

# Аутоиммунная патология

Подготовил: студент медико-биологического факультета

гр.3.4.01

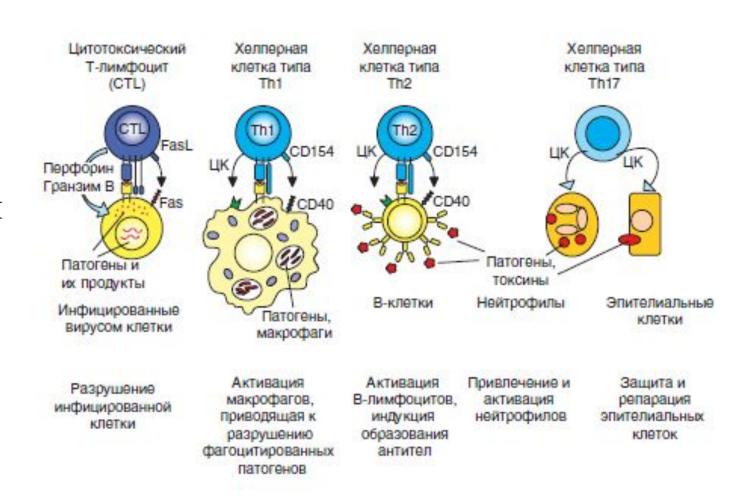
Куликов Филипп

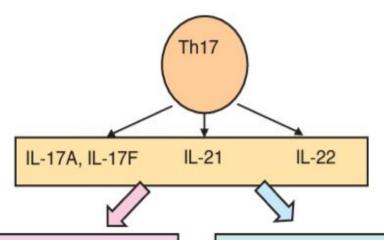
### Основные понятия

**Аутоиммунное заболевание** — это заболевание иммунной системы, обусловленное тем, что под влиянием генетически опосредованных и/или факторов внешней среды, утрачивается толерантность к собственным антигенам, что ведет к развитию иммуноопосредованных органоспецифических или системных патологических состояний.

### Основные иммунные механизмы

- Цитотоксический Т-клеточный
- Клеточныйвоспалительный ИО (Th17/Th1-зависимый
- Гуморальный (Th2зависимый), образование аутоантител





Привлечение и активация нейтрофилов (IL-22, G-CSF). Защита и репарация эпителия (IL-22). Стимуляция выработки антимикробных пептидов (IL-22)

Индукция аутоиммунных процессов (IL-17A).
Поддержание хронического воспаления (IL-17A).
Привлечение и активация нейтрофилов (G-CSF).
Гиперстимуляция эпидермоцитов (IL-22)

#### Защита от:

- грамотрицательных бактерий;
- микобактерий

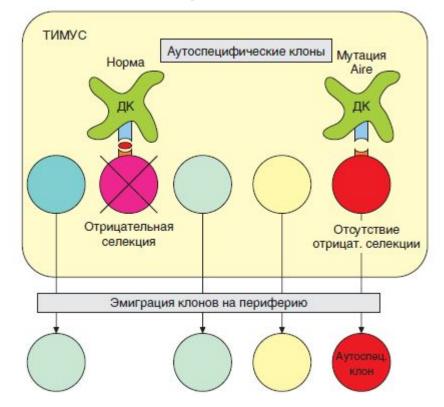
#### Повреждение, роль в индукция патологии:

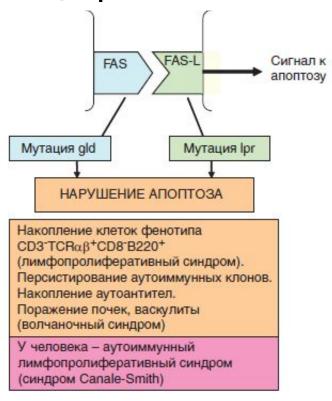
- аутоиммунного энцифаломиелита;
- ревматоидного артрита;
- системной красной волчанки;
- псориаза

Способствуют развитию бронхиальной астмы, но препятствуют реализации эффекторных механизмов при сформированной астме

### Основные гипотезы возникновения АИЗ

• Срыв центральной толерантности, т.е. генетически опосредованные нарушения отрицательно селекции, повышающее выживаемость аутоспецифических клонов.





### Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Срыв периферической толерантности
- Индукция экспрессии молекул МНС-ІІ и костимулирующих молекул на клетках, которые не относят к иммунной системе
- Неадаптивное формирование клеток памяти в результате поликлональной активации
- Формирование клеток памяти при регенерации Т-лимфоцитов, обоснованной гомеостатической пролиферацией

### Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Недостаточность Treg-клеток
- Преодоление игнорирования антигенов и нарушение их изоляции
- Аутоиммунные процессы, обусловленные модификацией АГ или АГ-ой мимикрией
- Генетические факторы: ассоциация заболеваний с HLA комплексами, ассоциация заболеваний с другими генами, эндокринные факторы и пол.

## Аутоиммунные заболевания

Для определения заболевания к аутоиммунным заболеваниям, оно должно удовлетворять постулатам Витебского:

- I. Должен быть обнаружен аутоантиген
- II. Должен быть обнаружено аутоантитело
- III. Болезнь должна быть смоделирована с помощью аутоиммунизации экспериментальных животных
- IV. Должна быть доказана возможность переноса болезни в другой организм с помощью АТ и/или лимфоцитов от больной особи

Характеристика	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Механизмы срыва аутото- лерантности	Нарушение периферичес- кой аутотолерантности (воспаление, поликло- нальная стимуляция), дефицит регуляторных Т-клеток	Дефекты отрицательной селекции, стимуляция через рецепторы врожден- ного иммунитета и т.д.
Доступные концентрации аутоантигенов	Низкие	Обычно высокие
Органоспецифичность аутоантител	Есть	Нет
Преобладающий тип имму нопатологии (по Coombs и Gell)	IV	III
Характерные сочетания клинических синдромов	Аутоиммунное воспале- ние органов	Волчаночный синдром с гломерулонефритом, полиартрит
Экспериментальное моде- лирование	Введение аутоантиге- на в полном адъюванте Фрейнда	Линии животных с соот- ветствующими генетичес- кими дефектами

Преобладающий тип иммунных механизмов	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Цитотоксический Т-клеточный	Инсулинзависимый сахарный диабет, язвен- ный колит	Нет
Клеточный (Th17/Th1-зависимый)	Тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз	Ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зави- симый), связанный с ауто- антителами	Тяжелая миастения, ток- сический зоб (базедова болезнь), аутоиммунная гемолитическая и перни- циозная анемии, идиопа- тическая тромбоцитопе- ническая пурпура	Системная красная вол- чанка, системная склеро- дермия
Смешанный или точно не установленный тип	Микседема, симпатичес- кая офтальмия	Синдром Шегрена, дерма- томиозит

## Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый)

Хроническое заболевание, основу которого составляет разрушение β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

