



ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Медико-биологический факультет  
Кафедра иммунологии

# Аутоиммунная патология

Подготовил: студент медико-биологического факультета

гр.3.4.01

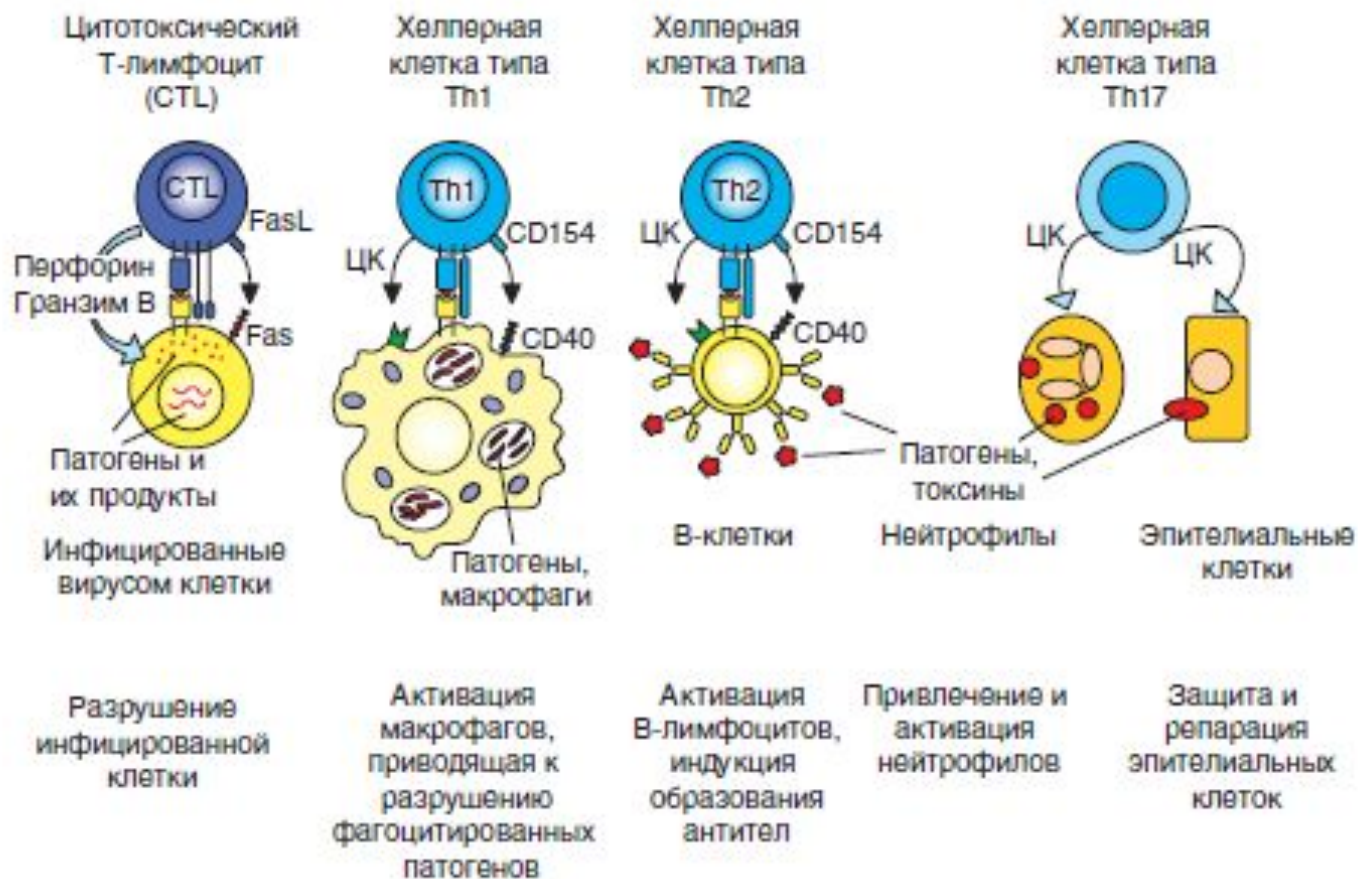
Куликов Филипп

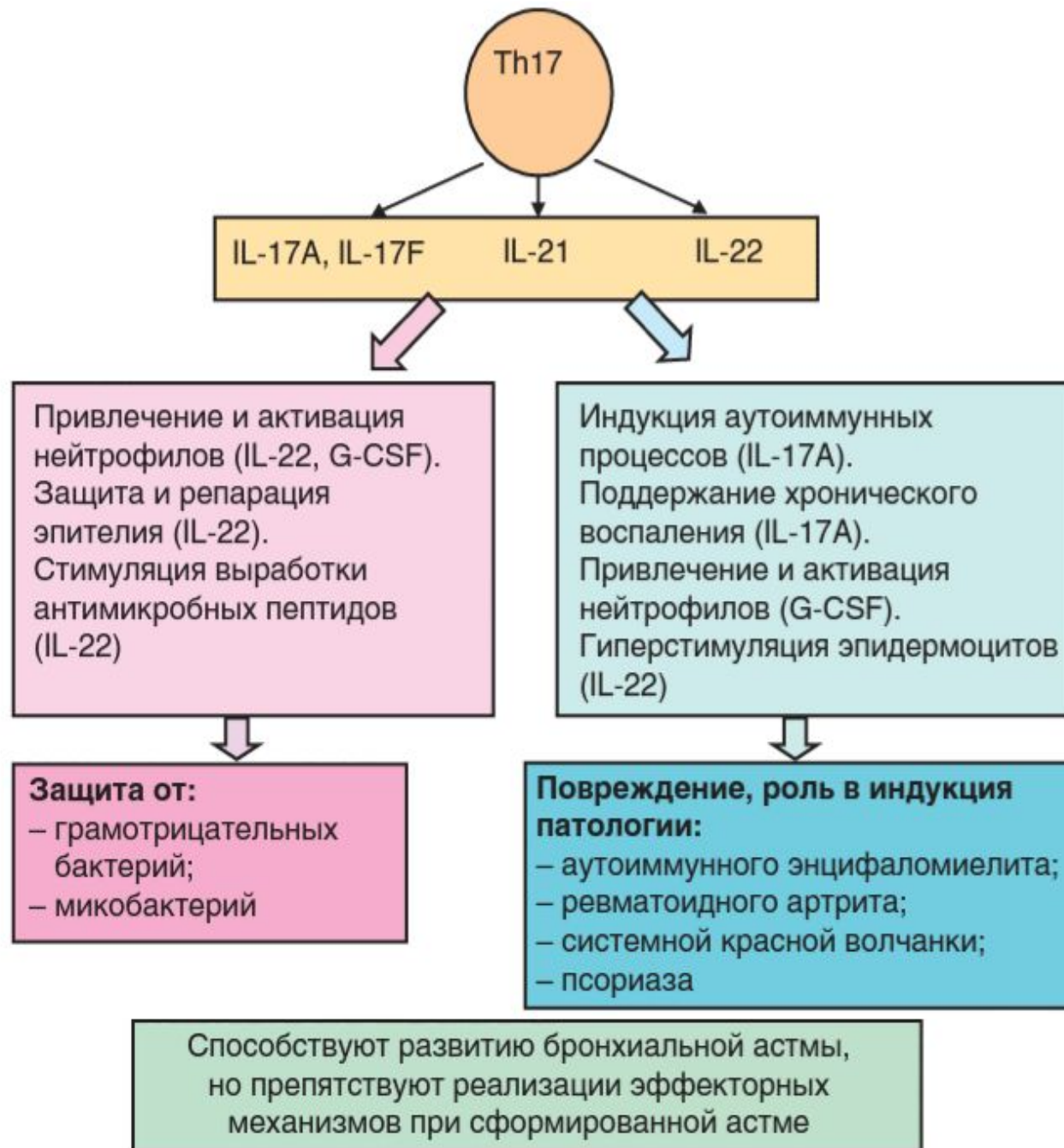
# Основные понятия

**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

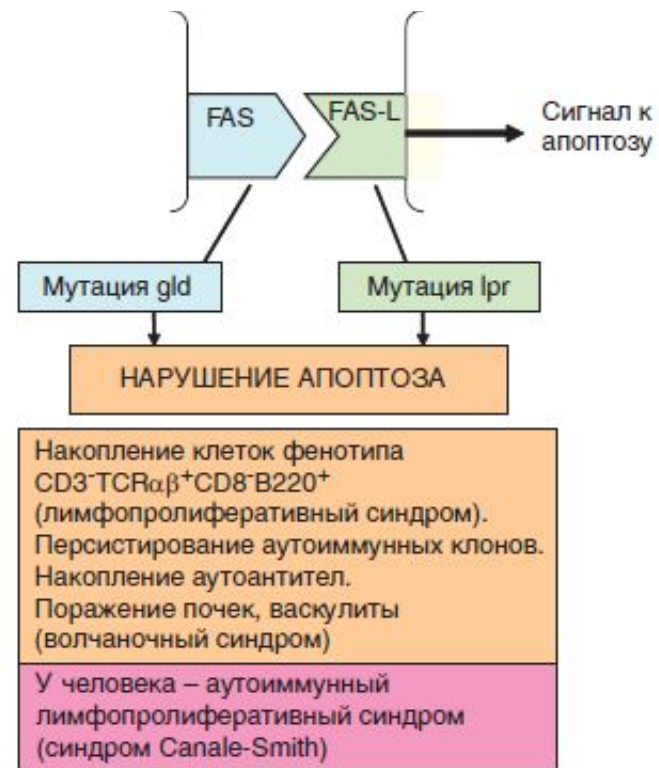
