

**ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России**

Дисциплина: «Иммунология»



Тема: Аутоиммунные заболевания, роль иммунной системы в их возникновении и развитии

**Лектор: к.м.н., Доцент кафедры госпитальной
терапии и иммунологии с курсом ПО Чубарова
Светлана Владимировна**

Цель лекции



- Сформировать представление об аутоиммунных заболеваниях и роли иммунной системы в их возникновении и развитии.

План лекции



- Понятие об аутоиммунных заболеваниях
- Иммунологическая толерантность
- Механизмы индукции аутоиммунных заболеваний
- Классификация аутоиммунных заболеваний
- Диагностика аутоиммунных заболеваний

Виды иммунопатологических состояний

Болезни,
вызванные
недостаточностью
иммунной системы

→ иммунодефициты

→ первичные
вторичные
транзиторные

Недостаточный контроль
иммунной системы

Болезни,
обусловленные
избыточным
реагированием
иммунной системы

Гиперчувствительность

→ Аутоиммунные

→ Аллергические

Аутоиммунные заболевания



Заболевания в основе которых лежит иммунный ответ, направленный против антигенов клеток и межклеточного вещества собственного организма (иммунная аутоагрессия**) , вызывающий повреждение клеток и тканей, экспрессирующих эти антигены**

- Аутоантигены- антигены собственного организма, не стимулирующие запуск иммунного ответа в норме

Иммунная толерантность



- Аутоиммунные заболевания развиваются вследствие нарушений **иммунной толерантности**

**Иммунологическая толерантность -
способность иммунной системы
специфически **не** реагировать на
определенные антигены (аутоантигены)**

Иммунная толерантность

адреактивность

Неспособность организма к иммунному ответу на определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам

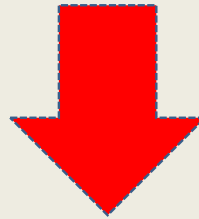
Помимо специфического иммунного ответа организм способен развивать специфическую неответчаемость к антигену

Иммунологическая толерантность **специфична!!!**

Иммунная толерантность



**Специфическая иммунологическая
толерантность**



**Физиологический процесс
направленный на создание
ареактивности к собственным
тканям**

Основные постулаты, определяющие принадлежность заболевания к аутоиммунному

Обнаружение аутоантител

**Выявление аутоантигена против которого
появляются антитела**

**Болезнь должна быть смоделирована с помощью
аутоиммунизации экспериментальных животных**

**Должна быть доказана возможность переноса
болезни в другой организм с помощью
аутоантител и/или лимфоцитов от больной особи**

Свойства АИЗ



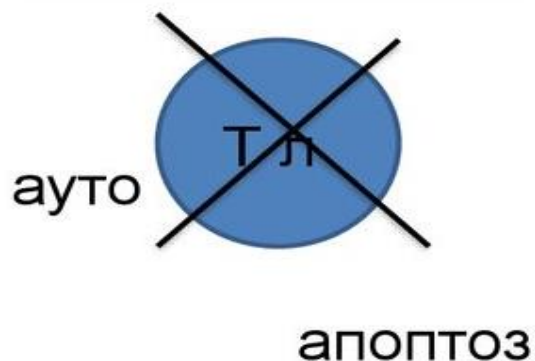
- 1. Изменения в системе иммунного надзора приводят к возникновению аутореактивных клонов Т и В лимфоцитов, а т.ж. аутоантител
- 2. Аутоантигены являются постоянными продуктами собственного генома организма, их невозможно удалить из организма не разрушив полностью орган: все АИЗ являются хроническими
- 3 Важную роль играют нарушения в работе повреждаемого органа или ткани, клинические проявления которых могут выходить на первый план
- 4. Проявления болезни определяются локализацией аутоантигена в организме

Иммунная толерантность



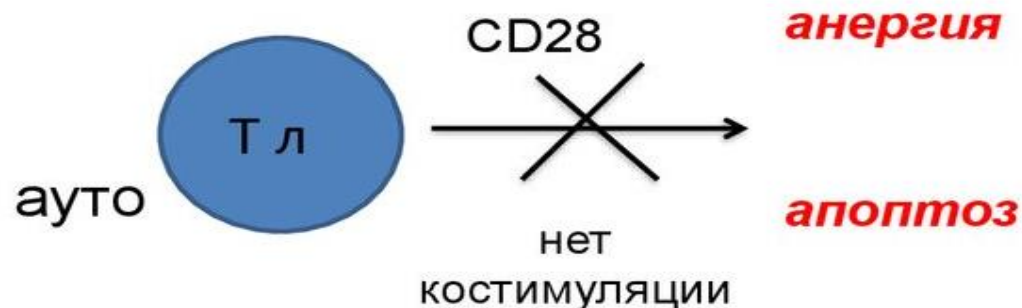
Толерантность к «своему» (*self-tolerance*) формируется 2-мя способами:

Центральная толерантность



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

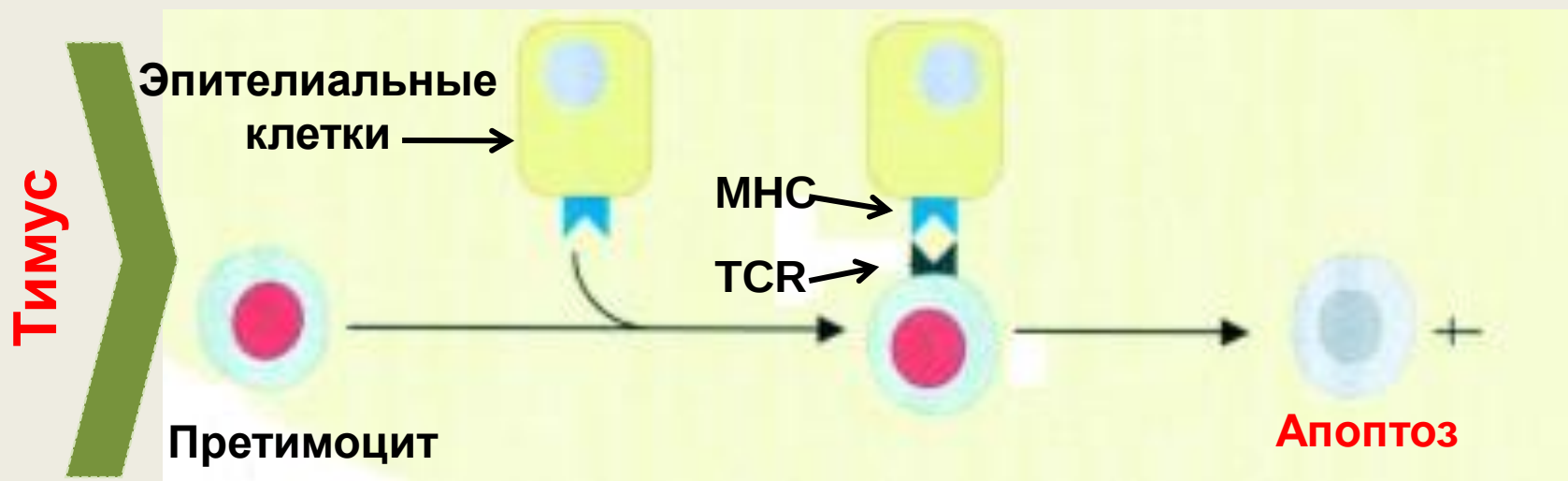
Периферическая толерантность



- 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).

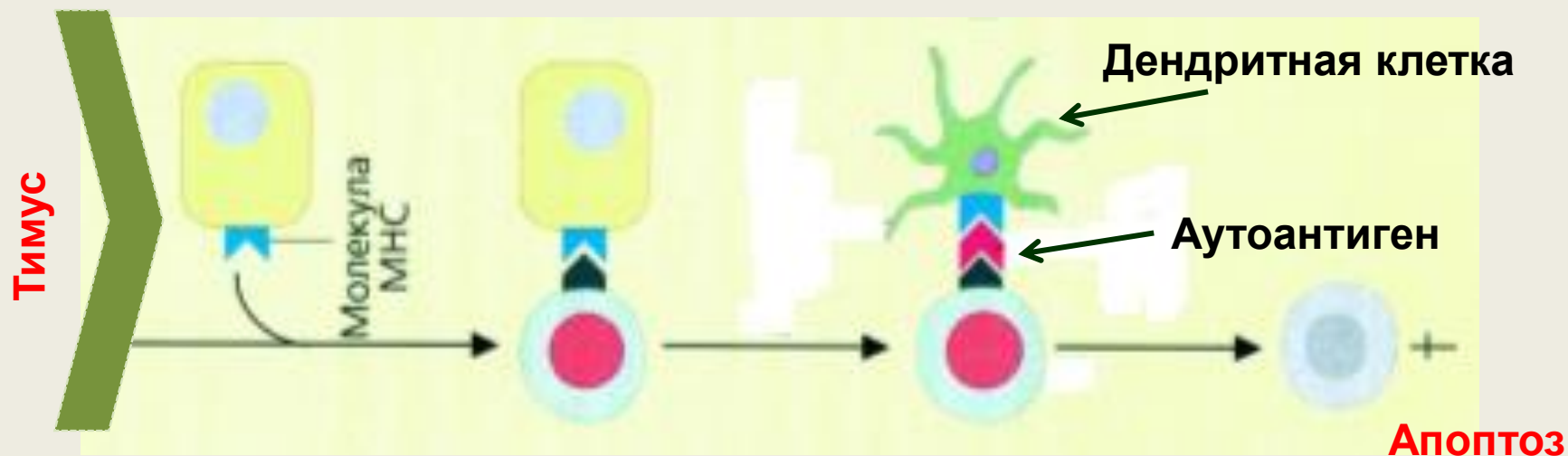
Центральная толерантность

- Претимоциты вступают в контакт с эпителиальными клетками тимуса. Если тимоциты неспособны связывать молекулы МНС эпителиальных клеток тимуса через свой рецептор (TCR) —→ **Апоптоз**



