

Аутоиммунитет

Аутоиммунные процессы – это
состояния, при которых происходит
выработка аутоантител или накопление
клона сенсibilизированных лимфоцитов
к антигенам собственных тканей
организма

Аутоиммунитет это способность иммунной системы распознавать и атаковать клетки собственного организма.

В норме иммунная система не реагирует на клетки и ткани своего организма за счет иммунологической толерантности

Наиболее частым механизмом нарушения функции эндокринной системы является образование аутоантител к различным ее компонентам. Эти аутоантитела гетерогенны по своим свойствам и действуют на различных участках эндокринной регуляции.

Первая группа аутоантител повреждает клетки желез внутренней секреции и приводит к развитию недостаточности той или иной железы.

Вторая группа аутоантител действует против полипептидных гормонов.

Третья группа аутоантител действуют на рецепторы для гормонов на различных клетках-мишенях.

Эти аутоантитела получили название антирецепторных.

Антирецепторные антитела могут быть направлены к различным частям рецептора.

1. Антитела блокируют место узнавания на рецепторе, поэтому естественный или экзогенный гормон полностью или частично связаться с ним не может. Развивается клиника недостаточности данной железы, хотя гормон в крови есть. Выявляется резистентность к экзогенному гормону.
2. Антитела связываются с активным местом рецептора. Возникает имитация действия гормона, развивается клиника гиперфункции данной железы. По механизму обратной связи образование естественного гормона снижается.
3. Образование комплекса «антитело + рецептор» в зависимости от вида антител может приводить к активации комплемента и повреждению рецепторов.
4. Образовавшиеся комплексы «антитело + рецептор» собираются в одном месте на поверхности клетки (кэппинг - образование шапки), после чего в этом месте происходит впячивание части мембраны внутрь клетки с образованием фагосомы, где происходит деградация комплексов. Взамен утраченных рецепторов клетка образует новые. При хроническом течении процесса может происходить истощение производящей функции клетки, и на ее поверхности уменьшается число рецепторов к данному гормону. Процесс поглощения, деградации и воспроизведения рецепторов происходит и в норме.

Код	Аутоантитела к антигенам	Антиген	Клиническое применение
<i>Антигены щитовидной железы</i>			
	Тиреоглобулин (полуколич., ИФА)		Б-нь Хосимото, микседема (атрофич.териоидит), б-нь Грейвса, первичный гипертиреоидизм, тиреотоксикоз
	Тиреопероксидаза (полуколич., ИФА)		То же
	Циркулирующий рецептор к тиреотропину (R-TSH)	R-TSH	Б-нь Грейвса, неонатальный тиреотоксикоз
	Микросомальный антиген		Б-нь Хосимото, идиопатическая микседема, тиреоидит, б-нь Грейвса
<i>Антигены поджелудочной железы и инсулин</i>			
	Декарбоксилаза глутаминовой к-ты (кач., ИФА)		Группа риска ИЗД, предрасположенность к ИЗД
	Клетки островков Лангерганса (кач., ИФА)		Риск ИЗД, предрасположенность и ранняя диагностика ИЗД
	Инсулин человеческий (кач., ИФА)		Риск ИЗД, мониторинг лечения, предрасположенность к ИЗД
	Анализ уровня самого альбумина в моче (ИФА) (но не аутоАТ к нему!)		Повышается уровень в моче при сахарном диабете
	Анализ уровня самого С-пептида (РИА, ИФА) (не аутоАТ!)		Более точная информация о функции β-клеток, чем инсулин
<i>Аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам</i>			
	К экстр.яд.АГ-ам (кач., ИФА)- суммарно	RNP, Sm, Jo-1, Scl-70, SS-A, SS-B	Подозрение на системное заболевание соединит. ткани

	Набор для определ. аутоАТ к индивидуальным экстр. яд. АГ-ам (кач, ИФА)	Те же	То же
	Комбинированный антиген Sm/RNP (кач., полуколич., ИФА)		СКВ, дискоидная волчанка, с-м Шегрена, склеродермия. Ревматоидный артрит (РА), смешанные заболев. соединит. ткани
	Sm-антиген (кач., полуколич., ИФА)		СКВ (30%), этих аутоАТ нет в норме и при других системн. заболев. соединит. ткани
	Jo-1 антиген (кач., полуколич., ИФА)	Гистидил- γ -РНК-синтетаза	Полиммиозит, дерматомиозит (30% и 10%), отсутствуют в норме и при др. системн. заболев. соединит. ткани
	Scl-70 антиген (кач., полуколич., ИФА)	Ядерная топоизомераза I	Склеродермия (20–30%) особенно диффузная, эти аутоАТ редки при др. заболев. соединит. ткани
	SS-A (Ro) антиген (кач., полуколич., ИФА)		С-м Шегрена, СКВ, риск развития нефрита, при СКВ
	SS-B (La) антиген (кач., полуколич., ИФА)		То же
<i>Ядерные антигены</i>			
	Двухцепочечная ДНК (кач., ИФА)		СКВ и ее прогрессирование, терапия
	Одноцепочечная ДНК (ИФА)		СКВ, различн. заболев. соединит. ткани, РА, мклеродермия, с-м Шегрена
	Нативная ДНК (кач., полуколич., латекс-агглин.)		СКВ
	Гистоны (кач., полуколич., ИФА)		Лекарственная волчанка, СКВ

