АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

В норме иммунная система не распознает собственные антигены. Это состояние называется **иммунологическая толерантность**

Иммунологическая толерантность объясняется теорией Бернета

«Забарьерные» органы

- Головной мозг
- Хрусталик глаза
- Щитовидная железа
- Половые органы

Аутоиммунные заболевания

Иммунозависимые

Действие «запретных» (аутореактивных) клонов лимфоцитов

Действие Ig, направленных против <u>собственных неизмененных структур</u>

Иммунонезависимые

Нарушение гистогематических барьеров и иммунное повреждение «забарьерных» органов

Модификация собственных антигенов

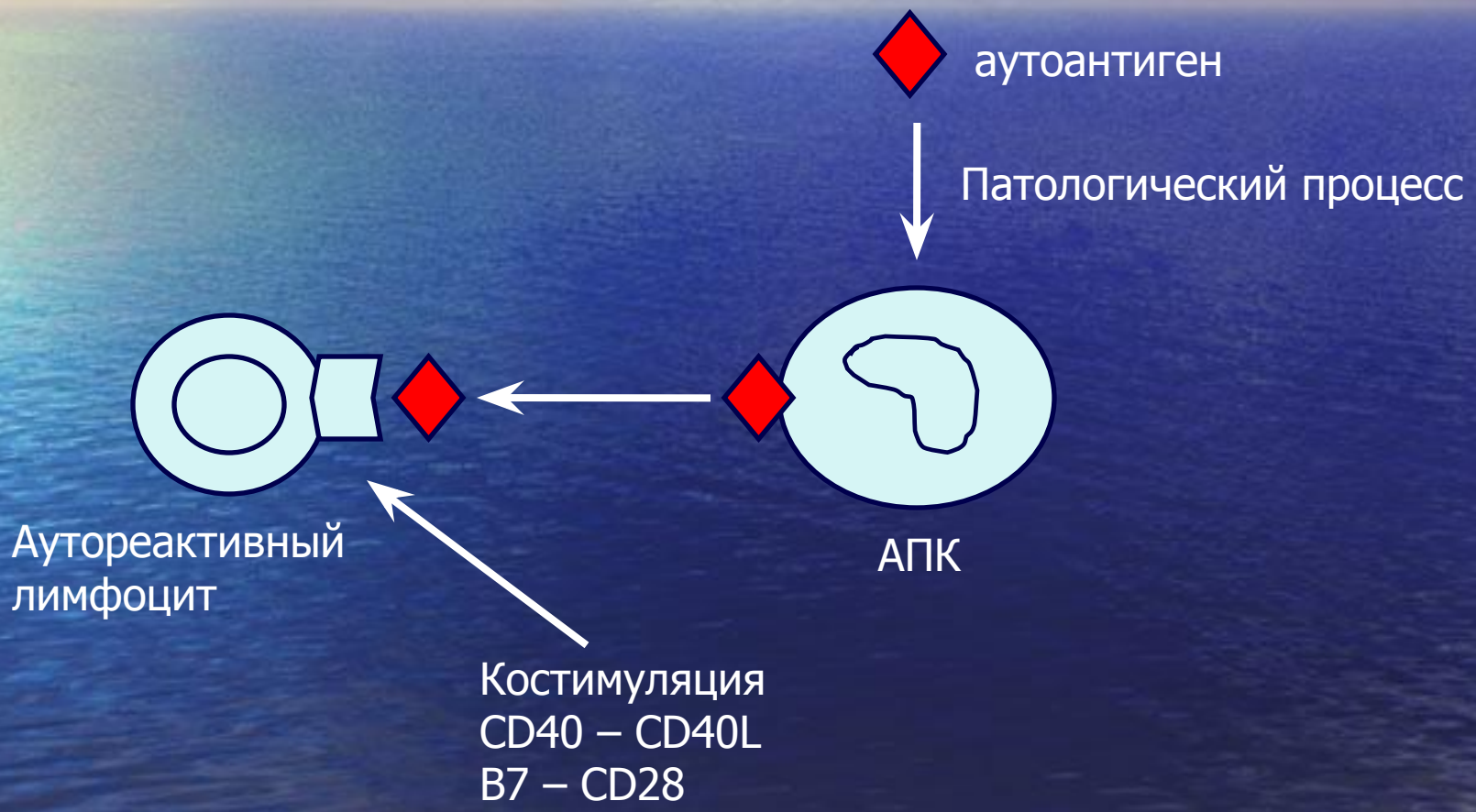
Изменение генома клеток, вследствие внедрения вирусной ДНК

Перекрестный иммунный ответ при антигенной мимикрии

«Высокозонная» толерантность

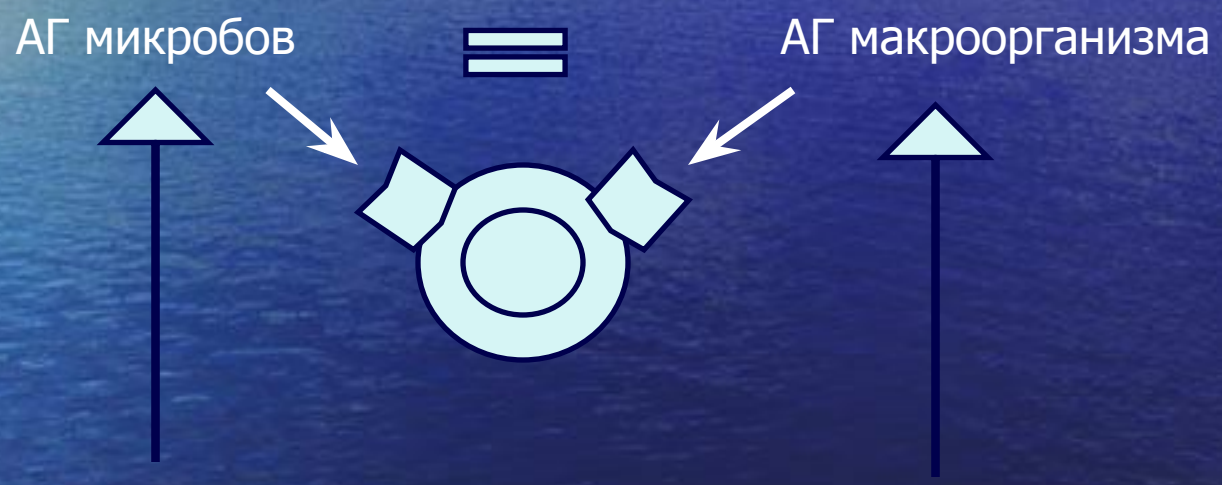
- Избыток антигена приводит к развитию толерантности

Развитие аутоиммунного процесса



Роль инфекции в развитии аутоиммунного процесса

- Антигенная мимикрия микробов



Иммунный ответ

Микробы элиминируются, а органы макроорганизма элиминироваться не могут

- Микробные суперантигены

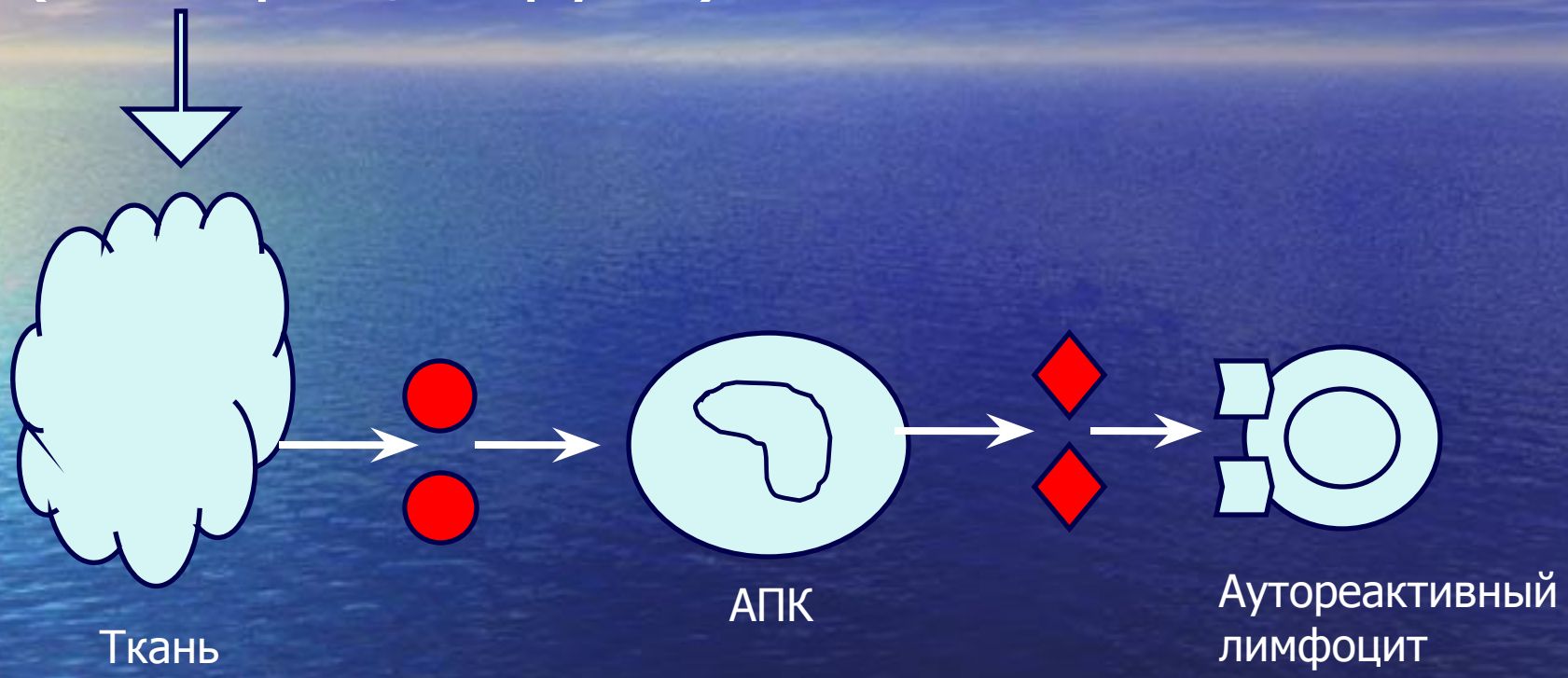
↓

Поликлональная активация лимфоцитов, в том числе и аутореактивных клонов

↓

Аутоиммунные болезни

- Деструкция тканей патогенами (бактерии, вирусы)