Центральная толерантность

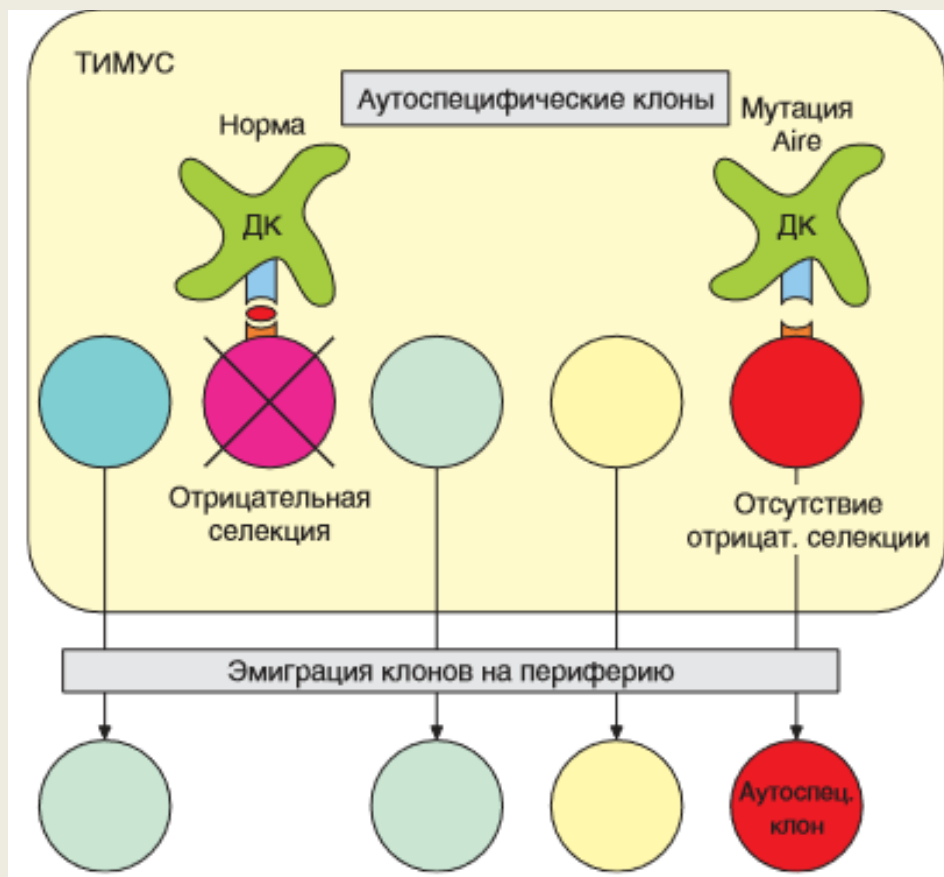
- Если рецептор претимоцита (TCR) узнает аутоантигены, расположенные на МНС эпителиальных клеток → **АПОПТОЗ**



Периферическая толерантность



Аутоиммунные заболевания



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

Причины развития АИЗ



1. АИЗ вследствие нарушений в системе иммунобиологического надзора (антигеннезависимые).
2. Вызванные изменениями вне системы иммунобиологического надзора (антигензависимые).
3. Отмена естественной толерантности к антигенам организма (отмена центральной толерантности в тимусе или в костном мозге — в ходе отрицательной селекции).

Причины развития АИЗ



4. Недостаточность регуляторных Т-лимфоцитов (недостаточность T reg).
5. Срыв периферической толерантности : АПК и их костимуляционные молекулы.
6. Модификация антигенов и антигенная мимикрия (перекрестная аутоиммунная агрессия).

Причины развития АИЗ



- Нарушение тканевых барьеров (например, двусторонний гранулематозный увеит).
- Генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям.

Согласно современной классификации выделяют **5** типов реакций



- ☐ I тип - атопический, реагиновый, IgE-зависимый, анафилактический
- ☐ II тип - цитотоксический
- ☐ III тип – иммунокомплексный
- ☐ IV тип – клеточно-опосредованный
- ☐ V тип –
стимулирующие/блокирующие
реакции гиперчувствительности
(антирецепторный со
стимулирующей/блокирующей активностью
антител в отношении гормонов и их рецепторов)

Цитотоксический (II тип)



- Участие в реакции принимают **ауто-антитела класса IgG- и IgM**, фиксирующие на различных клетках
- Антитела связываются с **поверхностными антигенами** различных клеток с образованием комплекса **антиген-антитело**, что приводит к активации системы комплемента и **повреждению клеток (цитолиз)**

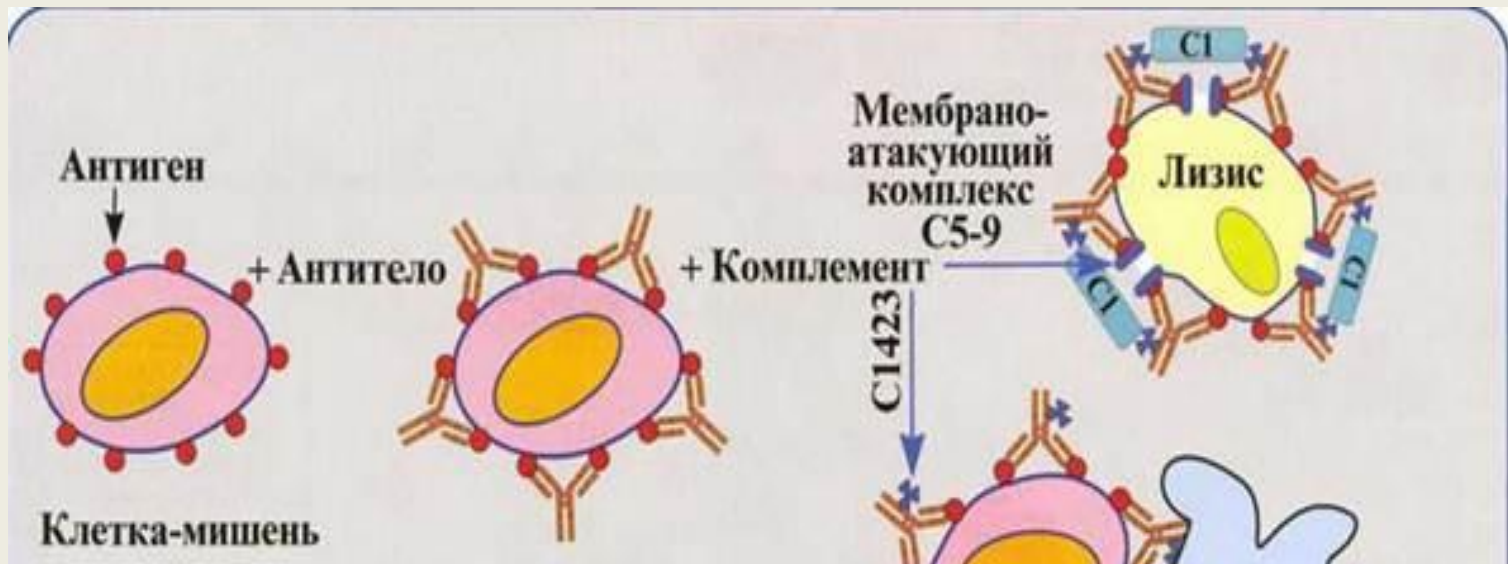
Механизмы реализации цитотоксического типа (II тип)



- **Комплемент-зависимый цитолиз**
- **Фагоцитоз**
- **Антитело зависимая клеточная цитотоксичность**

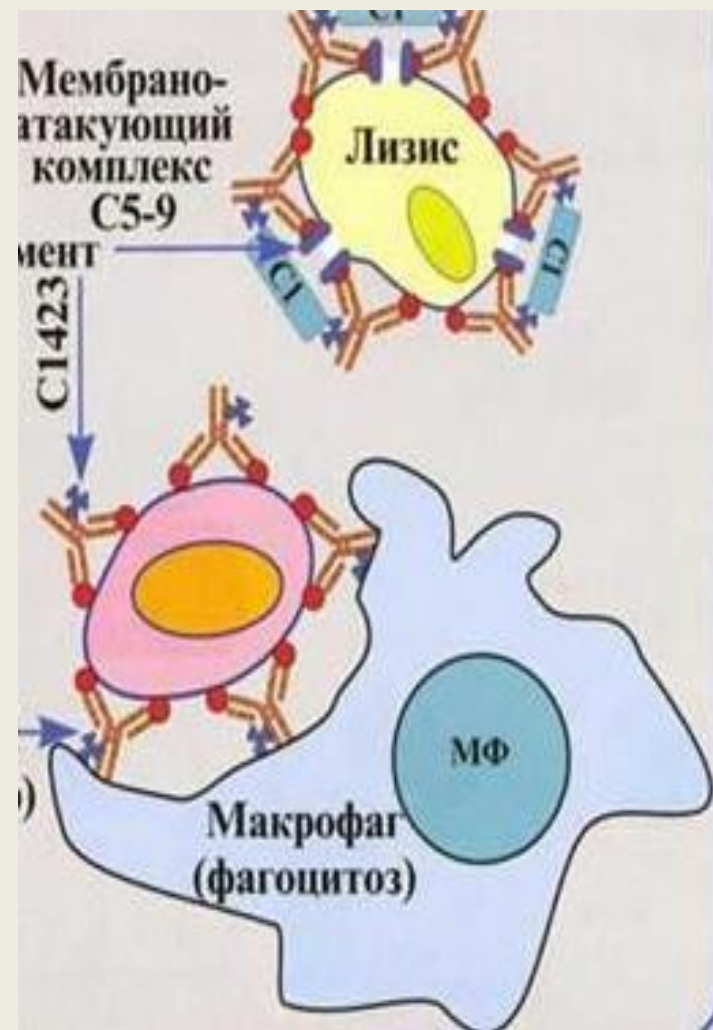
Механизмы реализации цитотоксического типа

