

АУТОИММУНИТЕТ



Подготовили:
Студенты 1 курса
Факультета «ОЗОЖ» гр. № 831311
Коробухина Александра
Поболовец Дмитрий



Аутоиммунитет (аутоиммунное заболевание) :

это состояние, при котором иммунная система начинает воспринимать «свои» ткани как чужеродные и атакует их.

Аутоиммунитет является зеркальным отражением толерантности, демонстрируя утрату организмом толерантности к «своим» антигенам. В норме иммунная система сдерживает аутореактивность лимфоцитов с помощью регуляторных механизмов. Нарушение их может привести к аутоиммунной патологии.

Аутоиммунная патология:

аллергия и полиартриты часто развиваются у больных с дефицитом антителообразования. При комбинированных дефектах Т- и В-клеток высок риск возникновения опухоли.

8 возможных вариантов развития аутоиммунного ответа(часто могут наблюдаться одновременно 2 из них или более, являясь причиной аутоиммунного заболевания):



1. **Внутриклеточная вирусная инфекция** (вирусы оспы; Эпштейна – Барр и др.) - «Своя» клетка, несущая чужеродные антигены, может быть уничтожена вместе с ними.
2. **Присоединяющиеся к клеткам лекарства и прочие факторы** (пенициллин; седормид; малярийный возбудитель и др.) - «Своя» клетка, несущая чужеродные антигены, может быть уничтожена вместе с ними.
3. **Перекрёстно реагирующие антигены** (стрептококки группы А, В; спирохеты; трипаносомы и др.) - При наличии аутореактивных В-лимфоцитов инвазивные микроорганизмы, имеющие общие с хозяином антигенные детерминанты, способны вызвать выработку аутоантител к «своим» антигенам.
4. **Перекрёстно реагирующие идиотопы** - При наличии аутореактивных В-лимфоцитов инвазивные микроорганизмы, имеющие общие с хозяином антигенные детерминанты, способны вызвать выработку аутоантител к «своим» антигенам.

5. **Поздно появившиеся или секвестрированные антигены** (хрусталик; сперма) – Антигены, появившиеся на более поздней стадии развития или освободившиеся из забарьерных тканей, при контакте с иммунной системой воспринимаются как «чужие».
6. **Аномальное представление антигена** (щитовидная и поджелудочная желёзы) - Представление антигена клетками, которые не специализированы для этой функции, может привести к аутореактивности.
7. **Поликлональная активация** (вирусы Эпштейна - Барр; малярия; трипаносомы; РТПХ – «реакция: трансплантат против хозяина») - Аутореактивные В-лимфоциты могут быть стимулированы непосредственно поликлональными активаторами в обход обычных условий активации.
8. **Недостаточность регуляции** (системная красная волчанка) - Нарушение регуляции в идиотип-антиидиотипической сети, в системе клеток-супрессоров может привести к тому, что аутоиммунная реакция становится причиной заболевания.





Аутоиммунные заболевания: генетические факторы

Генетические факторы, действие которых проявляется на разных уровнях, усиливают предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям.

Существует строгая корреляция между аутоиммунными заболеваниями и определенными HLA. В связи с тем, что органоспецифические аутоиммунные заболевания весьма редко сочетаются с органонеспецифическими, генетические факторы этой предрасположенности для двух форм аутоиммунопатологии различны.

Аутоантитела в сравнительно низких титрах обнаруживаются и у здоровых людей, причем частота положительных результатов постоянно нарастает с возрастом примерно до 60-70 лет. В целом следует подчеркнуть, что образование аутоантител и возникновение аутоиммунных заболеваний чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин.

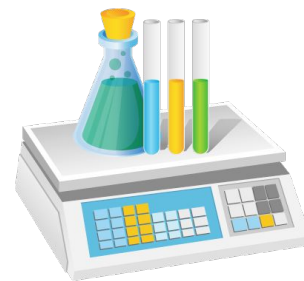
Аутоантитела как диагностические маркеры



Многочисленные сывороточные аутоантитела служат ценными диагностическими маркерами. При лабораторном анализе предпринимают исследование сывороток на срезах, приготовленных с помощью замораживающего микротомы из составных блоков нефиксированной ткани щитовидной железы и желудка человека и почках и печени крысы.

Кроме того, для выявления ревматоидных факторов и тиреоглобулина, а также антител к микросомам щитовидной железы и эритроцитам, ставят реакцию агглютинации. Радиоиммунологический анализ позволяет идентифицировать антитела к внутреннему фактору, ДНК и IgG.

Некоторые болезни, при которых аутоантитела играют основную роль в патологическом процессе: гемолитическая анемия и тромбоцитопения; тиреоидит; пернициозная анемия; диабет; болезнь Аддисона (гипофункция надпочечников) и другие эндокринные заболевания; злокачественная миастения; ревматоидный артрит; системная красная волчанка.



Аутоиммунная патология при беременности

Одна из форм аутоиммунного поражения связана с адоптивным переносом антител. Аутоантитела класса **IgG** беременной женщины с аутоиммунной патологией могут проходить через плаценту в организм развивающегося эмбриона, вызывая у него те же патологические нарушения, что и у матери. Однако подобные нарушения, к счастью, преходящи, так как материнские аутоантитела у новорожденного ребенка вскоре разрушаются.



Аутоиммунные заболевания вызванные антителами к клеточным рецепторам

Существует группа аутоиммунных заболеваний, при которых аутоантитела продуцируются к клеточным рецепторам; такие антитела либо усиливают активность клетки-мишени, либо препятствуют ее нормальному функционированию.