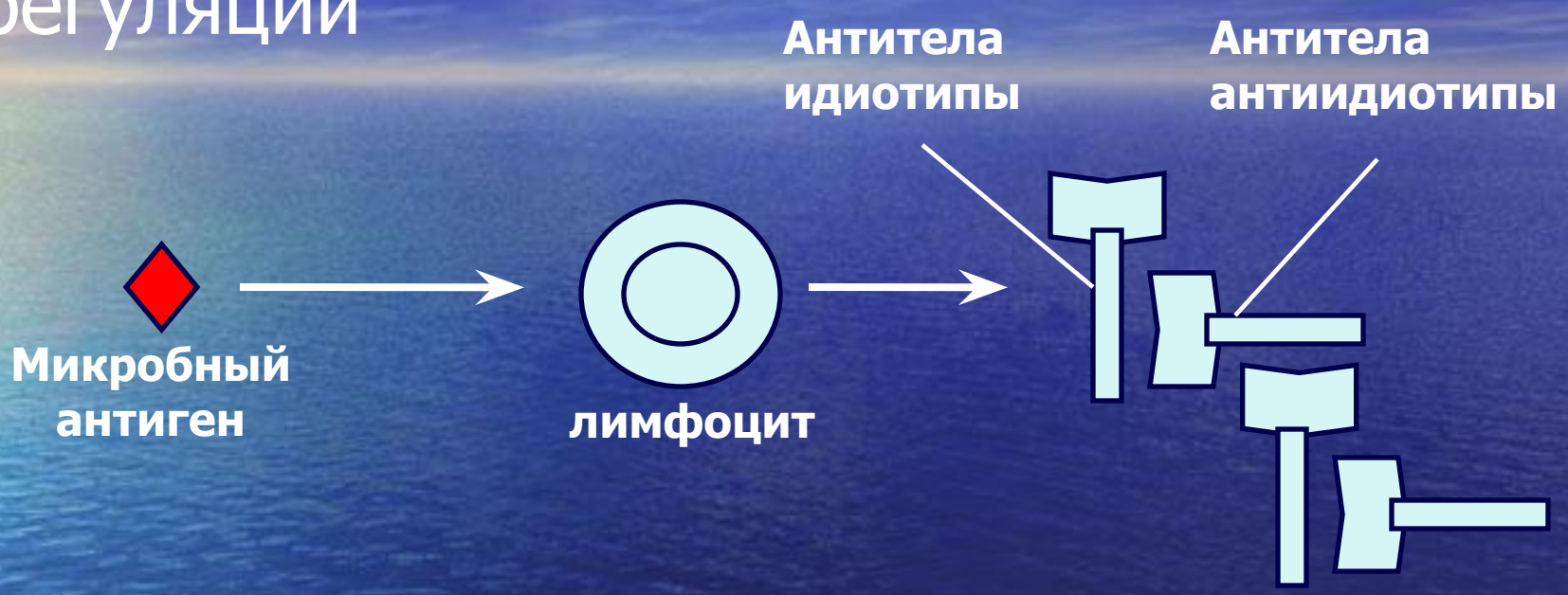
- Провоспалительные цитокины

патогены → **Toll-рецепторы** → **Синтез провоспалительных цитокинов**

↓

Клетка-мишень хозяина → **Экспрессия MHC-II +аАГ** → **Развитие аутоиммунного процесса**

- Срыв идиотип- антиидиотипической регуляции

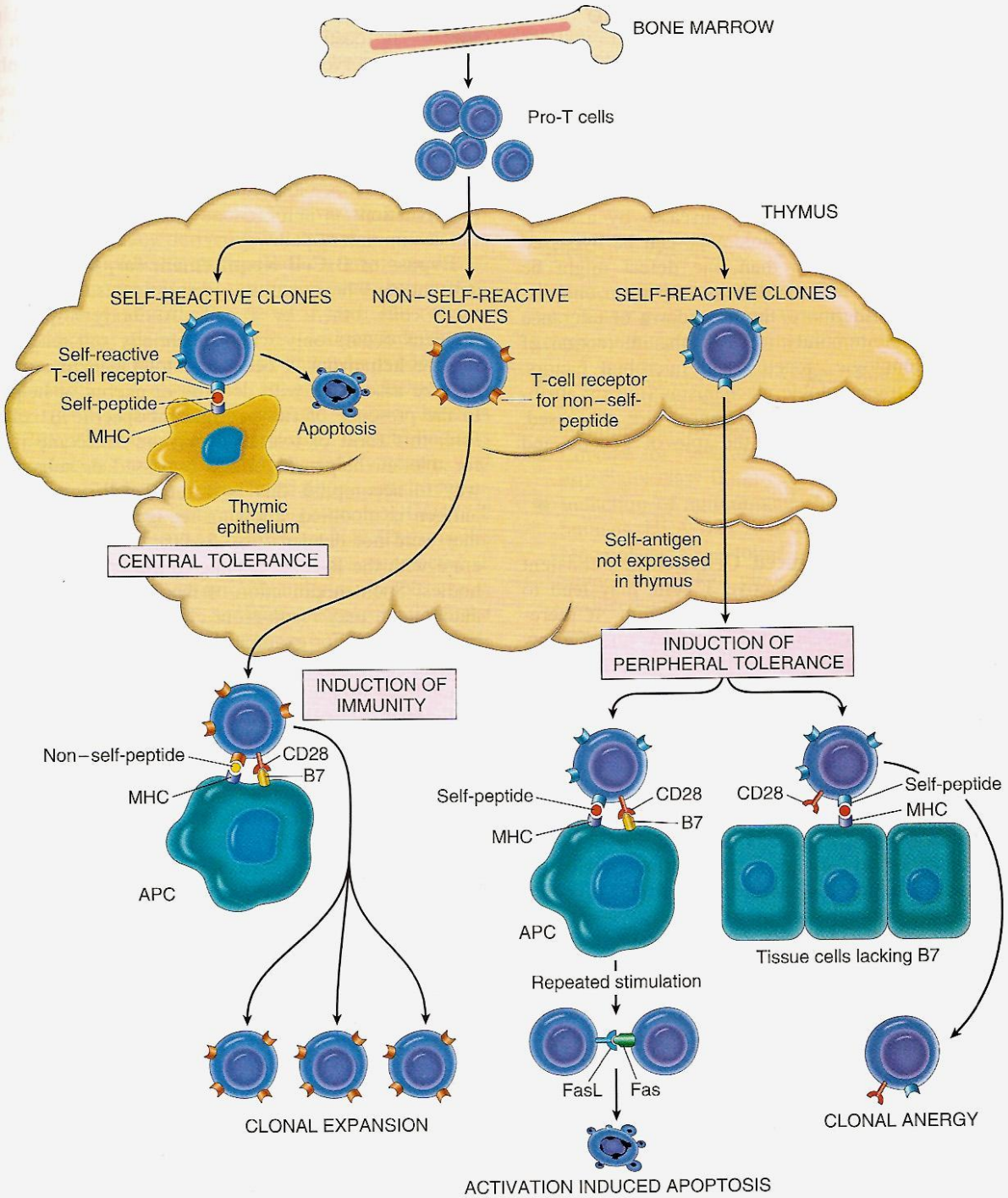


- Прорыв в «забарьерные органы» через гистогематические барьеры

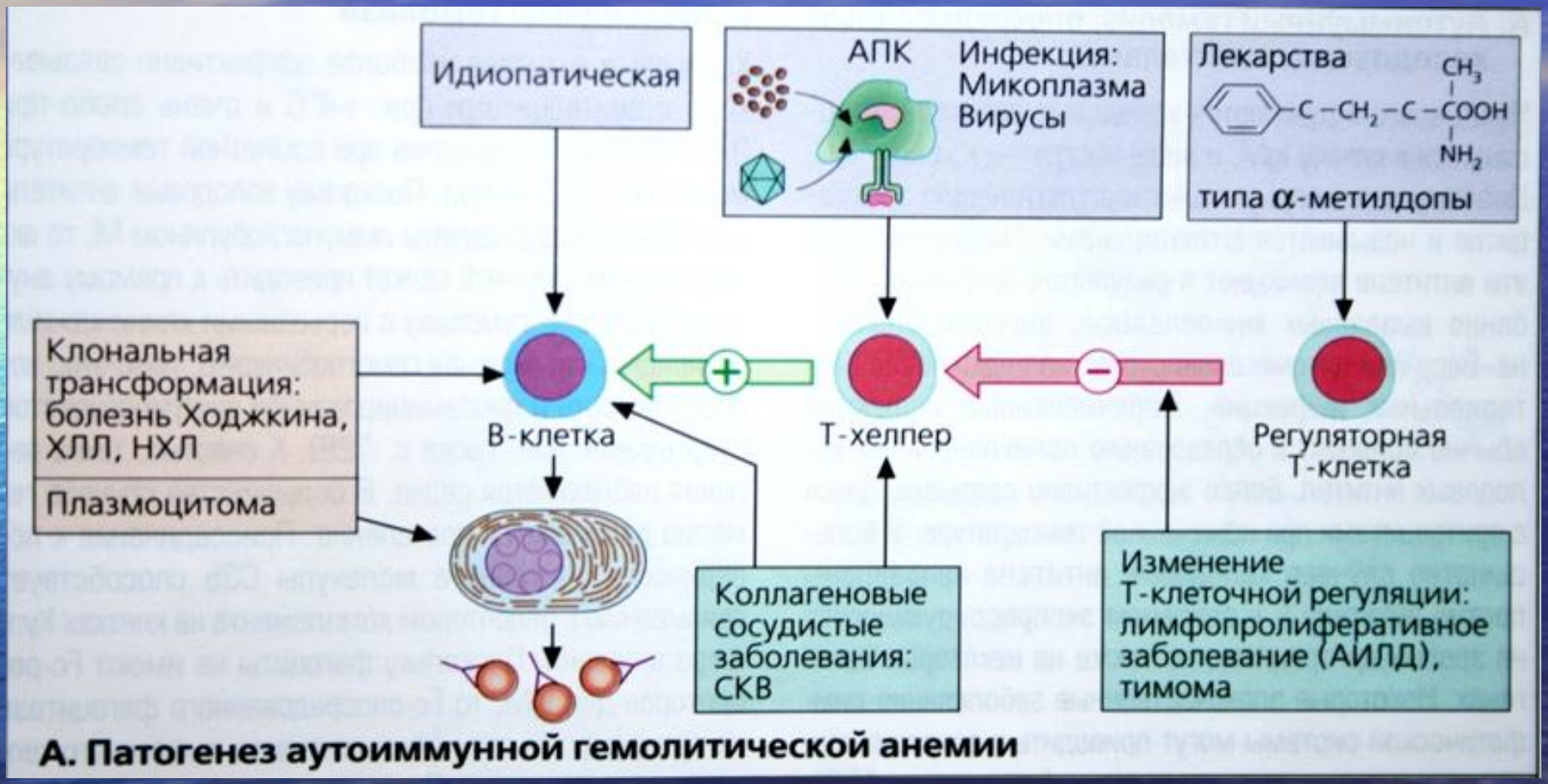
БОЛЕЗНЬ	АУТОАНТИГЕН	ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ
РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ ПО II ТИПУ		
Гемолитическая анемия новорожденных	Резус-Аг эритроцитов	Разрушение эритроцитов комплементом и фагоцитозом
Тромбоцитопеническая пурпура	Интегрин тромбоцитов	Разрушение тромбоцитов
Синдром Гудпасчера	Коллаген IV типа	геморрагии в легких
Вульгарная пузырчатка	Кадгерин эпидермиса	Отслойка эпидермиса в виде пудырей
Пернициозная анемия	Париетальные клетки слизистой желудка	Гастрит и В12 дефицитная анемия
Болезнь Хасимото	Тироперoксидаза	Деструкция щитовидной железы
Сахарный диабет II тип	Рецепторы для инсулина	Гипергликемия
Генерализованная миастения	Рецепторы для ацетилхолина	Параличи

