

**Аутоиммунные
болезни
и механизмы их развития**

Аутоиммунные болезни - заболевания, в патогенезе которых участвуют иммунные механизмы, направленные против собственных тканей (аутоАг).

Центральный механизм аутоиммунных заболеваний - **дефект иммунологической толерантности**, приводящий к активации и экспансии аутоАг-специфических Т- и В-клонов и, как следствие, продукции циркулирующих аутоАт и бесчисленного количества цитокинов и других воспалительных медиаторов.

Иммунологическая толерантность (аореактивность)

(лат. *tolerantia* - терпимость, переносимость) - неспособность организма к иммунному ответу на определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам.

Может носить временный характер.

! Т.е., помимо специфического иммунного ответа организм способен развивать специфическую неотвечаемость к антигену. Иммунологическая толерантность специфична.

Явление специфической неответчаемости представляет собой физиологически нормальный процесс, проявляющий себя в онтогенезе и направленный на создание ареактивности к собственным тканям. Нарушение этого процесса приводит к аутоиммунным поражениям – иммунологическим реакциям на собственные (ауто-) антигены организма.

Условно выделяют:

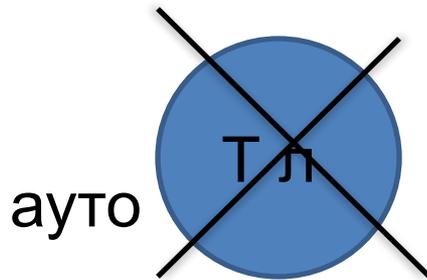
- толерантность к своему – *self-tolerance*
- искусственно индуцируемую толерантность к чужеродному – *non-self tolerance*

Self-tolerance

При нормальных физиологических процессах клональное истощение аутореактивных клонов в тимусе, костном мозге и состоянии анархии на периферии исключают из работы Т- и В- клетки, способные распознавать собственные Аг.

Толерантность к «своему» (*self-tolerance*) формируется 2-мя способами:

**Центральная
толерантность**



апоптоз

- Отрицательная селекция
(клональная делеция,
клональное истощение) в
тимусе (Т лимфоциты) и
костном мозге (В
лимфоциты)

Клеточная организация тимуса

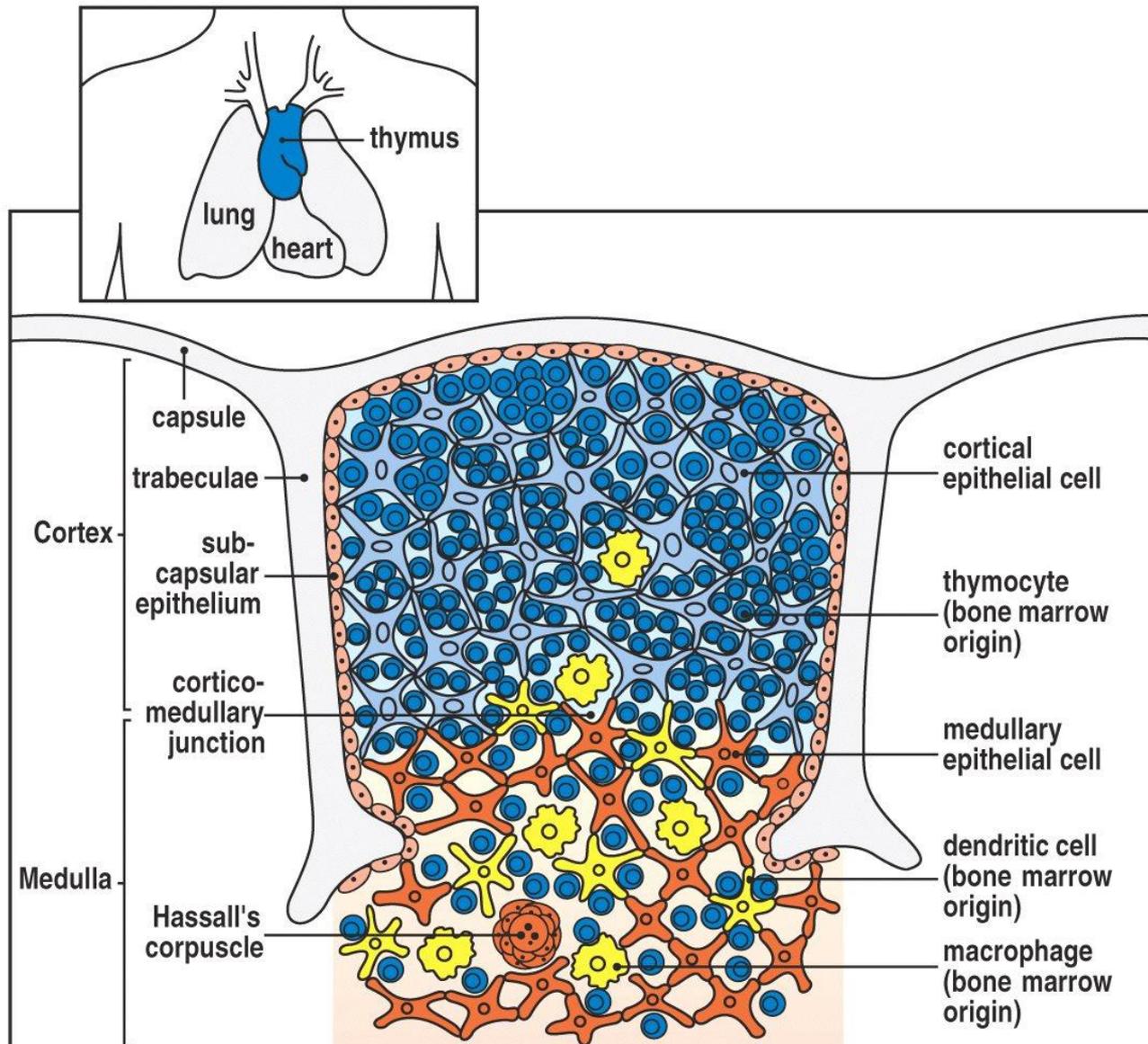


Figure 7-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

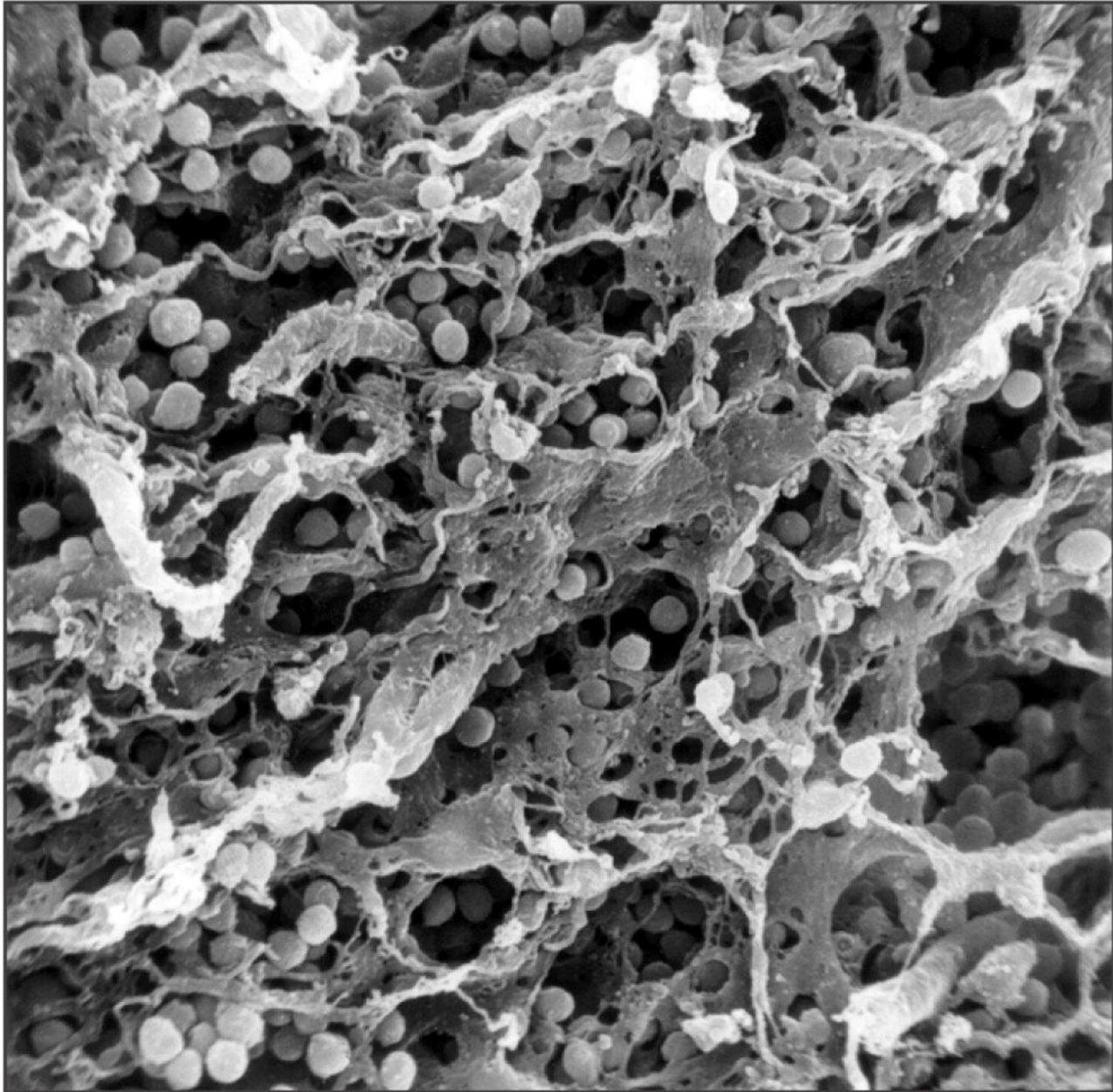


Figure 7-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Изменение фенотипа Т лимфоцитов в процессе созревания в тимусе

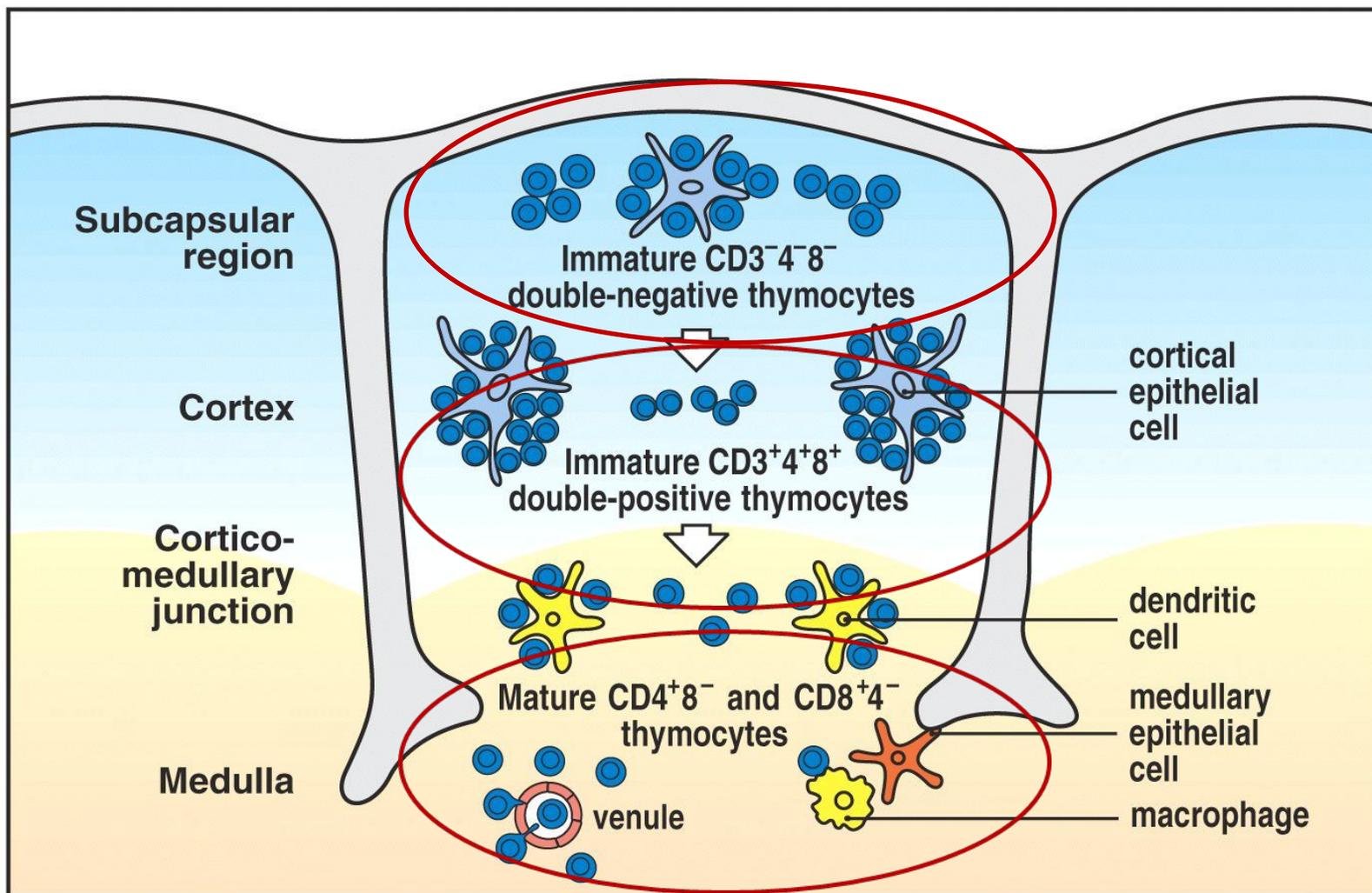


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Экспрессия AIRE (autoimmune regulator) определяет иммунный репертуар в тимусе