При болезни Грейвса (аутоиммунном тиреоидите) образуются аутоантитела к рецептору для тиреоидстимулирующего гормона на клетках щитовидной железы. В норме между щитовидной железой и гипофизом, продуцирующим тиреоидстимулирующий гормон, существуют отношения, действующие по принципу feedback-регуляции: высокий уровень тиреоидного гормона подавляет секрецию тиреоидстимулирующего гормона. Аутоантитела, взаимодействующие с рецептором к тиреоидстимулирующему гормону, нарушают это состояние равновесия. Несмотря на то, что механизм отрицательной обратной связи сохраняется, продукция тиреоидного гормона остается повышенной за счет стимулирующего действия аутоантител.

Аутоиммунные заболевания, инициированные Т-клетками



Многие аутоиммунные заболевания вызываются специфическими аутореактивными Т-клетками. Кроме того, Т-клетки необходимы и для поддержания продукции аутоантител.

Примером цитотоксического действия Т-клеток могут служить процессы при инсулинозависимом диабете.

При этой форме аутоиммунного заболевания бета-клетки панкреатических островков, продуцирующие инсулин, селективно разрушаются специфическими CD8 Т-клетками. Трансплантация больным диабетом фрагмента панкреатической железы от идентичного двойника не дает терапевтического эффекта.

Трансплантат инфильтруется CD8 Т-лимфоцитами хозяина, которые и разрушают перенесенные клетки.

Аутоиммунные заболевания: действие циркулирующих антител

Антитела к эритроцитам и тромбоцитам уменьшают время полужизни этих клеток, а трансплацентарный перенос антитромбоцитарных антител обуславливает возникновение транзиторной неонатальной тромбоцитопении. Аутоантитела к различным компонентам щитовидной железы могут принимать участие во многих патологических процессах: способствовать повреждению ткани, стимулировать или ингибировать синтез гормонов щитовидной железы, а также увеличивать или уменьшать митотическую активность тиреоидных клеток. Существование разнообразных форм аутоиммунопатологии щитовидной железы можно объяснить различными комбинациями этих аутоантител. Антитела к внутреннему фактору и сперматозоидам ингибируют соответствующие биологические функции. Аутоантитела к базальным мембранам клеток почечных клубочков, элюированные из почки больного с синдромом Гудпасчера, при введении обезьянам вызывает гломерулонефрит, заканчивающийся смертельным исходом. Аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам обуславливают развитие мышечной слабости по крайней мере у некоторых детей, матери которых страдают миастенией.

Аутоиммунные заболевания: диагностика, антигены HLA

Антигены HLA находятся на поверхности всех ядродержащих клеток (именно они определяют судьбу трансплантата - приживление или отторжение).

Антигены HLA кодируются генами главного комплекса гистосовместимости, который находится на 6-й хромосоме. Определение некоторых антигенов HLA применяется для дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний.

Методы выявления: набор антигенов HLA уникален для каждого человека.

Исключение составляют однояйцевые близнецы, у которых они полностью совпадают. Антигены HLA - сильные активаторы Т-, В-лимфоцитов и макрофагов, участвующих в отторжении трансплантата. От набора антигенов HLA зависит предрасположенность к разным заболеваниям, в том числе - к аутоиммунным. Сыворотки против этих антигенов получают от людей, перенесших многократные переливания крови, и от многократно переливавшихся женщин.

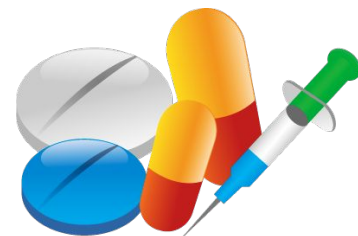
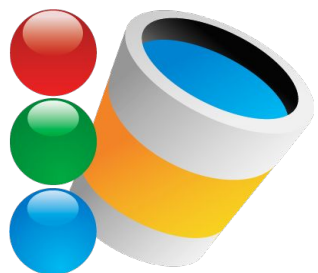
Антиген HLA-B27: это единственный антиген, который играет роль в диагностике аутоиммунных болезней. Этот антиген часто обнаруживают при ювенильном ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, реактивном артрите.

Антиген HLA-DR4: у носителей антигена HLA-DR4 ревматоидный артрит чаще сопровождается тяжелым поражением суставов и внесуставными проявлениями и имеет менее благоприятный прогноз, чем у остальных больных ревматоидным артритом. При выявлении антигена HLA-DR4 у больного ревматоидным артритом как можно раньше начинают лечение средствами, замедляющими его прогрессирование.



Аутоиммунные заболевания: диагностика, артроскопия с биопсией

Артроскопия с биопсией показана при подозрении на злокачественное новообразование , туберкулез , грибковую инфекцию , а также при длительном увеличении одного сустава и неинформативности исследования синовиальной жидкости.



Аутоиммунные заболевания: диагностика, криоглобулины

Криоглобулины - это иммуноглобулины сыворотки, которые обратимо преципитируют при температуре ниже 37°C.

Методы выявления: собирают кровь, дают ей свернуться, фибриновый сгусток осаждают центрифугированием и отбирают сыворотку. Все манипуляции проводят при комнатной температуре. Сыворотку на ночь помещают в холодильник (при 4°C), после чего центрифугируют и определяют, какую часть ее объема занимает преципитат. Более точный способ основан на спектрофотометрическом определении белка в отмытом преципитате, полученном из фиксированного объема сыворотки.