#### Патогенез

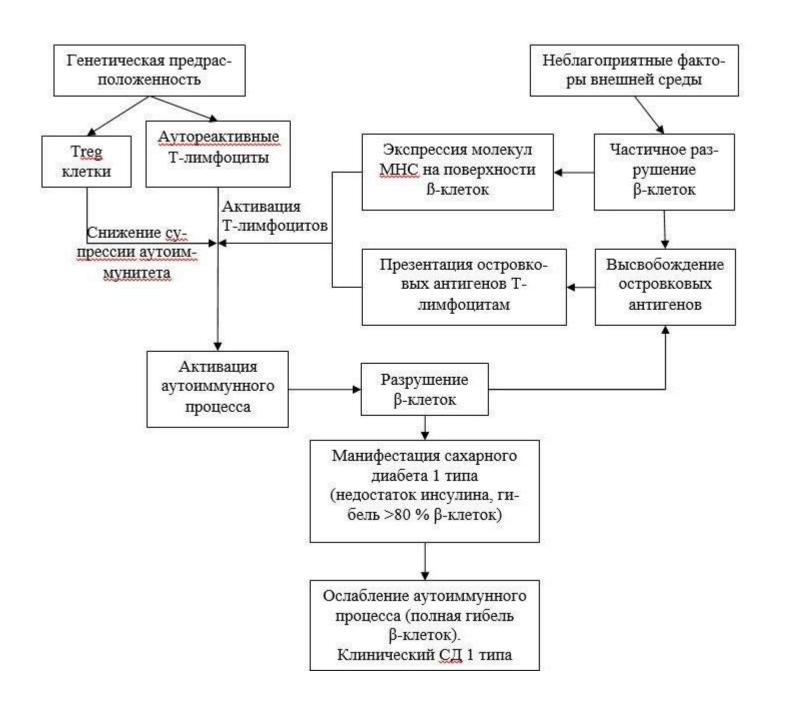
Причины: генетическая предрасположенность, вирусы, токсины

<u>аутоАГ (предполагаемые)</u>: декарбоксилаза глутаминовой кислоты, белок p40, тирозинфосфатаза IA-2

аутоАТ: выявлено множество, в том числе и к иснулину. Роль не ясна.

#### Иммунные механизмы:

- 1. Аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты
- 2. Воспалительный Th1-зависимый ИО



### Симптомы













## Диагностика

- •Наличие симптоматики и повышенный сахар в крови —> СД 1
- •Симптомов нет, но сахар повышен -> подтверждающая диагностика: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) , проба с гликированным гемоглобином.
- •Результаты ПГТТ
- ✓ 2чГП < 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) нормальная толерантность к глюкозе
- ✓7,8 ммоль/л (140 мг/дл) <= 2чГП < 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) нарушенная толерантность к глюкозе
- ✓2чГП >= 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) предварительный диагноз сахарный диабет. Если у пациента нет симптомов, то его нужно подтвердить, проведя в последующие дни ПГТТ еще 1-2 раза.

## Дифференциальная диагностика СД1 и СД2

Диабет 1 типа	Диабет 2 типа	
Возраст начала болезни		
до 30 лет	после 40 лет	
Масса тела		
дефицит	ожирение у 80-90%	
Начало заболевания		
Острое	постепенное	
Сезонность заболевания		
осенне-зимний период	отсутствует	
Течение диабета		
бывают обострения	стабильное	
Кетоацидоз		
относительно высокая склонность к кетоацидозу	обычно не развивается; бывает умеренный при стрессовых ситуациях — травма, операция и т. д.	
Анализы крови		
сахар очень повышенный, кетоновые тела в избытке	сахар умеренно повышенный, кетоновые тела в норме	
Анализ мочи		
глюкоза и ацетон	глюкоза	

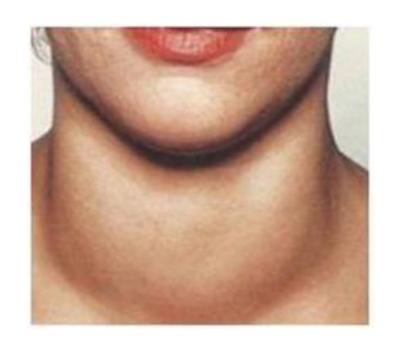
снижен	в норме, часто повышен; снижен при	
длительном течении диабета 2 т		
Антитела к островковым б	ета-клеткам	
выявляются у 80-90% в отсутствуют		
первые недели		
заболевания		
Иммуногенетика		
HLA DR3-B8, DR4-B15, C2-	не отличается от здоровой популяции	
1, C4, A3, B3, Bfs, DR4, Dw4,		
DQw8		