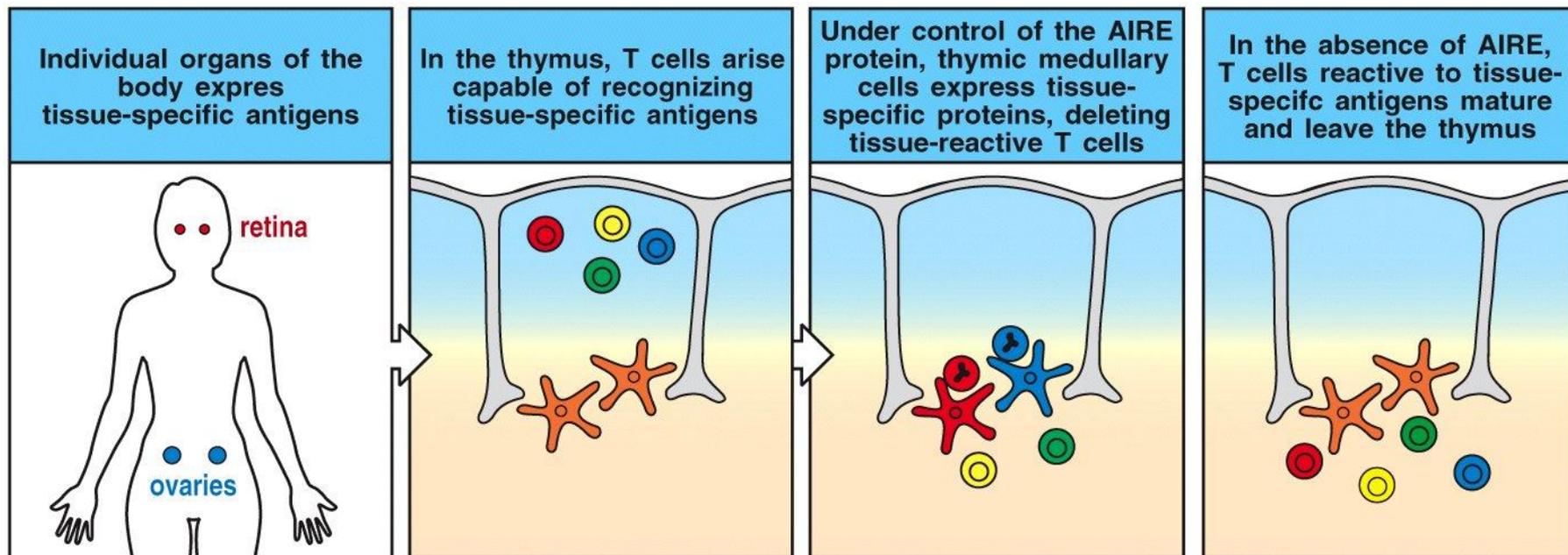
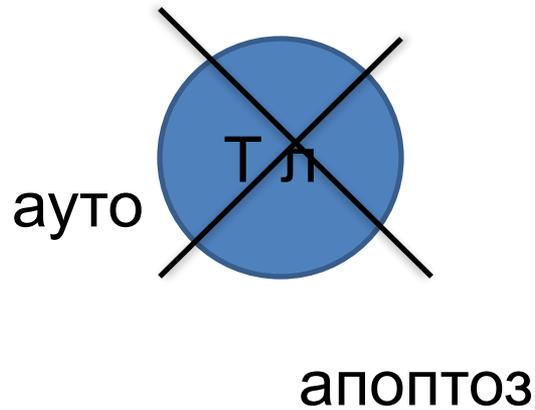


Figure 13-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

AIRE- транскрипционный фактор, экспрессируемый в мозговом/медуллярном слое тимуса

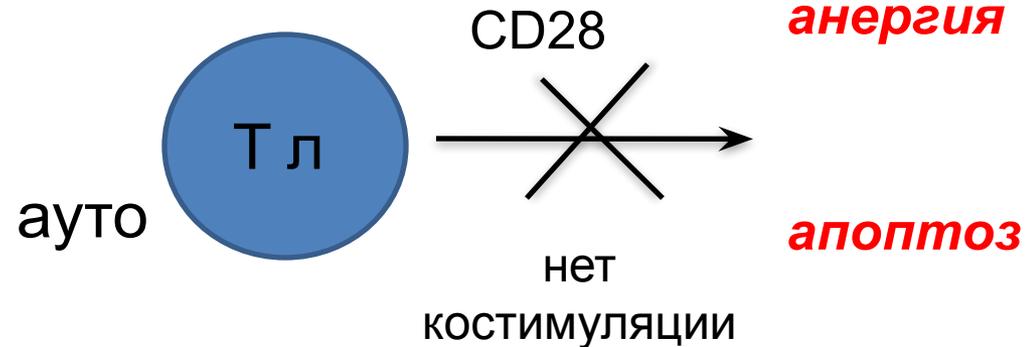
Толерантность к «своему» (*self-tolerance*) формируется 2-мя способами:

**Центральная
толерантность**



- Отрицательная селекция (клональная делеция, клональное истощение) в тимусе (Т лимфоциты) и костном мозге (В лимфоциты)

**Периферическая
толерантность**



- Инактивация собственных клонов на периферии (либо **1** из-за отсутствия костимуляции со стороны Т лимфоцитов или Мф, либо **2** из-за слишком низкого уровня экспрессии комплекса собственных пептидов с молекулами МНС I и II классов).

T-cell tolerance to antigens expressed on tissue cells:

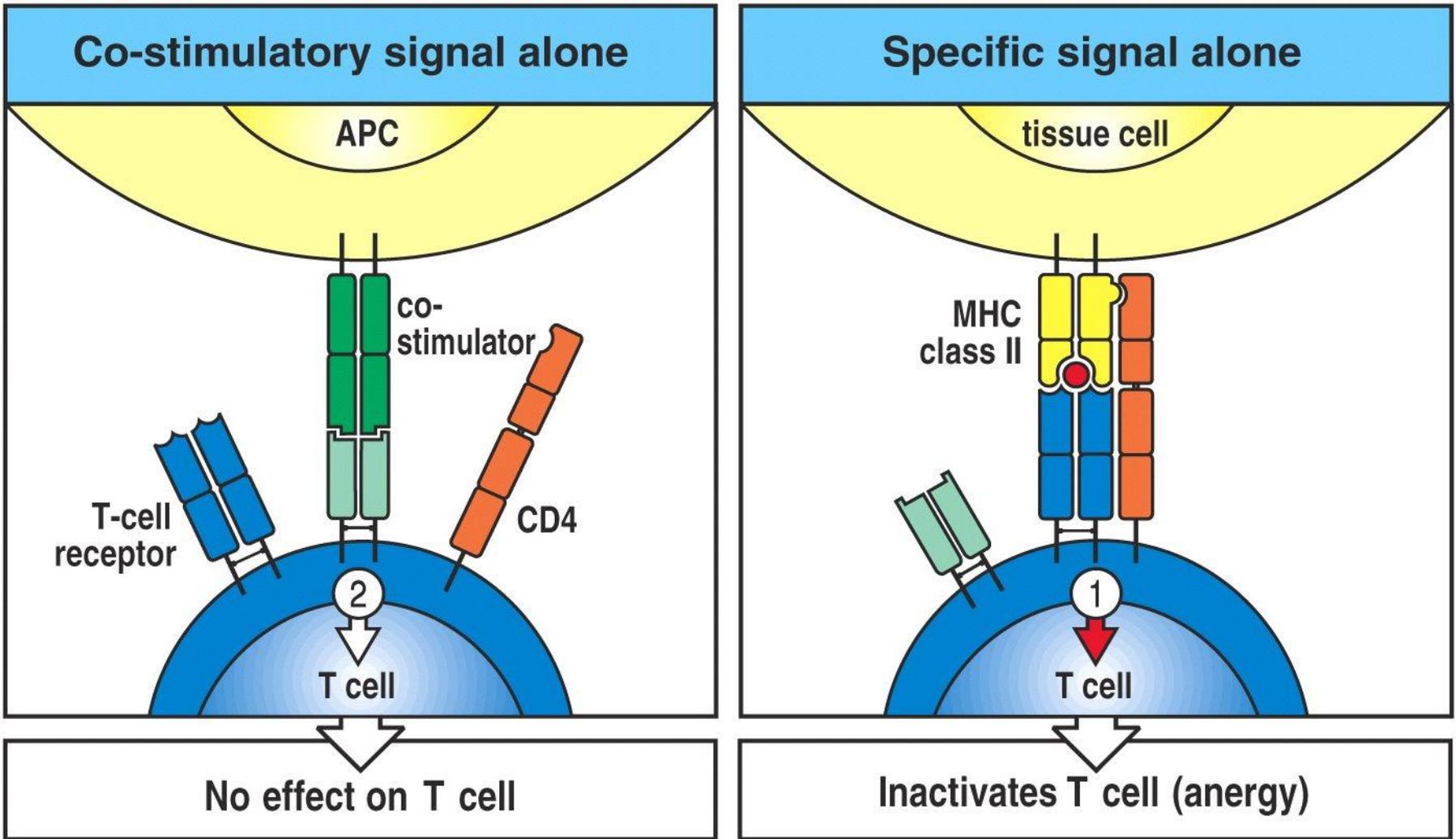
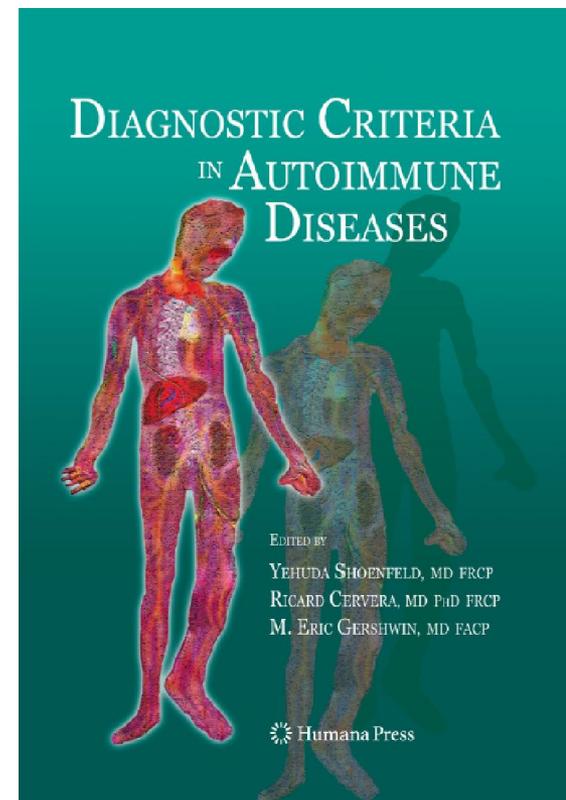


Figure 8-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Наличие патогенетических сдвигов и нарушение аутоотолерантности приводят к активации «запрещенных» клонов и развитию **аутоиммунных заболеваний**

Аутоиммунные заболевания (АИЗ)

- Группа более 100 нозологических форм и состояний, при которых особенности иммунной системы приводят к специфическим иммунным реакциям против собственных антигенов (Shoenfeld Y., 2008)
- АИЗ поражают **5-7% населения земного шара**, чаще развиваются у женщин, чем у мужчин (9:1), как правило, в молодом возрасте
- АИЗ рассматривается как наиболее частая хроническая патология человека
- 103 набора диагностических критериев, постоянно дополняются и пересматриваются



Распространенность аутоиммунных заболеваний

Встречаемость АИЗ	Заболевания	Популяционная частота
Частые	Аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз	0,1-1%
Редкие	Системная красная волчанка, СД 1 типа, Рассеянный склероз, целиакия, витилиго	0,01-0,0001%
Очень редкие	Б. Аддисона, с-м Гудпасчера, с-м Гийена –Барре	Менее 0,0001%

«Аутоиммунитет» - способность клеток иммунной системы распознавать антигенные детерминанты собственных тканей - нормальный компонент физиологического иммунного ответа

-Молекулы МНС I и II класса

-Идиотипические детерминанты Ig

- Идиотипические детерминанты TCR

- К **АИЗ** относятся такие патологические состояния, при которых нарушение регуляции физиологических аутоиммунных процессов приводит к развитию клеточных и гуморальных иммунных реакций против компонентов собственных тканей, вызывая структурные и/или функциональные нарушения в органах-мишенях

В зависимости от иммунологической специфичности различают следующие аутоАт:

- ▣ **Органо-специфические** – реагируют с пептидными гормонами (инсулин), клеточными рецепторами для гормонов и нейротрансмиттеров (ТТГ, АХР и др.) или белками, специфичными для определенных органов (тиреоглобулин);
- ▣ **Клеточно-специфические** – направлены против белковых компонентов биологических мембран различных клеток (эр, тр, Лф);
- ▣ **Органо-неспецифические** – реагируют с широко распространенными в различных клетках молекулами, принимающих в клеточной активации и метаболизме (НК, НП, белки цитоскелета, цитоплазматические ферменты и др.), белками плазмы крови (Ig, С, белки коагуляционного каскада) и т.д.