Преципитаты, содержащие как моноклональные (например, ревматоидный фактор), так и поликлональные (например, IgG) антитела, называются смешанными криоглобулинами. Смешанная криоглобулинемия обычно проявляется васкулитами кожи. При этом чаще всего поражаются участки тела, подверженные действию холода. Смешанная криоглобулинемия характерна для аутоиммунных заболеваний. Она наблюдается при СКВ, узелковом периартериите, синдроме Шегрена и болезни Кавасаки. Гепатит А, гепатит В и гепатит С всегда сопровождаются криоглобулинемией. Криоглобулины выявляются также при гемобластозах, хронических инфекциях и саркоидозе. Если криопреципитаты содержат только моноклональные антитела, исключают миеломную болезнь и макроглобулинемию Вальденстрема.

Аутоиммунные заболевания: диагностика, синовиальная жидкость



Исследование синовиальной жидкости включает следующее:

1. Описывают внешний вид синовиальной жидкости: цвет, мутность, вязкость, наличие крови. В норме синовиальная жидкость вязкая, прозрачная, имеет соломенно-желтый цвет. При инфекционном артрите она мутная, ее вязкость обычно снижена из-за расщепления гиалуроновой кислоты ферментами лейкоцитов.
2. Определяют общее и относительное число клеток крови.
3. Окрашивают мазок и производят посев для выявления бактерий и грибов.
4. Для исключения подагры и псевдоподагры проводят поляризационную микроскопию осадка, полученного при центрифугировании синовиальной жидкости. Используют поляризационный микроскоп с красным фильтром.
5. Определяют концентрацию белка в синовиальной жидкости и плазме.
6. Определяют концентрацию глюкозы в синовиальной жидкости и плазме.
7. При подозрении на ревматоидный артрит и СКВ иногда дополнительно определяют гемолитическую активность комплемента и ревматоидный фактор в синовиальной жидкости. При ревматоидном артрите и СКВ гемолитическая активность комплемента в синовиальной жидкости пораженного сустава обычно снижена и составляет менее 30% от нормального уровня в сыворотке. При остеоартрозе, анкилозирующем спондилите, синдроме Рейтера и большинстве других заболеваний, протекающих с поражением суставов, гемолитическая активность комплемента соответствует нормальному значению в сыворотке или превышает его.

Аутоиммунные заболевания: обусловленные иммунными комплексами



Если аутоантитела образуются к растворимым аутоантигенам, поступающим в кровоток, то возникающие иммунные комплексы способны вызывать поражения, напоминающие сывороточную болезнь. Патогенное действие аутоиммунных комплексов усиливается, выведение затруднено из-за дефектов в системе активации комплемента по классическому пути. Активация комплемента является возможной причиной повреждения тканей. Причиной геморрагической сыпи могут быть заболевания, обусловленные иммунными комплексами.

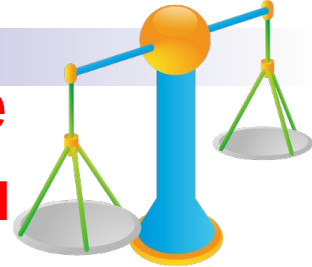
У больных системной красной волчанкой иммунные комплексы, как правило, связывающие комплемент, обнаруживаются в почках, коже и суставах, что сопровождается поражением соответствующих тканей. У большей части больных, страдающих ревматоидным артритом, выявляются аутоантитела к IgG (ревматоидные факторы). Образование ревматоидных факторов происходит в результате чрезмерной иммунологической активности клеток, локализованных в глубоких слоях синовиальной оболочки. Ревматоидные факторы, относящиеся к IgG, связываются друг с другом в комплексы, которые вызывают воспалительную острую реакцию внутри сустава и совместно с активированными Т-клетками стимулируют деление клеток синовиальной выстилки. Усиленная пролиферация этих клеток приводит к образованию патологического паннуса. Выделяемые клетками паннуса интерлейкин-1, простагландин E2, коллагеназа, нейтральная протеиназа и токсические метаболиты кислорода в конечном итоге разрушают хрящевую и костную ткани.

Аутоиммунные заболевания: общие сведения



Иммунный ответ развивается на чужеродные или измененные собственные антигены. Важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют факторы окружающей среды (ультрафиолетовое излучение при СКВ и бактериальная инфекция при реактивных артритах). Сочетание генетической предрасположенности с неблагоприятным действием факторов внешней среды стимулирует выработку цитокинов, которые стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию аутоантител. При многих аутоиммунных заболеваниях отмечается повышение активности клонов Т-хелперов. Некоторые из них могут вызывать воспаление, а другие могут приводить к повреждению тканей. В организме, вероятно, существуют гомеостатические механизмы, предотвращающие запуск аутоиммунного процесса в нормальных условиях. Иммунная система способна узнать фактически любые микробные молекулы. Однако при этом ей не удастся предотвратить образование лимфоцитов, реагирующих с компонентами собственного организма. При этом чем старше организм, тем выше вероятность того, что механизмы, препятствующие возникновению иммунного ответа на собственные нормальные антигены, не сработают. Когда это происходит, образуются аутоантитела, т.е. антитела, способные взаимодействовать со "своими" антигенами. До сих пор четко не показана роль аутоиммунных процессов в патогенезе многих заболеваний, поэтому к аутоиммунным относятся в настоящее время все заболевания, связанные с образованием аутоантител, за исключением тех случаев, когда можно утверждать, что иммунологические явления носят четко выраженный вторичный характер.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПГС): общие сведения



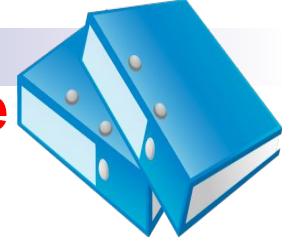
Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПГС) - это заболевания, характеризующиеся аутоиммунным поражением нескольких эндокринных желез и других органов. Все АПГС генетически детерминированы.