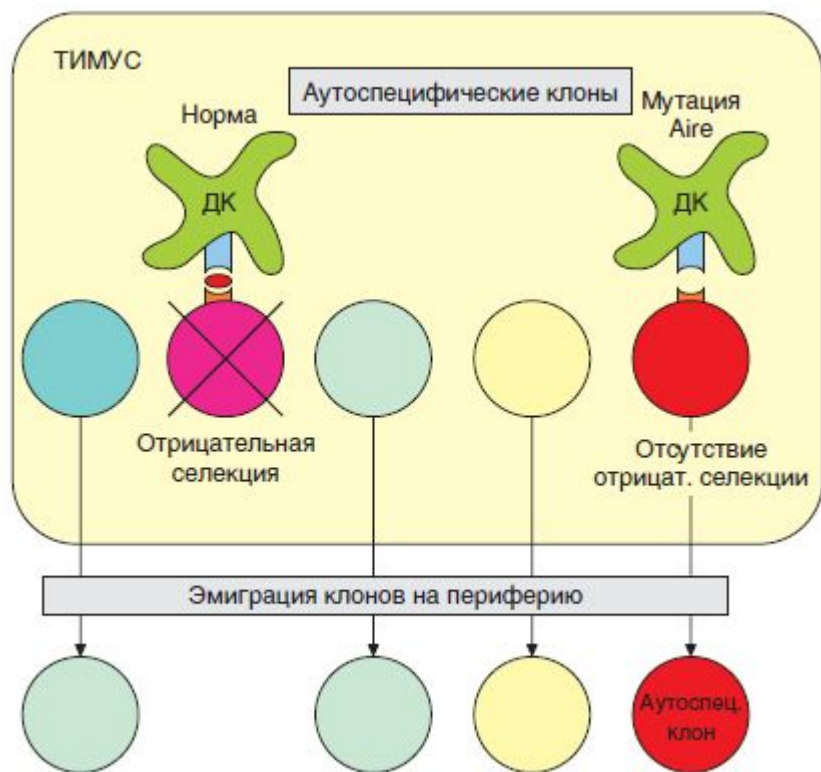
- Цитотоксический Т-клеточный
- Клеточный-воспалительный ИО (Th17/Th1-зависимый)
- Гуморальный (Th2-зависимый), образование аутоантител





# Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Срыв центральной толерантности, т.е. генетически опосредованные нарушения отрицательной селекции, повышающее выживаемость аутоспецифических клонов.