- I. **Комплемент-зависимый цитолиз**
(активируется комплемент по классическому пути → МАК → повреждение клеточных мембран → гибель клетки)

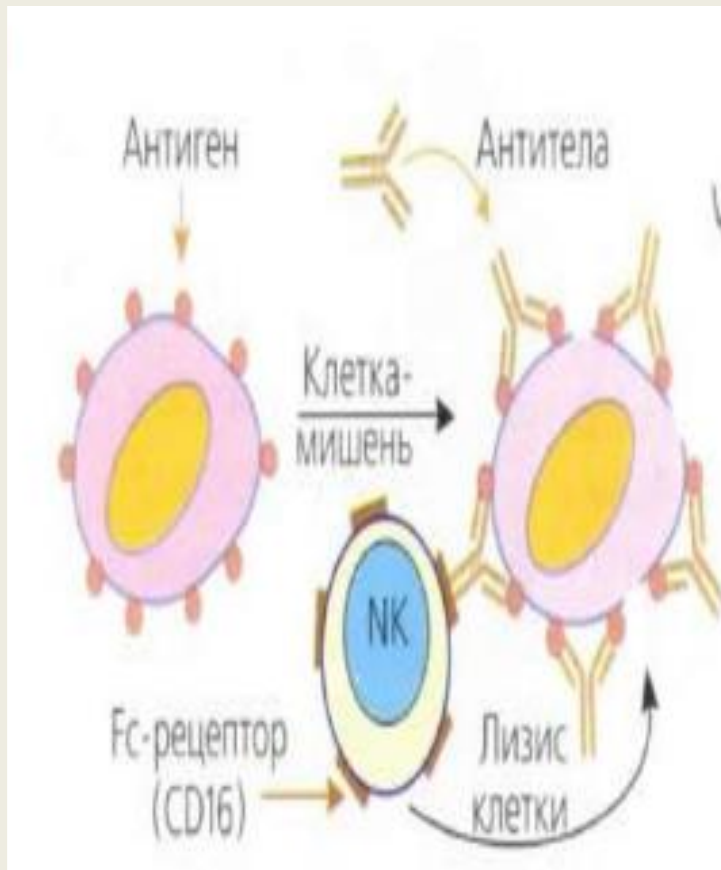


Механизмы реализации цитотоксического типа

II. Фагоцитоз:
фиксированные на
клетках IgM и IgG
(обсоины) →
активируют
фагоциты
поглощают и →
разрушают клетки
при помощи
лизосомальных
ферментов



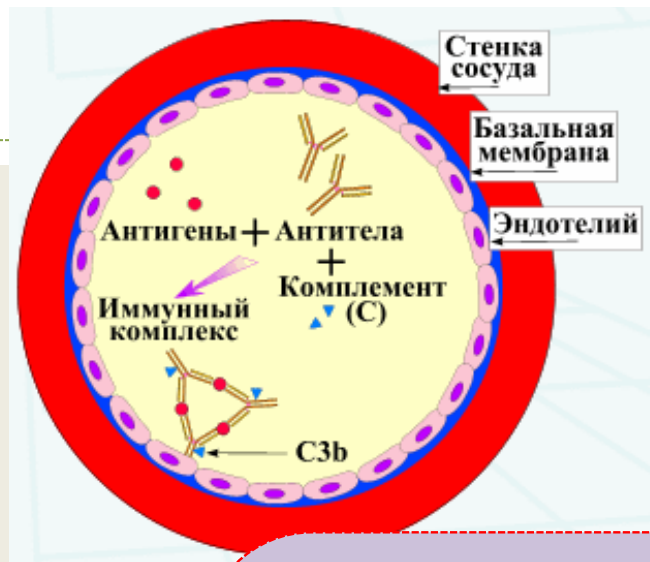
Механизмы реализации цитотоксического типа



**III. Антитело зависимая
клеточная
цитотоксичность** –
клетка киллер (NK, Т-
клетка, моноциты,
макрофаги)
присоединяется Fc-
фрагменту IgM и IgG
на измененных
клетках → **лизис
клетки**

Иммунокомплексный (III тип)

Принимают участие
IgG- и IgM- антитела



Связан с образованием и циркуляцией иммунных комплексов, что ведет к активации комплемента и агрегации тромбоцитов, стимуляция протеолитических процессов, выделение гистамина. Иммунные комплексы вовремя не выведенные из циркуляции, фиксируются в тканях.

Иммунокомплексный (III тип)

Клетки эндотелия сосудов и почечных клубочков обладают рецепторами способствующими фиксации иммунных комплексов., что вызывает повреждение ткани.

Воспалительные клетки выделяют лизосомные ферменты и активный кислород, усиливая повреждение тканей



Локализация: кожа, суставы, артерии, почки мышцы и/или системный характер.

Клеточно-опосредованные реакции (IV тип)

Антитела участия не принимают !

- ❑ В реакции участвуют **Т-лимфоциты и макрофаги.**
- ❑ Длительно сохраняющиеся клоны сенсibilизированных Т-лимфоцитов при повторном попадании антигена усиленно секретируют различные факторы приводящие к повреждению мишени

**Гиперчувствительность
замедленного типа**

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (IV тип)



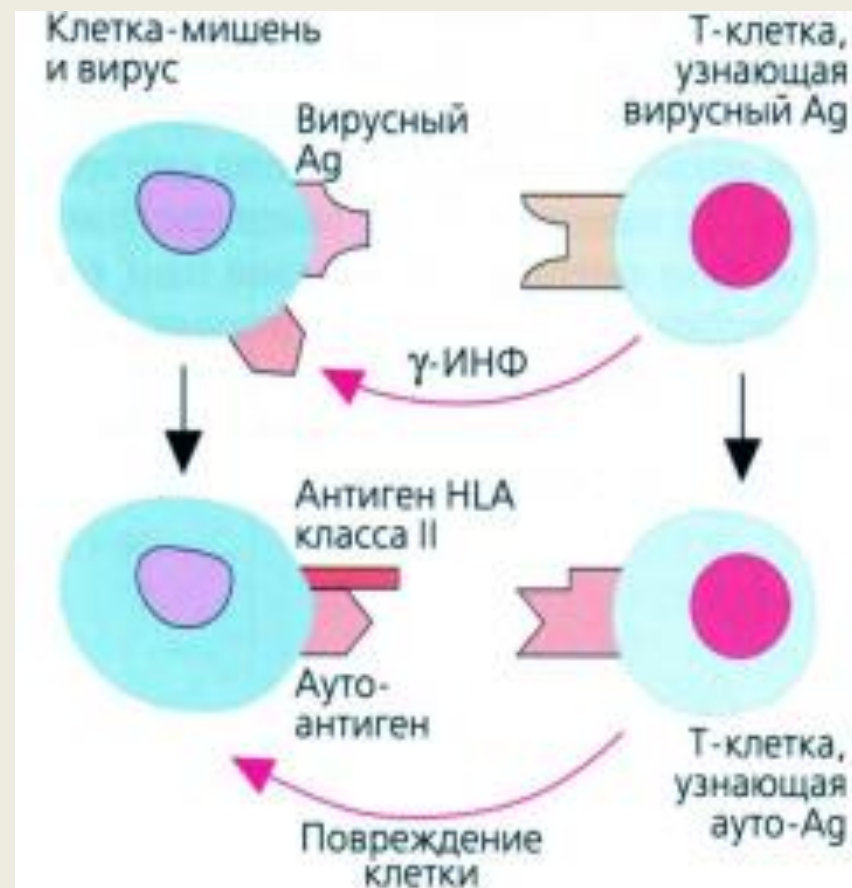
Механизмы индукции аутоиммунных реакций

- 1. Несмотря на систему самоконтроля в организме присутствуют аутореактивные Т- и В-лимфоциты, которые при определенных условиях взаимодействуют с антигенами нормальных тканей, разрушают их, способствуя выделению скрытых аутоантигенов, стимуляторов, митогенов, активирующих клетки, в том числе В-лимфоциты.