Выявлены гены, определяющие предрасположенность к отдельным компонентам АПГС. К ним относятся прежде всего гены HLA.

Предполагают, что существуют гены, мутации которых лежат в основе развития АПГС в целом. Такие гены могут локализоваться как в области HLA, так и в других областях генома. Пока не выяснено, почему разные АПГС включают разные составляющие. Генетические дефекты обуславливают не сами АПГС или их компоненты, а предрасположенность к ним. Для проявления этих дефектов требуется воздействие негенетических пусковых факторов. В большинстве случаев многообразные нарушения при АПГС проявляются не одновременно, а последовательно; иногда с интервалом в несколько лет. Например, первым симптомом АПГС типа I обычно бывает генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых), а надпочечниковая недостаточность проявляется позже.

Если в семье имеются случаи АПГС, можно рассчитать их риск у родственников больных. Обнаружив у больного одно из заболеваний - компонентов АПГС, следует заподозрить наличие других скрытых заболеваний. Выявляя генетические и иммунологические маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям - компонентам АПГС, можно обнаруживать эти заболевания на доклинической стадии и проводить их профилактику.

Аутоиммунные процессы и аутоиммунные заболевания



Аутоиммунный процесс – явление хроническое, приводящее в долговременному повреждению тканей. Связано с тем, что аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. Механизм аутоиммунного разрушения клеток и тканей не отличим от того, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете. К числу известных факторов, обеспечивающих запуск запрещенных клонов в реакционный ответ, относятся генетические факторы, перекрестно реагирующие микробные антигены, нарушения в цитокиновой сети регуляции и факторы внешней среды. Именно аутоантитела являются причиной патологического процесса. Но иногда аутоантитела образуются вследствие повреждения тканей, вызванного тем или иным патологическим состоянием (например, при инфаркте миокарда). В некоторых случаях аутоантитела реагируют с компонентами одного органа, и поэтому развивающийся патологический процесс носит сугубо локальный характер. Напротив, при таких заболеваниях, как системная красная волчанка (СКВ), сыворотка реагирует с компонентами многих тканей организма. Органами-мишенями часто оказываются щитовидная железа, надпочечники, желудок и поджелудочная железа. Нередко у одного человека может быть сразу несколько аутоиммунных заболеваний.

Аутоиммунные заболевания:

лечение

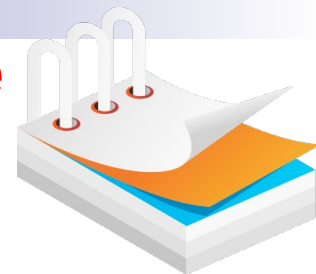
Методы современной терапии сводятся к направленному изменению тех или иных стадий иммунного ответа, включают направленное воздействие на реакции обмена веществ в целом ряде органоспецифических заболеваний и использование противовоспалительных средств (стероидов , салицилатов , индометацина , фенилбутазона , фенопрена и ибупрофена , пенициллина , солей золота и противомаларийных лекарств) и иммунодепрессантов .

Замена плазмы крови, приводящая к уменьшению скорости отложения иммунных комплексов, как правило, обеспечивает только временное улучшение состояния больных и эффективна лишь в некоторых случаях, при этом для достижения эффекта эта процедура должна сочетаться с приемом антимитотических препаратов .





Артрит ревматоидный: общие сведения



Ревматоидный артрит - системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу хронического прогрессирующего деструктивного полиартрита , реже - поражением серозных оболочек и поражением мелких сосудов . Риск заболевания выше у гомозиготных носителей антигена HLA-DR4 и антигенов HLA-DR. Главную роль в развитии заболевания играют аутоиммунные реакции на некоторые инфекционные агенты с образованием иммунных комплексов .

Этиология и патогенез ревматоидного артрита остаются неясными. Однако показано, что при этом заболевании появляются антитела, направленные против белков теплового шока . Известно, что белки теплового шока появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки при бактериальных инфекциях . Возможно, антитела, направленные против бактерий, перекрестно реагируют с белками теплового шока, вызывая повреждение клеток синовиальной оболочки. Кроме того, многие микробы вызывают выработку цитокинов (интерлейкина-1 , интерлейкина-6 , интерлейкина-8 , фактора некроза опухолей альфа), стимулирующих пролиферацию клеток синовиальной оболочки и продукцию макрофагами протеаз (например, коллагеназ), повреждающих ее.

Изменение структуры собственных белков приводит к появлению аутоантител (например, ревматоидного фактора), которые усугубляют поражение синовиальной оболочки. Все эти процессы приводят к избыточной пролиферации синовиоцитов , разрушению хряща , разрушению кости и деформации сустава .



Ревматоидный артрит - самое распространенное аутоиммунное заболевание . Им страдают 1-2% взрослых независимо от расы и географических условий, 70% больных - женщины. Заболевание начинается в любом возрасте, но чаще - в 30-50 лет.

Ревматоидный артрит обычно начинается постепенно. Характерно симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп . Асимметричное поражение суставов , моноартрит и поражение крупных суставов в начале заболевания наблюдаются редко. Лихорадка - непостоянный признак ревматоидного артрита. Чаще отмечаются похудание , утомляемость и утренняя скованность , которая уменьшается в течение дня.