# Основные гипотезы возникновения АИЗ

- Срыв периферической толерантности
  - Индукция экспрессии молекул МНС-II 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 аутоотолерантности	Нарушение периферической аутоотолерантности (воспаление, поликлональная стимуляция), дефицит регуляторных Т-клеток	Дефекты отрицательной селекции, стимуляция через рецепторы врожденного иммунитета и т.д.
Доступные концентрации аутоантигенов	Низкие	Обычно высокие
Органоспецифичность аутоантител	Есть	Нет
Преобладающий тип иммунопатологии (по Coombs и Gell)	IV	III
Характерные сочетания клинических синдромов	Аутоиммунное воспаление органов	Волчаночный синдром с гломерулонефритом, полиартрит
Экспериментальное моделирование	Введение аутоантигена в полном адьюванте Фрейнда	Линии животных с соответствующими генетическими дефектами

<b>Преобладающий тип иммунных механизмов</b>	<b>Органоспецифические заболевания</b>	<b>Системные заболевания</b>
Цитотоксический Т-клеточный	Инсулинзависимый сахарный диабет, язвенный колит	Нет
Клеточный (Th17/Th1-зависимый)	Тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз	Ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зависимый), связанный с аутоантителами	Тяжелая миастения, токсический зоб (базедова болезнь), аутоиммунная гемолитическая и пернициозная анемии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный тип	Микседема, симпатическая офтальмия	Синдром Шегрена, дерматомиозит

# Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый)

Хроническое заболевание, основу которого составляет разрушение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

## Патогенез

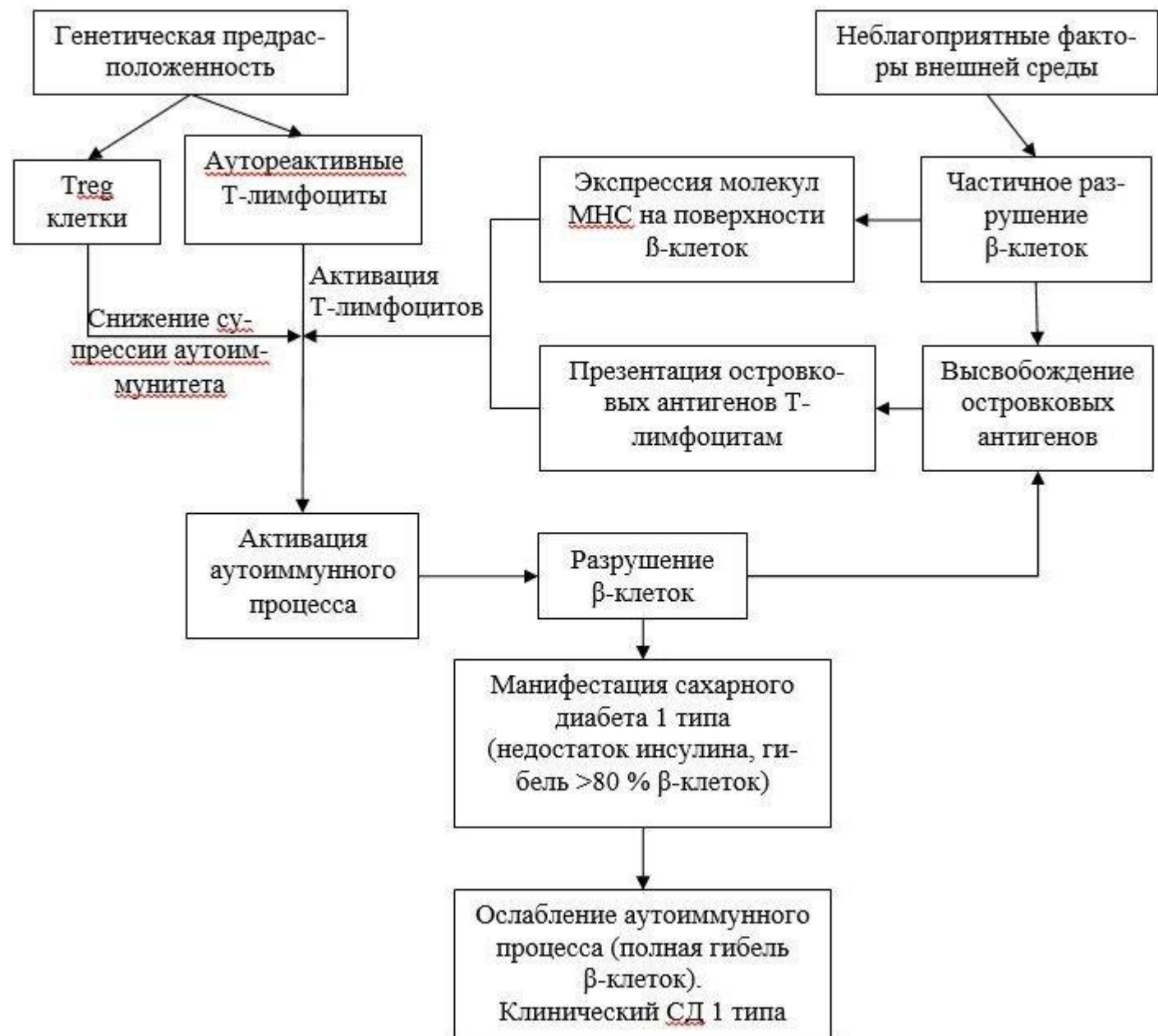
Причины: генетическая предрасположенность, вирусы, токсины

аутоАГ (предполагаемые): декарбоксилаза глутаминовой кислоты, белок *p40*, тирозинфосфатаза IA-2

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

## Иммунные механизмы:

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



# Симптомы



Частое мочеиспускание



Нарушение зрения



Потеря веса



Постоянная жажда



Сухость во рту



Утомляемость

# 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
  - ✓  $2\text{чГП} < 7,8$  ммоль/л (140 мг/дл) — нормальная толерантность к глюкозе
  - ✓  $7,8$  ммоль/л (140 мг/дл)  $\leq 2\text{чГП} < 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл) — нарушенная толерантность к глюкозе
  - ✓  $2\text{чГП} \geq 11,1$  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
<b>Возраст начала болезни</b>	
до 30 лет	после 40 лет
<b>Масса тела</b>	
дефицит	ожирение у 80-90%
<b>Начало заболевания</b>	
Острое	постепенное
<b>Сезонность заболевания</b>	
осенне-зимний период	отсутствует
<b>Течение диабета</b>	
бывают обострения	стабильное
<b>Кетоацидоз</b>	
относительно высокая склонность к кетоацидозу	обычно не развивается; бывает умеренный при стрессовых ситуациях — травма, операция и т. д.
<b>Анализ крови</b>	
сахар очень повышенный, кетоновые тела в избытке	сахар умеренно повышенный, кетоновые тела в норме
<b>Анализ мочи</b>	
глюкоза и ацетон	глюкоза