БОЛЕЗНЬ	АУТОАНТИГЕН	ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ
РЕАКЦИИ III ТИПА – ОБАЗОВАНИЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ		
СКВ	ДНК, гистоны, рибосомы	Гломерулонефрит, васкулиты, артриты
Идиопатическая криоглобулинемия	Иммунные комплексы Ig G с ревматоидным фактором	Системные васкулиты
РЕАКЦИИ IV ТИПА – ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ Т-ЭФФЕКТОРАМИ		
Сахарный диабет I тип	Антиген β-клеток	Разрушение β-клеток цитотоксическими лимфоцитами или Тх1
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	Тх1 – опосредованное воспаление мозга
Синдром Шёгрена	Антиген экзокринных желез	Поражение экзокринных желез

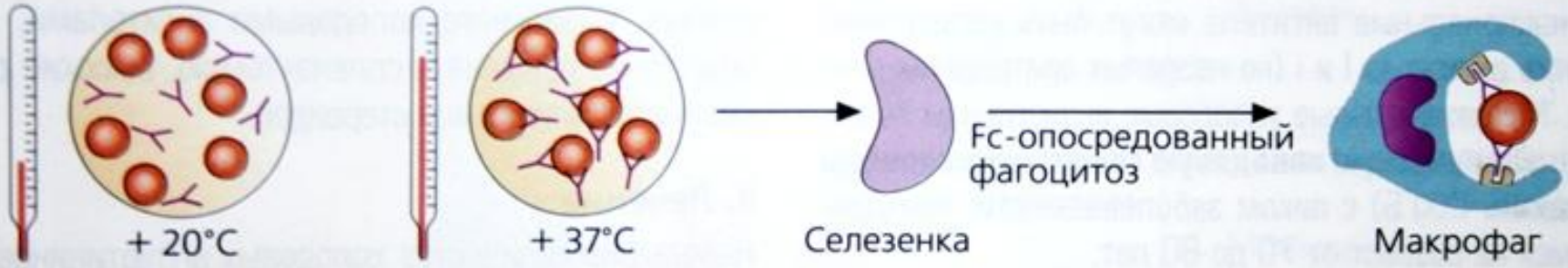
Клонально – селекционная теория



Системная красная волчанка

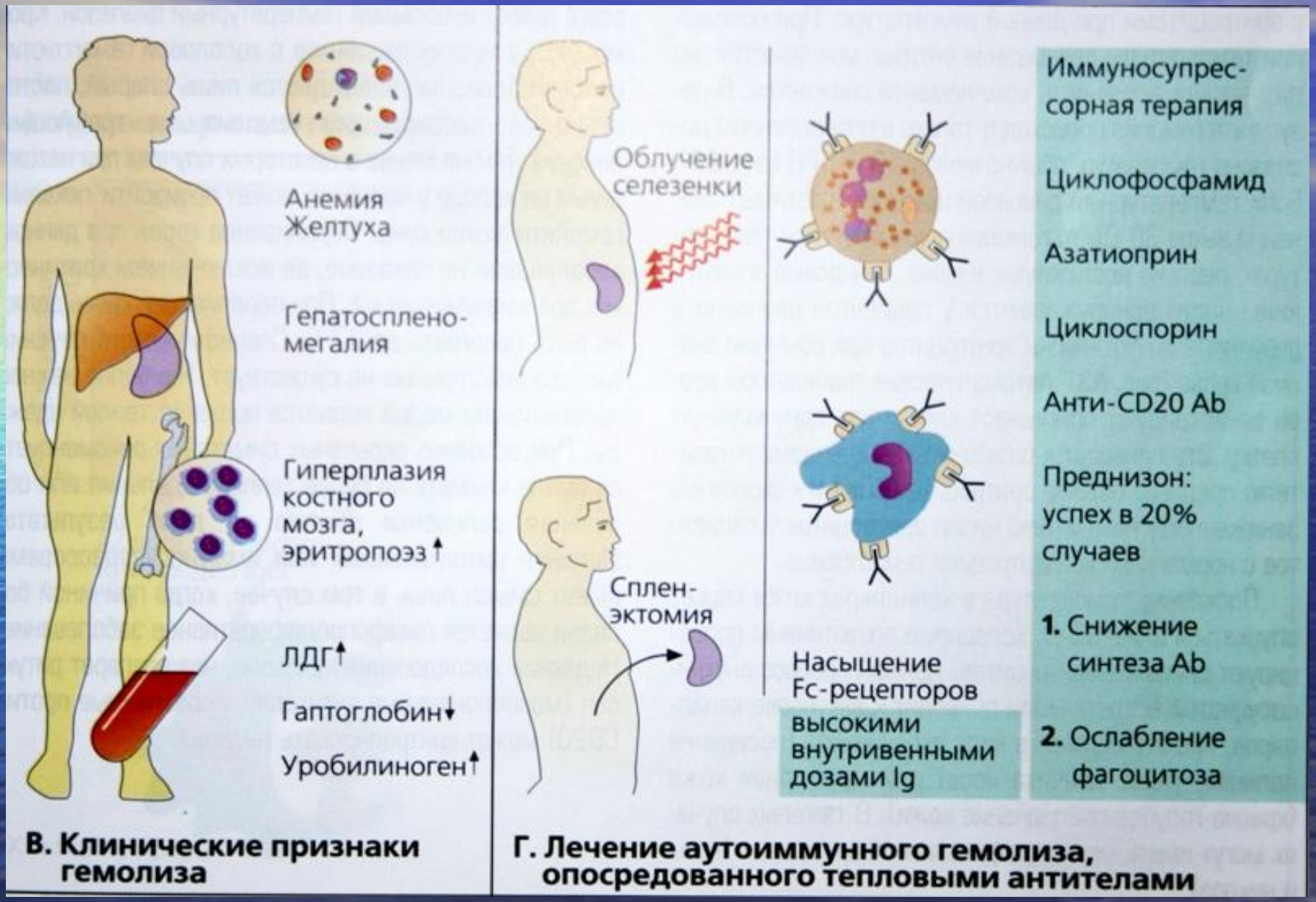


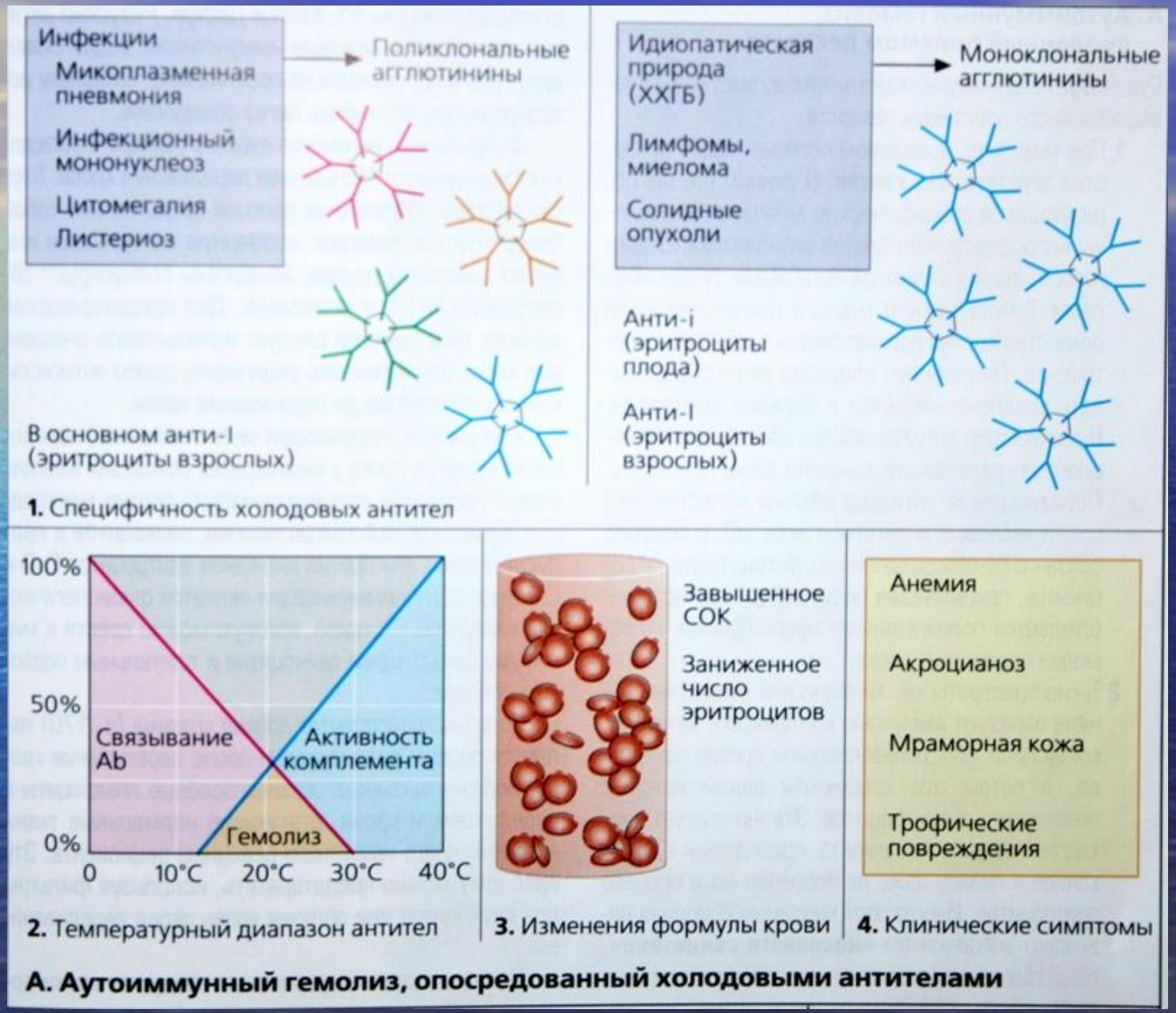
А. Патогенез аутоиммунной гемолитической анемии