Поскольку ревматоидный артрит - системное заболевание , возможны внесуставные проявления: васкулит (характерны язвы на нижней части голени) , плеврит , перикардит , пневмосклероз , синдром запястного канала , другие периферические нейропатии . Внесуставные проявления характерны для поздней стадии заболевания при его тяжелом течении и чаще наблюдаются у носителей антигена HLA-DR4 .

Волчанка: красная волчанка, общие сведения



Аутоиммунное заболевание из группы системных болезней соединительной ткани (коллагенозов). Включает кожную форму с доброкачественным течением и благоприятным прогнозом и системное поражение соединительной ткани и сосудов (СКВ), захватывающее многие внутренние органы. Возможен переход первой формы во вторую.

Особая форма аутоиммунных поражений связана с образованием иммунных комплексов . Примером наиболее острой патологии в данном случае может служить системная красная волчанка (СКВ) . Образующийся комплекс аутоантител с нуклеиновыми кислотами и гистонами оседает повсеместно на стенках малых сосудов и почечных клубочков, что приводит в присутствии комплемента к развитию воспалительных процессов , особенно опасных в тех случаях, когда комплекс локализуется в почках или мозге.

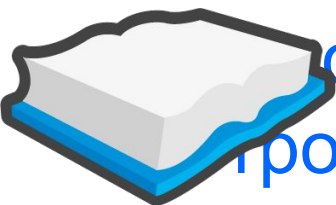
У людей с генетическими дефектами в системе активации комплемента по классическому пути выведение иммунных комплексов из крови резко замедлено, и этим обусловлена особая предрасположенность к развитию СКВ.

Красная волчанка - коллагеноз , важную роль в патогенезе которого играет нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов , появление иммунных комплексов и их отложение в тканях. Болеют в основном женщины (около 90%) в возрасте 20-45 лет. Причины заболевания неизвестны. Предполагается, что провоцирующие факторы (некоторые химические вещества, лекарственные средства, инфекция) в сочетании с наследственной предрасположенностью вызывают нарушение регуляторной функции Т-супрессоров . Это в свою очередь, приводит к пролиферации В-лимфоцитов, стимуляции синтеза антител и образованию избыточного количества иммунных комплексов, которые откладываются в тканях и повреждают их.



Системная красная волчанка: лечение

СКВ требует энергичного медикаментозного лечения. При пролиферативных гломерулонефритах, иммунной гемолитической анемии, остром гепатите, остром миокардите, легочном отеке назначают кортикостероиды. При остром поражении внутренних органов проводят пульс-терапию кортикостероидами. При назначении кортикостероидов возможны электролитные нарушения, аритмии, психозы, эпилептические припадки, поэтому во время пульс-терапии необходимо тщательно наблюдать за больными.





При угрожающих жизни осложнениях СКВ - ДВС-синдроме , тромботической тромбоцитопенической пурпуре , в остром поражении ЦНС - применяют кортикостероиды, циклофосфамид или комбинации иммунодепрессантов , проводят плазмаферез.

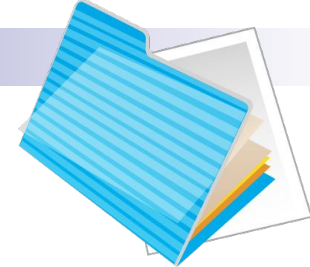


Лечение отдельных проявлений СКВ:

При антифосфолипидном синдроме для профилактики тромбозов назначают препараты, угнетающие агрегацию тромбоцитов. Кортикостероиды снижают титр антифосфолипидных антител, но не уменьшают риск тромбозов. Если с помощью антиагрегантов не удастся предотвратить тромбоз , пожизненно назначают варфарин.

При поражении кожи , когда неэффективны другие средства, применяют ретиноиды в сочетании с солнцезащитными средствами или дапсоном.

Нарушение иммунологической толерантности к В-клеткам:



Причины срыва иммунологической толерантности к В-клеткам не выяснены, т. к. это происходит в "бессимптомный" доклинический период заболевания, длящийся, возможно, несколько лет. Манифестация происходит уже вслед за тотальной гибелью В-клеток, что существенно осложняет исследования патогенеза этого типа СД. Тем не менее, уже к началу 90-х годов усилиями отечественных и зарубежных исследователей было накоплено немало сведений и выдвинуто несколько гипотез о причинах срыва иммунологической толерантности к В-клеткам. Гипотезы о причинах срыва иммунологической толерантности к В-клеткам делятся на два ряда.

К одному можно отнести те из них, которые во главу ставят генетически детерминированную аномальность реагирования на внешние или внутренние диabetогенные воздействия самих В-клеток, к другому - те, которые исходят из первичности аномальных реакций на диabetогенные воздействия иммунокомпетентных клеток.

Иммунные гемолитические анемии

Одно из наиболее показательных аутоиммунных заболеваний, обусловленных аутоантителами.

Аутоантитела к антигенам эритроцитов либо непосредственно лизируют клетки в присутствии комплемента, либо комплекс эритроцит:антитело захватывается и разрушается фагоцитами.

Разрушение ядросодержащих клеток антителами не является всеобщим явлением. Однако они могут быть разрушены через механизм антителозависимого клеточного цитолиза, обусловленного натуральными киллерами.