Классификация аутоиммунных заболеваний

Заболевание	АутоАг	Иммунный ответ
Органо-специфические заболевания		
Болезнь Аддисона	надпочечники	аутоАт
АИГА	мембранные антигены Эр	аутоАт
Синдром Гудпасчера	базальная мембрана почек и легких	аутоАт
Болезнь Грэйвса	ТТГР	аутоАт (стимулирующие)
Тиреоидит Хашимото	ТРО, ТГ	клеточно-медиированная цитотоксичность, аутоАт
АИТП	мембранные антигены Тр	аутоАт
СД 1-го типа	β -клетки островков ПЖ	клеточно-медиированная цитотоксичность, аутоАт
Миастения Гравис	АХР	аутоАт (блокирующие)
Постстрептококковый гломерулонефрит	почки	ЦИК
Бесплодие	сперма, яички	аутоАт
Рассеянный склероз	миелин	Tx1 и CD8+ клетки, аутоАт
Системные заболевания		
Ревматоидный артрит	соединительная ткань, IgG	аутоАт, ЦИК
Склеродермия	сердце, легкие, ЖКТ, почки, ядра клеток	аутоАт
Синдром Шегрена	слюнные железы, печень, почки, ЩЖ	аутоАт
Системная красная волчанка (СКВ)	ДНК, ядерные белки, антигены мембран Эр и Тр	аутоАт, ЦИК

Патогенез – нарушение толерантности иммунной системы к собственным органам и тканям, развитие которой опосредуется сложным взаимодействием:

- Иммуногенетических (предрасполагающих) факторов,
- Иммунологических факторов,
- Инфекционных факторов,
- Дефектов нейроэндокринной и гормональной регуляции

Ассоциация МНС II класса с АИЗ

Существование аллельных форм системы HLA оказывает выраженное влияние на характер иммунного ответа.

Различия аминокислотной последовательности молекул Ag системы HLA может обеспечивать селективное связывание процессированных антигенных фрагментов. Этот процесс получил название **селекция детерминанты**.

Disease	Alleles	Haplotypes
Rheumatoid arthritis	DRB1*04, DQB1*0302	DRB1*04\DQB1*0302 DRB1*04\DQB1*0302 DRB1*10\DQB1*0501
Type 1 diabetes	DRB1*03, DRB1*04 DQB1*0302	DRB1*04\DQB1*0302 DRB1*0301\DQB1*02
Multiple sclerosis	DRB1*15	DRB1*15\DQB1*0601
Celiac disease	DRB1*0301, DRB1*0701 DQB1*0302	DRB1*0301\DQB1*02 DRB1*0701\DQB1*02 DRB1*04\DQB1*0302
Graves' disease	DRB1*0301, DQB1*02	DRB1*0301\DQB1*02
Autoimmune thyroiditis	DRB1*0301	DRB1*0301\DQB1*02
Myasthenia gravis	DRB1*03	DRB1*0301\DQB1*02
Autoimmune adrenalitis	DRB1*0301	DRB1*0301\DQB1*0201

Кроме того, антигены системы HLA оказывают влияние на репертуар TCR в период созревания иммунной системы, т.к. принимают участие в селекции T-клеточных клонов, экспрессирующих определенный TCR. Этот процесс определяет формирование толерантности к собственным тканевым антигенам и, в определенных условиях, направленность иммунного ответа к собственным антигенам системы HLA.

Роль генов в предрасположенности и развитии АИЗ

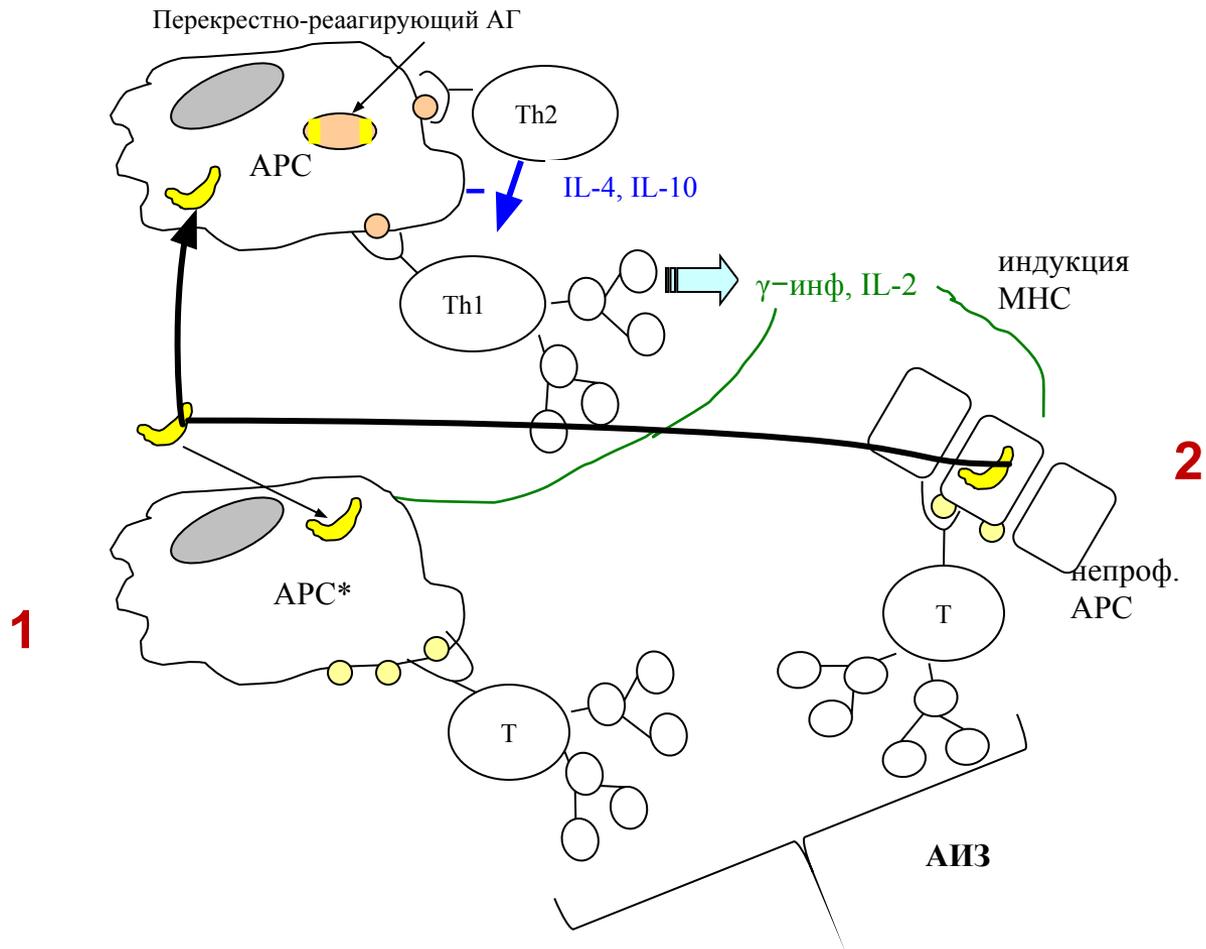
гены	механизм иммуногенетической предрасположенности
система HLA	селективно связываются с пептидами аАГ; экспансия аутореактивных Т-клеток; делеция Т-клеток, контролирующую инфекцию
гены, кодирующие синтез TCR	↑ количества аутореактивных Т-клеток; ↓ способности контролировать инфекцию, индуцирующую АИЗ
гены, кодирующие синтез Ig	нарушение презентации ААГ, дефект анергии, нарушение процесса синтеза ААТ
гены, кодирующие синтез компонентов комплемента	нарушение клиренса ИК
гены, кодирующие синтез половых гормонов	иммунные эффекты половых гормонов
кодирующие синтез цитокинов	иммунные эффекты цитокинов

Этиологические факторы развития АИЗ (патогенез):

- высвобождение анатомически скрытых антигенов (МВР, ТРО, Аг передней камеры глаза и яичек) – утрата self-толерантности к антигенам забарьерных тканей;
- молекулярная мимикрия – популярная теория. Некоторые вирусы и бактерии имеют антигенные детерминанты, которые аналогичны антигенам человека. Большинство АИЗ ассоциируются с инфекционным заболеванием или определенным патогеном (СД 1 типа и вирус Коксаки, анкилозирующий спондилит с клебсиеллой, hsp65 и РА и т.д.);

Молекулярная мимикрия между белками инфекционных возбудителей и антигенами человека

Protein	Residue†	Sequence‡
Human cytomegalovirus IE2	79	PDP <u>LGRP</u> DED
HLA-DR molecule	60	VTE <u>LGRP</u> DAE
Poliovirus VP2	70	STT <u>KESRGT</u> T
Acetylcholine receptor	176 T	VI <u>KESRGT</u> K
Papilloma virus E2	76	SLH <u>LESLKDS</u>
Insulin receptor	66	VYG <u>LESLKDL</u>
Rabies virus glycoprotein	147	T <u>KESLVI</u> IS
Insulin receptor	764	N <u>KESLVI</u> SE
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	SRQ <u>TDREDE</u>
HLA-B27 molecule	70	KAQ <u>TDREDL</u>
Adenovirus 12 E1B	384	LRRGM <u>FRPSQ</u> CN
Gliadin	206	LGQGS <u>FRPSQ</u> QN
Human immunodeficiency virus p24	160	<u>GVETTTPS</u>
Human IgG constant region	466	<u>GVETTTPS</u>
Measles virus P3	13	<u>LECIRAL</u> K
Corticotropin	18	<u>LECIRAC</u> K
Measles virus P3	31	<u>EISDN</u> <u>LGQE</u>
Myelin basic protein	61	<u>EISFK</u> <u>LGQE</u>



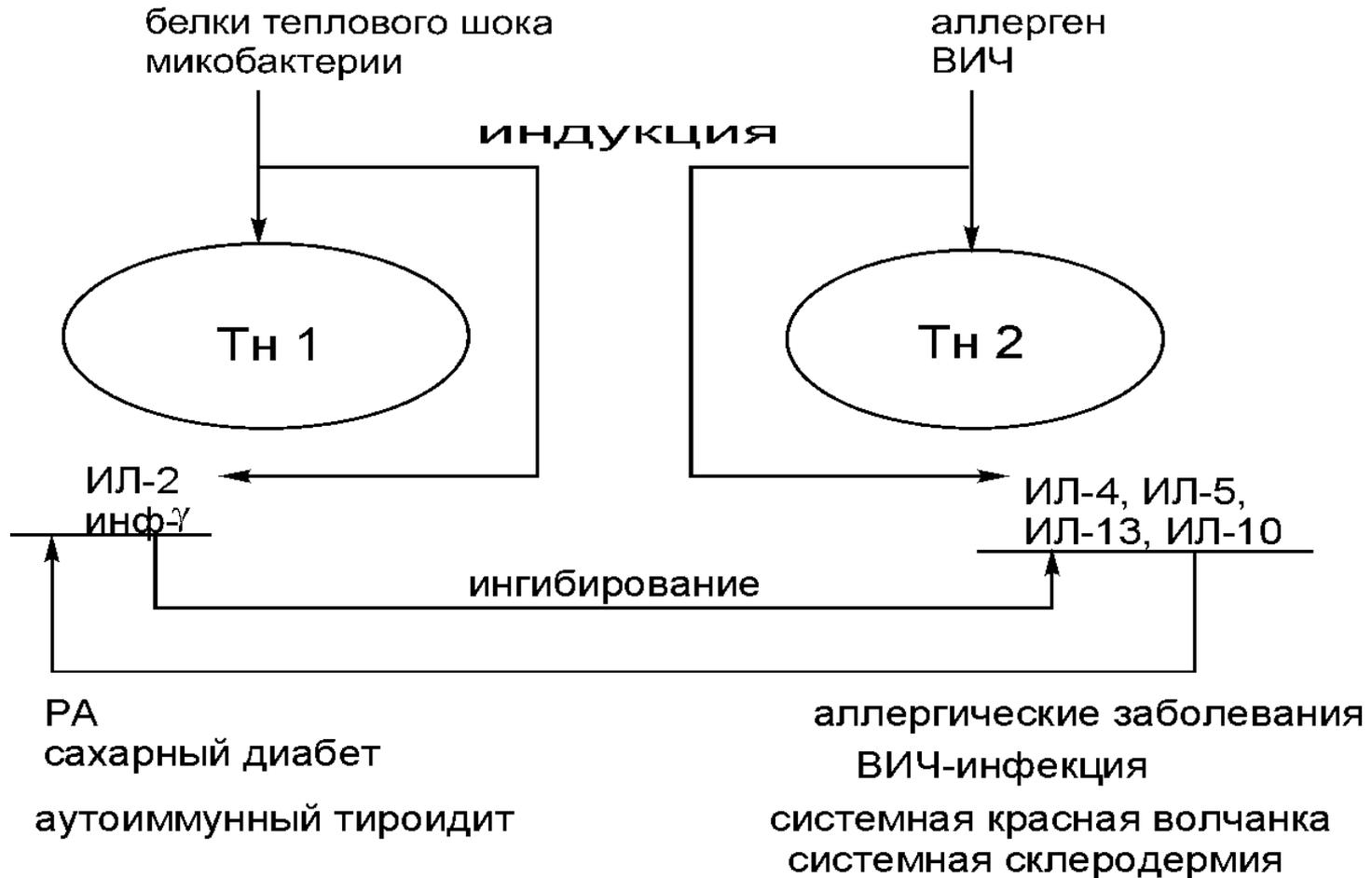
Пути активации иммунологически игнорированных Т лимфоцитов

1. Изменение эндосомальных ферментов приводит к экспрессии скрытых (cryptic) эпитопов в ходе процессинга.
2. Вовлечение непрофессиональных фагоцитов и экспрессия на них МНС II.