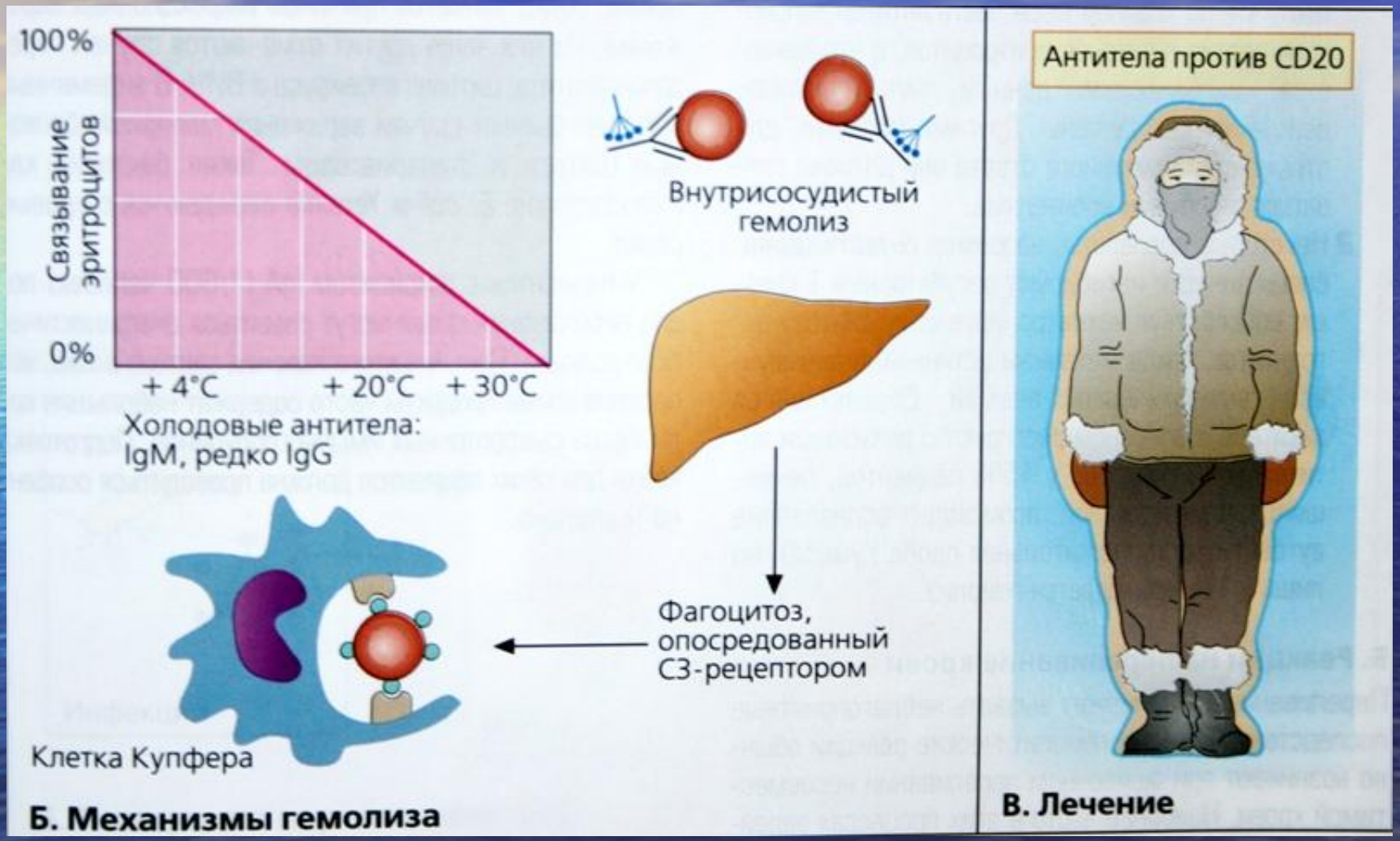


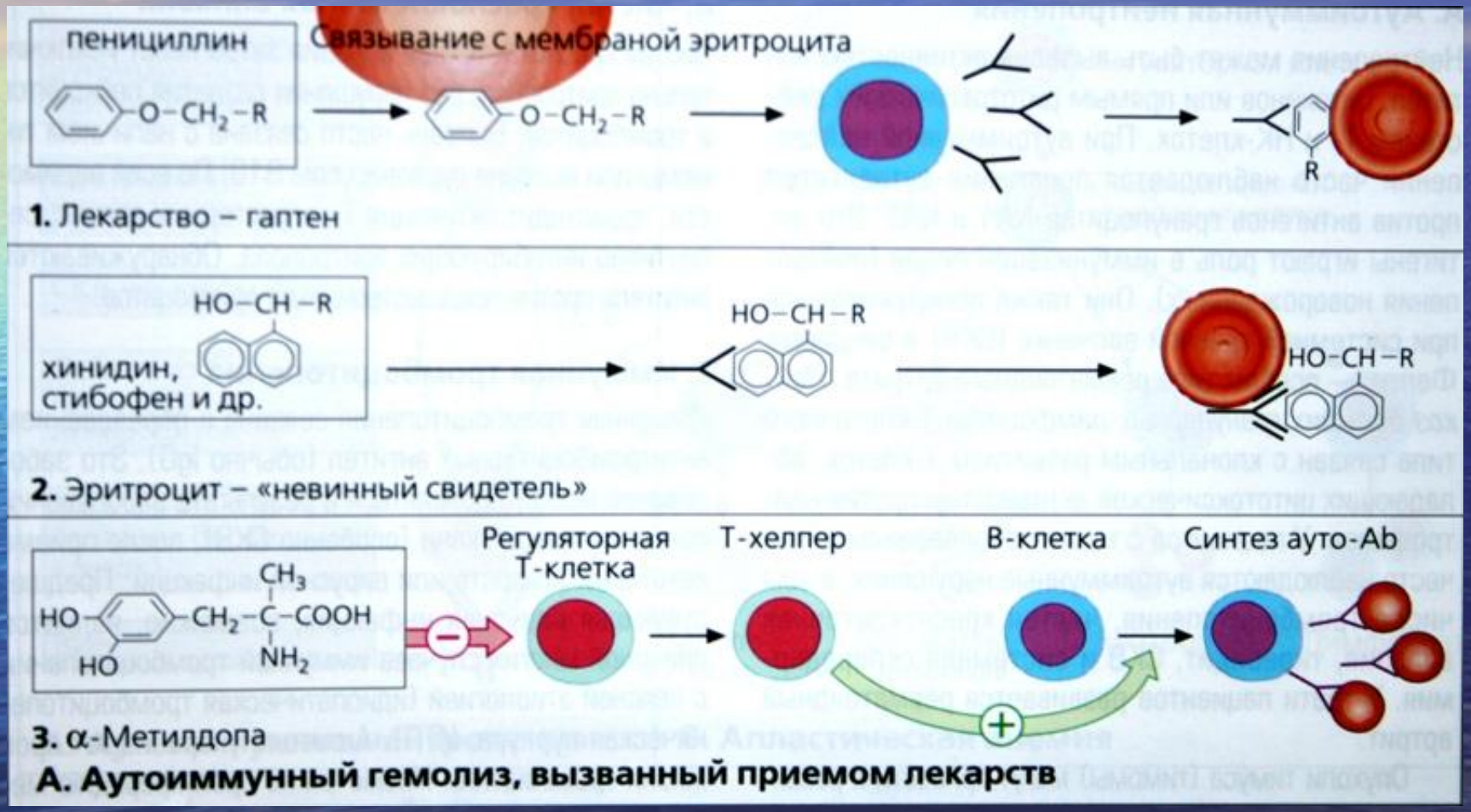
Тепловые антитела: IgG, редко IgM или IgA

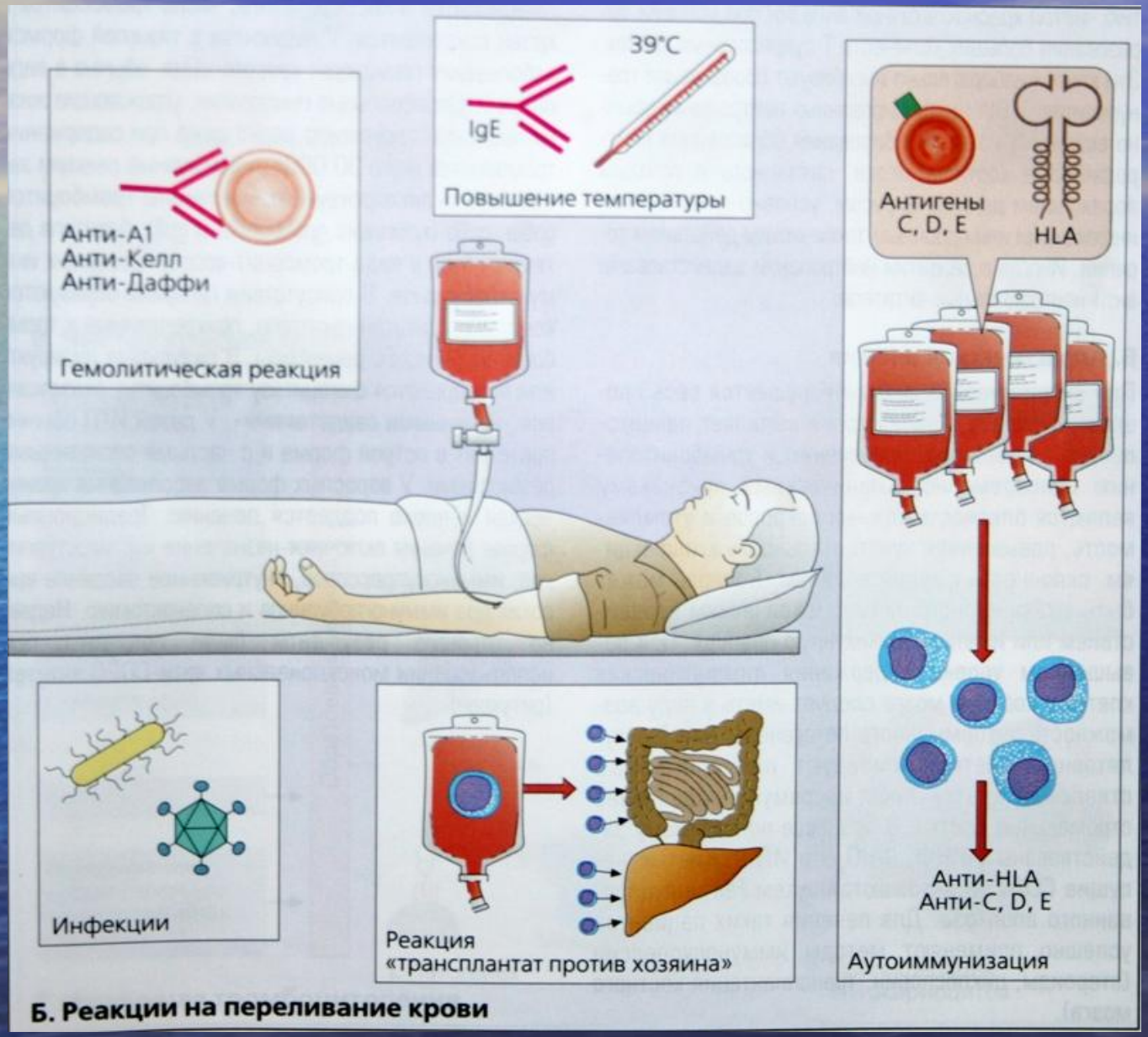
Б. Тепловые антитела


Анемия
Желтуха
Гепатоспленомегалия
Гиперплазия костного мозга, эритропоэз↑
ЛДГ↑
Гаптоглобин↓
Уробилиноген↑
В. Клинические признаки гемолиза
Облучение селезенки
Сплен-эктомия
Насыщение Fc-рецепторов высокими внутривенными дозами Ig
Иммуносупрессорная терапия
Циклофосфамид
Азатиоприн
Циклоспорин
Анти-CD20 Ab
Преднизон: успех в 20% случаев
1. Снижение синтеза Ab
2. Ослабление фагоцитоза
Г. Лечение аутоиммунного гемолиза, опосредованного тепловыми антителами