Иммунный гемолиз у взрослых обычно вызван IgG-антителами или IgM-антителами к антигенам собственных эритроцитов - аутоантителами. Изредка наблюдается разрушение донорских эритроцитов аллоантителами.



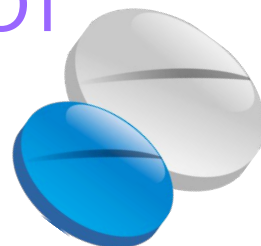


Основной метод диагностики аутоиммунных гемолитических анемий - проба Кумбса. В основе ее лежит способность антител, специфичных к иммуноглобулинам (особенно к IgG) или компонентам комплемента, агглютинировать эритроциты. Как присутствие, так и отсутствие иммуноглобулинов или компонентов комплемента на эритроцитах может дать важную информацию о происхождении иммунной гемолитической анемии. В редких случаях на поверхности эритроцитов не обнаруживают ни , ни комплемента (иммунная гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса).

В некоторых случаях бывает необходимо выявить антитела в сыворотке больного по ее реакции с нормальными эритроцитами. IgM-антитела (обычно это холодовые антитела) выявляют на основании агглютинации эритроцитов взрослого или фетальных эритроцитов. IgG-антитела выявляют с помощью непрямой пробы Кумбса. Для этого сначала инкубируют сыворотку больного с нормальными эритроцитами, а затем выявляют антитела на них с помощью антиглобулиновой (анти-IgG) сыворотки, как и в прямой пробе Кумбса.

Лаймская болезнь (болезнь Лайма, нейроборрелиоз клещевой)

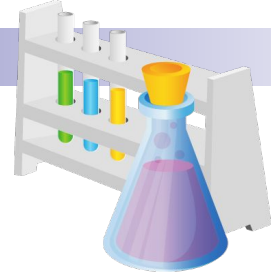
Лаймская болезнь – распространённая в лесных районах умеренного климатического пояса инфекционная болезнь, которая вызывается спирохетой Borrelia burgdorferi . Переносчиком возбудителей являются иксодовые клещи . От момента укуса до появления признаков заболевания проходит от 3 до 32 дней.



Лаймская болезнь впервые описана в 1975г. среди жителей г. Лайма, штат Коннектикут, США. Характерные признаки заболевания - хроническая мигрирующая эритема и артрит , иногда отмечается поражение ЦНС и поражение сердца .

Через 1-8 недель после укуса клеща появляется хроническая мигрирующая эритема. Подтвердить факт укуса клеща или выявить хроническую мигрирующую эритему удастся лишь у 20-30% больных. Могут наблюдаться общие симптомы - недомогание , лихорадка , увеличение лимфоузлов. Острый артрит возникает у 50%, хронический - у 11%, эрозии суставных поверхностей - у 2% больных. Поражаются преимущественно крупные суставы . У некоторых больных развиваются поздние осложнения - миокардит (у 8%), менингизм и поражение черепных нервов (у 7%). Недомогание и когнитивные нарушения могут сохраняться длительно. Характерно повышение СОЭ , при исследовании синовиальной жидкости выявляется большое количество лейкоцитов. В посевах крови возбудитель выявляется редко. Экспресс-диагностика основана на определении титра антител к этой спирохете с помощью твердо-фазного иммуноферментного анализа (на ранних стадиях определяют IgM, на поздних - IgG). Серодиагностику проводят с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и метода непрямой иммунофлуоресценции , для подтверждения диагноза применяют иммуноблоттинг . Следует отметить, что оценка результатов серологических исследований затруднена. Так, наличие антител достоверно свидетельствует лишь о перенесенной инфекции, а в острой стадии заболевания и на фоне антимикробной терапии антитела могут не выделяться.

Лечение:



в начале заболевания применяют доксициклин, амоксициллин или эритромицин.

Продолжительность лечения - от 10 суток до 3 недель. Для детей, которые весят менее 40 кг, дозы рассчитывают по весу тела. При артрите применяют доксициклин или амоксициллин в сочетании с пробенецидом в течение 30 суток, или бензилпенициллин в течение 2-3 недель.

При кардите и поражении ЦНС назначают цефтриаксон в течение 2 недель. Иногда при кардите назначают ампициллин в течение 2-3 недель.

Миастения гравис

При миастении гравис продуцируются аутоантитела к альфа-цепи ацетилхолинового рецептора, локализованного в месте контакта нервной и мышечной клетки. В результате взаимодействия аутоантител с соответствующим рецептором нарушается прохождение импульса от нейрона к мышце, что и приводит к нарушению мышечного сокращения.

Склеродермия

Склеродермия и склеродермические состояния - группа заболеваний, для которых характерно повышенное содержание коллагена в дерме и сужение просвета мелких сосудов. Развитию заболеваний способствуют наследственная предрасположенность, контакт с химическими веществами и инфекциями. Патогенез склеродермии окончательно не изучен, однако для его объяснения предложено несколькими механизмами:

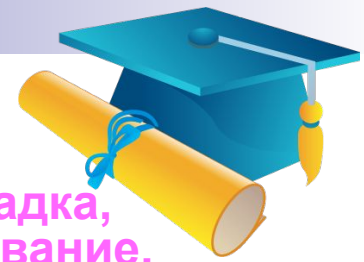
- повторное повреждение эндотелия приводит к поражению мелких сосудов ;
- пролиферация фибробластов приводит к синтезу избыточных количеств коллагена и уплотнению кожи;
- повышение активности Т-хелперов и функциональная недостаточность Т-супрессоров способствуют синтезу аутоантител.