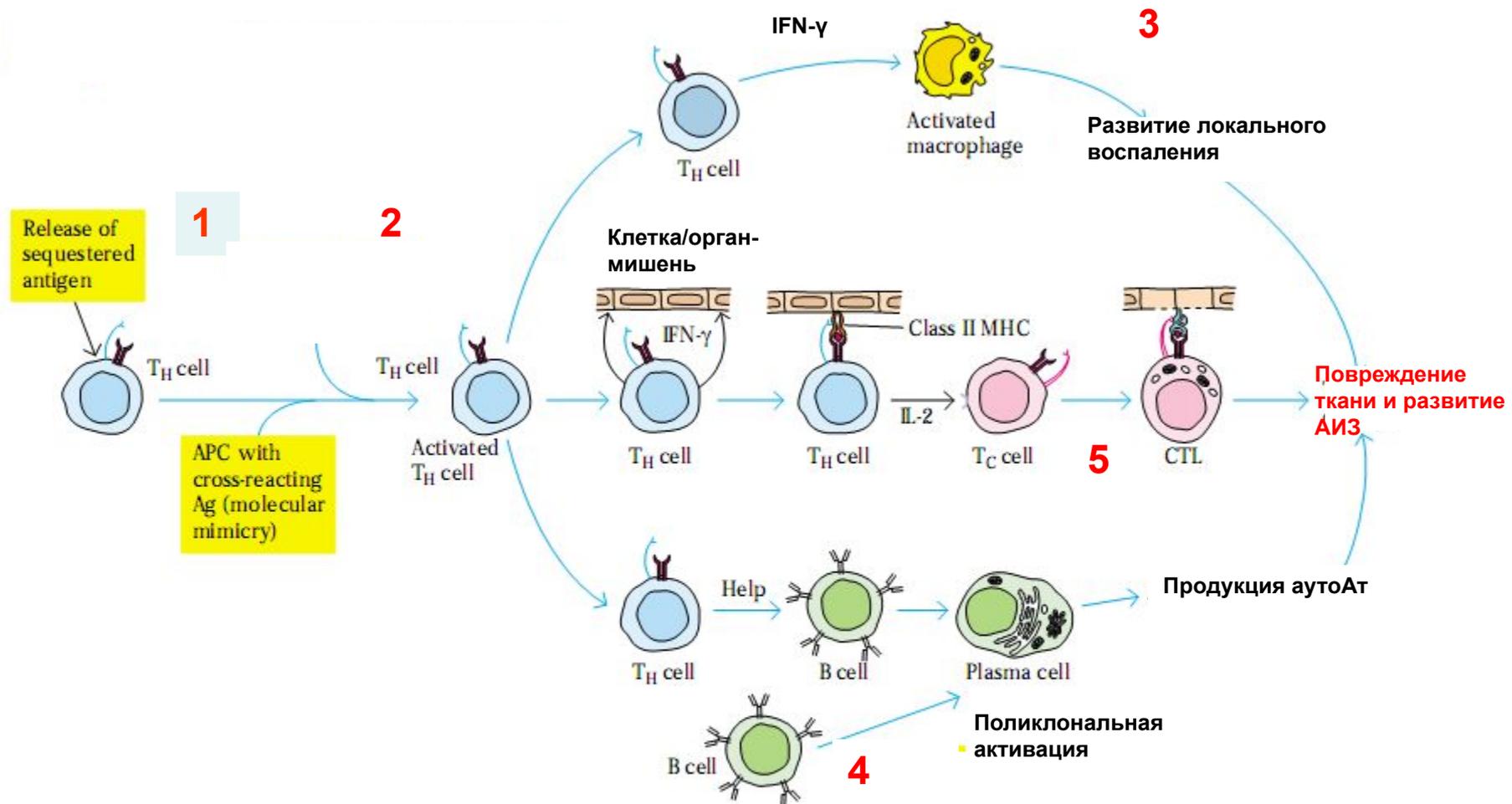
Этиологические факторы развития АИЗ (патогенез):

- высвобождение анатомически скрытых антигенов (МВР, ТРО, Аг передней камеры глаза и яичков) – утрата self-толерантности к антигенам забарьерных тканей;
- "cryptic-self" гипотеза (базируется на том, что собственные антигены представляются в тимусе в комплекса с молекулами МНС и подвергаются негативной селекции);
- локальная гиперпродукция IFN- γ или травма могут индуцировать иммунный ответ против скрытых аутоантигенов (аберрантная экспрессия МНС II класса);
 - молекулярная мимикрия – популярная теория. Некоторые вирусы и бактерии имеют антигенные детерминанты, которые аналогичны антигенам человека. Большинство АИЗ ассоциируются с инфекционным заболеванием или определенным патогеном (СД 1 типа и вирус Коксаки, анкилозирующий спондилит с клебсиеллой, hsp65 и РА и т.д.);
- гормональный фон (предрасполагающий фактор);
- дефектный апоптоз (появление аутоАт к bcl-2, c-myc-, p53; мутации FasR и FasL);
- дисбаланс в продукции T α 1/T α 2;
- нейроэндокринный расстройства;
- дисфункция иммунной системы (нарушение элиминации/апоптоза аутореактивных клонов в центральных органах иммуногенеза)

Иммунорегуляторные нарушения при АИЗ

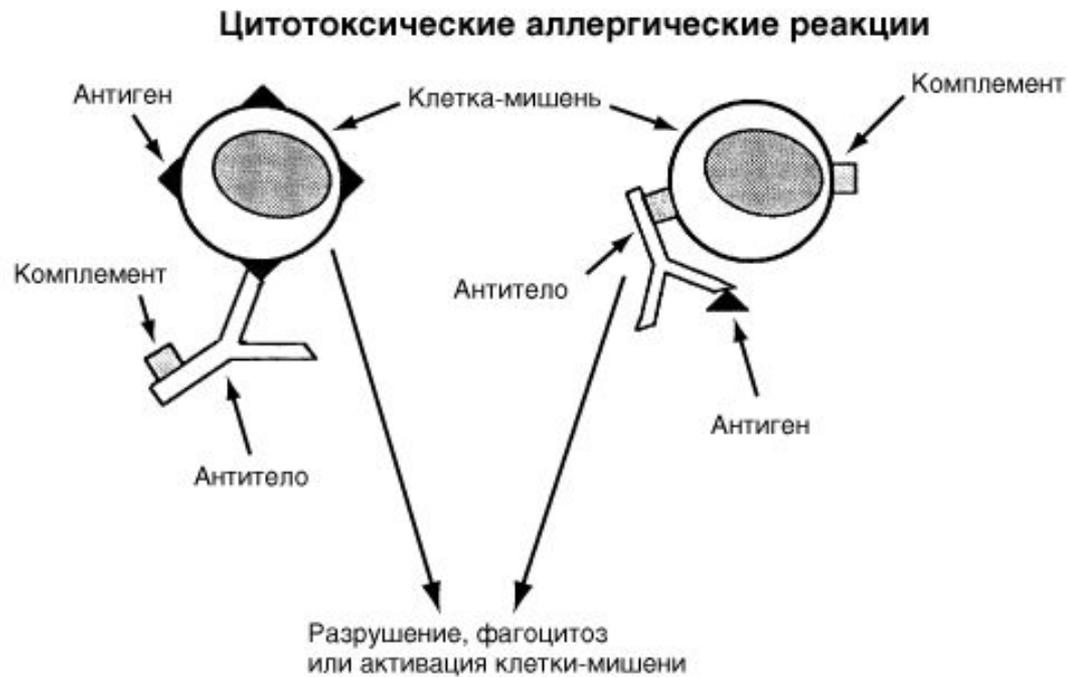


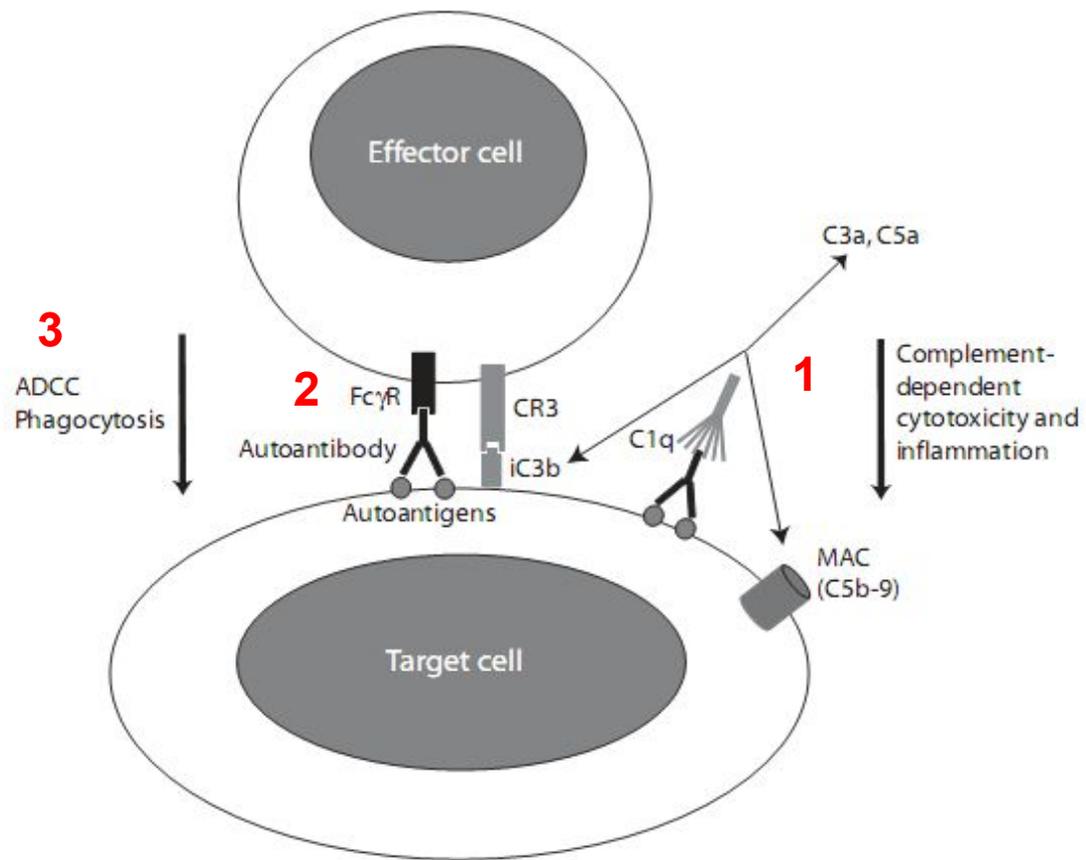
Механизм индукции аутоиммунного ответа



Аллергические реакции 2-го типа (2-й тип гиперчувствительности)

Гуморальные цитотоксические иммунные реакции, в основе которых лежит образование Ат к первичным или вторичным структурам клеточной поверхности.