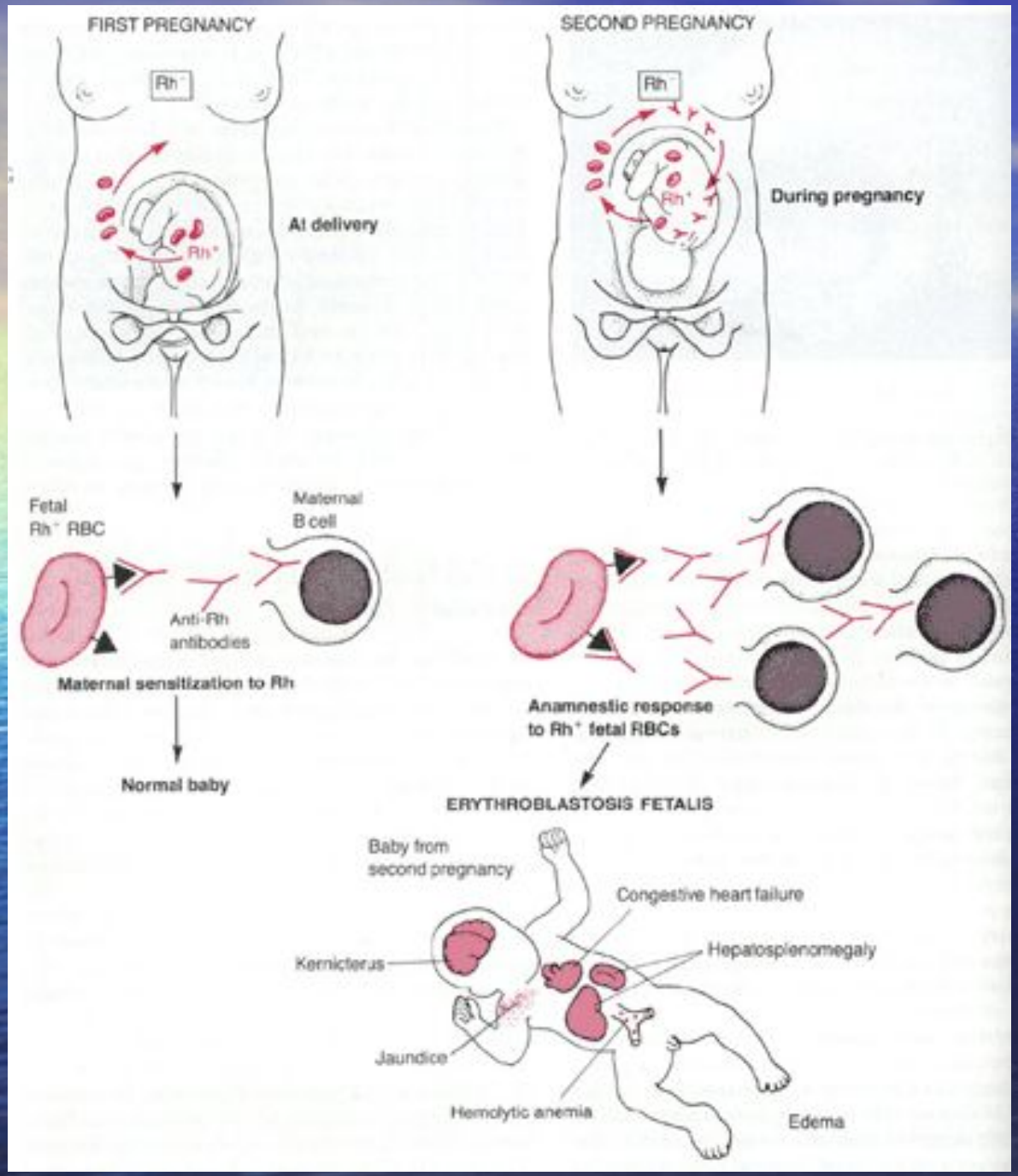

Инфекции
Микоплазменная пневмония
Инфекционный мононуклеоз
Цитомегалия
Листериоз
Поликлональные агглютинины
В основном анти-I (эритроциты взрослых)
1. Специфичность холодовых антител
Идиопатическая природа (ХХГБ)
Лимфомы, миелома
Солидные опухоли
Моноклональные агглютинины
Анти-i (эритроциты плода)
Анти-I (эритроциты взрослых)
100%
50%
0%
Связывание Ab
Активность комплемента
Гемолиз
0
10°C
20°C
30°C
40°C
2. Температурный диапазон антител
Завышенное СОК
Заниженное число эритроцитов
3. Изменения формулы крови
Анемия
Акроцианоз
Мраморная кожа
Трофические повреждения
4. Клинические симптомы
А. Аутоиммунный гемолиз, опосредованный холодовыми антителами


100%
Связывание эритроцитов
0%
+ 4°C
+ 20°C
+ 30°C
Холодовые антитела:
IgM, редко IgG
Внутрисосудистый гемолиз
Фагоцитоз, опосредованный C3-рецептором
Клетка Купфера
Б. Механизмы гемолиза
Антитела против CD20
В. Лечение

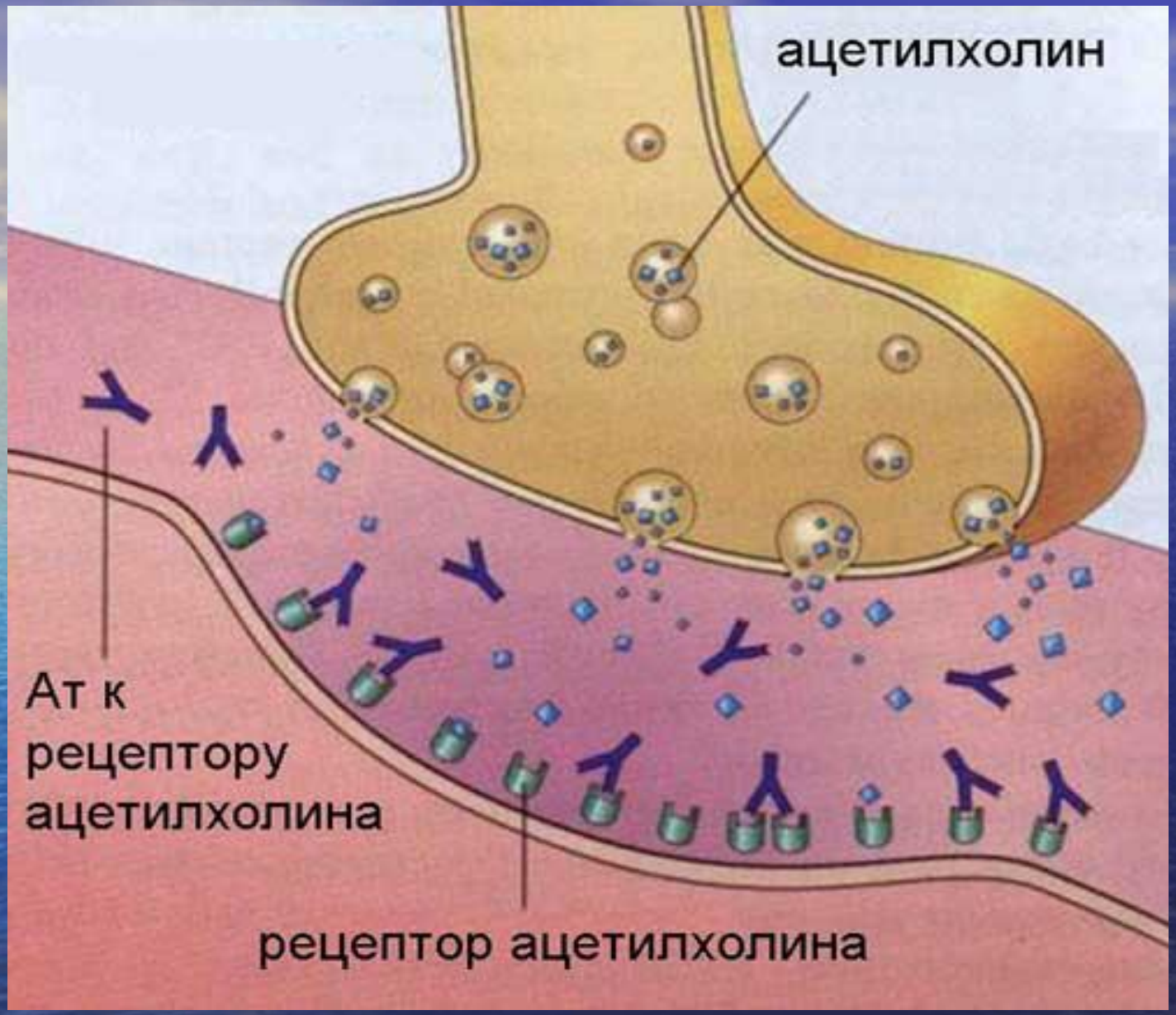

пенициллин
O–CH2–R
Связывание с мембраной эритроцита
O–CH2–R
R
1. Лекарство – гаптен
HO–CH–R
хинидин,
стибофен и др.
HO–CH–R
HO–CH–R
2. Эритроцит – «невинный свидетель»
CH3
HO
CH2–C–COOH
NH2
HO
Регуляторная
Т-клетка
Т-хелпер
В-клетка
Синтез ауто-Ab
3. α-Метилдопа
А. Аутоиммунный гемолиз, вызванный приемом лекарств