## Инсулин и С-пептид в крови

снижен	в норме, часто повышен; снижен при длительном течении диабета 2 типа
--------	--

## Антитела к островковым бета-клеткам

выявляются у 80-90% в первые недели заболевания	отсутствуют
---	-------------

## Иммуногенетика

HLA DR3-B8, DR4-B15, C2-1, C4, A3, B3, Bfs, DR4, Dw4, DQw8	не отличается от здоровой популяции
--	-------------------------------------

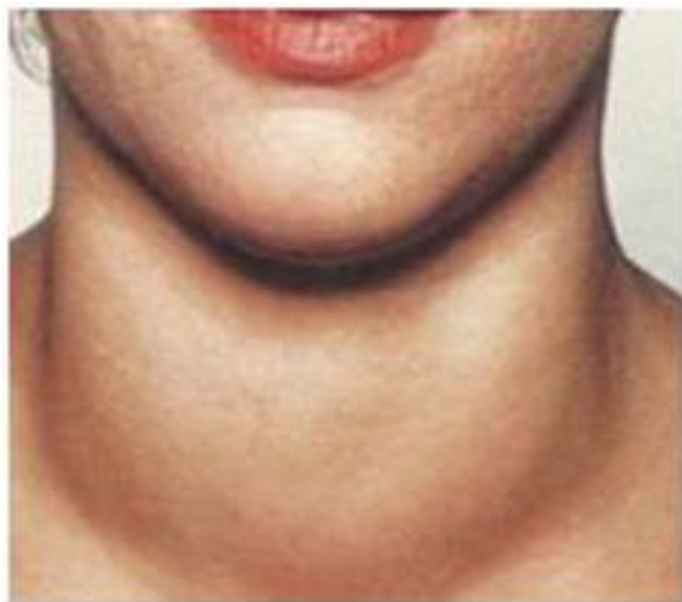
# Лечение

- 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
<b>Функция щитовидной железы</b>	Гипотиреоз/гипертиреоз	Гипотиреоз	Гипертиреоз
<b>Формирование зоба</b>	+	+	+
<b>аутоАГ</b>	Внутриклеточный белок тиреоглобулин	Различные поверхностные белки и белки цитоплазмы	Мембранные рецепторы для ТТГ
<b>Эффект связывания с аутоАГ</b>	Снижение образования и секреции гормонов	Снижение образования и секреции гормонов	Активация клеток-мишеней
<b>Иммунные механизмы</b>			
<b>Характерные симптомы</b>	Плотность щитовидной железы, «узловатость»	Микседематозное лицо	Зоб и экзофтальм
<b>Иммунные механизмы</b>	Клеточный воспалительный ИО	Смешанный	Смешанный



# Диагностика и лечение

## Диагностика:

- Пальпация
- УЗИ
- Сцинтиграфия
- Определение уровня тироксина ( $T_4$ )
- 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 ауто толерантности к антигенам миелина и активация ауореактивных Т-клеток (возможно молекулярная мимикрия)
- 2) нейродегенеративная теория

аутоАГ (предполагаемые): антигены миелина

### Иммунные механизмы:

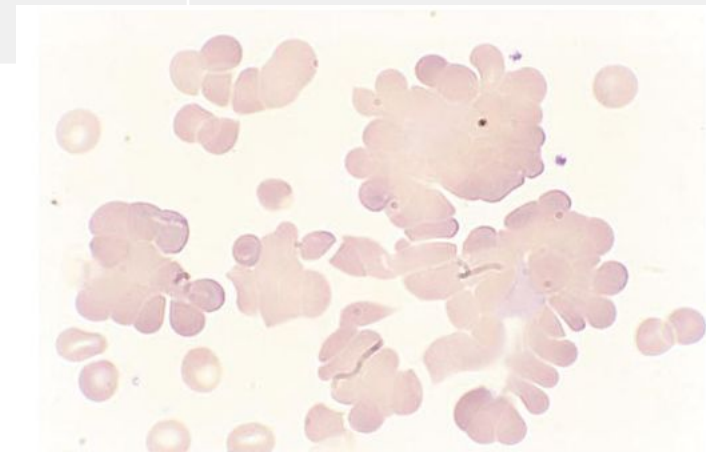
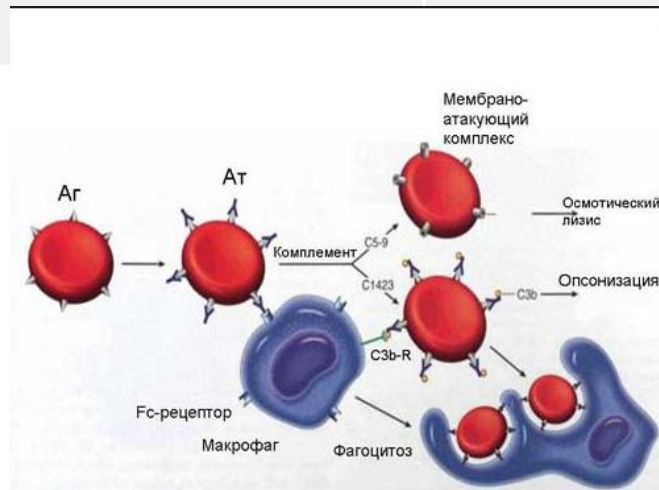
1. Аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты
2. Воспалительный Th1-зависимый ИО

# 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). 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 холодových агглютининов
Температура, при которой наблюдается гемолиз	≥37 °С	<37 °С
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 II типа (по Кумбсу и	ГНТ II типа (по Кумбсу и

