

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации»
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

Кафедра детских болезней лечебного факультета с курсом
иммунологии и аллергологии

Аутоиммунные заболевания ЖКТ

Выполнила: студентка педиатрического факультета

339 группы

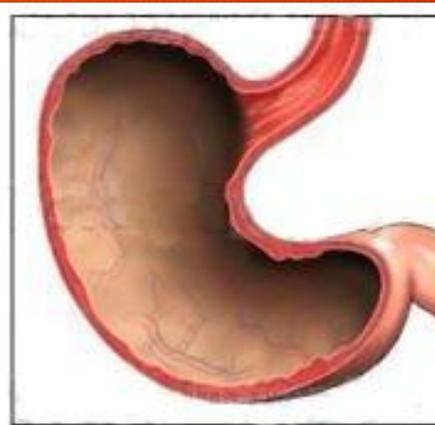
Мешкова Е. С.

Проверил: к.м.н. Сагитова А.с.

Тюмень, 2018

Аутоиммунный гастрит

Заболевание имеет наследственную природу, характеризуется атрофией слизистой оболочки желудка с потерей париетальных (обкладочных) и главных клеток. Париетальные клетки располагаются в наружной части фундальных желез желудка. Фундальные (главные) железы составляют основную часть желез области дна, тела и интермедиальной зоны желудка.



Атрофический гастрит



Здоровый желудок

В процесс вовлечены дно и тело желудка, изменения в антральном отделе незначительны, т.е. морфологически чаще фундальный и/или мультифокальный атрофический гастрит с метаплазией эпителия. Разрушение желез желудка, содержащих обкладочные клетки, ведет к снижению секреции соляной кислоты.



1) Антральный гастрит
(гастрит типа А)



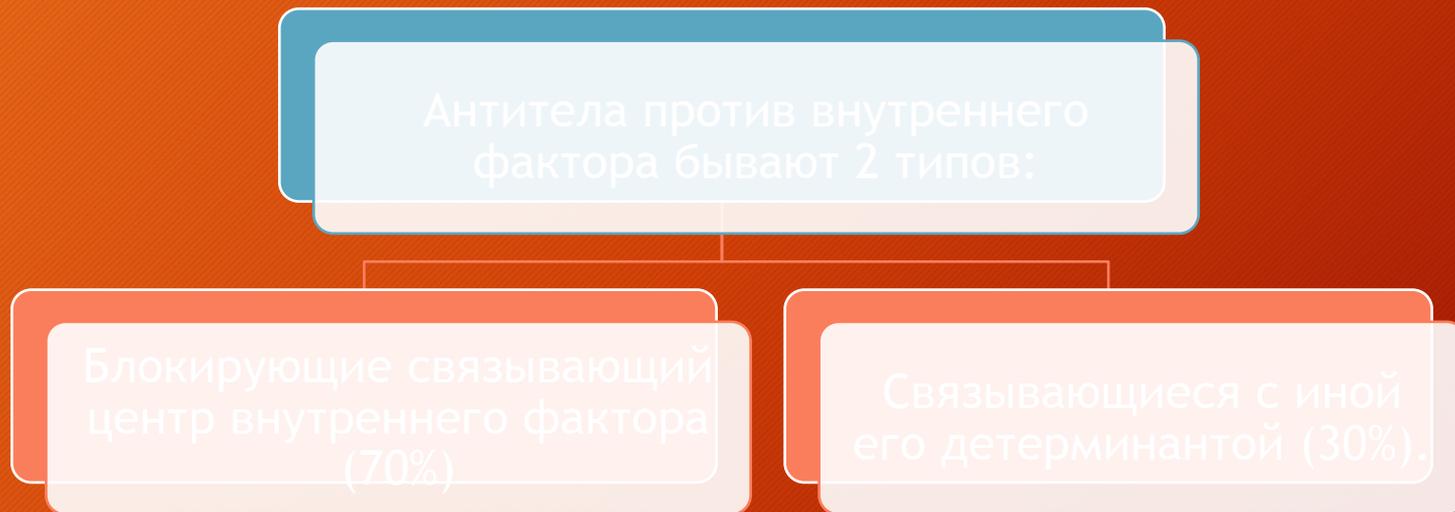
2) Гастрит тела желудка
(гастрит типа В)



3) Мультифокальный гастрит
(пангастрит)

Поскольку обкладочные клетки секретируют еще и внутренний фактор Кастла, аутоиммунный гастрит приводит к нарушению всасывания витамина В12 - проявляется мегалобластной гиперхромной анемией с ахлоргидрией, резистентной к гистамину, и неврологическими расстройствами.