Б. Реакции на переливание крови

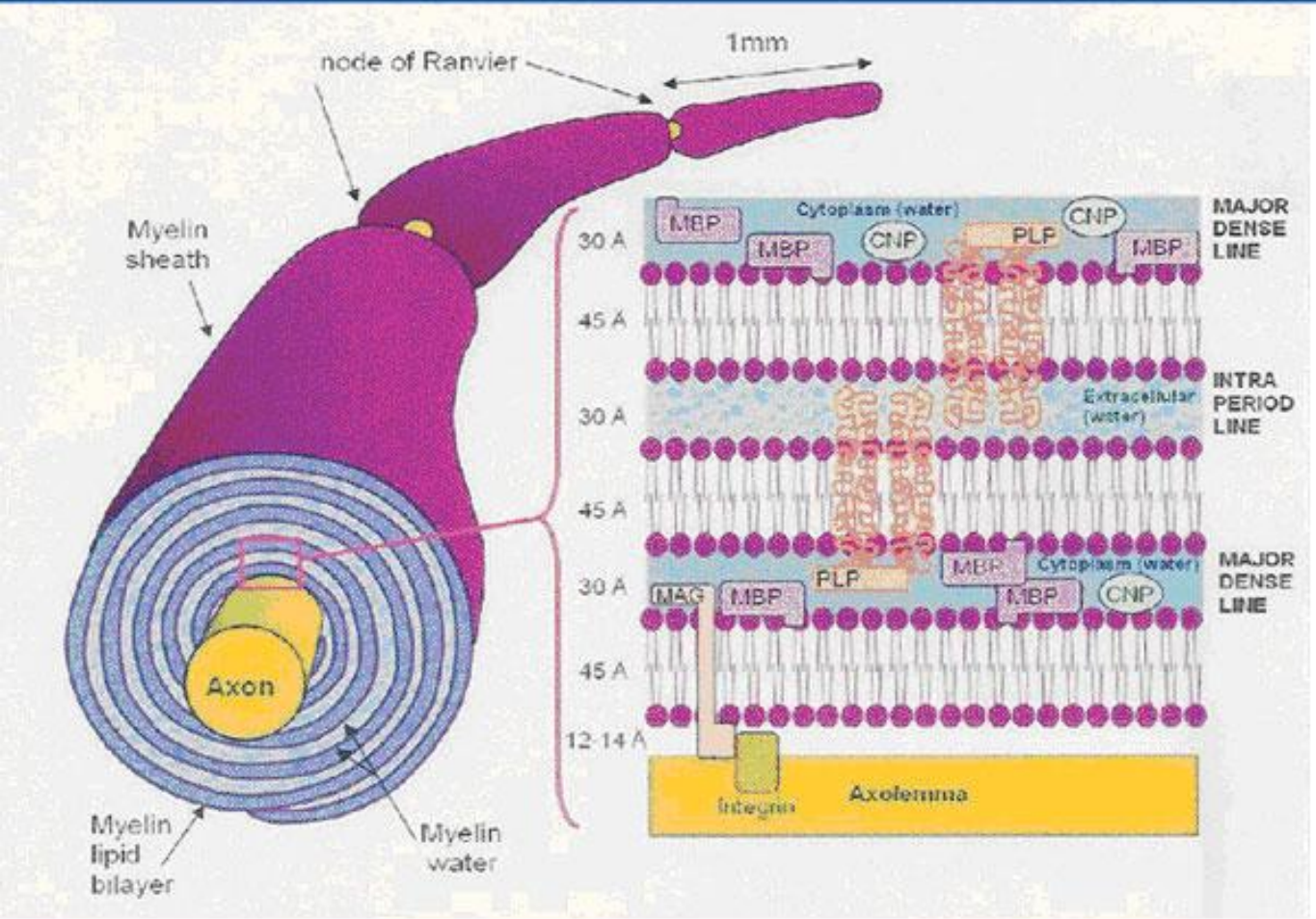


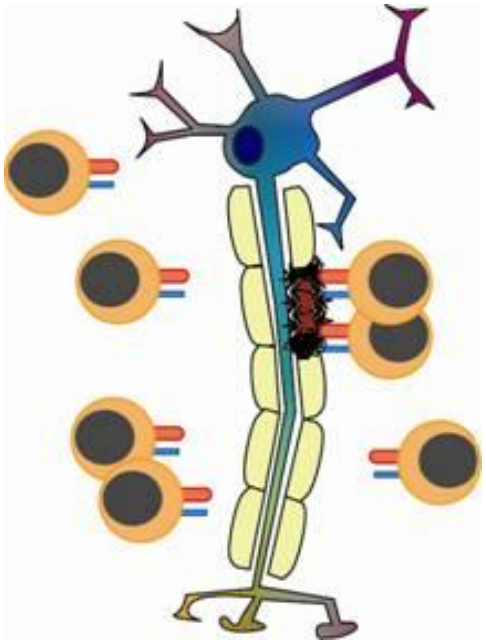
Гемолитическая болезнь новорожденного



Генерализованная миастения

Figure 3. Structure of the Myelin Sheath

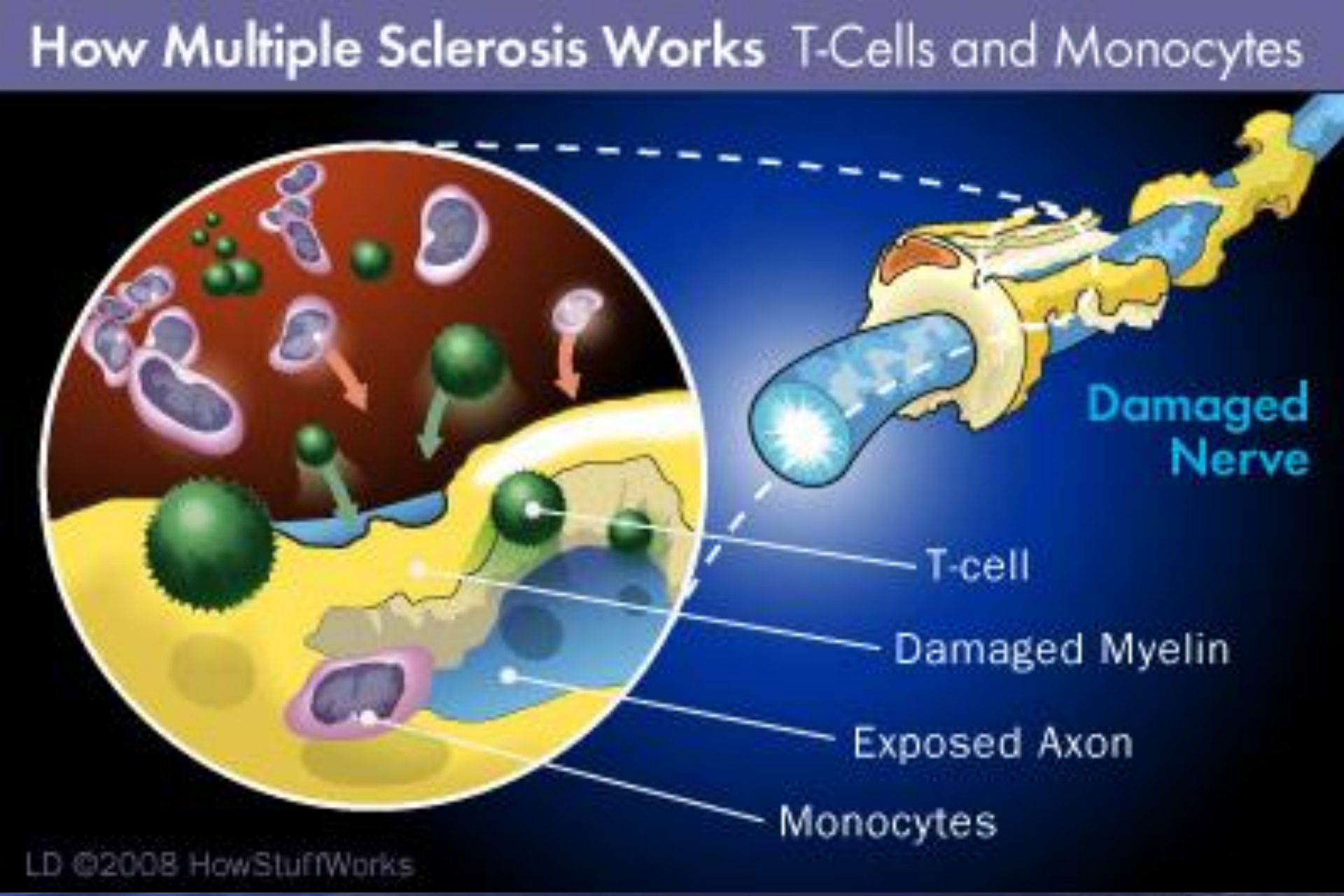




CNP = cyclic nucleotide phosphodiesterase; CNS = central nervous system; MAG = myelin-associated glycol-protein; MBP = myelin basic protein; PLP = proteolipid protein.

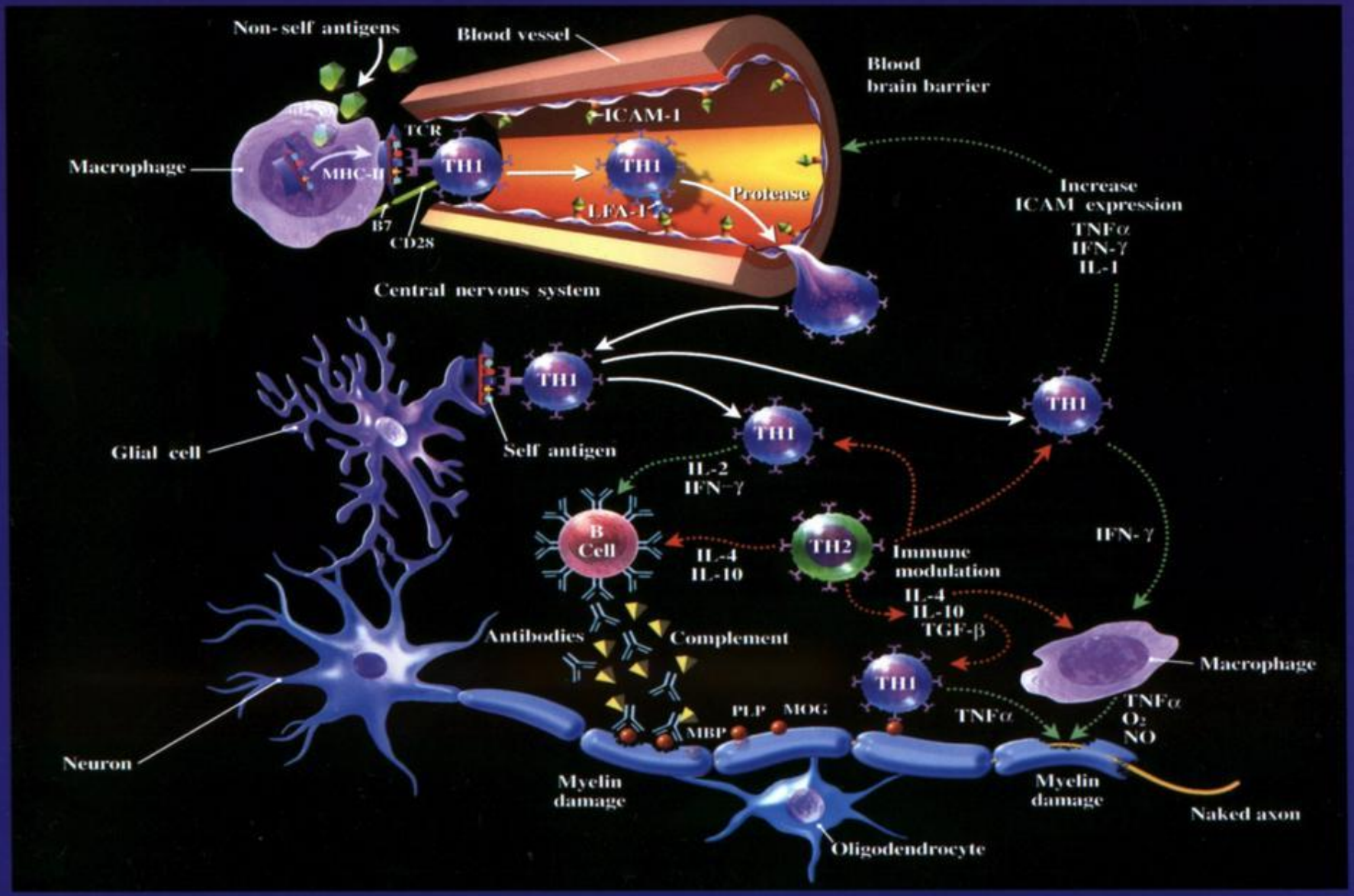
Reprinted with permission from Laule et al. *Neurotherapeutics*. 2007;4:460-484.[6]