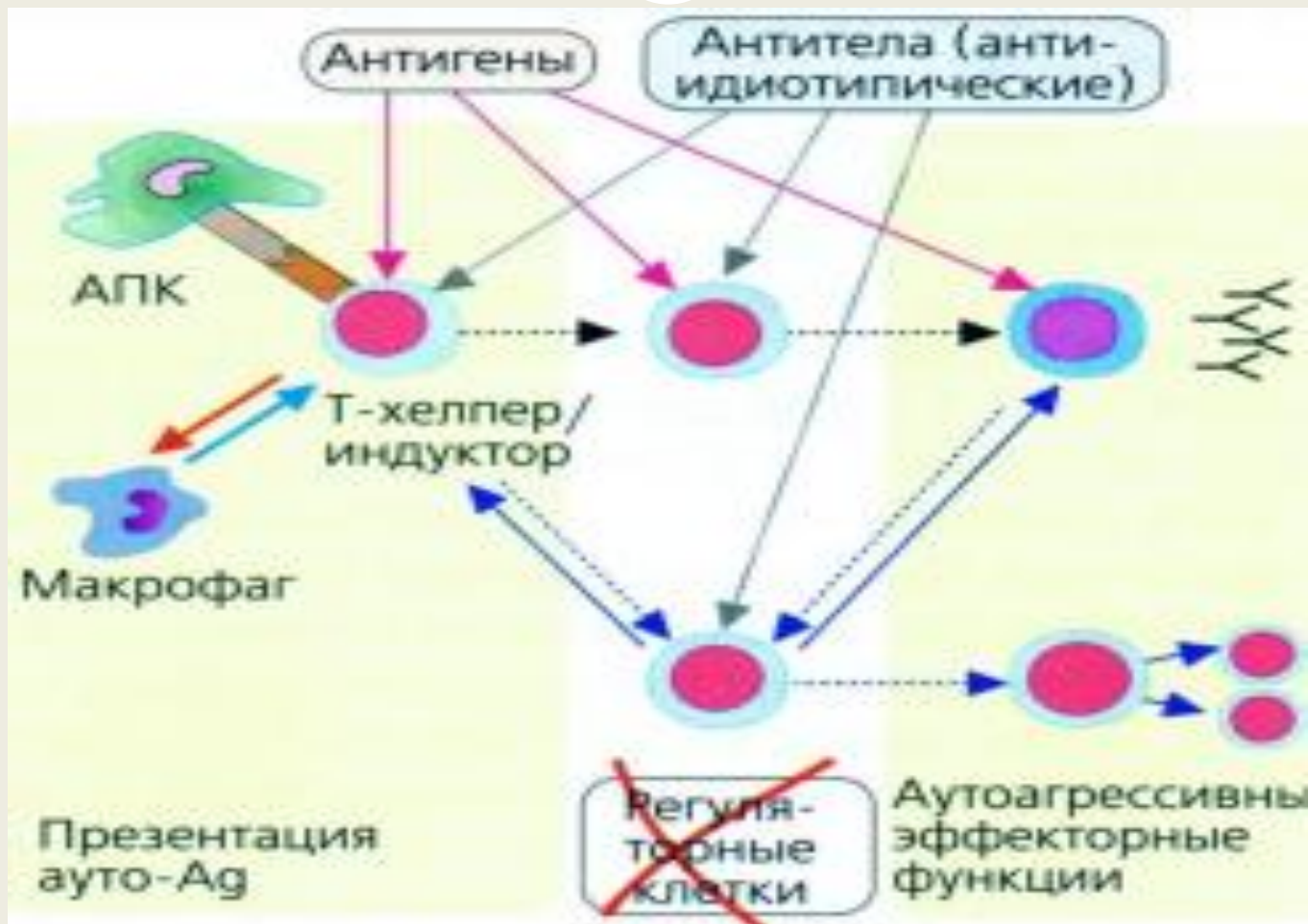
Индукция синтеза антител после опосредованной аутоантителами презентации антигена



Индукция аутоиммунного ответа в результате вирусной инфекции посредством аномальных антигенов МНС класса II



Индукция аутоиммунного ответа в результате нарушения регуляторных механизмов



Механизмы индукции аутоиммунных реакций

- 2. При травмах, инфекциях, дегенерациях, воспалении и проч. выделяются «секвестрированные» (забарьерные) аутоантигены, на которые вырабатываются аутоантитела, разрушающие органы и ткани.

Изоляция антигенов

Антигены глаза, гонад, головного мозга, черепно-мозговых нервов, с которыми иммунная система в норме «не имеет контакта» и при его возникновении реагирует на них как на чужеродные



Механизмы индукции аутоиммунных реакций



- 3. Перекрестно-реагирующие «**мимикрирующие**» АГ микроорганизмов, общие с аутоантигенами нормальных тканей. Длительно находясь в организме, устраняют толерантность, активируют В-клетки на синтез агрессивных аутоантител

Индукция аутоиммунного ответа посредством **молекулярной мимикрии**

Аутологичная
клетка

Аутоантиген

Т-клетка

Вирус
Вирусный
антиген

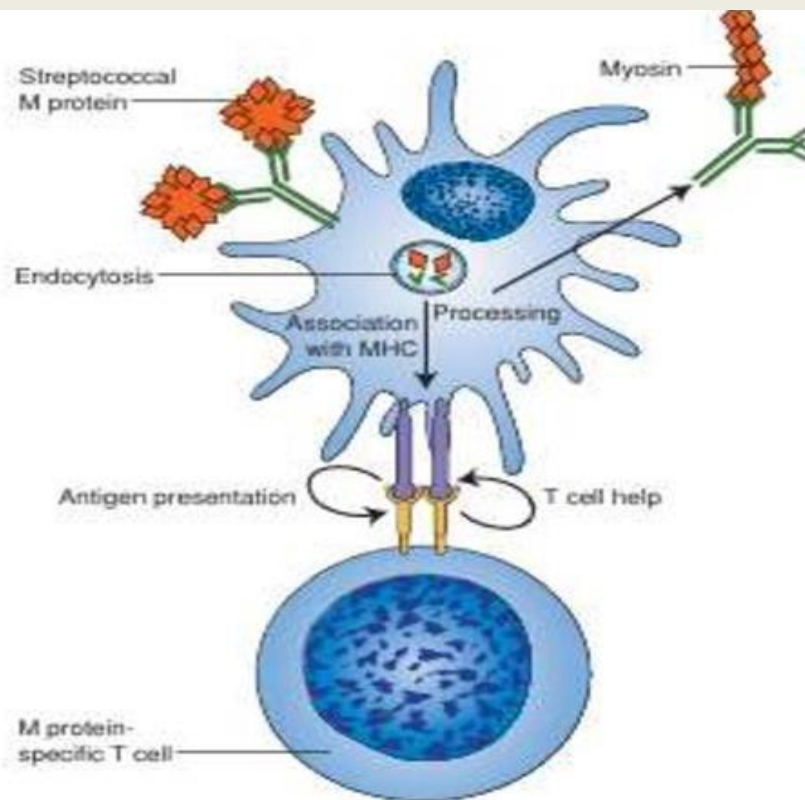


Механизмы индукции аутоиммунных реакций

Постинфекционные аутоиммунные реакции и молекулярная мимикрия

Классические примеры аутоиммунных расстройств, ассоциированных с молекулярной мимикрией эпитопов:

1. Острая ревматическая лихорадка: роль М-протеина β -гемолитического стрептококка серогруппы А.
2. Синдром Гийена-Барре: острая постинфекционная (*C. jejuni*) аутоиммунная полирадикулонейропатия.
3. Посткоревая энцефаломиелопатия.



Механизмы индукции аутоиммунных реакций

- 4. «**Суперантигены**» - образуемые кокками и ретровирусами токсические белки, вызывающие сильнейшую активацию лимфоцитов. Например, нормальные АГ активируют лишь 1 на 10 000 Т-клеток, а суперантигены - 4 из 5!
Присутствующие при этом в организме аутореактивные лимфоциты немедленно запустят аутоиммунные реакции.

Механизмы индукции аутоиммунных реакций

- 5. Наличие у пациентов генетически программированной слабости иммунного ответа на конкретный АГ иммунодефицит. Если его содержит микроорганизм, возникает хроническая инфекция, разрушающая ткани и высвобождающая различные аутоАГ, на которые развивается аутоиммунный ответ.

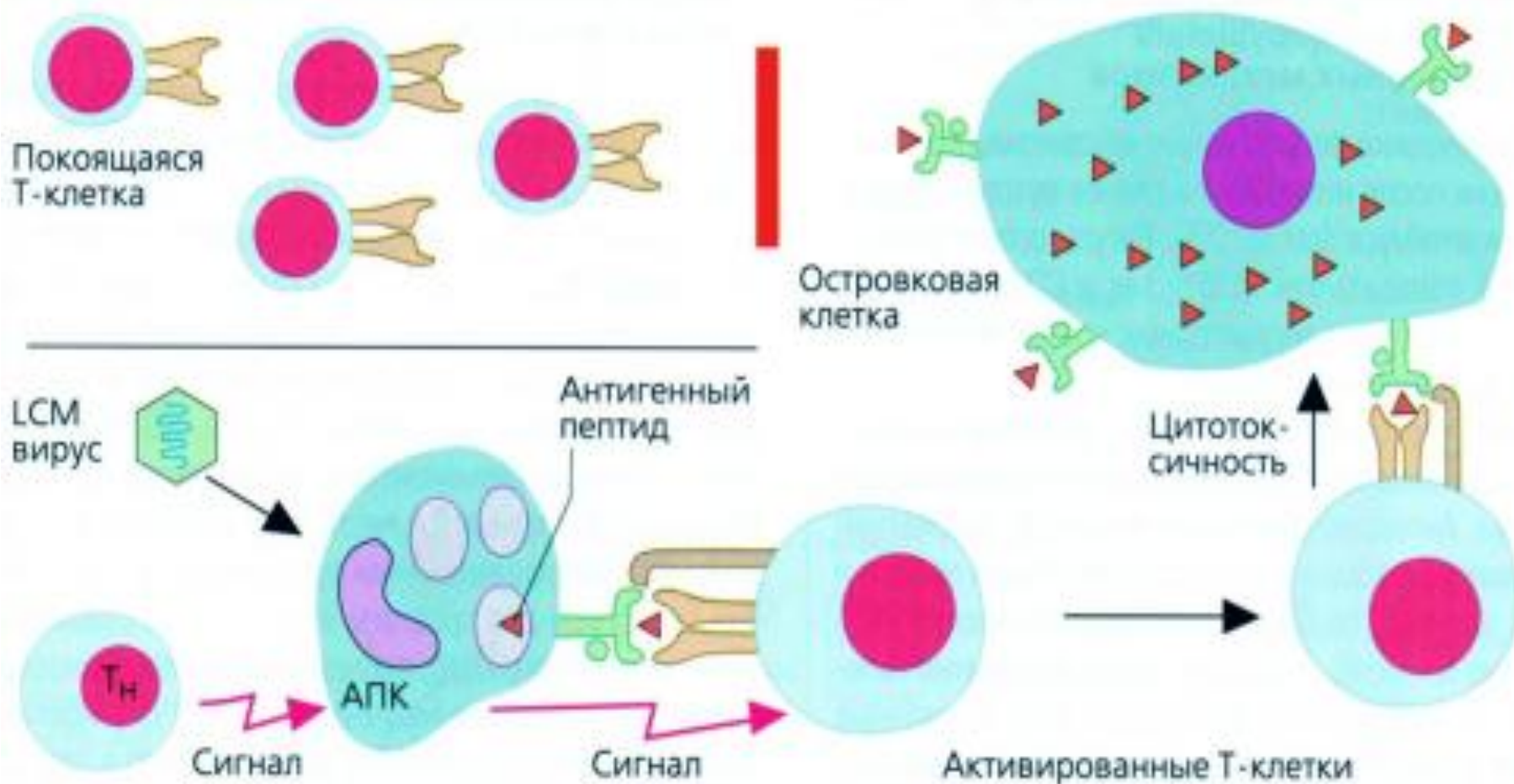
Механизмы индукции аутоиммунных реакций

- 6. Врожденный дефицит Т-супрессоров, что отменяет контроль функции В-клеток и индуцирует их ответ на нормальные антигены со всеми последствиями.