Нейтропения иммунная

Число исследований, посвященных иммунным механизмам повреждения нейтрофилов, невелико. Это объясняется отсутствием надежных методов выявления антител к нейтрофилам. Антитела, вызывающие их агглютинацию, обнаруживается у многопложавших женщин и лиц, перенесших многократное переливание эритроцитарной массы. Выявление этих антител способствовало открытию антигенов HLA. Антитела к нейтрофилам определяют в реакции агглютинации. Этот метод требует тщательной очистки клеток, применения специальных сред, строгого соблюдения условий культивирования клеток. Другой способ основан на оценке фагоцитоза нейтрофилов, предварительно инкубированных с исследуемой сывороткой. Заболевание обычно наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, часто сочетается с аутоиммунной гемолитической анемией, аутоиммунной тромбоцитопенией. Выявление антител к антигенам нейтрофилов NA1, NA2 и NB1 подтверждает диагноз. Назначают кортикостероиды, как при аутоиммунной гемолитической анемии.



Периодическая болезнь



Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка, пароксизмальный перитонит) – это наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, которое проявляется приступами лихорадки, перитонита и плеврита.

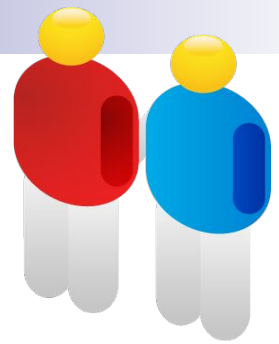
У некоторых больных наблюдаются артриты, поражение кожи и амилоидоз. Периодическая болезнь чаще наблюдается среди евреев, армян и арабов. Обычно встречается и наблюдается у выходцев средиземноморья независимо от места их проживания. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка, армянская болезнь) - наследственное заболевание, характеризующееся рецидивирующей лихорадкой (до 40 градусов по Цельсию) и перитонитом. Осложнение - развитие амилоидоза почек. Первые исследования генетики периодической болезни, когда был установлен аутосомно-рецессивный тип ее наследования, были проведены в Израиле. По-видимому, ген, ответственный за развитие периодической болезни, локализован на коротком плече 16-й хромосомы.

Более 20% больных - потомки близкородственных браков. Заболевание обычно возникает у детей или подростков и характеризуется периодическими приступами длительностью от 4 суток до нескольких месяцев. Во время приступа наблюдаются лихорадка, сильные боль в животе и груди. Суставной синдром (артралгия и артриты) в отличие от остальных проявлений заболевания нередко сохраняется и в межприступный период.

Во время приступа наблюдается лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение уровня фибриногена.



Ревматизм



Ревматизм – системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы и суставов, а также нервной системы, кожи(кольцевидная эритема) и подкожной клетчатки(ревматические узелки). Возможны поражения мозга. Чаще развивается после ангины и других стрептококковых инфекций в возрасте 7-15 лет.

Заболевание характеризуется поражением разных органов, в первую очередь сердца, суставов, ЦНС, кожи и подкожной клетчатки.

Пик заболеваемости приходится на 8 лет; мальчики и девочки заболевают с одинаковой частотой.



Ревматической атаке всегда предшествует инфекция.

Самые частые симптомы ревматизма - лихорадка и артрит.

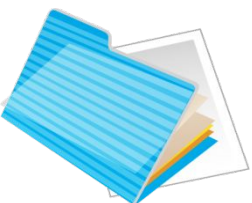
При ревматизме показана пожизненная профилактика рецидивов стрептококковой инфекции. Она абсолютно показана в группах риска: военнослужащие, работники здравоохранения, лица, часто контактирующие с детьми.

Смертельное осложнение ревматизма - молниеносный кардит - наблюдается редко. Чаще всего (примерно у 70% больных) поражаются клапаны сердца. Приобретенные пороки сердца - основная причина инвалидности больных ревматизмом.

Ревматизм сейчас встречается намного реже. В конце 40-х гг. в США ревматизм и ревматические пороки сердца составляли более 50% болезней сердца у школьников. За время Второй мировой войны ревматизмом заболело более 20000 американских моряков. Сейчас в развитых странах заболеваемость снизилась, и ревматизм уже стал редкостью. Но во многих развивающихся странах (где живет две трети населения Земли) стрептококковые инфекции, ревматизм и ревматические пороки сердца так же распространены, как в Северной Америке 50 лет назад.

Ни профилактические мероприятия, ни антибактериальные препараты не могут гарантировать успеха в борьбе с ревматизмом.

Ревматоидный фактор: диагностика заболеваний



Любые частицы, покрытые IgG, могут быть агглютинированы ревматоидным фактором.

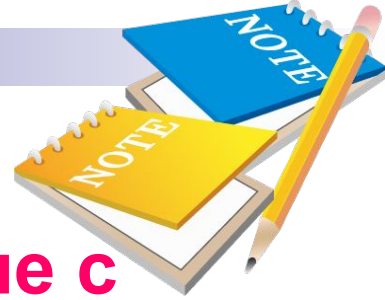
Первоначально для обнаружения ревматоидного фактора использовались покрытые антителами эритроциты барана или человеческие эритроциты 1 группы.

В последнее время многие лаборатории применяют более точный метод определения ревматоидного фактора, основанный на нефелометрии. При нефелометрическом определении ревматоидного фактора оценивается повышение мутности сыворотки после добавления к ней IgG. Сыворотку, предназначенную для определения ревматоидного фактора, хранят при температуре не выше -20°C .