Миелиновая оболочка нервного волокна и разрушение ее аутореактивными лимфоцитами



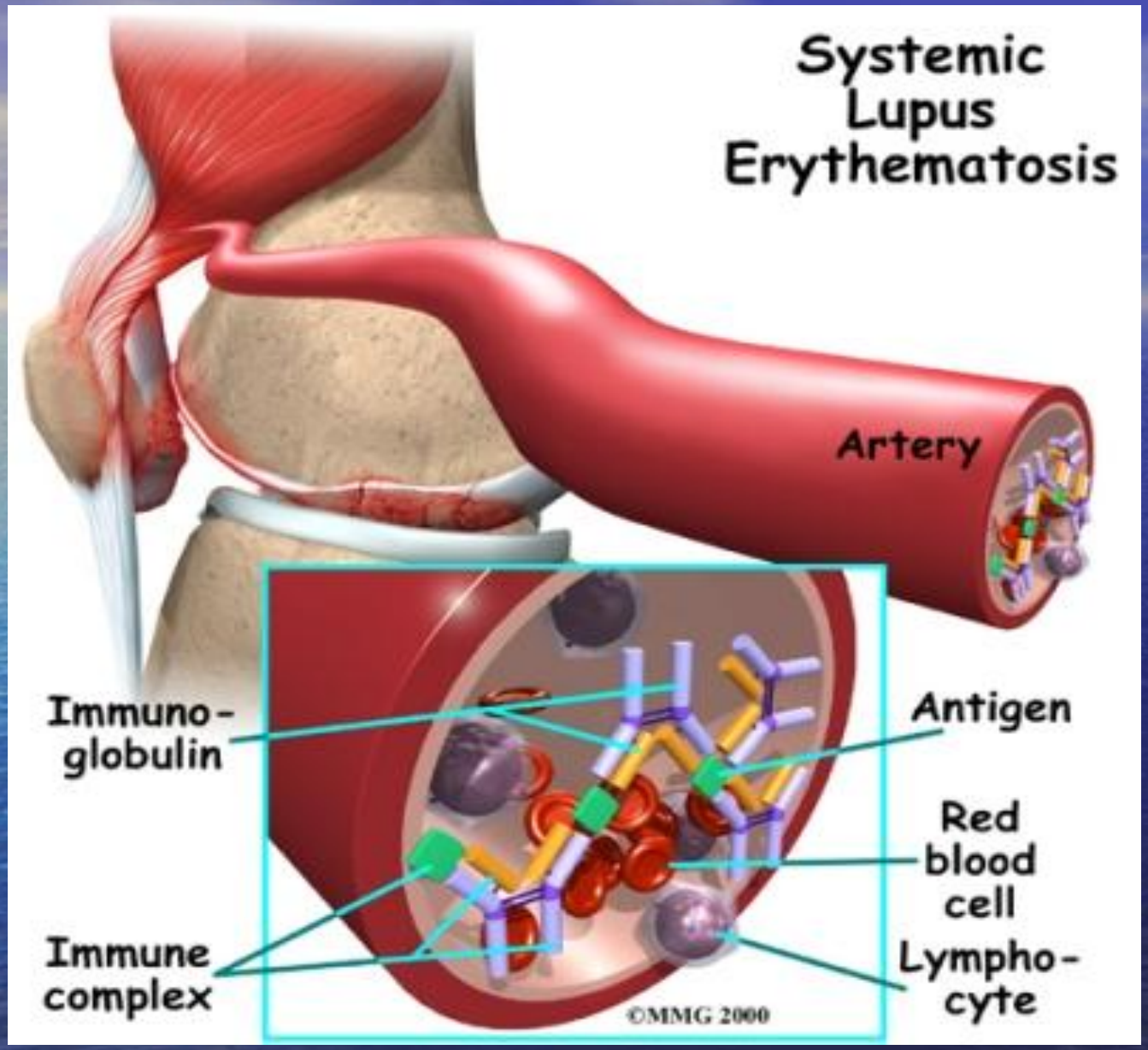
Рассеянный склероз

A Model of Immune Mechanisms in MS

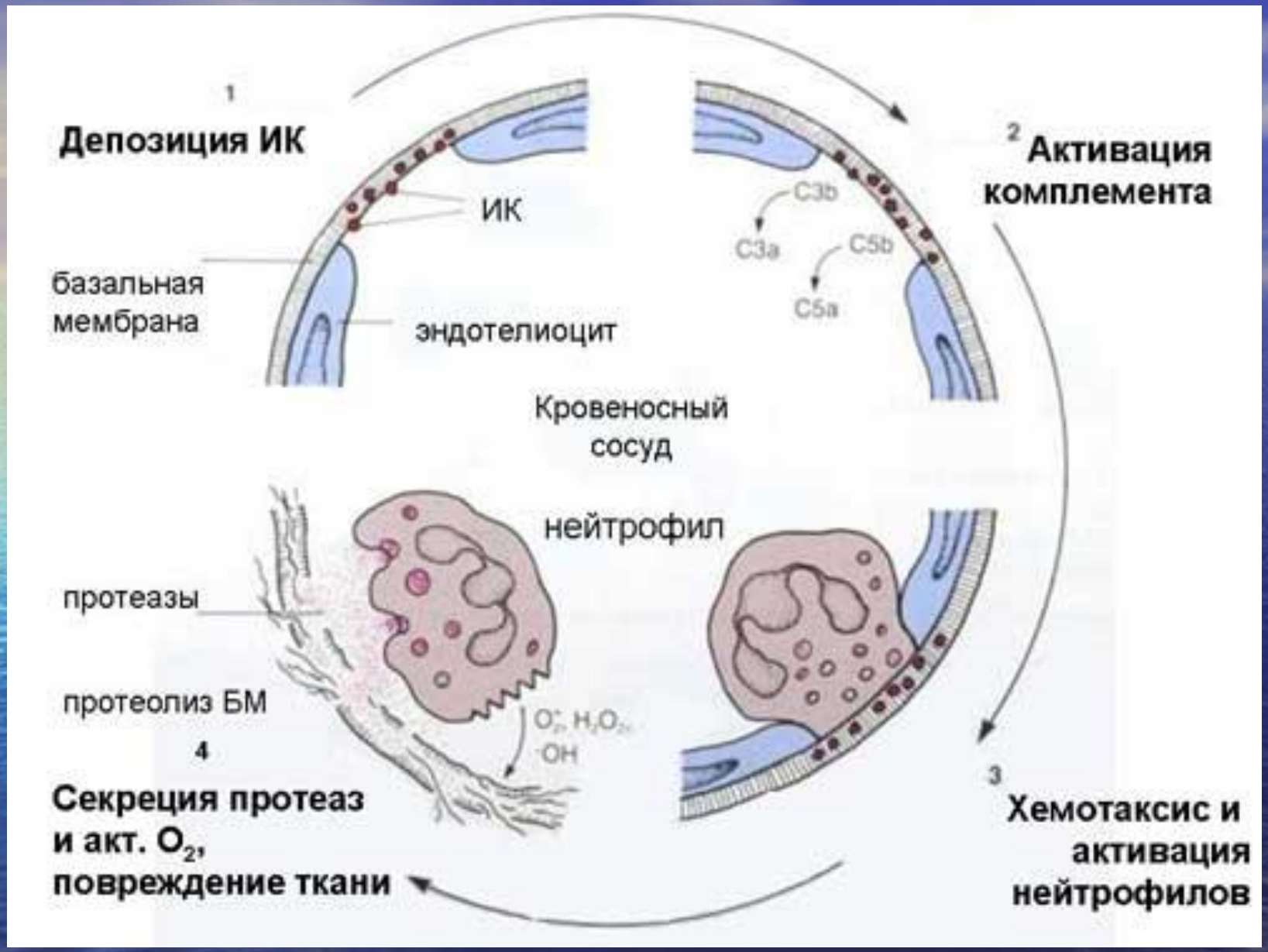


Классификация васкулитов

СОСУДЫ	НАЛИЧИЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА	ОТСУТСТВИЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА
Мелкие	Гранулематоз Вегенера	Пурпура Шёнляйна - Геноха
Средние	Синдром Чёрджа - Стросс	Узелковый полиартериит
Крупные	Гигантоклеточный артериит Болезнь Такаясу	Болезнь Кавасаки



Иммунокомплексная патология (III тип аллергических реакций)



Повреждение стенки сосуда при ИК - патологии

Иммунокомплексный васкулит

Классификация Чепел Хилл для системных васкулитов

Васкулиты, затрагивающие крупные сосуды
• Гигантоклеточный (височный) артериит
• Артериит Такаясу
Васкулиты, затрагивающие сосуды среднего размера
• Узелковый полиартериит
• Болезнь Кавасаки
Васкулиты, затрагивающие мелкие сосуды
• Гранулематоз Вегенера
• Синдром Чарга–Стросса
• Микроскопический полиангиит
• Пурпура Шенлейна–Геноха
• Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
• Кожный лейкоцитокластический ангиит

А. Классификация системных васкулитов, принятая в Чепел Хилл

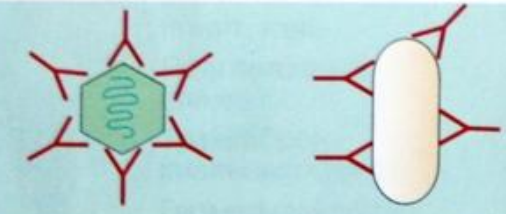
Иммунные:
с отсутствием иммунных реактантов («малоиммунные»), связанные с наличием аутоантител

АНЦА: Гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит; антитела против эндотелиальных клеток (АЕСА): болезнь Кавасаки

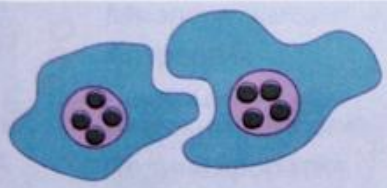
Иммунокомплексные васкулиты:
индукция аутоантигенов (СКВ)

Связанные с инфекцией:
гепатит В (классический узелковый полиартериит), гепатит С

Гранулематозные васкулиты:
гигантоклеточный (височный артериит и артериит Такаясу)