Слизистая оболочка желудка инфильтрирована лимфоцитами (CD4+ и CD8+ Т-клетками, В-лимфоцитами, плазмоцитами и эозинофилами). Уменьшена продукция кислоты (ахлоргидрия), пепсина и внутреннего фактора Кастла. Последний является мукопротеином, вырабатывается обкладочными клетками слизистой оболочки желудка и связывает витамин В12.



В первом случае Ат-IgG или IgA блокируют рецептор внутреннего фактора, связывающий витамин В12, и он не усваивается; во втором - Ат связываются только с комплексом «внутренний фактор - витамин В12» и блокируют его адсорбцию на рецепторах эпителия слизистой оболочки тонкой кишки.

Антитела против обкладочных клеток неоднородны и реагируют с липопроотеидом, микросомами этих клеток с мембранами (Na^+/K^+ -АТФазы) и рецептором для гастрина.

Они имеют меньшее диагностическое значение, чем Ат против внутреннего фактора, так как не являются строго специфичными для атрофического гастрита (у 50% пациентов с атрофическим гастритом без пернициозной анемии) и пернициозной анемии (90%) и могут выявляться при других АИЗ - в 33% случаев у пациентов с тиреоидитами (тиреотоксикоз, зоб Хашимото), менее часто - при болезни Аддисона, миастении гравис, ювенильном диабете, СШ и даже у здоровых людей (хотя их присутствие может также отражать наличие бессимптомного атрофического гастрита).

Тем не менее отрицательный результат теста на Ат к париетальным клеткам желудка позволяет с высокой точностью исключить диагноз злокачественной анемии.

Эта форма гастрита нередко наблюдается при болезни Аддисона-Бирмера.



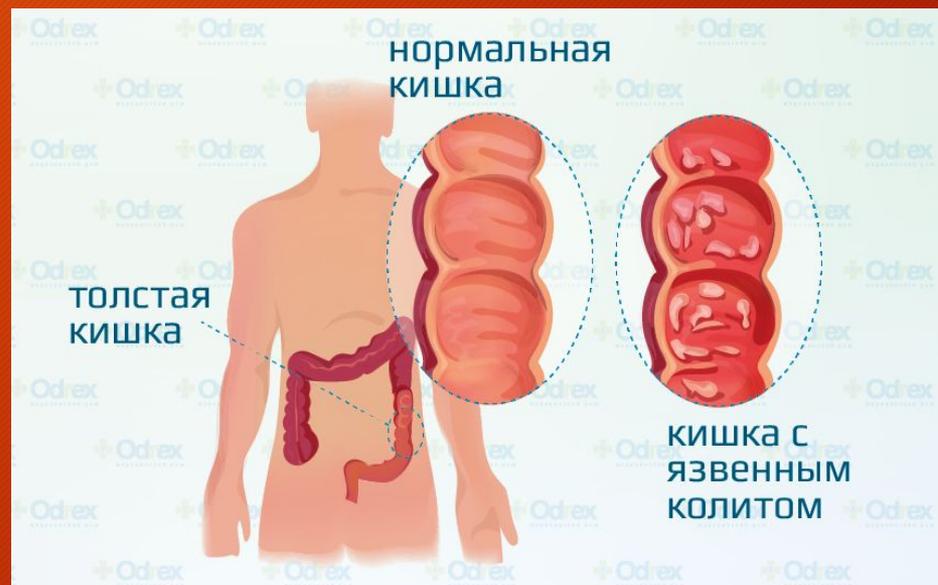
Ат к мембранному белку париетальных (обкладочных) клеток Na^+/K^+ - зависимой АТФазы (выявляют в 90% случаях)

Ат к фактору Кастла для витамина В12 (выявляют в 70% случаях)

Лечение симптоматическое.

Воспалительные заболевания кишечника

Идиопатический (неспецифический) язвенный колит (НЯК) - диффузное хроническое воспаление толстой (ободочной и прямой) кишки с инфильтрацией слизистой оболочки лимфоцитами, плазмоцитами и эозинофилами с повреждением эпителия, клетки которого экспрессируют HLA-Аг II класса, образованием обширных неглубоких язв.



Важную роль в патогенезе играют:

- аутоиммунные реакции, приводящие к нарушению регенерации эпителия слизистой оболочки в связи с их органоспецифической направленностью,
- иммунологические реакции, развивающиеся под воздействием микробных продуктов, поступающих в организм через поврежденную слизистую оболочку.

Несомненна роль пищевых экзогенных аллергенов, так как роль аллергии в возникновении НЯК доказана.

Локализация воспалительного процесса соответствует анатомическому распределению бокаловидных клеток в кишечнике. Их число минимально в двенадцатиперстной кишке и увеличивается по направлению к прямой кишке, где непосредственно и развивается заболевание. Заболевание при увеличении активности процесса распространяется вверх по кишечнику.