Механизмы цитотоксических реакций

1. Комплемент-зависимый цитолиз
2. Ат-зависимый фагоцитоз
3. АЗКЦ

Классификация АИЗ в зависимости от типа иммунного ответа и механизмов повреждения ткани

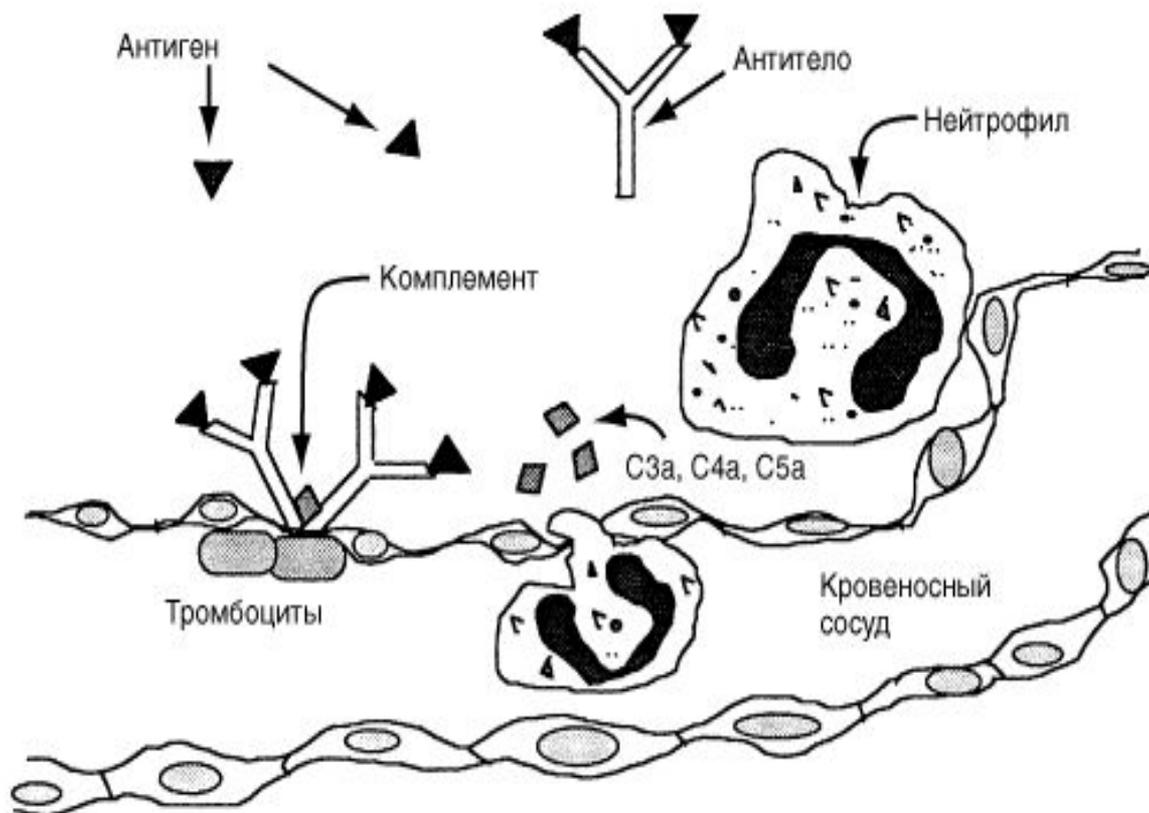
(2-й тип гиперчувствительности)

Заболевание/Синдром	АутоАг	Эффект
АИГА (аутоиммунная гемолитическая анемия)	Rh, групповые Аг эритроцитов	разрушение Эр (С и FcR фагоцитов)
АИТП (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура)	Gp IIb; IIIa тромбоцитов	кровотечение
Синдром Гудпасчера	Коллаген IV типа БМП	гломерулонефрит, поражение легких
Вульгарная пузырчатка	Epidermal cadherin	поражение кожи (пузыри)
Острая ревматическая лихорадка	Аг Str., перекрестно-реагирующие с кардиомиоцитами	Артрит, миокардит

Аллергические реакции 3-го типа (ИК патология)

Патогенез ЦИК инициирует свое патогенное действие через активацию компонентов плазмы и активацию/инактивацию клеток крови

Иммунокомплексные аллергические реакции



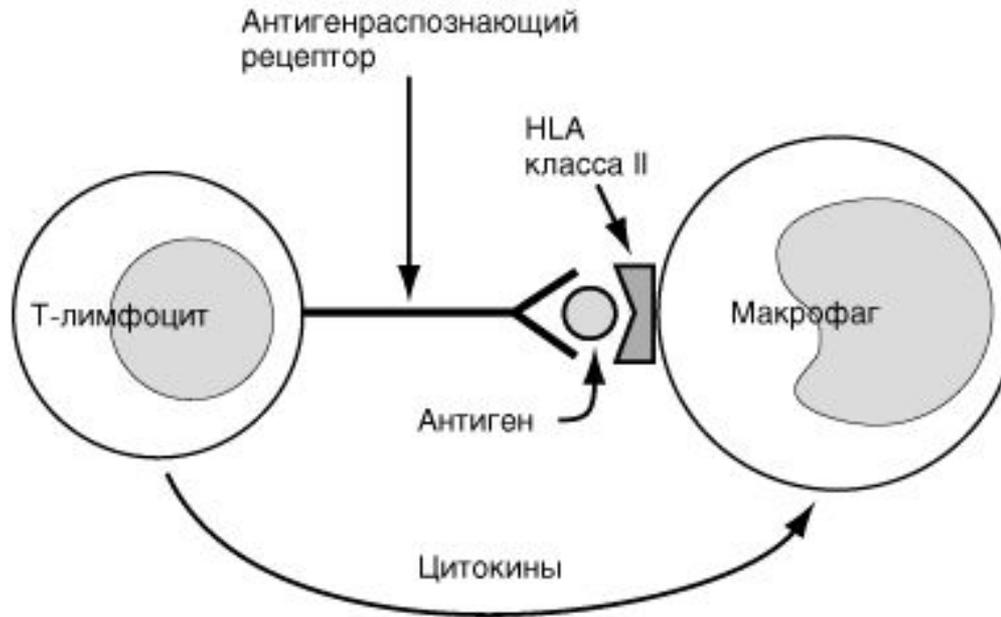
**Классификация АИЗ в зависимости от типа
иммунного ответа и механизмов повреждения
ткани**
(3-й тип гиперчувствительности)

Заболевание/Синдром	АутоАг	Эффект
Системная красная волчанка (СКВ)	ДНК, гистоны, рибосомы, РНК	Гломерулонефрит, васкулит
Ревматоидный артрит (РА)	РФ (Ат-IgG)	Гломерулонефрит, васкулит

Характерна массивная лимфо-макрофагальная инфильтрация и выраженный клеточный цитолиз

Аллергические реакции 4-го типа (Т-клеточно-медиированная цитотоксичность)

Аллергические реакции замедленного типа



При данном виде патологии в реакцию вступают специфические сенсibilизированные Т лимфоциты и Аг в растворенной или гранулированной форме. Результат - реализация цитотоксических эффектов Мф и Т клеток.

**Классификация АИЗ в зависимости от типа
иммунного ответа и механизмов повреждения
ткани**

(4-й тип гиперчувствительности)

Заболевание/Синдром	АутоАг	Эффект
Инсулин зависимый сахарный диабет (СД 1-го типа)	β-клетки островков ПЖ	Разрушение β-клеток
Рассеянный склероз	Основной белок миелина	паралич

**Классификация АИЗ в зависимости от типа
иммунного ответа и механизмов повреждения
ткани**

(5-й тип гиперчувствительности)

Заболевание/Синдром	АутоАг	Эффект
Болезнь Грэйвса	ТТГР	тиреотоксикоз
Миастения Гравис	АХР	Нарушение сокращения поперечнополосатых мышц

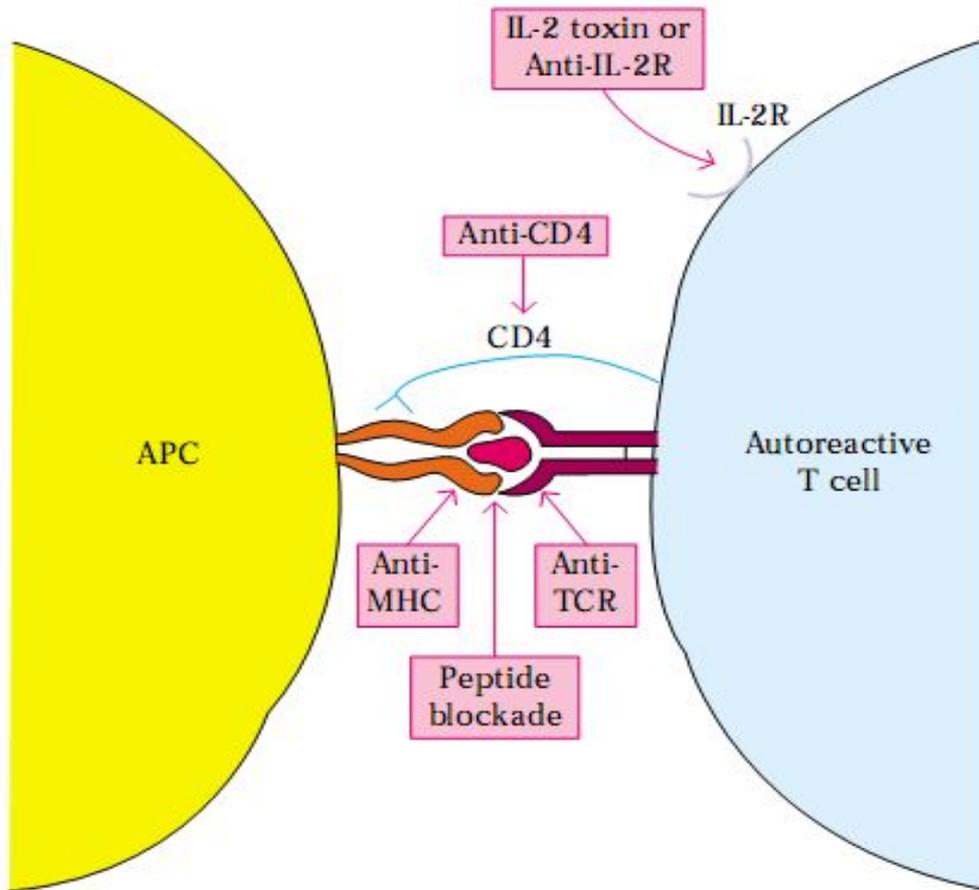
Диагностические критерии аутоиммунных заболеваний

Уровень доказательства	Пояснения
1 уровень: Прямые доказательства	
1. Перенос заболевания при введении аутореактивной сыворотки <ul style="list-style-type: none">- от человека человеку,- в эксперименте- трансплацентарно	АИТП – классический пример, тиротоксикоз, миастения Гравис
2. Обнаружение аутоАТ	АИГА
3. Перенос заболевания при введении аутореактивных лимфоцитов	СД 1-го типа
2 уровень: Косвенные доказательства	
1. Возможность создания экспериментальной модели АИЗ <ul style="list-style-type: none">- спонтанная (генетически обусловленная)- экспериментально-индуцированная (иммунизация)- неонатальная тимэктомия- генетические манипуляции, knock-outs	NOD, NZB линии мышей ЭАЭ, тирозидит, АИ орхит доказательства периферической толерантности
3 уровень: Дополнительные доказательства	
1. Т-клеточная реактивность на аутоАг <i>in vitro</i>	
2. Пол	
3. Гистопатология	
4. Наличие хронической инфекции	
5. Хороший ответ на иммуносупрессирующую терапию	
6. Ассоциация с МНС (HLA)	

Терапия АИЗ:

- Иммуносупрессия (глюкокортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин А)
- Плазмаферез
- Тимэктомия

Специфическая терапия АИЗ



- Т-клеточная вакцинация
- МАТ
- блокада пептидами МНС
- индукция "oral tolerance"
- антицитокиновая терапия (анти TNF- α при РА)
- противовоспалительная цитокиновая терапия (IFN- β при РС)
- генная терапия

Аутоиммунные эндокринопатии

- аутоиммунные заболевания эндокринной системы, при которых вырабатываются аутоАт или аутореактивные Т-лимфоциты, реагирующие с Аг желез внутренней секреции

В качестве аутоАг при данных заболеваниях выступают:

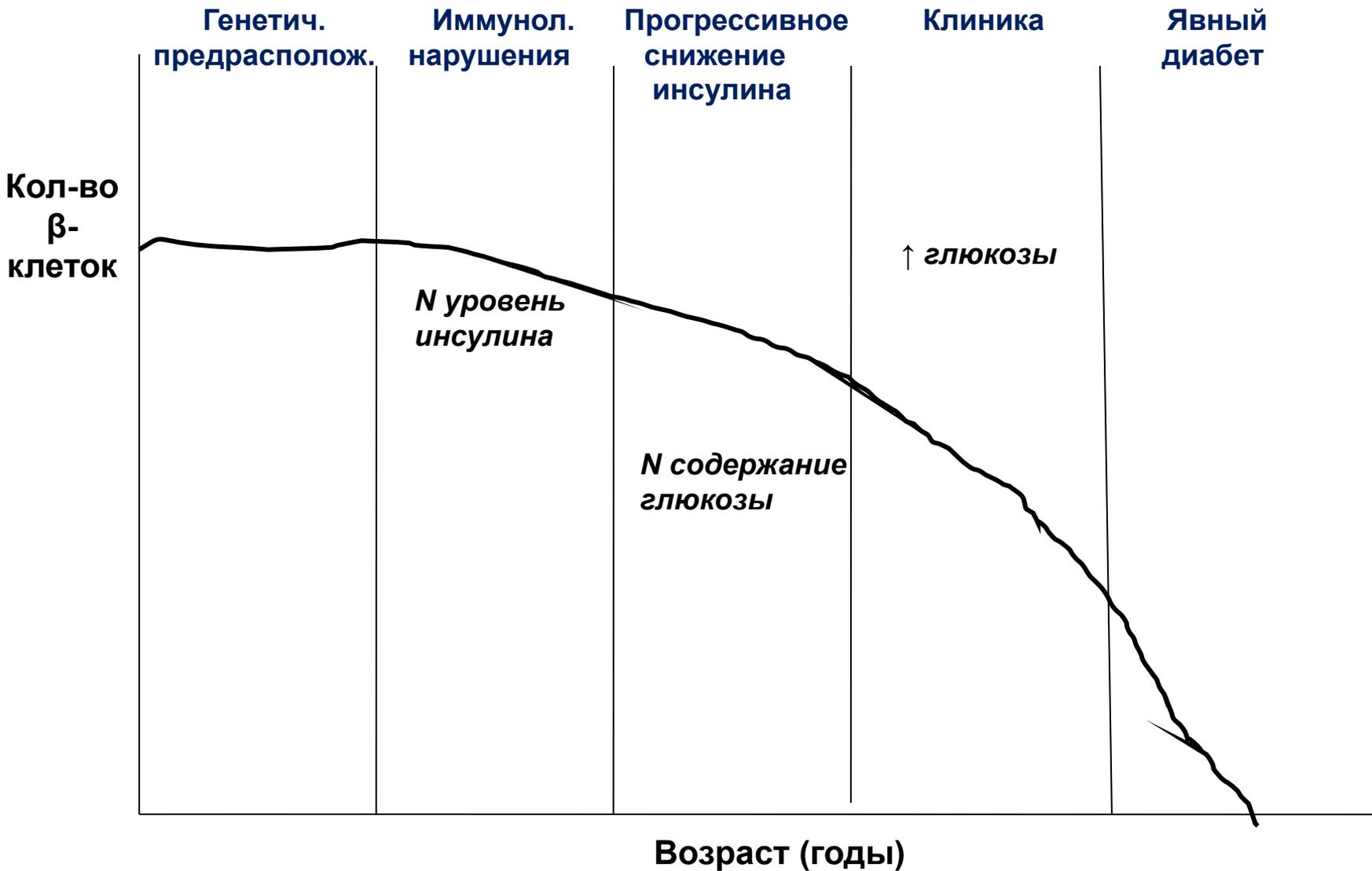
- тканево-специфические мембранные рецепторы***
- ферменты***
- секретируемые гормоны***

Наиболее распространенные аутоиммунные заболевания эндокринной системы

Заболевание	Орган/клетка-мишень	АутоАг
Сахарный диабет 1-го типа (СД 1 типа, ИЗСД)	В-клетки островков поджелудочной железы	GAD-65, 67 ICA-512
Аутоиммунный тиреоидит	Эпителий щитовидной железы	TPO, TSHR, Tg, T ₃ , T ₄ , TSH
Болезнь Аддисона	Кора надпочечников	21-ОН (21-гидроксидаза)
Хронический активный гепатит	Гепатоциты	LKM-1
Аутоиммунный паратиреоидизм	Паращитовидные железы	Ca ²⁺ - рецептор
Гипогонадизм	Яички, яичники	p450 –цитохром 17-α-гидроксилаза

СД 1-го типа – комплексное мультифакториальное аутоиммунное заболевание генетической природы, при котором длительно текущий хронический лимфоцитарный инсулит приводит к деструкции β -клеток поджелудочной железы с последующим развитием инсулиновой недостаточности.

В странах Восточной Европы СД 1-го типа занимает 2-е место среди хронических заболеваний детей.



Фазы деструкции β -клеток островков Лангенгарса при СД 1-го типа

Генетическая предрасположенность

- риск проявления СД 1-го типа у лиц европеоидной расы - 0,4%
- у детей, рожденных от больных матерей риск увеличивается до 3%; от больных отцов - 9%; если болеют оба родителя - 30%
- Ассоциация с HLA-DR3/DR4 (95% пациентов)

При сахарном диабете функциональные нарушения клеточного звена иммунитета возникают задолго до манифестации болезни и обусловлены срывом толерантности к островковым антигенам.

Идентификация аутоАг важна, т.к.:

1. Обнаруженные к ним аутоАт являются серологическими маркерами заболевания;
2. Модуляция иммунного ответа к аутоАг лежит в основе патогенетического специфического лечения СД

Характеристика аутоАг при СД 1-го типа

1. GAD – 65, 67. Мм 64 кДа, катализирует превращение глутаминовой кислоты в γ -аминомасляную.

Ауто Ат выявляются в 90% случаев.

1. IA -2 α и IA2 β (protein tyrosine phosphatase), трансмембранные белки, принадлежащие к семейству тирозиновых фосфатаз. АутоАт выявляются в 65% случаев.

2. ICA-512 (islet cell antigen)

3. Инсулин – единственный органоспецифический Аг

4. Рецептор инсулина

5. Карбоксипептидаза

Роль факторов окружающей среды:

Реализация генетической предрасположенности к СД 1-го типа существенно зависит от действия определенных факторов окружающей среды:

Вирусы:

А) действуют цитотоксично на β -клетки

Б) происходит представление вирусных Аг на поверхности β -клеток с последующим развитием аутоиммунных реакций

В) вирусы могут побуждать генерацию специфических эффекторных Т лимфоцитов, перекрестно-реагирующих с антигенами β -клеток:

- вир. Коксаки В - перекрестно-реагирует с GAD,
- вир. Краснухи - перекрестно-реагирует с инсулином,
- ретровирусы - ретровирусные белки являются суперАг, которые стимулируют генерацию аутореактивных Т-клеток

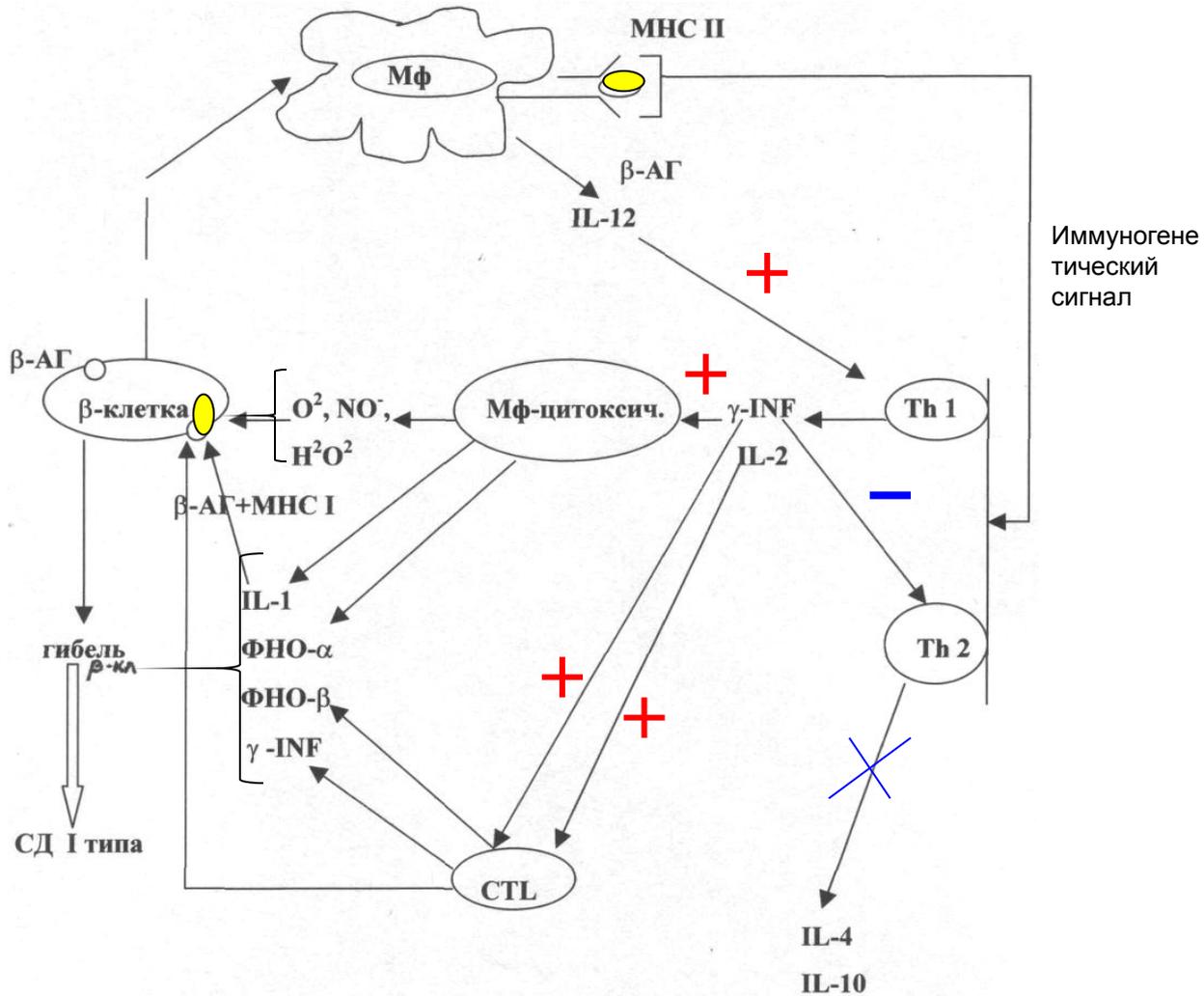
- **Факторы питания** - животные белки, сахара, нитраты/нитриты.

Полагают, что происходит функциональное перенапряжение β -клеток, в результате чего усиливается экспрессия Ag на этих клетках.

- **Половые гормоны**

- **Стресс**

Имунопатогенез СД 1-го типа

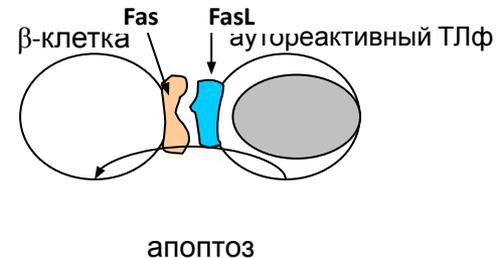


Механизмы повреждения β -клеток:

1. Ведущая роль – цитотоксическая активность $CD8^+$ Лф-ов, направленная против β -клеточного АГ, презентлируемых Th-клеткам в комплексе с МНС I класса.

Существует 2 независимых путей Т-клеточной цитотоксичности

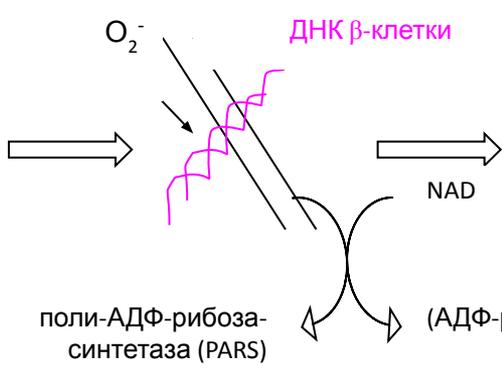
- Экзоцитоз **перфорин**-содержащих гранул на клетках-мишенях (перфорин индуцирует лизис);
- Через **Fas + FasL**: В норме клетки поджелудочной железы не экспрессируют Fas, однако, в течение развития инсулита, различные цитокины и медиаторы воспаления ($IL-1\beta$; NO) ир-регулируют экспрессию. Результат этого – β -клеточная деструкция вследствие Fas-индуцированного апоптоза. Селективная экспрессия Fas на β -клетках и отсутствие Fas на α - и δ -клетках в процессе инсулита объясняет избирательное повреждение β -клетки поджелудочной островков железы



3. O_2 -ные радикалы

4. АЗКЦ (через Fc к НК, Мн/Мф, ТЛф)