Механизмы индукции аутоиммунных реакций

- 7. Аутоантитела в определенных условиях «ослепляют» лимфоциты, блокируя их рецепторы, распознающие «свое» и «чужое». В результате отменяется естественная толерантность и формируется аутоиммунный процесс.

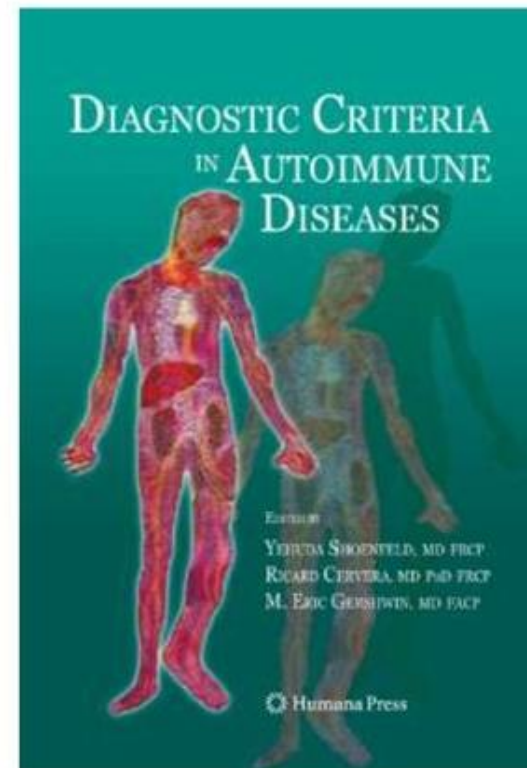
Индукция аутоиммунного ответа Т-клетками, активированными вирусом



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%

Shoenfeld Y. et al. Diagnostic Criteria of Autoimmune Diseases - 2008

Классификация аутоиммунных заболеваний



- Органоспецифические болезни
- Неорганоспецифические заболевания
- Смешанные болезни

Органоспецифические болезни



Вызываются аутоантителами и сенсibilизированными лимфоцитами против одного или группы аутоантигенов конкретного органа.

К ним относятся тиреоидит Хашимото, миастения гравис, первичная микседема (тиреотоксикоз), пернициозная анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, болезнь Аддисона, ранняя менопауза, мужское бесплодие, вульгарная пузырчатка, симпатическая офтальмия, аутоиммунный миокардит и увеит.

Неорганоспецифические заболевания

Аутоантитела к аутоантигенам ядер клеток, ферментов цитоплазмы, митохондрий и т.д. взаимодействуют с разными тканями данного или даже другого вида организма.

Аутоиммунизация развивается на фоне ранее существовавшей толератнтности. К таким патологическим процессам относят системную красную волчанку, дискоидную эритематозную волчанку, ревматоидный артрит, дерматомиозит (склеродермия).

Смешанные болезни



Включают оба перечисленных механизма. Если роль аутоантител доказана, то они должны быть цитотоксическими против клеток поражаемых органов (или действовать непосредственно через комплекс АГ-АТ), которые, откладываясь в организме, обуславливают его патологию. К этим заболеваниям относят первичный билиарный цирроз, синдром Шегрена, язвенный колит, глютенную энтеропатию, синдром Гудпасчера, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунную форму бронхиальной астмы.

Принципы диагностики



- Клинические проявления: данные анамнеза, физикального обследования, инструментальных и лабораторных исследований
- Иммунодиагностика: определение аутоантител, аутореактивных клонов Т-лимфоцитов, определение провоспалительных цитокинов
- Генотипирование

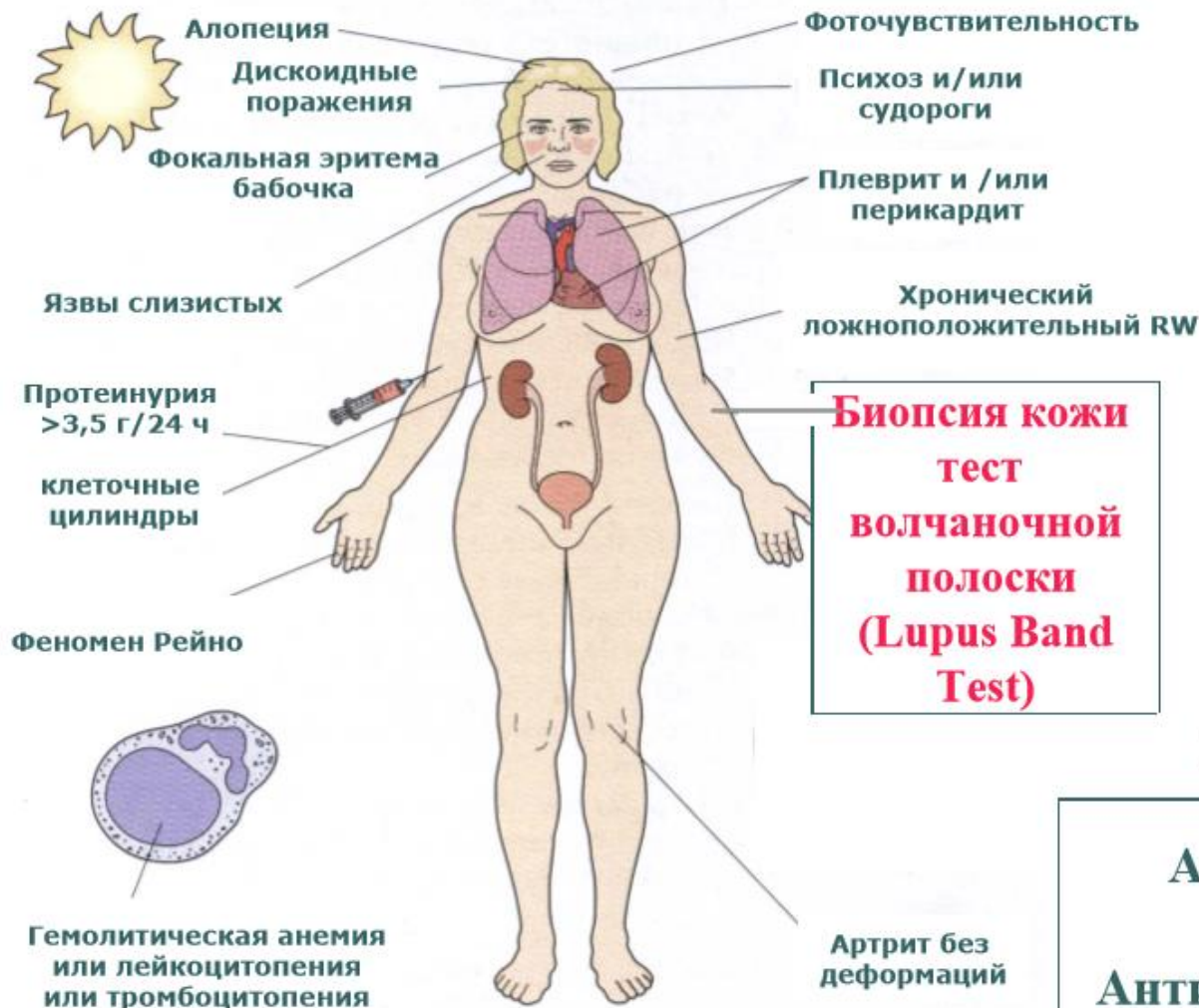
Общие морфогенетические черты ревматических болезней:

- наличие признаков хронического воспаления - ангиогенез, склероз, преобладанием мононуклеарной круглоклеточной инфильтрации;
- нарушения иммунного гомеостаза в виде реакций гиперчувствительности немедленного (II и III) и замедленного типов;
- системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани;
- генерализованный васкулит;
- хроническое течение с обострениями.

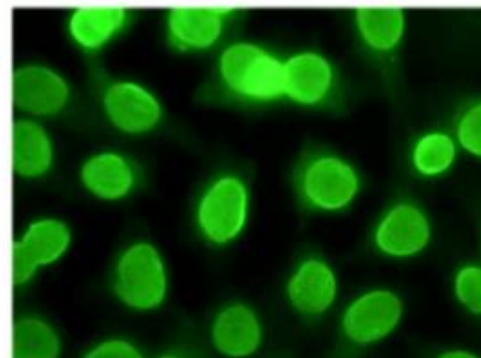
Выявление аутоантител

- Антитела представляют собой поликлональные популяции белков с разной аффинностью к антигенам
- АутоАТ против сходных антигенов- семейства ауто АТ (АНФ, АНЦА и др.)
- Количество и аффинность варьирует во времени
- Поликлональные низкоаффинные антитела встречаются в норме
- Для определения клинико-лабораторной взаимосвязи должен быть точно определен **основной аутоантиген** и уровень связывания с ним

Системная КВ



**Гомогенный
тип свечения АНФ**



Иммуноблот АНА

Антитела к дсДНК
Sm-антиген
Антитела к нуклеосомам
Антитела к кардиолипину

- **Антинуклеарные антитела (АНА)** к экстрагируемым ядерным антигенам представляют собой антитела к растворимым компонентам ядра клетки (рибонуклеопротеинам).
- **Экстрагирование** — (а. extraction; н. Extrahieren; ф. extraction; и. extracción) извлечение одного или неск. компонентов из твёрдых тел с помощью избират. растворителей (Экстрагентов).
- В норме АНА **отсутствуют в организме**. При аутоиммунной патологии иммунная система начинает вырабатывать специфические иммуноглобулины к собственным клеткам и их компонентам.