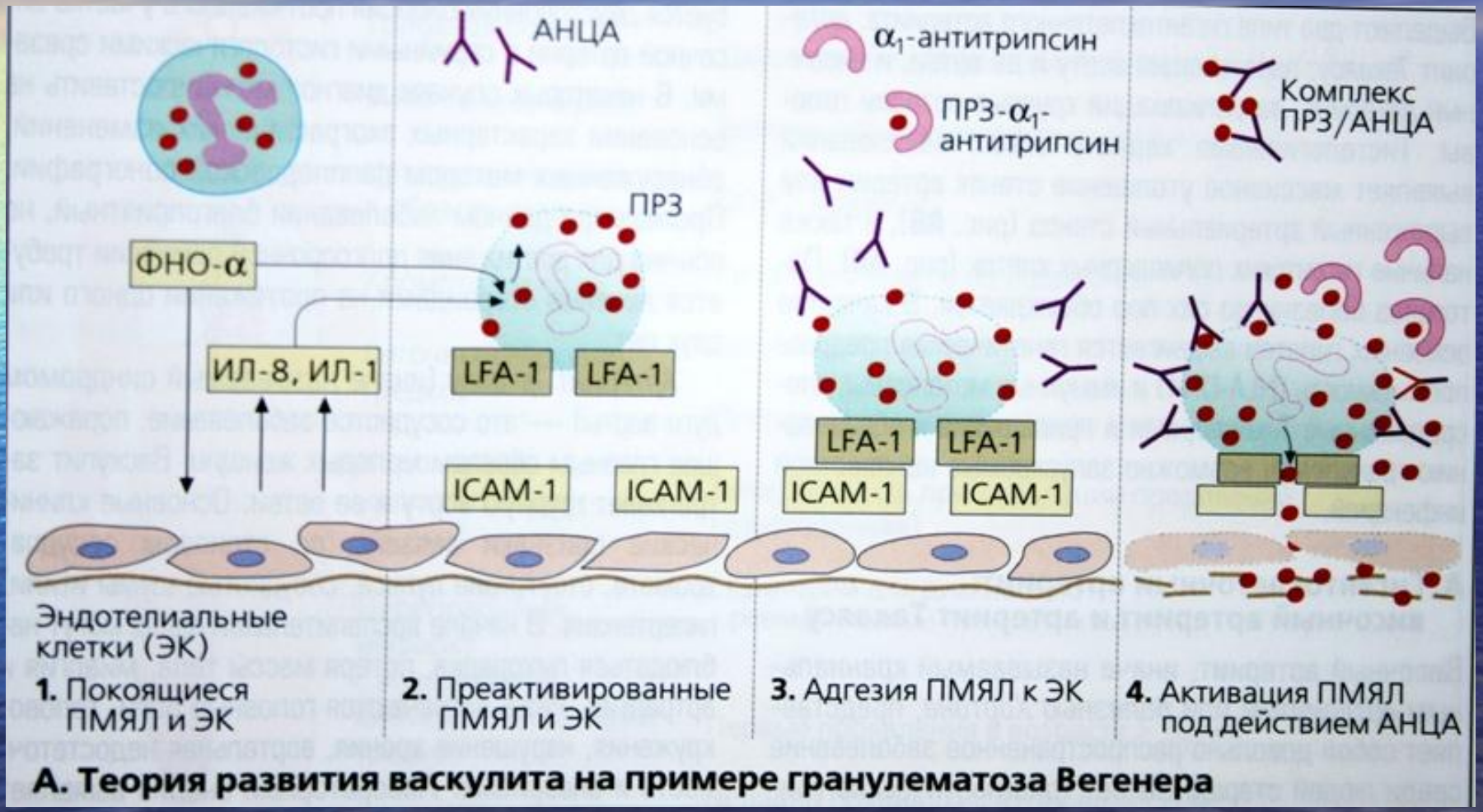


С инфекционной природой:
вирусы (ЦМВ), риккетсии, спирохеты

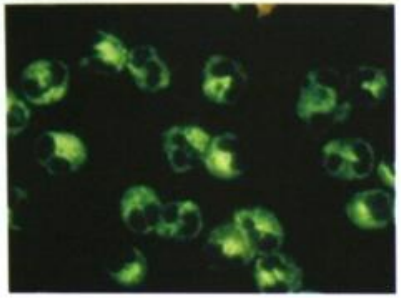


С опухолевой природой:
криоглобулинемия, лимфоматоидный гранулематоз, волосатоклеточный лейкоз

Б. Классификация васкулитов на основании механизма развития заболевания



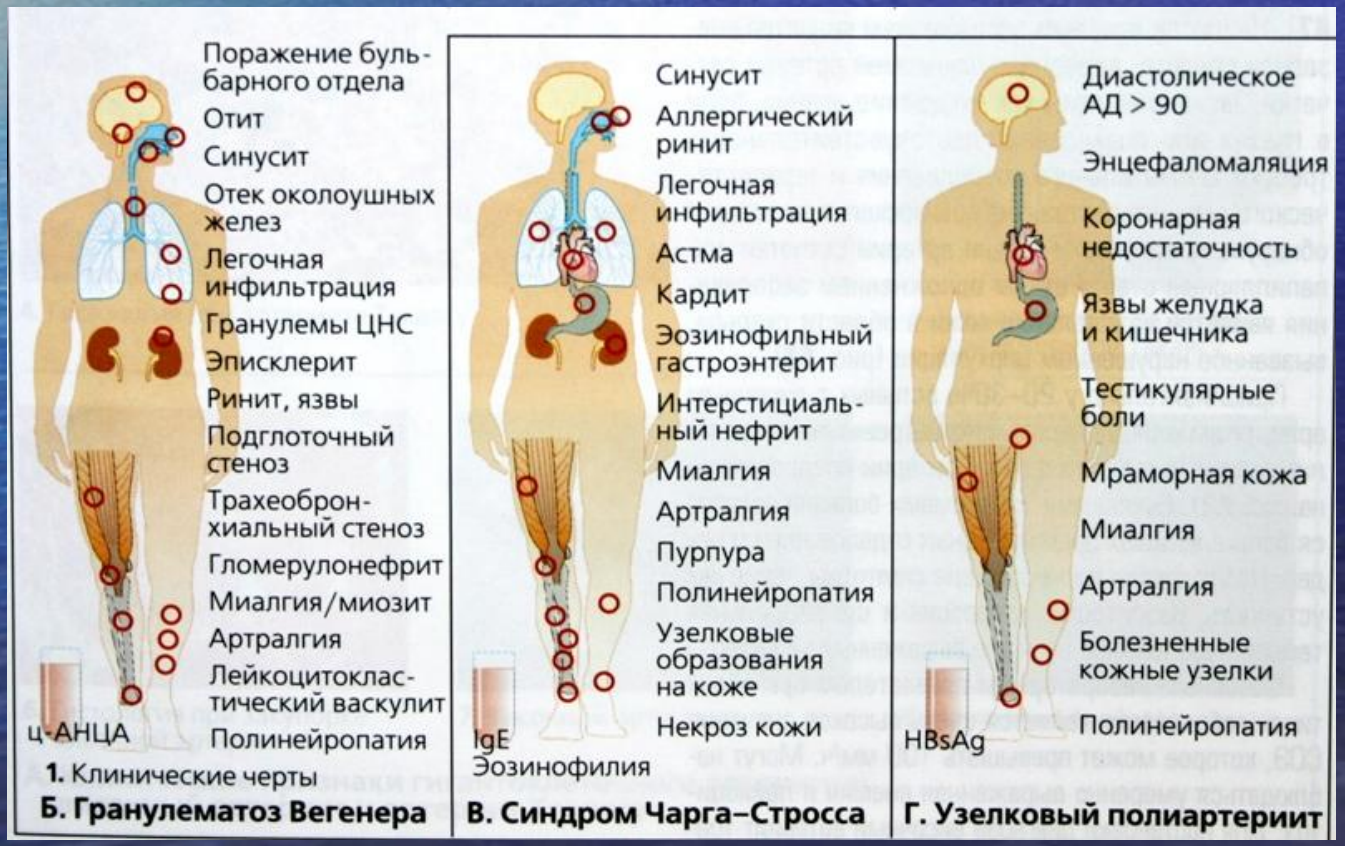
А. Теория развития васкулита на примере гранулематоза Вегенера

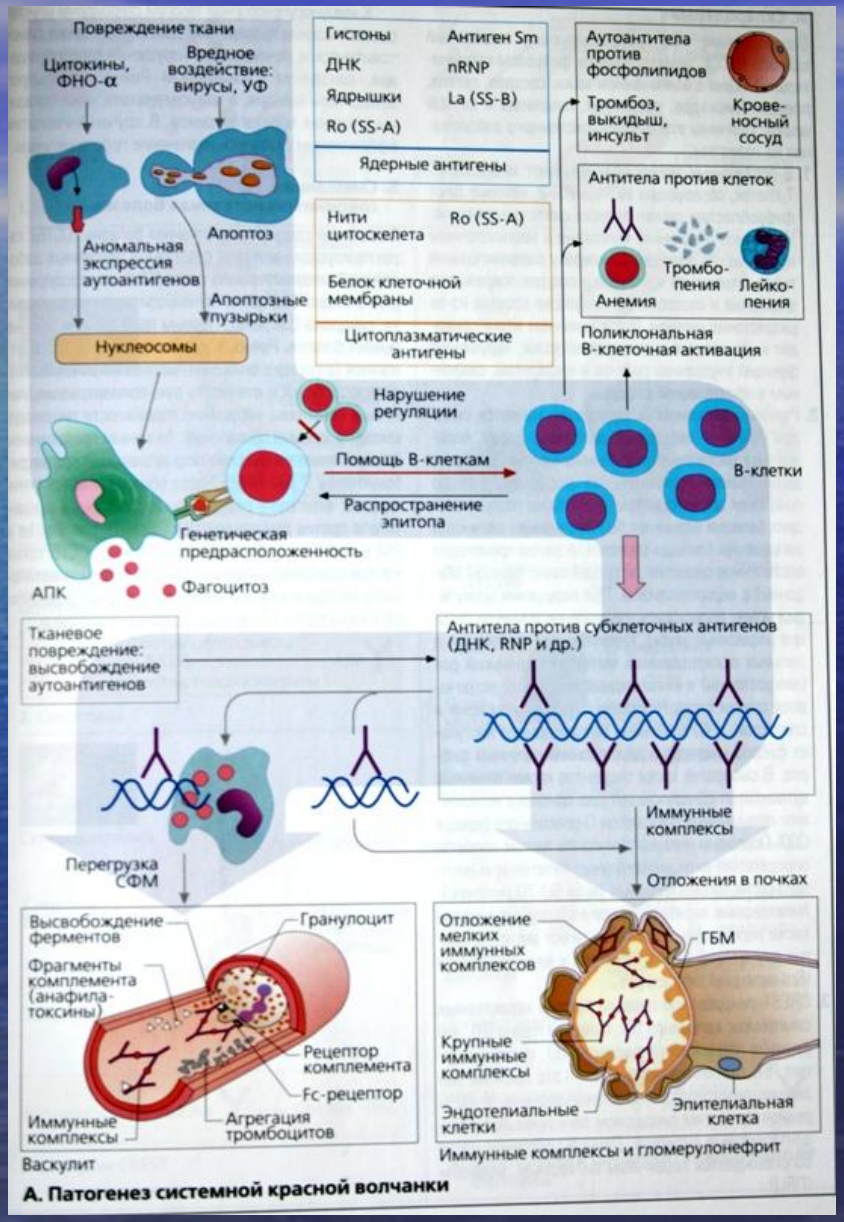


2. ц-АНЦА

3. Седловидный нос

4. Васкулит пальцев ног





А. Патогенез системной красной волчанки