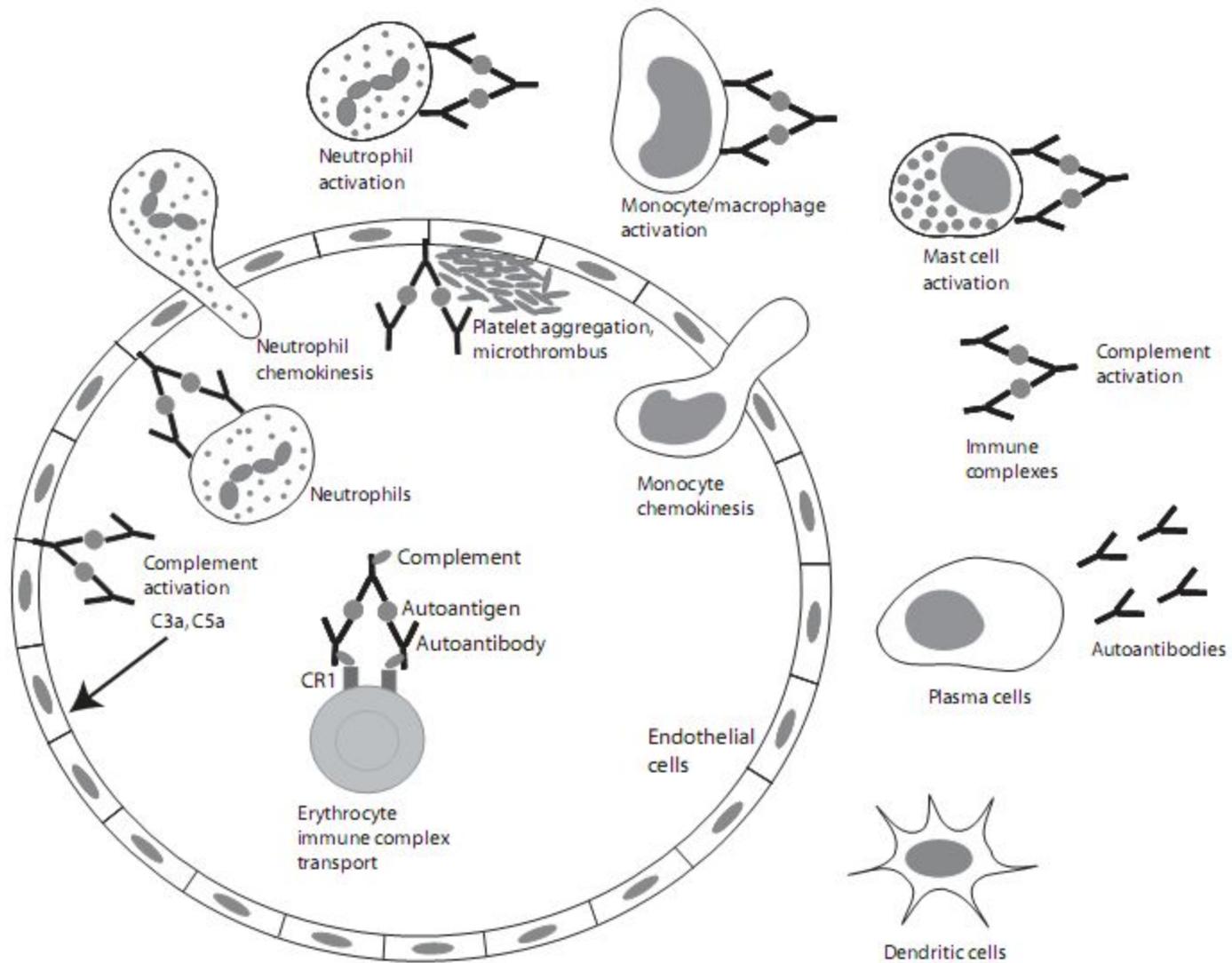
Лечение и профилактика СД 1-го типа

Преддиабет	АИ процессы без клинических проявлений	Свободно-радикальные процессы	СД 1 типа
<p>Экологический фактор (вирусы, коровье молоко)</p>	<p>аутоиммунитет</p> <p>-гуморальный</p> <p>-клеточный</p>	 <p>O_2^-</p> <p>ДНК β-клетки</p> <p>поли-АДФ-рибоза-синтетаза (PARS)</p> <p>NAD</p> <p>(АДФ-рибоза)_n</p>	<p>инсулиновая недостаточность</p>
<p>Генетический фактор (HLA, ген β-цепи TCR, ген инсулина, ген NOS)</p>			
<p>Грудное вскармливание</p> <ul style="list-style-type: none"> ○Прививки против энтеровирусов ○Вакцинация (генетическая терапия) ○Избегать триггерных факторов 	<ul style="list-style-type: none"> ○Иммуномодуляция (Т-активин, неспецифическая стимуляция) 	<p>Антиоксидантная терапия (аминогуанозин, никотинамид)</p>	<p>Инсулинотерапии</p> <ul style="list-style-type: none"> ○лекарственные средства, препятствующие дальнейшему прогрессированию (Т-активин, антиоксиданты)

3 тип иммунопатологии

Термин «ИК-болезнь» относится к группе заболеваний, возникающих вследствие отложения ИК в различных органах и тканях, включая клубочки почек и стенки кровеносных сосудов.

Воспалительные реакции ИК



Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ИК-заболевание, характеризующееся многообразными клиническими проявлениями и нарушениями клеточного и гуморального иммунитетов, ведущими к гиперпродукции аутоАТ и сопровождающееся отложением в тканях и клетках организма патогенный аутоАт и ИК.

В патологический процесс вовлекается соединительная ткань, поражаются сосуды, развиваются васкулиты, тромбозы, артриты, нефриты, неврологические расстройства и т.д. В 90% болеют Женщины репродуктивного возраста.



Характеристика аутоАт

аутоАТ	частота встречаемости, %	аутоАГ
антинуклеарные АТ (=АНФ) ¹	95	множественные ядерные и цитоплазматические АГ
анти-dsДНК ²	60-83	нативная двухспиральная ДНК
анти-ssДНК	60-70	нативная односпиральная ДНК
анти-Sm АТ ³	30-40	полипептид, входящий в состав ядерной РНК
анти-Ro (ssA) ⁴	30-40	РНК-полимераза
АТ к нуклеосоме ⁵	30	нуклеосома, коллаген IV типа
антикардиолипид	50	фосфолипид
антиэритроцитарные АТ	60	АГ поверхности эритроцитов
антилимфоцитарные	70	АГ поверхности лейкоцитов
АТ к компонентам цитоплазмы	50	АГ митохондрий, рибосом, лизосом
РФ	30	IgG

Этиология и патогенез

1. Генетическая предрасположенность к заболеванию

- у 10 % больных – близкие родственники также заболевают
- у 50-70% однояйцевых близнецов возникает заболевание (показатель конкордантности)
- ассоциация с HLA:
 - HLA-DR2 (ассоциируется с дефицитом C2 и C4.)
 - HLA-DR3 (ассоциируется с антиRo (ssA) AT)
 - HLA- A1, B8, B15 – 33%
- у 20% больных наследственный дефицит C2 и C4 компонентов комплемента
- наследственный или приобретенный дефект CR1
- полиморфизм FcγRIIa влияет на метаболизм ИК, воздействуя тем самым на клиническое течение СКВ.

2. Действие вирусов на организм:

- в силу лимфотропности – непосредственное влияние на ИС и нарушение механизма иммунорегуляции
 - вирусная инфекция через процесс клеточной деструкции приводит к освобождению эндогенной ДНК, что непосредственно стимулирует аутоиммунизацию
 - вирусы, содержащие ДНК могут вызвать продукцию АТ к ДНК
 - поликлональная В-клеточная активация (ВЭБ)
 - реакция на модифицированные лимфоцитарные АГ вследствие вирусной инфекции
- Обнаруживаются АТ к ДНК- и РНК-содержащим вирусам:
- VEB, CMV (семейство герпес-вирусов)
 - Миксо- и парамиксо-вирусам (обнаруживаются в биоптатах кожи и почек, а также Лф больных СКВ)
 - Ретровирусам (У 46% б-х с СКВ обнаруживаются АТ к белкам HIV, а также к онко-вирусам, вирусу Т-клеточной лейкемии человека)

3. Гормональные и репродуктивные факторы (нарушение метаболизма эстрогенов)

4. Нарушение процессов иммунорегуляции

5. Роль УФО и свободнорадикальных реакций в организме

Согласно СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЙ ТЕОРИИ патогенеза СКВ, изначальный наследственный дефект при СКВ приводит к повышению образования аутоАГ из компонентов ядра вследствие свободнорадикальной реакции (СРР). В подтверждение гипотезы выявляется связь начала заболевания и обострения СКВ с факторами, увеличивающими эндогенные СРР:

- У людей с нарушением клиренса апоптотических клеток УФО (солнце) индуцирует СРР, повреждая компоненты ядра и вызывая другие клеточные повреждения
- СКВ чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, у которых уровень сывороточной меди (известный катализатор СРР) больше, чем у мужчин. Оральные контрацептивы увеличивают уровень сывороточной меди, могут вызвать появление LE-клеток и обострение СКВ.

У больных СКВ отмечается угнетение антиоксидантной защиты. Не известно, что первично: увеличенная продукция АФК, или генетически детерминированное снижение антиоксидантной защиты. Вирусы, повреждая клетки, могут также стимулировать образование АФК.

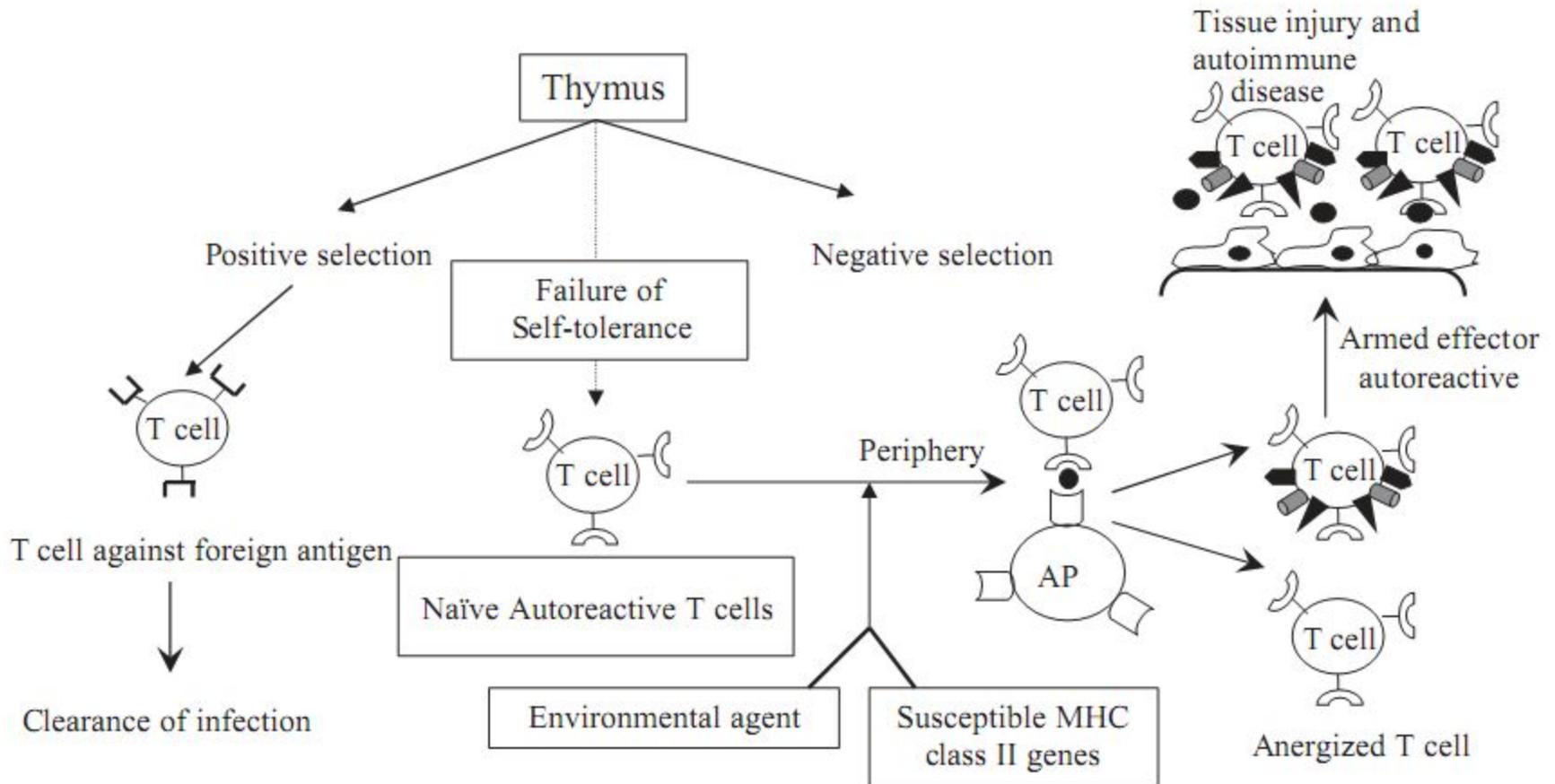


FIGURE 20.1 HLA molecules select the T-cell repertoire in the thymus by presenting peptides and also serving as donors of self-peptides. T cells are selected on the basis of their weak interaction with self-MHC molecules expressed in the thymus. Thus, T cells reactive with self-peptide binding with high affinity to MHC are negatively selected in the thymus, while those with weak interactions may escape negative selection. Such a mechanism may explain the selection of an autoreactive T-cell repertoire. In the periphery, positively selected T cells can recognize nonself antigens and clear infection. The autoreactive T cells that have escaped can recognize viral peptides that mimic self-antigen, or cryptic epitopes that are exposed during infection, causing inflammation and autoimmunity. APC, antigen-presenting cell.