Характеризуется формированием аутоантител против слизистой оболочки толстой кишки. У 50-80% пациентов обнаруживаются Ат к цитоплазматическим Аг нейтрофилов, а в лимфоидно-плазмноклеточном инфильтрате слизистой и подслизистой оболочки толстой кишки среди Ig-содержащих клеток выявляется 40-50% клеток, синтезирующих IgG (в норме около 5-10%).

Обнаружение аутоантител не зависит от клинической формы заболевания, а их появление, возможно, связано со стимуляцией бактериальными Аг *E.coli* и др., которые имеют общие антигенные детерминанты с эпителием слизистой оболочки. Выявляются Ат к Аг микобактерий псевдотуберкулеза, что указывает на роль этого микроорганизма в иммунопатогенезе заболевания.

Обнаруживаются сенсбилизация лимфоцитов к аг толстой кишки, цитопатогенное действие лимфоцитов на клетки эпителия толстой кишки - как опосредованное т-клетками так и ат-зависимое

Изменение иммунного гомеостаза в основном неспецифические. Отмечается повышение ЦИК и рассматривается роль sIgA-дефицита. Возможно, что существуют разные варианты НЯК. Данное заболевание сопровождается снижением уровня т-лимфоцитов и их супрессорной функции. В биоптатах слизистой оболочки кишки обнаруживают увеличенное количество клеток, образующих IgE и IgD, а также эозинофилов.



Одновременное определение Gab и p-ANCA позволяет выявить 83% всех пациентов с НЯК.

Лечение: сульфасалазин, месалазин - для профилактики обострений; ГКС - для неотложной терапии.

Болезнь Крона

Болезнь Крона (региональный энтерит) - хроническое заболевание ЖКТ, которое может поразить любой отдел пищеварительной системы, чаще всего конечный отдел тонкой и/или толстую кишку. Сопровождается стенозами тонкой кишки с изъязвлениями, трещинами и фиброзом с гигантоклеточными гранулами.



Этиология - неизвестна. Предполагается бактериальная, чаще вирусная этиология, выявляются Ат к *Saccharomyces cerevisial*, пищевая аллергия (молоко, яйцо и др.), аутоиммунизация. Однако, поскольку болезнь Крона и НЯК редко сочетаются с другими АИЗ, более вероятны инфекционная этиология и индуцированное инфекцией хроническое воспаление. Предрасположенность связана с геном NOD2 12й хромосомы, участвующим в механизмах врожденного иммунитета и регулирующим апоптоз.

У части больных выявляют точечные мутации в гене NOD2, что нарушает передачу сигнала через этот рецептор. В норме сигналы, генерируемые при взаимодействии NOD2 с мурамилдипептидом бактерий, ингибируют сигналы от связывания пептидогликанов с мембранным рецептором TLR2. Функциональная инактивация NOD2 обуславливает чрезмерную выраженность передачи сигнала через TLR2, что определяет интенсивное развитие воспаления с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки провоспалительными цитокинами (в частности, IFN γ). Кроме того, дефект гена NOD2 приводит к ослаблению синтеза β -дефензинов эпителиальными клетками кишечника и клетками Панета, что благоприятствует размножению патогенов.