<i>Ревматические заб-я и системные заб-я соединительной ткани</i>			
С-реактивный белок (кач., полуколич., латекс-агглиц.)	Сам СРП, но не ауто-АТ	Острые воспалительные процессы, ревматизм, РА, контроль лечения	
Ангистрептолизин-О (кач., полуколич., латекс-агглиц.)	Сам А-СТР-О, но не аутоАТ к нему	Острый ревматизм, острый гломерулонефрит, контроль терапии	
Ревматоидный фактор IgM (кач., полуколич., ИФА)		РА, контроль течения и терапии	
Растворимая молекула (sCD23) [ИФА]	Сам sCD23 (но не АТ к нему)	Очень высокий уровень sCD23 выявляется при РА	
<i>Цитоплазматические антигены</i>			
Митохондрии (кач., полуколич., ИФА)	М2-антиген (пируват-дегидрогеназный комплекс)	Первичный билиарный цирроз печени, склеродермия	
Рибосомальные Р антигены (кач., полуколич., ИФА)		Системные заболевания соединительной ткани	
Гломерулярная базальная мембрана (ИФА)		Гломерулонефрит, с-м Гудпасчера, мониторинг болезни	
<i>Фосфолипидные антигены</i>			
Кардиолипин IgG (кач., полуколич., ИФА)		Антифосфолипидный с-м (артериальный и венозный тромбоз, тромбоцитопения, привычное невынашивание беременности), СКВ и волчаночноподобные с-мы, эндокардит, стенокардия и инфаркт миокарда, аутоиммунная гемолитическая анемия	
Кардиолипин IgA (кач., полуколич., ИФА)			
Кардиолипин IgM (кач., полуколич., ИФА)			
Кардиолипин IgG, A, M (кач., полуколич., ИФА)			

	IgG анти β_2 -гликопротеин (аполипопротеин H) [ИФА]	β_2 GPI	При СКВ и первичном антифосфолипидном с-ме – обнаружена связь между тромбозом и АТ к фосфолипидам. Эти ауто АТ реагируют с кардиолипином, кардиолипином+ β_2 GPI или одним β_2 GPI. Наборы против аутоАТ к кардиолипину и β_2 GPI используют совместно при риске повышенных тромбозов при СКВ и антифосфолипидном с-ме
	IgA анти β_2 -гликопротеин (аполипопротеин H) [ИФА]	- « -	
	IgM анти β_2 -гликопротеин (аполипопротеин H) [ИФА]	- « -	
<i>Цитоплазматические антигены нейтрофилов</i>			
	IgG анти-Миелопероксидаза лизосомальная (кач., полуколич., ИФА)	MPO	Эти аутоАТ локализуются в основном в перинуклеарной зоне клетки. Идиопатический некротизирующий и серповидный гломерулонефрит, узелковый полиартрит, васкулит. Также при гидразининдуцированном гломерулонефрите, с-м Гудшасчера
	IgG анти-Протеиназа 3 (кач., полуколич., ИФА)	PR3	Эти аутоАТ локализуются в цитоплазме. Гранулематоз Вегенера, реже микроскопический полиангит
	IgG анти-Фактор, повышающий антибактериальную проницаемость	BP1	Для исключения искаженной интерпретации атипичных аутоАТ к нейтрофилам (анти-MPO и PR3) используют аутоАТ анти-BP1 в диагностике язвенного колита, склерозирующего холангита, заболеваниях соединительной ткани для дифференцирования их от васкулитов

Причины приводящие к срыву иммунологической толерантности

- Во-первых, должны быть какие-то особенности реагирования самой иммунной системы. Имеется связь между образованием антирецепторных аутоантител и определенными антигенами гистосовместимости. Они образуются обычно у людей, имеющих гаплотип HLA-B8-DW3-DR-3. Поскольку имеется особенность иммунного реагирования, то обычно образуются аутоантитела не к одному, а ко многим антигенам, что создает основу для развития полигландулярных расстройств,
- Во-вторых, должен быть какой-то стимул, выводящий нейроэндокринную систему из равновесия и приводящий к избыточному образованию гормона. Таким стимулом может быть стресс.
- В-третьих, причиной образования антирецепторных аутоантител может быть вирусная инфекция