- Основной метод определения специфичности антител при положительном антинуклеарном факторе – это **иммуноблотинг**, позволяющий дифференцировать системные заболевания соединительной ткани. Данный метод исследования дает возможность одновременно выявить антитела к нескольким различным внутриклеточным антигенам, которые могут встречаться как сочетанно, так и изолированно.

Антитела к двухцепочечной ДНК



- аутоантитела, направленные против собственной двуспиральной ДНК, наблюдаемые при системной красной волчанке. Исследуются для диагностики, оценки активности и контроля лечения этого заболевания.



Хроническая кожная

Подострая кожная

**Дискоидная
КВ**



Фоточувствительность
Поражение головы и шеи
Бляшки атрофические
или гипертрофические
Гипопигментация
Рубцующаяся алопеция

Фоточувствительность
Поражение всего туловища
Бляшки папулосквамозные,
аннулярные
Течение хроническое,
рекуррентное
Без рубцевания

**АНФ с гранулярным
свечением,
антитела к SS-A/SS-B**



Антитела к SS-A (Ro)

- направлены на белки, связанные с РНК Y1-Y5 в составе сплайсосомы. Эти антитела наиболее часто обнаруживаются при синдроме Шегрена и системной красной волчанке. При СКВ их продукция ассоциируется с определенным набором клинических проявлений и лабораторных нарушений: светочувствительностью, синдромом Шегрена, гиперпродукцией ревматоидного фактора. Присутствие анти-SS-A-антител в крови беременной женщины связано с высоким риском развития неонатального волчаночного синдрома у ребенка.

Анти-SS-B(La)

- **антитела** к белку, связанному с РНК-полимеразой-3, выявляются при болезни Шегрена и в начальном периоде системной красной волчанки, развивающейся в пожилом возрасте и ассоциирующейся с низкой частотой развития нефрита.

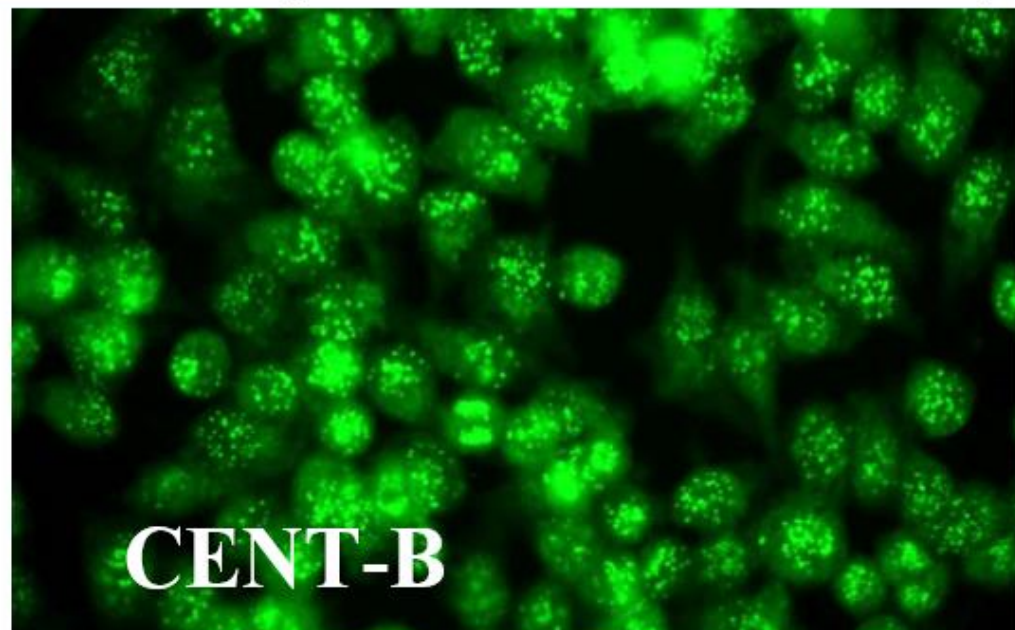
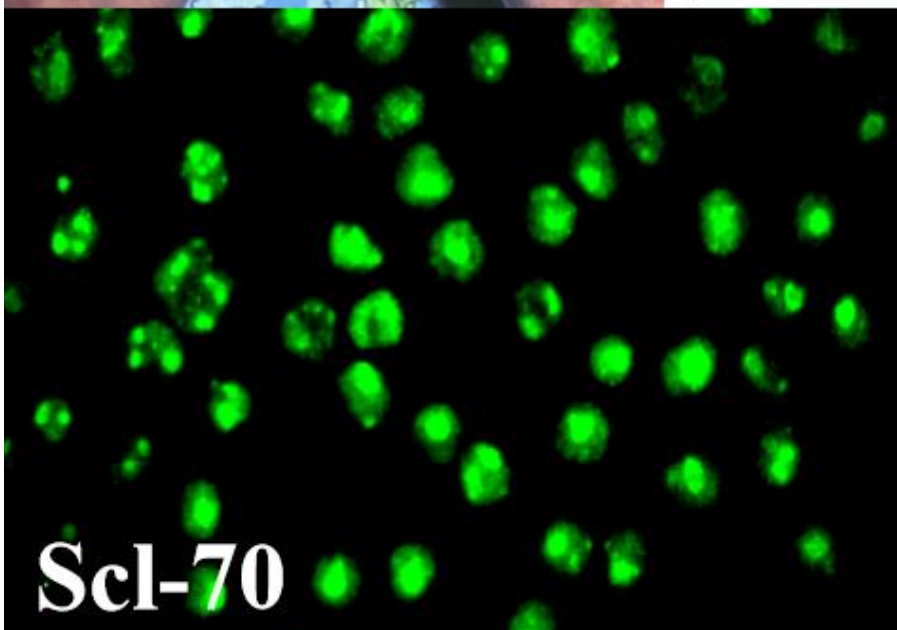
Диффузная склеродермия



Билатеральный
симметричный
фиброз кожи
лица,
проксимальных
и
дистальных
частей
конечностей

Склеродермия и CREST-синдром

C Кальциноз
R Феномен Рейно
E Эзофагит
S Склеродактилия
T Телеангиоэктазии



Антитела к Scl-70



- антисклеродермальные антитела с молекулярной массой 70 кДа, антитела к топоизомеразе I) чаще появляются при диффузной (40 %), реже при ограниченной (20 %) форме системной склеродермии, CREST-синдроме. Они высокоспецифичны для склеродермии и являются плохим прогностическим признаком относительно развития легочного фиброза.

Антицентромерные антитела (анти-CENT-B)

- обнаруживаются у больных склеродермией, системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. У больных системной склеродермией выявление данных антител указывает на благоприятный прогноз и низкую вероятность поражения внутренних органов.

Дерматомиозит/Полиммиозит



Симметричная слабость
проксимальных
мышц верхних и нижних конечностей
Поражение мышц глотки, гортани,
пищевода
Миалгии, отек мышц
Кожные проявления

Повышение
мышечных
ферментов: КФК,
ЛДГ, альдолазы

Данные ЭНМГ



**АНФ с диффузным
цитоплазматическим
свечением,**

**Иммуноблот АНА при
полимиозите: антитела Jo-
1, SRP, Mi-2**



Анти-Jo-1-антитела (антитела к гистидин-тРНК-синтетазе)

- впервые были обнаружены в сыворотке крови больных миозитом. У большинства больных с повышенным уровнем антисинтетазных антител выявляется интерстициальная болезнь легких, феномен Рейно. Данное исследование может быть использовано как прогностический маркер прогрессирования болезни.

Антитела к SRP

- Маркер полимиозита (ПМ), ассоциирован с тяжелой формой полимиозита, высокой частотой поражения сердца, недостаточным ответом на иммуносуппрессивную терапию

Антитела к МІ2



- Маркер классического стероидчувствительного дерматомиозита (ДМ) с благоприятным прогнозом

Ревматоидный артрит

- В дебюте РА клинические проявления часто неспецифичны: артрит мелких суставов и утренняя скованность
- «Дорентгенологические стадии» РА
- РФ отмечается только у 20% больных

Оптимальные
результаты
базисной терапии

“Ранний”
РА

Развернутая
стадия

Конечная
стадия

- Распространенная деструкция суставов
- Инвалидизация
- Преждевременная смерть

ВАЖНОСТЬ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ!!!!



Ревматоидный фактор



- это иммуноглобулиновые антитела IgM, то есть белки, производимые иммунной системой организма. Они атакуют собственные ткани организма, ошибочно принимая их за чужеродные. Ревматоидный фактор используется в качестве индикатора воспаления и аутоиммунной активности.

Антикератиновые антитела (АКА)

- аутоантитела, направленные организмом против собственного белка филаггрина, которые являются специфичными маркерами ревматоидного артрита и исследуются для диагностики, оценки активности и прогноза этого заболевания.
- разновидность аутоантител, направленных против цитруллинсодержащих белков.
- АКА обнаруживаются в крови пациентов с ревматоидным артритом в 40-65 % случаев.

Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, IgG

- это гетерогенная группа IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.