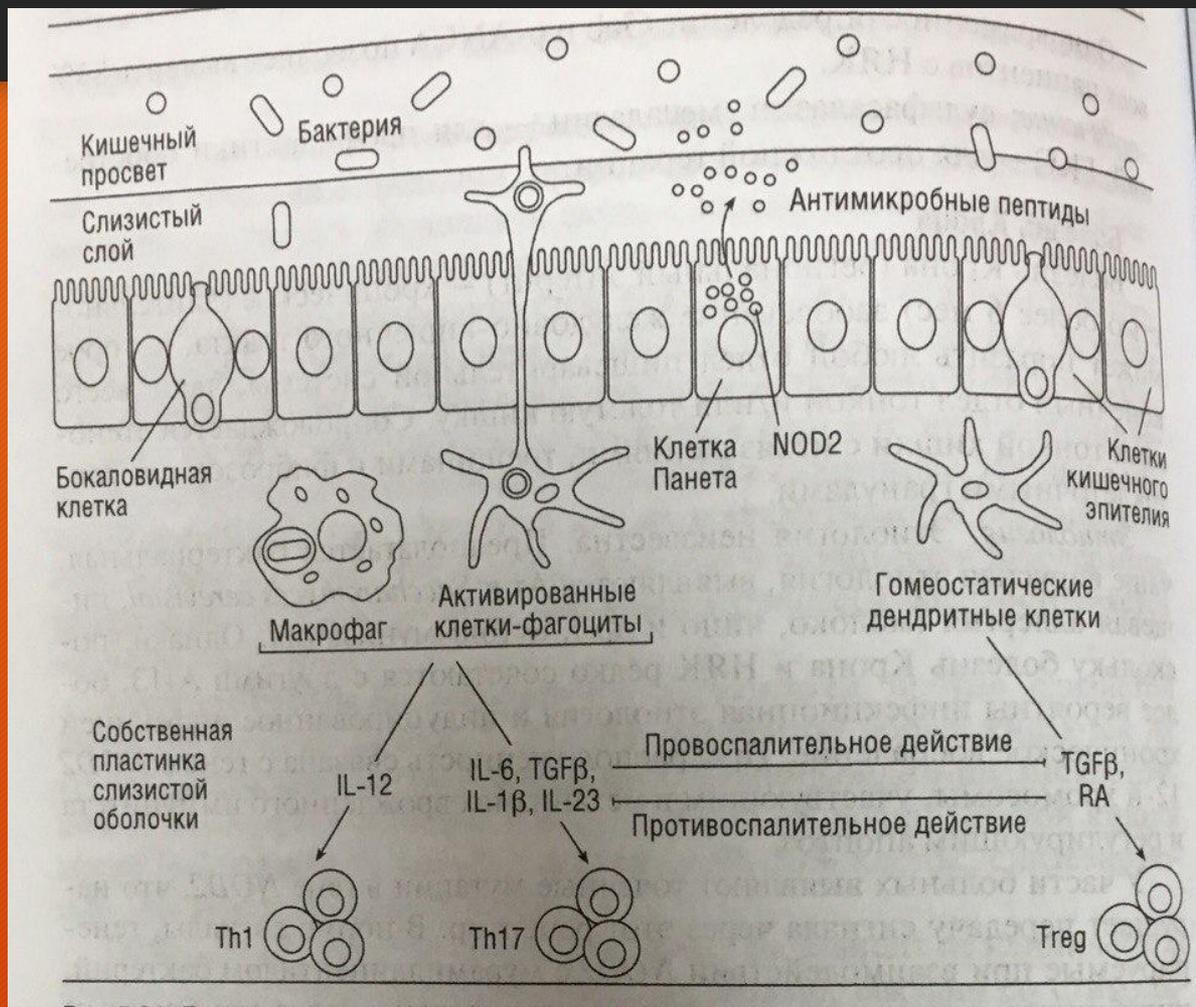
Иммунопатогенез.

Гистологическая картина:

- трансмуральное воспаление с лимфоидными агрегатами и гранулемами из синцития и эпителиоподобных клеток; характерна гипертрофия нервов и подслизистого нервного сплетения.
- Инfiltrат состоит из нейтрофилов, макрофагов, плазматических клеток и лимфоцитов.
- Увеличена резистентность Th1-типа к апоптозу.
- IL-15 секретируется местно и служит активатором T-клеток для секреции цитокинов.

В кишечнике при болезни Крона усилена экспрессия молекул адгезии ICAM-3, а при НЯК - P-селектина, PECAM-1, ICAM-1.

Локальные иммунологические события, развивающиеся в стенке тонкой кишки



Клинические симптомы. Как правило, заболевание манифестирует в возрасте 20-40 лет. Симптомы зависят от конкретной локализации и размеров воспаления: лихорадка, боли в животе, диарея, потеря массы тела. Возможны симптомы обструкции, фистулы, абсцессы.

Серологическое исследование:

- Ат к пищевым Аг
- Ат к кишечным бактериям-комменсалам: к пекарским дрожжам *Saccharomyces cerevisial* IgG (ASCA) и IgA (ASCA) - у 67%, у здоровых лиц - до 2%; естественные Аг их рассматривают как эпифеномен (результат патологически повышенной проницаемости воспаленного кишечника)
- Ат, распознающие поверхностные структуры эпителиальных клеток толстой кишки; достоверно показано, что эти Ат перекрестно реагируют с бактериальными продуктами *E.coli*
- Для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника рекомендовано одновременно определять Ат в комплексе: Gab, ASCA и ANCA

Лечение. Сульфасалазин, месалазин, антибиотики: в тяжелых случаях ГКС, иммунодепрессанты; в 80% - резекция (!). В эксперименте - вакцинация γ -облученными Т-лимфоцитами, предварительно выделенными из слизистой оболочки кишечника и активированными. Эффективны противоицитокиновые Ат (анти-TNF α , инфликсимаб).

Болезнь Уипла (кишечная липодистрофия)

- хроническое заболевание с поражением тонкой кишки с развитием диспепсии, полиартрита, реже - поражением клапанов сердца, полисерозитом, лимфоаденопатией, диффузной пигментацией кожи.