### Лечение

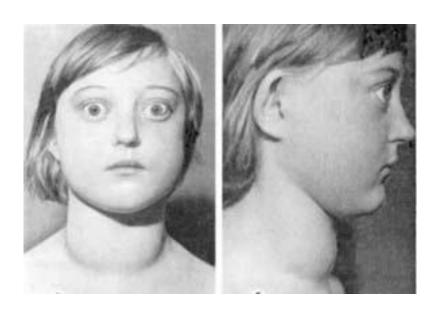
- Существующее лечение: диета + заместительная терапия инсулина + умеренная физическая нагрузка
- Подходы к лечению:
  - ❖ Трансплантация бета-клеток
  - ❖ Искусственная поджелудочная железа
  - **«** Стволовые клетки
  - ❖ Генная терапия

## АИЗ щитовидной железы

Показатель	Тиреоидит Хашимото	Первичная микседема	Тиреотоксикоз
Функция щитовидной железы	Гипотиреоз/гипертире оз	Гипотиреоз	Гипертиреоз
Формирование зоба	+	+	+
аутоАГ	Внутриклеточный белок тиреоглобулин	Различные поверхностные белки и белки цитоплазмы	Мембранные рецепторы ля ТТГ
Эффект связывания с аутоАТ	Снижение образования и секреции гормонов	Снижение образования и секреции гормонов	Активация клеток- мишеней
Иммунные механизмы			
Характерные симптомы	Плотность щитовидной железы, «узловатость»	Микседематозное лицо	Зоб и экзофтальм
Иммунные механизмы	Клеточный воспалительный ИО	Смешанный	Смешанный







### Диагностика и лечение

#### Диагностика:

- Пальпация
- УЗИ
- Сцинтиграфия
- Определение уровня тироксина (Т<sub>4</sub>)
- Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ)
- Определение тиреоидных аутоантител

#### Лечение:

Как правило, необходима пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами.

В случае, если зоб начинает перекрывать дыхательные пути или пережимать кровеносные сосуды производят оперативное вмешательство

## Рассеянный склероз

• Это хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание с разнообразной неврологической симптоматикой. Ведущий морфологический признак ревматоидного воспаления — гиперплазия синовиальной оболочки (паннус), интенсивный рост которой приводит к разрушению кости и хряща.

#### Патогенез

#### Причины:

- 1) срыв аутотолерантности к антигенам миелина и активация ауореактивных Т-клеток (возможно молекулярная мимикрия
- 2) нейродегенеративная теория

аутоАГ (предполагаемые): антигены миелина

#### Иммунные механизмы:

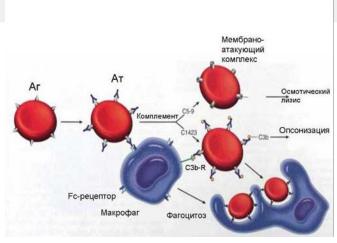
- 1. Аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты
- 2. Воспалительный Th1-зависимый ИО

### Диагностика

- Клинические критерии
- МРТ головного и спинного мозга
- В некоторых случаях уровень IgG в ЦСЖ и вызванные потенциалы
- Анализ ЦСЖ выполняется реже (потому что диагноз обычно может быть основан на показаниях МРТ), но может быть целесообразен, если МРТ и клинические данные не являются окончательными, или в случае необходимости исключения инфекции (например, болезнь ЦНС Лайма). Необходимости исключения инфекции (например, болезнь цпС лаима). Анализы ЦСЖ включают давление открытия, подсчет количества клеток и лейкоцитарной формулы, белок, глюкозу, IgG, олигоклональных групп и, обычно, основного миелинового белка и альбумина. Повышение уровня IgG в основном определяется как увеличение его доли в компонентах ЦСЖ, таких как общий белок (в норме < 11%) или альбумин (в норме < 27%). Уровень IgG соотносится с тяжестью заболевания. Олигоклональные группы IgG обычно можно выявить при помощи электрофореза СМЖ. Увеличение содержания основного белка миелина отмечается в стадии активной демиелинизации. Возможно незначительное увеличение количества лимфоцитов и общего белка в ЦСЖ.

