	
	<i>Органоспецифические</i>	<i>Системные</i>
Доступные концентрации ауто -АГ	Обычно низкие	Высокие
Аутоантитела	Органоспецифичные	Неорганоспецифичные
Тип иммунопатологии	IV (наряду со II)	III (наряду со II)
Органы-мишени	Щитовидная железа, желудок, надпочечники, поджелудочная железа (сочетания)	Сочетанные поражения кожи, почек, суставов и мышц.
Основы терапии	Воздействие на метаболизм	Подавление воспаления и синтеза антител
Злокачественное перерождение	Клеток органа-мишени	Лимфоцитов
Экспериментальное моделирование	Введение аутоантигена в полном адьюванте Фрейнда	Спонтанно у животных определенных генотипов.

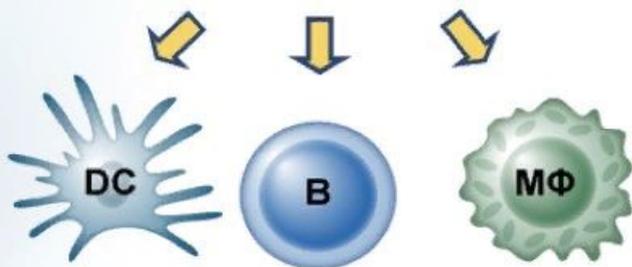
Органоспецифические аутоиммунные заболевания с известным аутоантигеном (аутоАГ, мишень, эффекторы, заболевание)

- 1. Тиреоглобулин, тиреоидная пероксидаза – щитовидная железа - Т-клетки/аутоАТ – **Тиреоидит Хасимото.**
- 2. Рецептор тиреоид-стимулирующего гормона – щитовидная железа – аутоАТ – **Базедова болезнь (болезнь Грейвса).**
- 3. Инсулин, глютаминдекарбоксилаза – β -клетки поджелудочной железы – Т-клетки/аутоАТ – **инсулинзависимый сахарный диабет типа 1.**
- 4. Основной белок миелина, протеолипидный белок – головной и спинной мозг – Т-клетки/аутоАТ – **рассеянный склероз.**
- 5. Ацетилхолиновый рецептор – мышцы – аутоАТ – **злокачественная миастения.**

Ревматоидный артрит - хроническое системное АИЗ, характеризующееся воспалением синовиальной

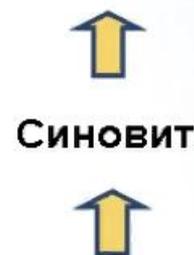
Патогенез ревматоидного артрита

Генетически предрасположенная аутоиммунная реактивность
↓
Активация антигенпредставляющих клеток



Повреждение сустава

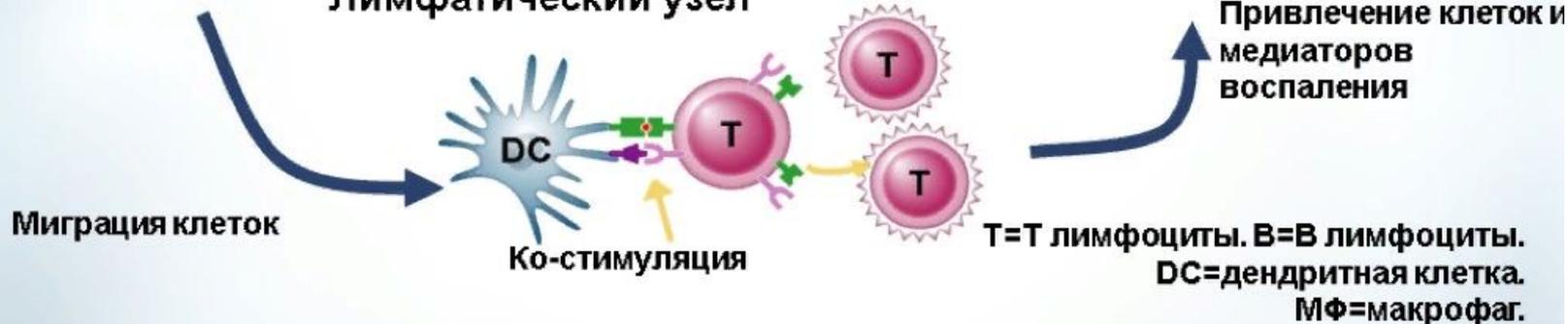
Периферия



Синовит

Постоянно прогрессирующий иммунный ответ

Лимфатический узел



Патогенез

- Нарушение микроциркуляции и поражение клеток, выстилающих синовиальную мембрану.
- Образование измененных IgG (аутоантигены)
- Выработка плазматическими клетками синовиальной оболочки АТ – антиIgG (РФ).
- Аутоантиген+ антиIgG = ЦИК → повреждающее воздействие на эндотелий сосудов и окр. ткани → артрит.
- ИЛ1, ФНОα – воспаление, разрушение хряща, ИЛ6 - гиперпродукция СРБ и фибриногена.
- Ангиогенез – усиление деструкции хряща – образование паннуса (плащ), закрывающего поверхность хряща – усиление деструкции.