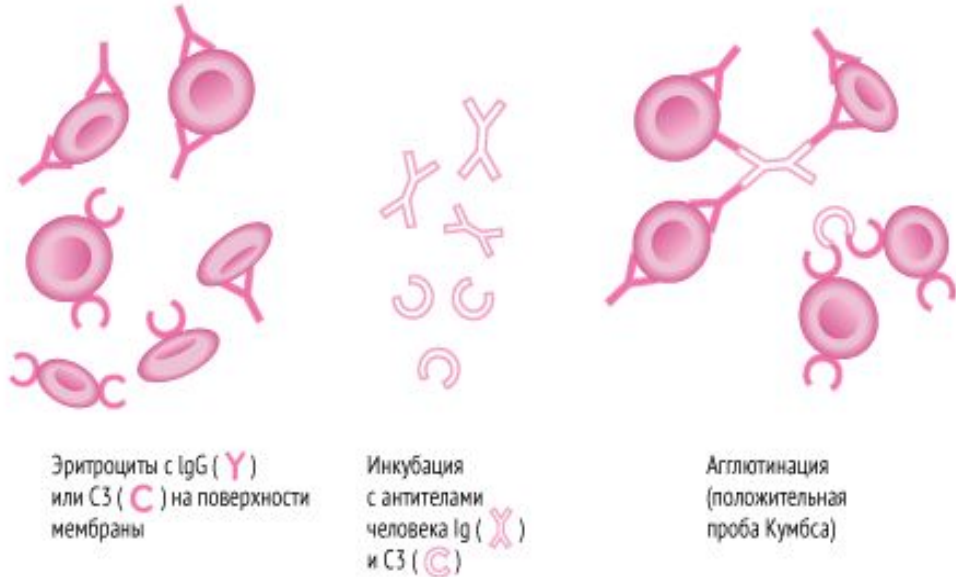


# Диагностика

- 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)

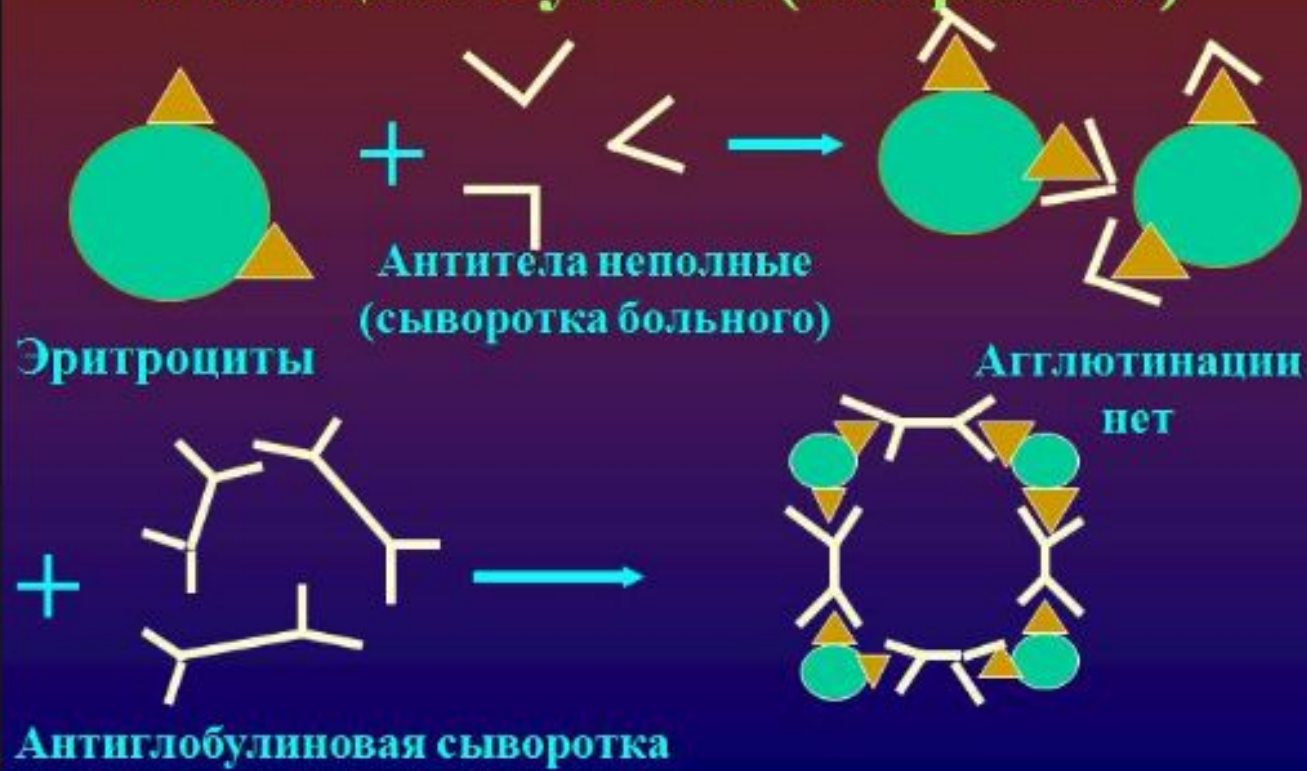
Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) применяется для выявления того, присутствуют ли на поверхности клеточных мембран эритроцит-связывающие антитела (IgG) или комплемент (C3). Эритроциты больного инкубируют с антителами к человеческим иммуноглобулинам IgG и C3. Если антитела IgG или C3 связываются 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  $\alpha$  (в ответ на применение  $\alpha$ -метилдопы) 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 для анти-C3 и отрицательна для анти-IgG. Данный вариант наблюдается при болезни холодových агглютининов. Однако он редко встречается при идиопатической АИГА, гемолитической анемии, обусловленной наличием тепловых антител (IgG с низкой афинностью), некоторых лекарственно-индуцированных случаях заболевания и ПХГ