## Гемолитическая аутоиммунная анемия

	АИГА, обусловленная тепловыми АТ	Болезнь холодовых агглютининов
Температура, при которой наблюдается гемолиз	≥37 °C	<37 °C
Характер гемолиза	В основном в селезенке	Как правило внесосудистый
аутоАТ	К Rh-антигенам К комплексу ЛВ-эритроцит(ЛВ выступает как гаптен) Как правило IgG	К Rh-антигенам К комплексу ЛВ-эритроцит (ЛВ выступает как гаптен) Как правило IgM
Иммунный механизм	ГНТ ІІ типа (по Кумбсу и	ГНТ ІІ типа (по Кумбсу и

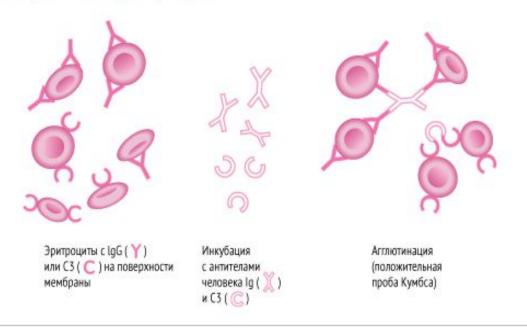


### Диагностика

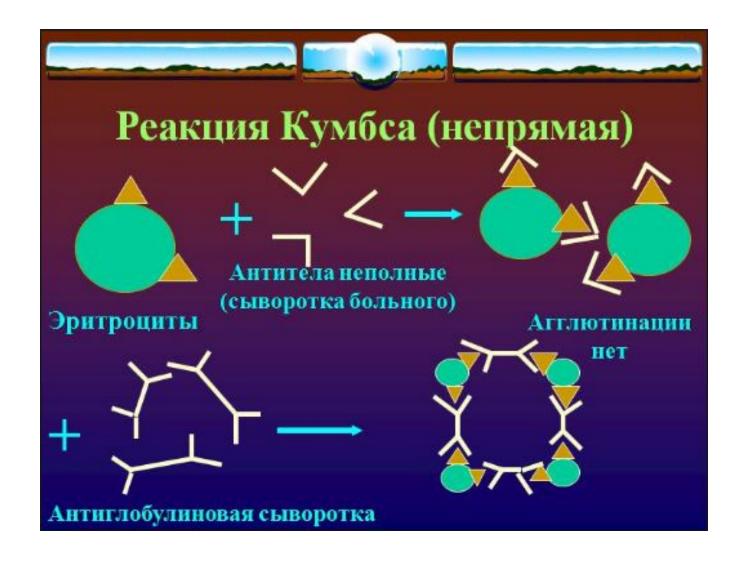
- Спектр исследований для выявления гемолитической анемии (мазок периферической крови, количество ретикулоцитов, иногда содержание гемосидерина в моче, гаптоглобина в сыворотке крови)
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Непрямая проба Кумбса

#### Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) применяется для выявления тго, присутствуют ли на поверхности клеточных мембран эритроцит-связывающие антитела (IgG) или комплемент (C3). Эритроциты больного инкубируют с антителами к человеческим иммуноглобулинам IgG и C3. Если антитела IgG или C3 связываются с клеточной мембраной эритроцитов, происходит агглютинация эритроцитов – положительный результат. Положительный результат указывает на наличие аутоантител к эритроцитам, если пациент не получал переливания компонентов крови в течение последних 3 мес; образование аллоантител к переливаемым эритроцитам (обычно наблюдается при острой или отложенной гемолитической реакции), или наличие антител к эритроцитам, вызванных лекарственными препаратами.