Иммунопатогенез сахарного диабета I типа

- 1) Главный фактор иммунного поражения при сахарном диабете аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты.
- Дендритные клетки захватывают аутоантигены, высвобождаемые из β -клеток, и презентируют их CD4+ Т-лимфоцитам, которые дифференцируются в Th1- клетки и начинают синтезировать IFN γ , активирующий макрофаги. Одновременно дендритные клетки презентируют аутоантиген CD8+ Т-клеткам. Эти Т-лимфоциты пролиферируют под влиянием IL-2 (основной его источник Th1-клетки) и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые и вызывают повреждение поджелудочной железы. Цитотоксические Тлимфоциты вызывают цитолиз β -клеток по перфориновому механизму и путем индукции Fas-зависимого апоптоза.
- 2) Другой механизм иммунного повреждения при сахарном диабете- Th1- зависимое поражение β -клеток с участием макрофагов. Макрофаги выделяют активные формы кислорода и азота, а также другие субстанции, цитотоксические для β -клеток.

Сахарный диабет 1 типа: иммунопатогенез

Аутоантигены β –клеток захватываются, процессируются и презентуются наивным Т-хелперам, которые дифференцируются в Тн1 типа.

IFN $-\gamma$, синтезируемый Т-хелперами 1 типа, активирует наивные CD8+Т-лимфоциты и макрофаги, которые разрушают β –клетки островков Лангерганса.

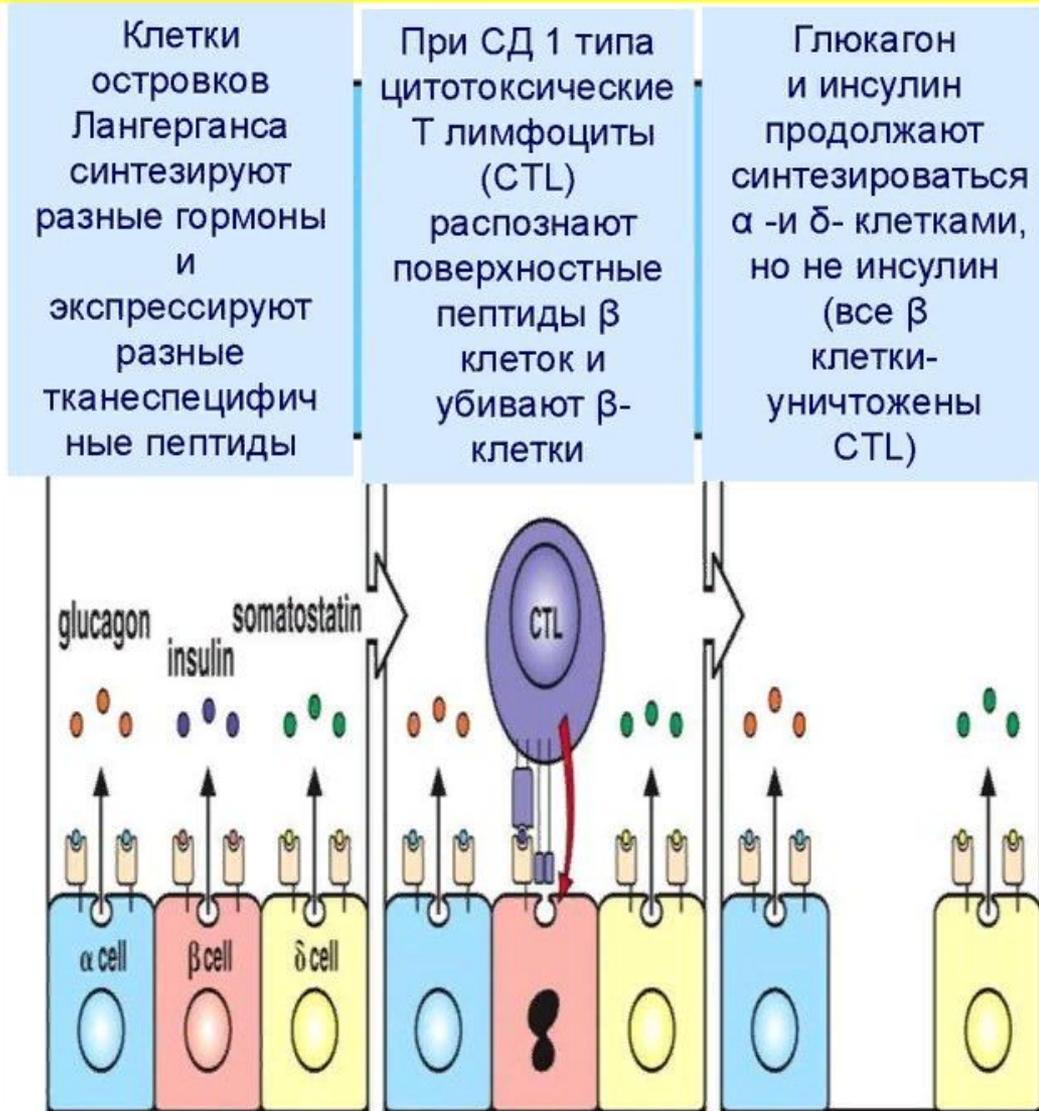


Figure 13-34 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Системная красная волчанка

- Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител к аутоантигенам (компонентам хроматина, dsDNA и др.), выражающееся в иммунокомплексном поражении соединительной ткани и развитии воспаления.
- Этиология до конца не ясна. При наличии генетической предрасположенности, пусковым фактором является множество стимулов, такие как вирусные инфекции, лекарственные поражения, гормональные расстройства и др..
- Действие этих факторов приводит к развитию оксидативного стресса, воспаления, которые индуцируют развитие апоптоза клеток.

Иммунопатогенез СКВ.

- В следствии нарушения удаления апоптотических телец развиваются вторичные некротические изменения. Из некротизированных клеток выделяется значительное количество DAMPs (РНК, ДНК, белки теплового шока). Эти DAMPs взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами В-лимфоцитов и дендритных клеток (ДК). Созревание ДК индуцирует дальнейшую презентацию аутоантигенов аутореактивным клоном Т и В лимфоцитов, которые в свою очередь начинают активно продуцировать аутоАТ. Таким образом, происходит развитие воспаления и формирование аутореактивного адаптивного иммунного ответа. На начальных этапах патогенеза СКВ происходит активация рDC благодаря взаимодействию TLR 7 и 9 с аутоантигенами ssRNA и dsDNA . Активированные рDC продуцируют интерфероны I типа.
- В сыворотке больных СКВ выявляются антитела к ДНК, гистонам, белкам соединительной ткани, эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, факторам свертывания крови и другим аутоантигенам. Взаимодействие антител с соответствующими антигенами приводит к формированию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые выступают главными патогенетическими факторами заболевания. Они откладываются на стенках мелких кровеносных сосудов различных органов (например, кожи, клубочков почки). Это приводит к
 - 1) активации комплемента, в результате формируются мембраноатакующие комплексы, способные лизировать клетки любых тканей,
 - 2) повышению уровня в сыворотке компонентов С3а и С5а. Эти компоненты способствуют привлечению и концентрации в зоне отложения иммунных комплексов полиморфноядерных лейкоцитов, их активации, секреции цитокинов, протеолитических ферментов, активных форм кислорода, В следствии этого развивается воспаление и дегенеративные процессы.
- В итоге развиваются васкулиты, а при активном течении иммунного процесса – фибриноидный некроз стенок сосудов. В аутоиммунный процесс, как правило, вовлекаются все органы и ткани.
- • Присутствие в сыворотке больных антител к клеткам крови приводит к лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении и анемии. Наличие антифосфолипидных антител вызывает развитие антифосфолипидного синдрома.

СКВ – клинические проявления

- Дерматит на лице по типу «бабочки».
- Фотосенсибилизация.
 - Алопеция.
 - Артрит.
 - Поражение сердца(кардит).
 - Поражение почек (нефрит).
 - Поражение легких (пневмонит, альвеолит).
 - Поражение НС.



ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АИЗ:

- 1. Клиническая диагностика.
- 2. Иммунодиагностика:
 - 1) определение аутоАТ,
 - 2) клонотипирование Т-лимфоцитов,
 - 3) определение концентрации провоспалительных цитокинов
 - 4) определение др. маркеров воспаления (С-реактивный белок, ревматоидный фактор и другие).
- 3. Генотипирование HLA антигенов.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АИЗ:

- 1. ПОДАВЛЕНИЕ АУТОИММУННОГО ОТВЕТА
иммуносупрессия
 - Кортикостероиды (подавление генов транскрипции цитокинов)
 - Циклоспорин А, FK 506 (подавление кальцийневрина)
 - Азатиоприн, Микофенолат мофетил (подавление синтеза пуринов)
 - Алкилизирующие агенты: Циклофосфамид - (подавление синтеза ДНК)
- ## НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
- 2. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ИНСУЛИН и другие)

Список литературы

- 1.
https://dep_medeiib.pnzgu.ru/files/dep_medeiib.pnzgu.ru/for_site/students/digital_library/dl00000010.pdf
- 2.
http://vmede.org/sait/?id=Immunologija_klin_zemskoi_2008&menu=Immunologija_klin_zemskoi_2008&page=8
- 3. Основы общей иммунологии: учебное пособие. Л.М. Карзакова, С.И. Кудряшов, Т. С. Луткова и др., стр. 189

Спасибо за внимание!