# Реакция Кумбса (непрямая)



# 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 холодových 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

Причины: 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

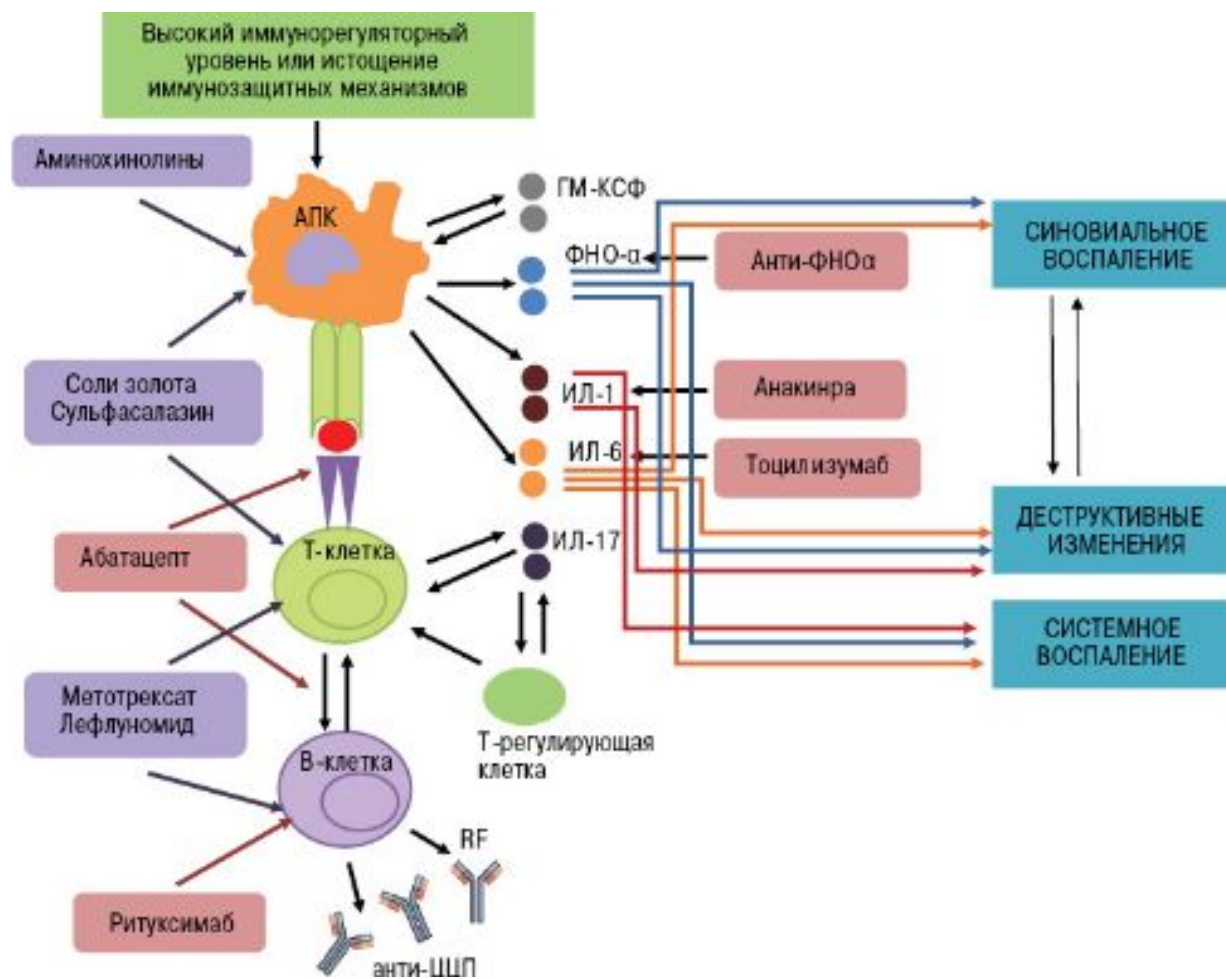
## Иммунные механизмы:

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

Антиген-презентирующие клетки:  
-В клетки  
-Дендритные клетки  
-Макрофаги



# 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

аутоАТ: доминируют АТ к двуспиральной ДНК, АТ к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам.

## Иммунные механизмы:

Гуморальный ИО (ГНТ 3)

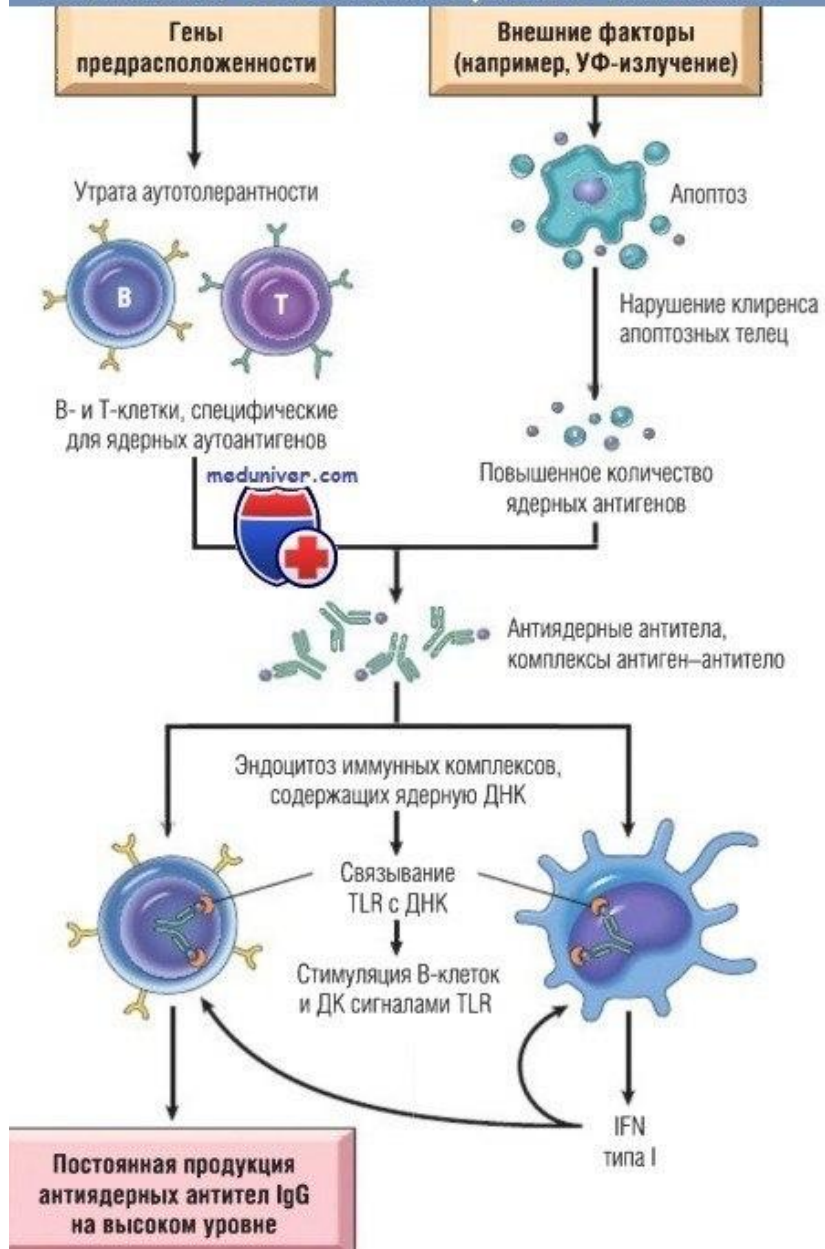
Клеточный воспалительный (Th17-зависимый)