- Реакция положительна для анти-IgG и отрицательна для анти-C3. Данный вариант встречается при идиопатической и лекарственной α (в ответ на применение αметилдопы) АИГА, также он обычно характерен для гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител.
- Реакция положительна для анти-IgG и анти-C3. Данный вариант встречается при СКВ и идиопатической АИГА, также он обычно характерен для гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител, но при лекарственно-индуцированной анемии встречается редко.
- Реакция положительна анти-С3 и ДЛЯ отрицательна для анти-IgG. Данный вариант наблюдается при болезни холодовых агглютининов. Однако он редко встречается при идиопатической АИГА, гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител (IgG с низкой афинностью), лекарственно-индуцированных некоторых случаях заболевания и ПХГ



### Лечение

- •При лекарственно-индуцированной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, необходима отмена лекарственного препарата, иногда может потребоваться внутривенное введение иммуноглобулинов.
- •При идиопатической гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, необходимо назначение кортикостероидов.
- •При болезни холодовых агглютининов необходимо избегать переохлаждения.
- Лечение зависит от специфического механизма гемолиза.

## Ревматоидный артрит

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

#### Патогенез

<u>Причины:</u> в качестве индукторов могут выступать бактерии, вирусы, суперантигены, HLA-DRB1

аутоАГ: IgG, коллаген II типа и др. АГ хряща, цитруллиновые белки.

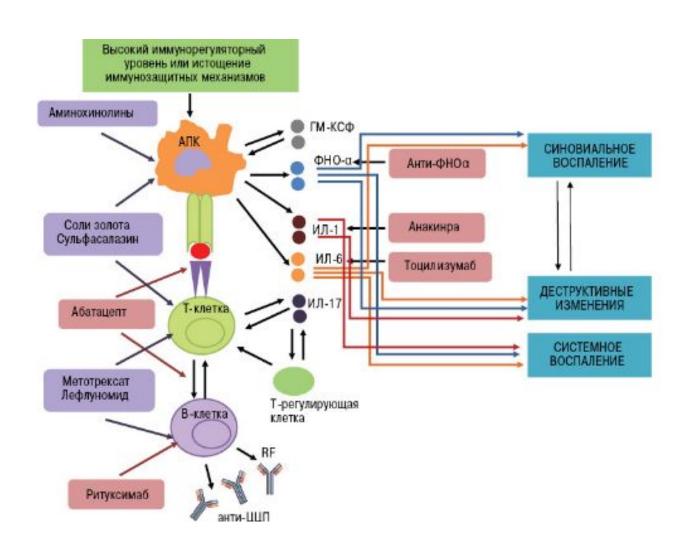
аутоАТ: ревматоидный фактор (anti-IgG-IgM), АТ к др. аутоАГ

#### Иммунные механизмы:

- 1. Воспалительный Th-зависимый ответ (Th17/Th1-Mф)
- 2. Гуморальный



### Лечение



## Системная красная волчанка

Тяжелое аутоиммунное заболевание, неизвестной этиологии, вероятно обусловлено сочетанием разнообразных этиологических факторов с кофакторами, такие как гормональный дисбаланс с преобладанием эстрогенов (более 90% больных – женщины), УФ и др.

#### Патогенез

аутоАГ: более 100 антигенов

<u>аутоАТ:</u> доминируют АТ к двуспиральной ДНК, АТ к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам.