Ревматоидный фактор неспецифичен для ревматоидного артрита и выявляется при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, инфекционном эндокардите и некоторых хронических заболеваниях печени. С помощью реакции нефелометрии выявляются преимущественно IgM к IgG. У некоторых больных эти антитела представляют собой мономерную молекулу. Помимо них в сыворотке могут обнаруживаться также IgG и IgA к IgG.

Присутствие иммунных комплексов, в состав которых входит ревматоидный фактор, в синовиальной жидкости пораженных суставов позволяет предположить, что ревматоидный фактор принимает участие в развитии воспаления при ревматоидном артрите. Однако факты, подтверждающие это предположение, пока не найдены. В некоторых случаях ревматоидный фактор определяется только в синовиальной жидкости, а в сыворотке отсутствует. Выявление ревматоидного фактора в синовиальной жидкости пораженных суставов позволяет подтвердить диагноз серонегативного ревматоидного артрита.

Синдром Гудпасчера



Редкое аллергическое заболевание с преимущественным поражением легких (по типу пневмонии) и почек (по типу гломерулонефрита).

Проявления: лихорадка, кашель, кровохарканье, одышка, признаки прогрессирующей почечной недостаточности, анемия, лейкоцитоз, протеинурия, гематурия.

При синдроме Гудпасчера аутоантитела, образующиеся к IV типу коллагена и поражающие основные мембраны почечных клубочков и сосудов, будут причиной быстро развивающегося заболевания с летальным исходом.

Синдром Гудпасчера исключают при сочетании легочного кровотечения и гломерулонефрита. В настоящее время его причиной считают выработку цитотоксических антител к базальной мембране почечных клубочков, обусловленную разными факторами (синдром Гудпасчера был описан как осложнение гриппа). Показано, что эти антитела связываются с альфа3-цепью коллагена типа IV. Болеют чаще мужчины в возрасте 10-50 лет. Женщины составляют менее 30% больных. Описывают семейные случаи заболевания. Более чем у 90% больных наблюдается кровохарканье. Одновременно с ним или несколько раньше развивается гломерулонефрит. Кроме того, у 57% больных наблюдается одышка, у 51% - повышенная утомляемость, у 41% - кашель, у 22% - лихорадка. Кроме того, иногда наблюдается незначительное повышение АД, кровоизлияния на сетчатке и экссудаты на сетчатке.



Смешанное заболевание соединительной ткани

Для смешанного заболевания соединительной ткани характерно сочетание симптомов склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита и СКВ.

Обычно смешанное заболевание соединительной ткани больше всего напоминает склеродермию. Артриты и артралгия отмечаются у 95% больных, отек кистей - у 88%, синдром Рейно - у 84%, нарушение моторики пищевода - у 77%, миозит - у 72%, увеличение лимфоузлов - у 68%, лихорадка, серозит, гепатоспленомегалия - у 20-33% больных. Поражение почек характерно для детей, у взрослых встречается редко.





При исследовании антинуклеарных антител методом иммунофлуоресценции наблюдается пятнистое окрашивание срезов тканей. У некоторых больных имеются признаки нескольких аутоиммунных заболеваний, но, в отличие от больных со смешанным заболеванием соединительной ткани, отсутствуют антитела к рибонуклеопротеиду. В этом случае, если имеющиеся признаки удовлетворяют критериям сразу нескольких аутоиммунных заболеваний, ставят диагноз перекрестного синдрома, а если нет - диагноз недифференцированного заболевания соединительной ткани. Впоследствии обычно появляются признаки, позволяющие поставить диагноз того или иного заболевания: ревматоидного артрита, СКВ, системной склеродермии и т. д.

Лечение зависит от клинической картины и направлено на преобладающие проявления заболевания.

Тромбоцитопения иммунная

Разрушение тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении происходит так же, как разрушение эритроцитов при иммунной гемолитической анемии.

Однако антитела к тромбоцитам изучены хуже, чем антитела к эритроцитам, а методы их выявления более трудоемки. Для определения антител к тромбоцитам используются реакция агглютинации, реакция связывания комплемента, тест потребления антиглобулина, реакция высвобождения серотонина и фактора 3 тромбоцитами, иммунофлуоресценция и другие. К наиболее надежным методам относятся реакция связывания комплемента и тест потребления антиглобулина. Разрушение тромбоцитов, опосредованное иммунными механизмами, лежит в основе острой и хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитопении новорожденных, вызванной материнскими антителами, лекарственной иммунной тромбоцитопении.

Аутоиммунные заболевания: заключительный обзор

В основе аутоиммунных заболеваний лежит активность аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов. Повреждение ткани является результатом прямой атаки этих антител и Т-лимфоцитов на клетки, несущих соответствующие аутоантигены или результатом патогенного действия иммунных комплексов, а также клеточных и гуморальных участников воспалительного процесса. Таким образом известные аутоиммунные патологические расстройства можно классифицировать по основному механизму иммунологических процессов, включенных в их развитие:

- 1) группа заболеваний, обусловленная антителами к антигенам собственных клеток или межклеточного матрикса;
- 2) заболевания, вызванные патогенным действием иммунных комплексов (аутоантител с антигенами организма);
- 3) заболевания, причиной которых являются специфические к аутоантигенам Т-клетки.

Все аутоиммунные расстройства включают воспалительный процесс как один из ведущих патогенетических факторов. Клеточные и молекулярные участники воспалительного процесса аналогичны тем, которые сопровождают и другие формы иммунной реактивности.

СПАСИБО

ЗА

ВНИМАНИЕ!