Изменение фенотипа Т лимфоцитов в процессе созревания в тимусе

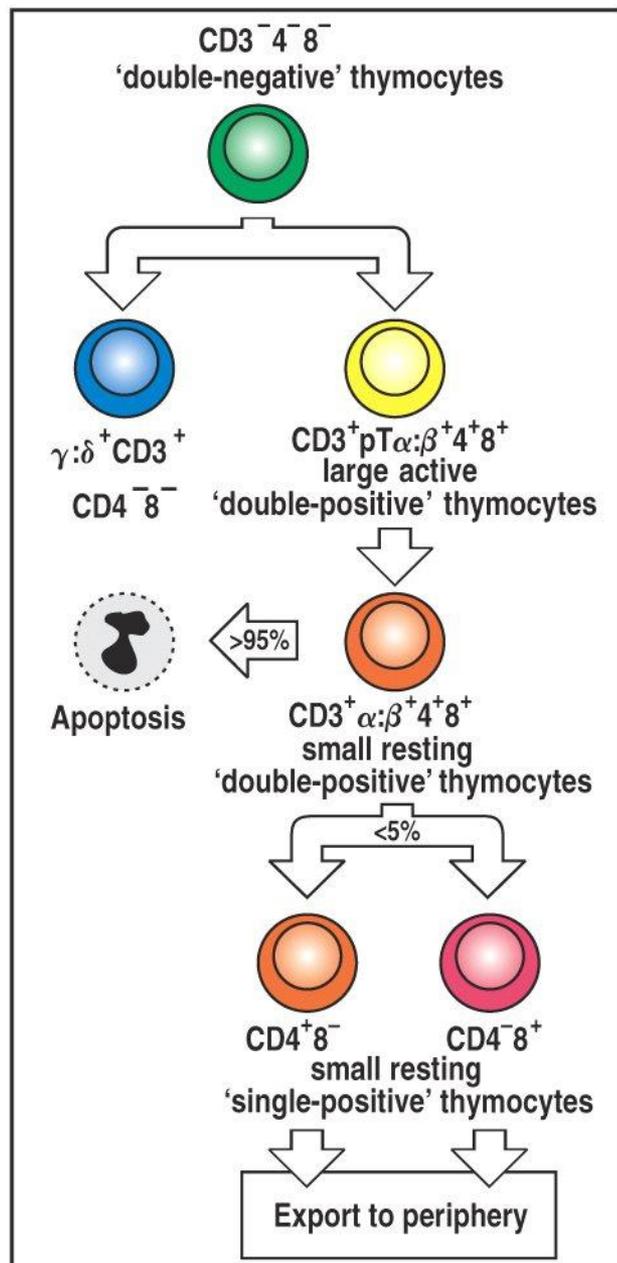


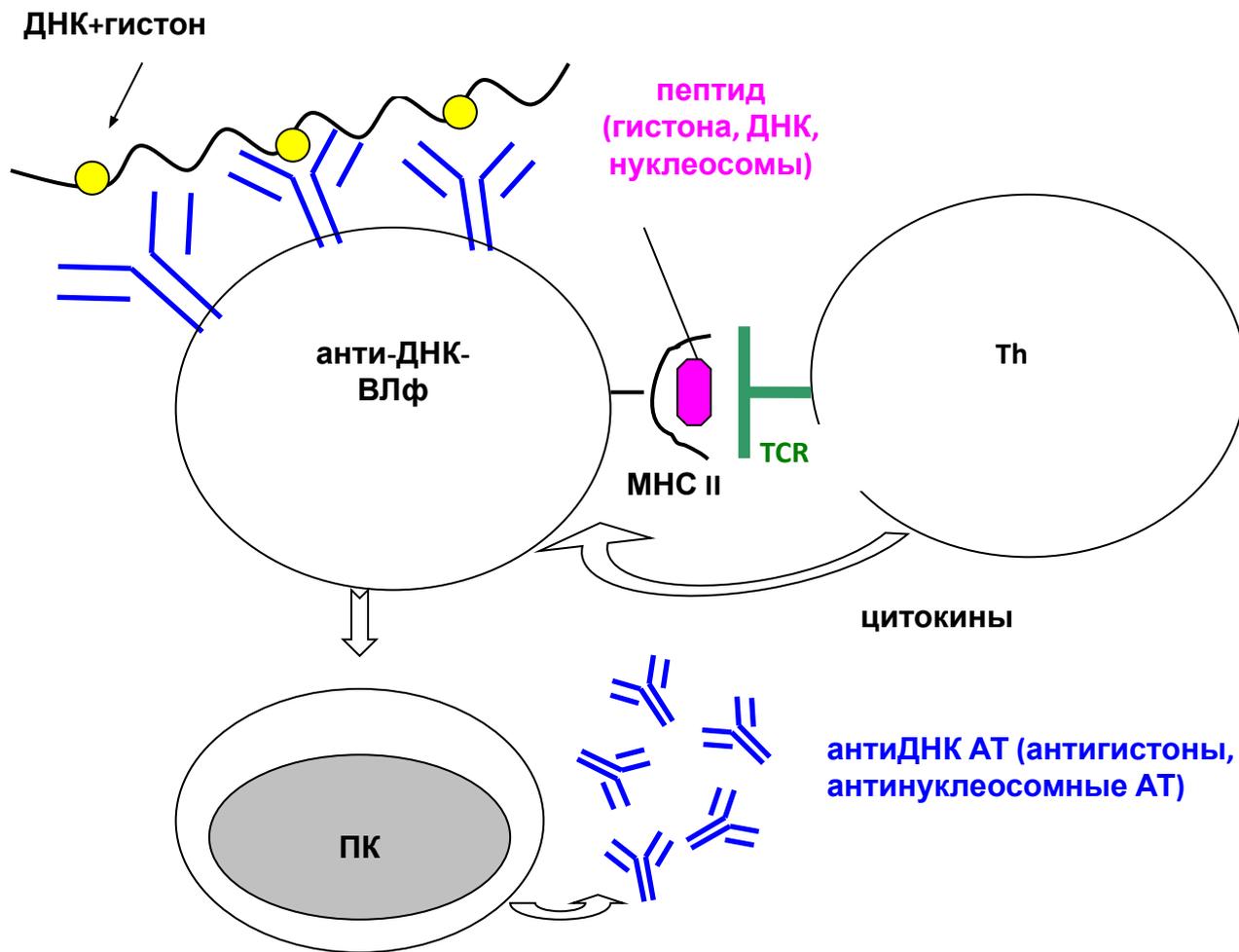
Figure 7-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

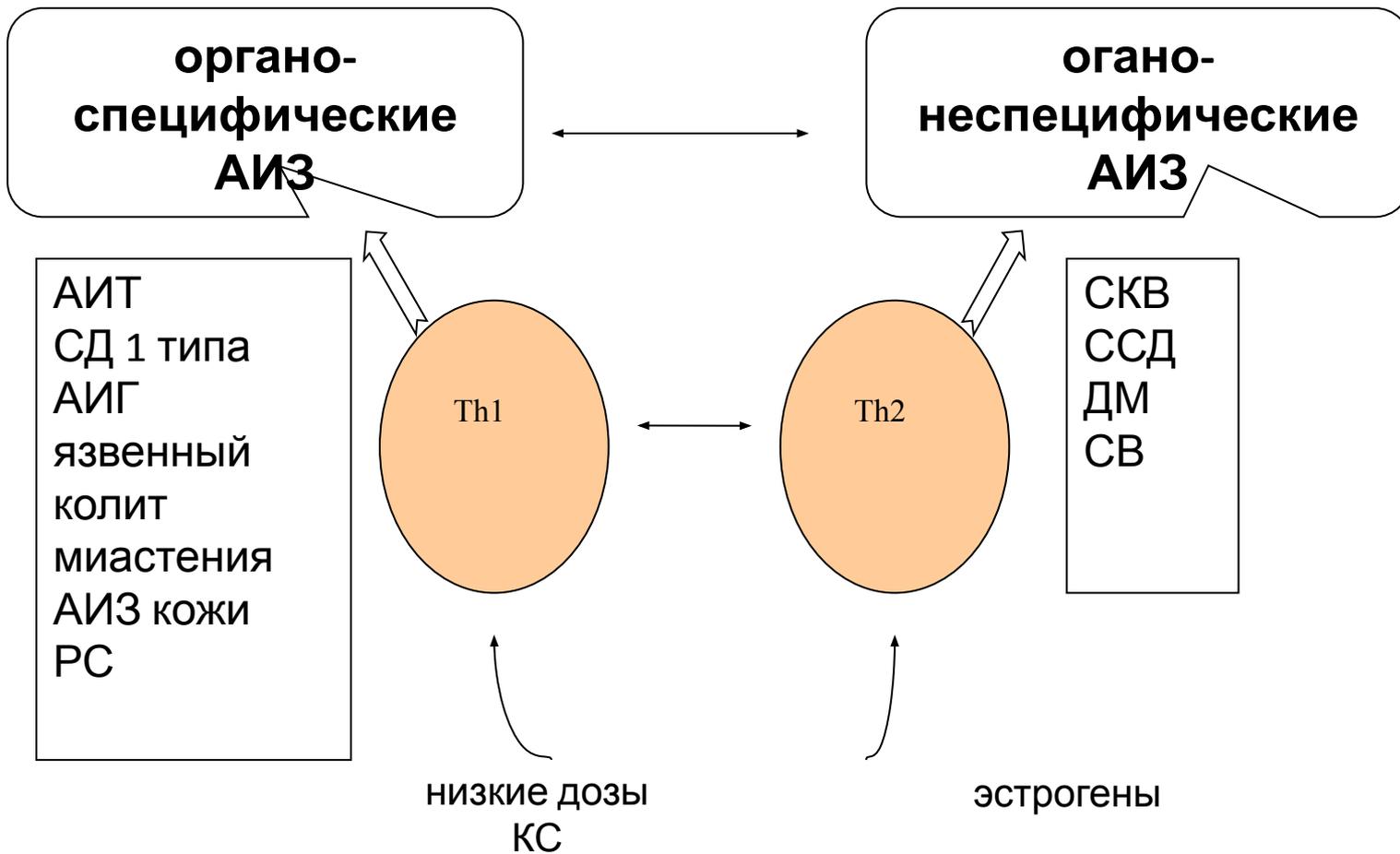
Антинуклеарные АТ и методы выявления

(Сперанский А.И., Иванова С.М., 2002)

Нозология	Иммунофлуоресцентная техника	ИФА, контрэлектрофорез, иммуноблот
СЗСТ: СКВ, РА, ЮРА, ССД, дерматомиозит, болезнь Шегрена	Позитивные (высокие титры)	АГ: ds-ДНК, РНП, Sm, Ro, гистоновые (H1, H2A-H2B, H3, H4), La, Scl-70, Jo-1 DM/Scl, Mi2, аминоксилтРНК-синтаза, ДНК-полимераза 1, нуклеосомы
Болезни, ассоциированные с АНФ ¹ : лекарственная волчанка, подострая кожная красная волчанка, гепатит, холангиопатия, синдром Рейно, хронический активный гепатит, тиреоидит, крапивница, постстрептококковый артрит, недифференцированные болезни соединительной ткани	Позитивные (высокие и низкие титры)	АГ: гистоновые, виментин, актин, нуклеолярные, Ro, Scl-70, центромерные, топоизомераза 1, перекрестные со стрептококком
Лимфогрануломатоз, лимфома, сакоидоз	Низкие титры	Не определяются

Механизм индукции антиДНК АТ



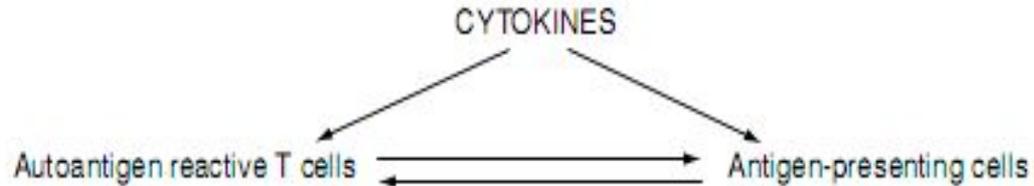


Стадии развития аутоиммунных заболеваний

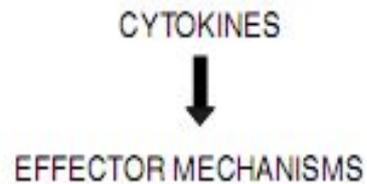
1 - Инициация и.о.



2 - Развитие и.о. на аутоАг



3 - Развитие заболевания



Genetic predisposition, Hormonal status, Environmental factors, Antigen presentation, T cell activation, CYTOKINES, Autoantigen reactive T cells, Antigen-presenting cells, CYTOKINES, EFFECTOR MECHANISMS