#### <u>Иммунные механизмы:</u>

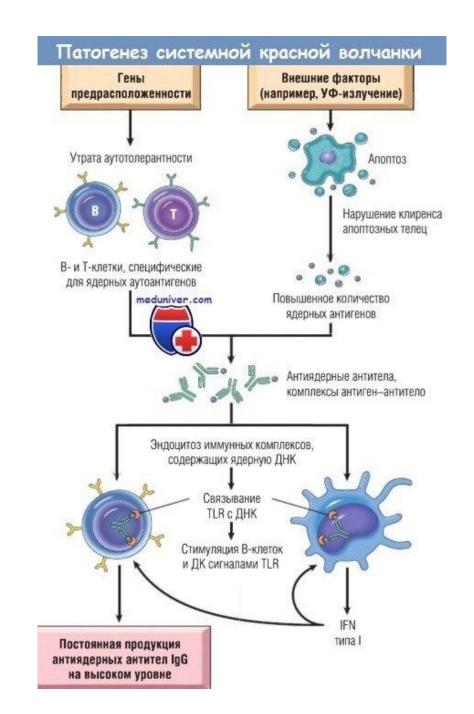
Гуморальный ИО (ГНТ 3)

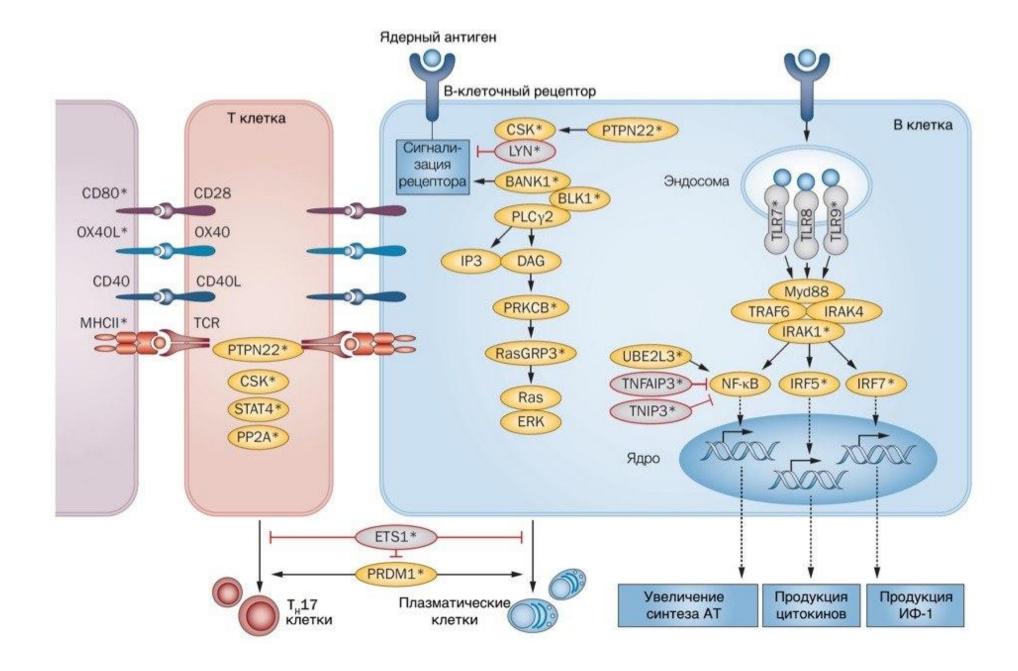
Клеточный воспалительный (Th17-зависимый)