Антиперинуклеарный фактор (АПФ)



- впервые описан Ниенхайсом и Мандемой в 1964 году как специфический маркер ревматоидного артрита.
- Для АПФ характерна более высокая специфичность (91-95%), чем для ревматоидного фактора (РФ), но более низкая чувствительность (53-68%).
- Уровень АПФ не взаимосвязан с титрами РФ, что позволяет использовать данный тест при серонегативном РА в качестве независимого маркера.

Антитела к цитруллинированному виментину анти-МСУ

- аутоантитела, направленные против собственного белка организма виментина.
- Анализ на анти-МСУ оказывается особенно полезным при обследовании пациента с недавно начавшимся РА в отсутствие яркой клинической картины заболевания.

Значение антител при РА

Ауто АТ	Чувст- сть	Специ- сть	Комментарий
Ревматоидный фактор	80%	70%	Отсутствует в дебюте
Антикератиновые антитела	30%	98%	Очень специфичны, агрессивное течение
Антиперинуклеар ный фактор	50%	90%	Высокая чувствительность
Анти MCV	75%	70%	Высокая чувствительность
АЦЦП	70%	95%	Верификация раннего ревматоидного артрита

Антиген HLA-B27

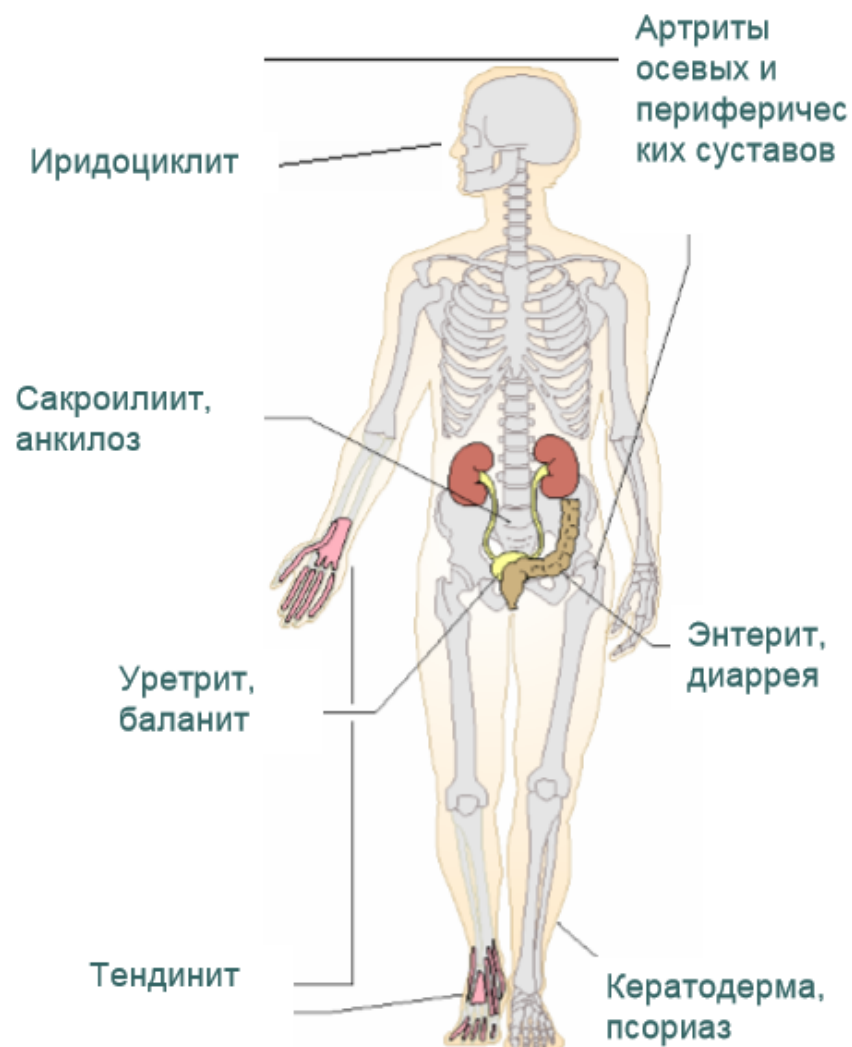
- это специфический белок, обнаруживаемый на поверхности иммунных клеток. Он относится к белкам главного комплекса гистосовместимости человека, который обеспечивает различные иммунные реакции. Носительство антигена HLA-B27 ассоциировано с повышенным риском развития заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов.

антиген HLA-B27

- имеет наибольшее значение при диагностике **раннего** анкилозирующего спондилоартрита (от первых признаков заболевания и постановкой диагноза проходит 5-10 лет).
- Пациенты с жалобами на боль в спине без радиологических признаков сакроилеита в поле зрения ревматолога не попадают.
- Обнаружение HLA-B27 может оказаться достаточным основанием для направления пациента к узконаправленному специалисту.

HLA-B27 при серонегативных спондилоартропатиях

Анкилозирующий спондилит	95%
Синдром Рейтера	80%
Недифференцированная спондилоартропатия	70%
Артрит при воспалительных заболеваниях кишечника	25%
Псориатический артрит	25%
Реактивный артрит	20-80%
Норма	8-10%



Диагностика васкулитов

Крупных сосудов (воспалительные)	СОЭ, СРБ (колич.), антитела к эндотелию
Средних сосудов (гранулематозные)	Антинейтрофильные антитела (АНЦА)
Мелких сосудов (иммунокомплексные)	Криоглобулины, антитела к С1q, ЦИК, РФ, С3, С4

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)

- Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA, от англ. anti-neutrophilic antibodies) – серологические маркеры, выявляемые у большинства пациентов с первичными системными васкулитами.

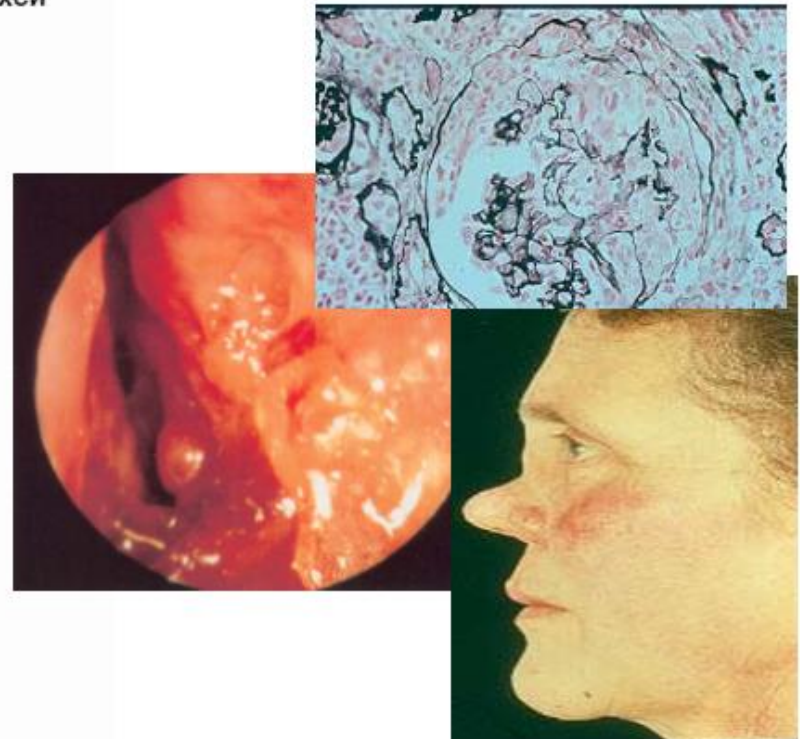
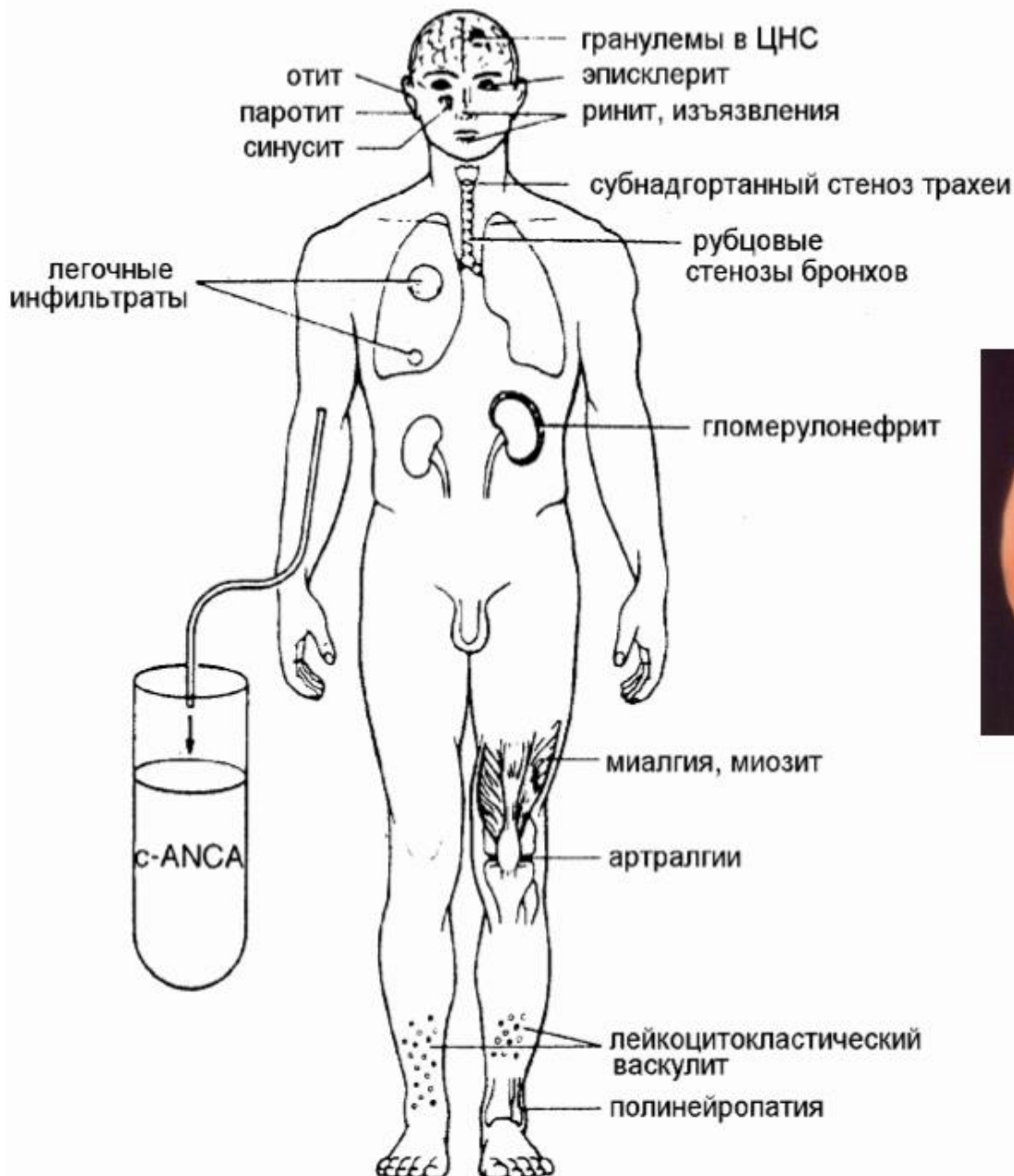
Для чего используется исследование на анца?