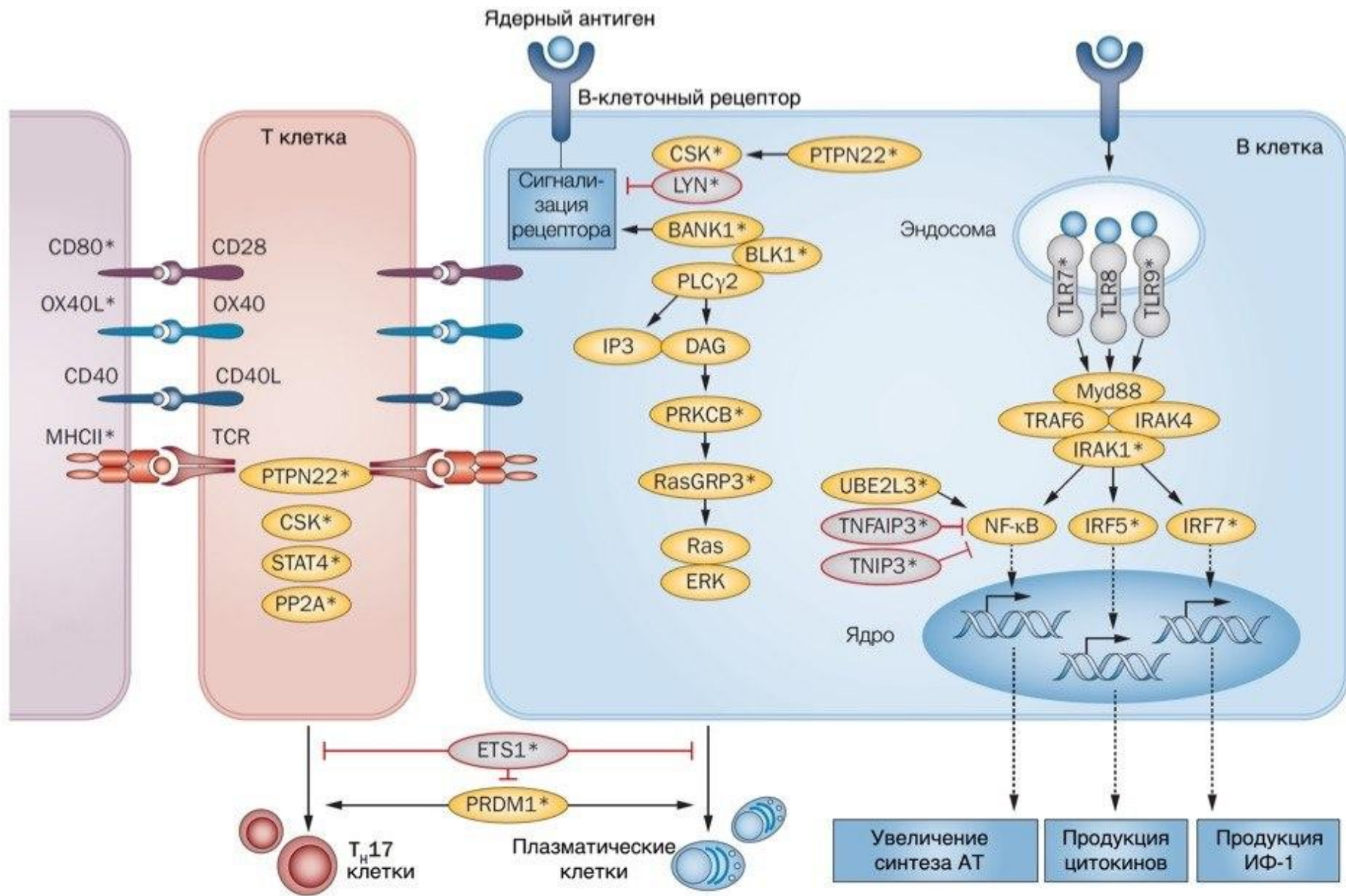
При СКВ часто наблюдается дефект C3b компонента комплемента, что в свою очередь ведет к накоплению ИК, и прежде всего поражается эндотелий сосудов клубочков почек, что приводит к волчаночному нефриту (в основе механизм ГНТ 3 типа)