**Аутоимунная
полигландулярная
недостаточность**

АПС представляет собой первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза

классификация

- АПС 1 пита
- АПС 2 типа
- АПС 3 типа
- АПС 4 типа

Код МКБ
E31.0

эпидемиология

- пик АПС 1 типа приходится на 12 лет
- при семейных формах АПС1 типа проявляется только в одном поколении
- Соотношение у мужчин и у женщин 1,4:1
- АПС2 типа встречается спорадически
- АПС2 типа в 8 раз чаще у женщин
- пик АПС 2 типа между 20 и 50 годами
- гены HLA(полигландулярный синдром второго типа)
- На 21-й хромосоме ген AIRE (полигландулярный синдром первого типа)

компоненты АПС 1 типа

- гипопаратиреоз 76-96%
- слизисто-кожный кандидоз 17-100%
- надпочечниковая недостаточность 72-100%
- преждевременное истощение яичников 26-80%
- алопеция 30%
- мальабсорбция 23%
- пернициозная анемия 14%
- хронический активный гепатит 12%
- аутоиммунный тиреоидит 10%
- витилиго 4%
- СД 1 типа 2-5%

компоненты АПС 2 типа

- надпочечниковая недостаточность 80-100%
- аутоиммунный тиреоидит 69-97%
- СД 1 типа 35-52%
- преждевременное истощение яичников 3,5-16%
- пернициозная анемия 14%
- витилиго 5-50%

сравнительная характеристика АПС

- моногенное аутосомно-рецессивное заболевание
- На 21-й хромосоме ген AIRE
- при семейных формах только у сибсов
- пик манифестации в 12 лет
- аутоиммунные тиреопатии редки. часто другие поражения перечисленные ранее
- сд 1 типа у 2-5%
- соотношение у мужчин и женщин 1,4:1
- заболевание с неполной пенетрантностью - наследственной предрасположенностью
- гены HLA
- при семейных формах может проявляться в нескольких поколениях
- пик манифестации в 30 лет
- аутоиммунные тиреопатии постоянный компонент
- сд 1 типа у 52%
- соотношение мужчин и женщин 1:8

Критерии постановки диагноза аутоиммунного полигландулярного синдрома

- анамнез (наличие подобных проявлений у других членов семьи, частота и характер присоединения новых симптомов)
- физикальное обследование (кожные покровы, ногти, волосы, зубы, слизистые оболочки)
- Лабораторно-инструментальные исследования (уровень кальция, фосфора и паратгормона в плазме крови. Уровень калия и натрия, кортизола и АКТГ в крови. Уровень сахара крови, гликозилированного гемоглобина и результаты глюкозотолерантного теста.
- наличие аутоантител к органам-мишеням.
- Молекулярно-генетическая диагностика,

Лечение

1. Заместительная терапия необходимыми метаболитами: при пернициозной анемии - витамином В12, при микседеме - тироксином и т. д.
2. Элиминация «запрещенных» клонов сенсibilизированных лимфоцитов
3. Удаление иммуногена или адъюванта. Плазмаферез
4. Иммуносупрессивная терапия должна быть дифференцированной и по возможности короткой.
- 5.
6. Блокада медиаторов иммунных реакций антигистаминными препаратами
7. Противовоспалительные средства: кортикостероиды, препараты салициловой кислоты.
8. Иммунотерапия: десенсибилизация причинными аллергенами, при наличии гиперчувствительности немедленного типа - стимуляция синтеза специфических IgG (или их введение), «конкурирующих» с IgE.
9. Иммунокоррекция дефицита или функционального дефекта Т- супрессоров.

Компоненты АПС 1

1. Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, надпочечниковая недостаточность, преждевременное истощение яичников
2. Слизисто-кожный кандидоз, надпочечниковая недостаточность, преждевременное истощение яичников, СД 1 типа
3. Алопеция, мальабсорбция, пернициозная анемия, хронический активный
4. хронический активный, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, СД 1 типа

Компоненты АПС 2

1. **надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, СД 1 типа, преждевременное истощение яичников**
2. **Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, надпочечниковая недостаточность, преждевременное истощение яичников**
3. **Слизисто-кожный кандидоз, надпочечниковая недостаточность, преждевременное истощение яичников, СД 1 типа**
4. **Алопеция, мальабсорбция, пернициозная анемия, хронический активный**

Какой ген отвечает за проявления АПС 1 типа

1. На 21-й хромосоме ген AIRE
2. Гены HLA
3. Ген на 22 хромосоме
4. Ген на 13 хромосоме

Какой ген отвечает за проявления АПС 2 типа

1. Гены HLA
2. На 21-й хромосоме ген AIRE
3. Ген на 22 хромосоме
4. Ген на 13 хромосоме

Пик манифестации АПС 1 типа

1. 12 лет
2. 20 лет
3. 30 лет
4. С рождения