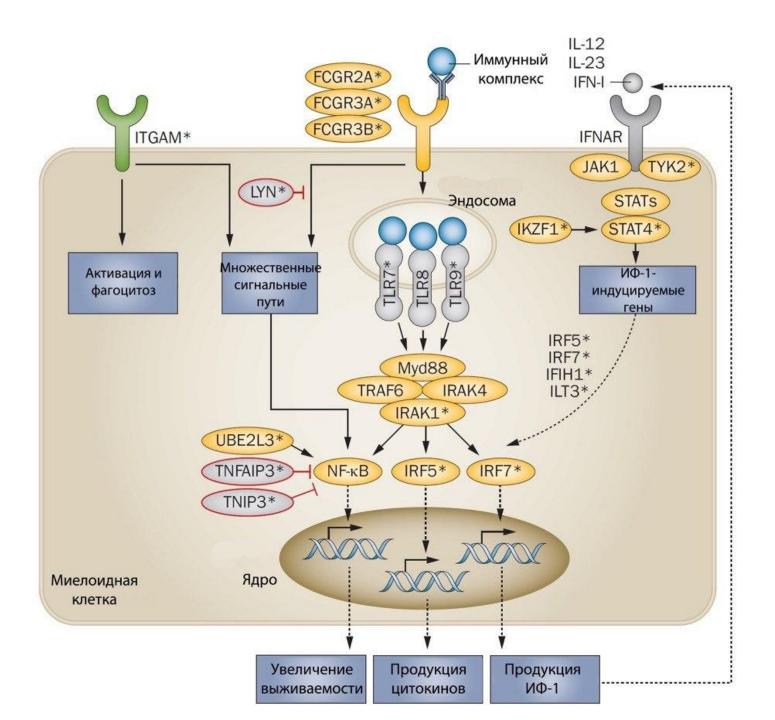
При СКВ часто наблюдается дефект С3b компонента комплемента, что в свою очередь ведет к накоплению ИК, и прежде всего поражается эндотелий сосудов клубочков почек, что приводит к волчаночному нефриту (в основе механизм ГНТ 3 типа)

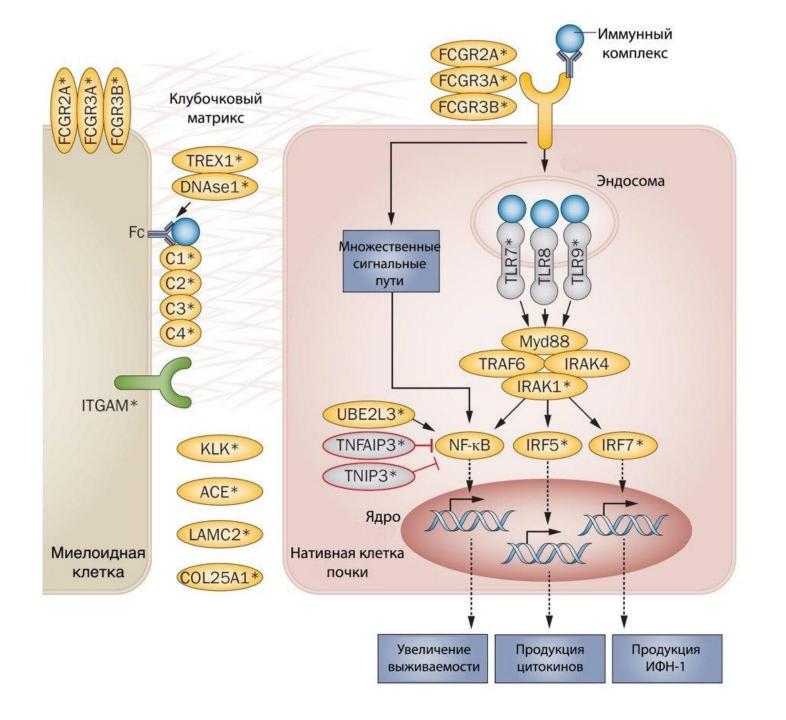
Процессинг ИК через FcyRIIA (CD32) на плазмоцитоидной ДК

Индукция пролиферации моноцитарных ДК под дейстивем IFNα и GM-CSF и дальнейшая презентация ими аутоАГ Т-киллерам и Th









## Диагностика

- Симптомы:
  - Длительное повышение температуры
  - Непереносимость солнечного света
  - Боли в мышцах
  - Лимфоаденопатия
- Лабораторная диагностика выявление аутоАТ к:
  - Антинуклеарный фактор
  - АТ к двуспиральной ДНК
  - AT κ AΓ SS-A

### Лечение

- Витамин D и гидроксихлорин
- При обострении глюкокортикоиды
- Иммуносупрессоры и цитостатики при поражении почек и ЦНС
- Тромболитики при повышении тромбообразования

### Спасибо за внимание!