Процессинг ИК через FcγRIIA (CD32) на плазмоцитоидной ДК

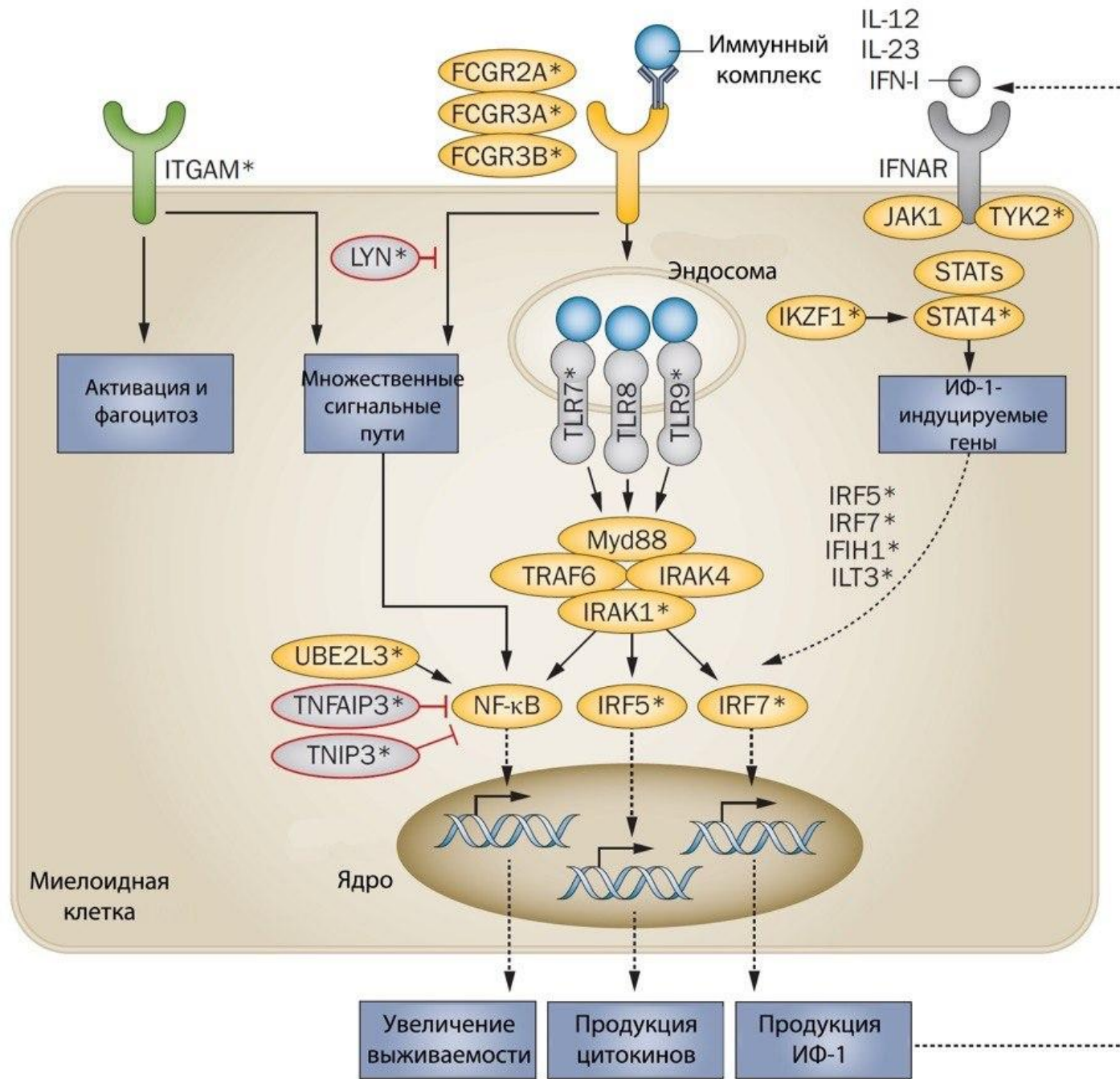
Индукция пролиферации моноцитарных ДК под действием IFNα и GM-CSF и дальнейшая презентация ими аутоАГ Т-киллерам и Th

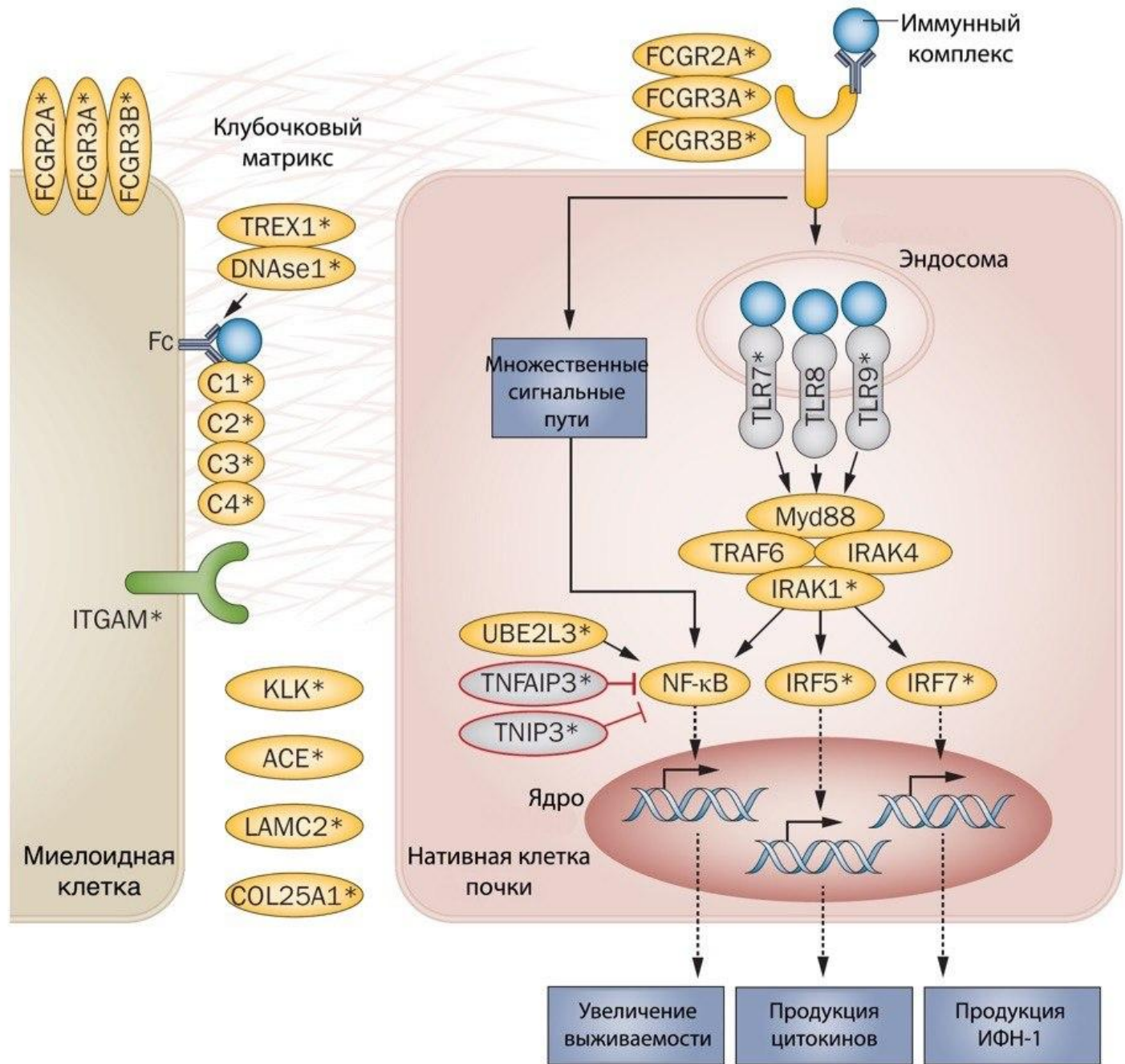
## Патогенез системной красной волчанки











# Диагностика

- Симптомы:
  - Длительное повышение температуры
  - Непереносимость солнечного света
  - Боли в мышцах
  - Лимфоаденопатия
- Лабораторная диагностика – выявление аутоАТ к:
  - Антинуклеарный фактор
  - АТ к двуспиральной ДНК
  - АТ к АГ 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!