Для дифференциальной диагностики и прогноза системных васкулитов:

- гранулематоза Вегенера
- микроскопического полиангиита
- синдрома Чарга – Стросс
- быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Гранулематоз Вегенера и АНЦА-ассоциированные васкулиты



Гранулематоз Вегенера
Синдром Шарг-Штраусса
Микроскопический полиангиит
Быстропрогрессирующий
гломерулонефрит



Аутоиммунные заболевания печени

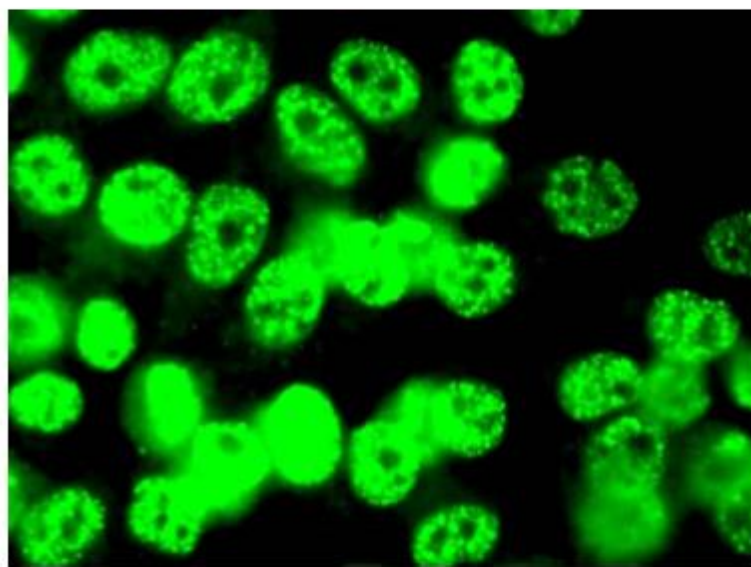
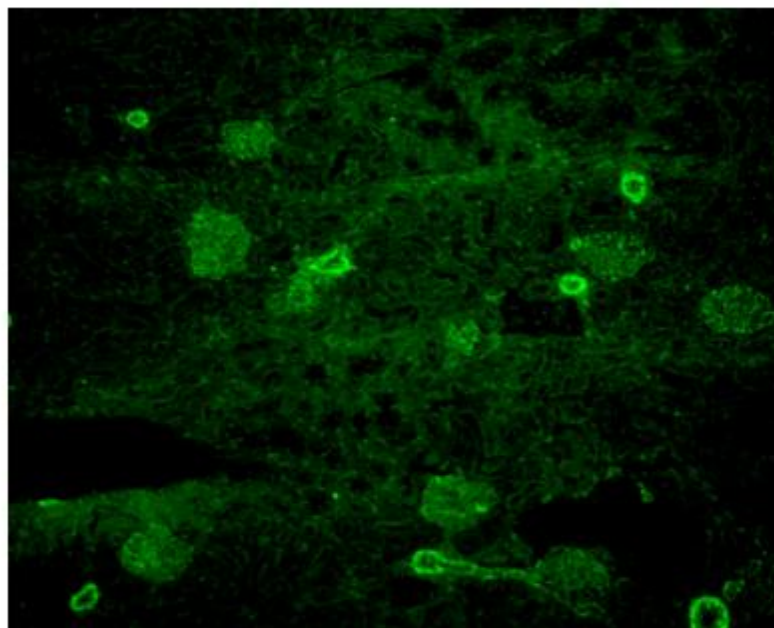
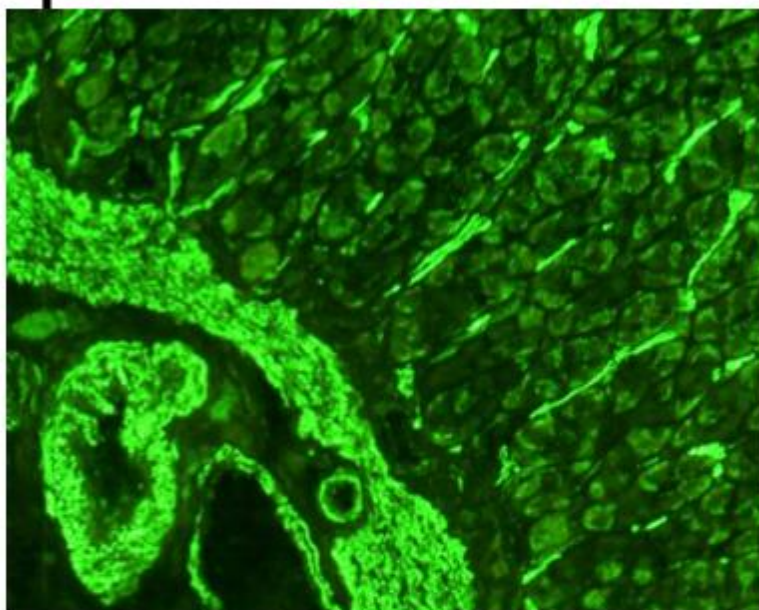
Аутоиммунный гепатит 1 типа
Аутоиммунный гепатит 2 и 3 типа
Первичный билиарный цирроз
Первичный склерозирующий холангит

Аутоиммунный гепатит



- заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим воспалением, некрозом и тенденцией к развитию цирроза печени.
- гепатоспецифические аутоантитела (аутоантитела к белкам гепатоцитов), а гепатонеспецифические аутоантитела (к компонентам клеток других органов)

Аутоиммунный гепатит 1 типа



Антитела к гладким мышцам

Антинуклеарный фактор

Гипергаммаглобулинемия

Антитела к гладким мышцам (АГМА)

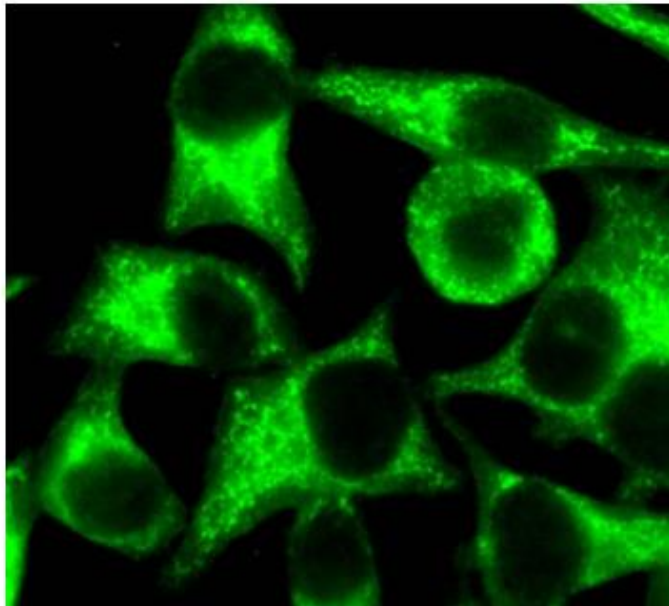
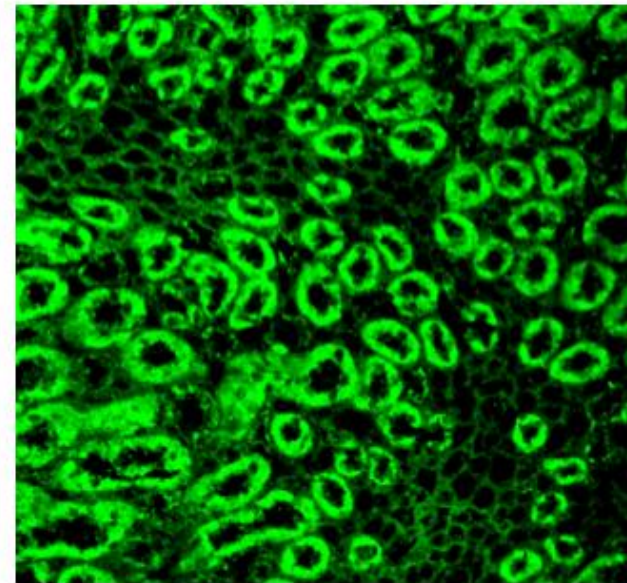
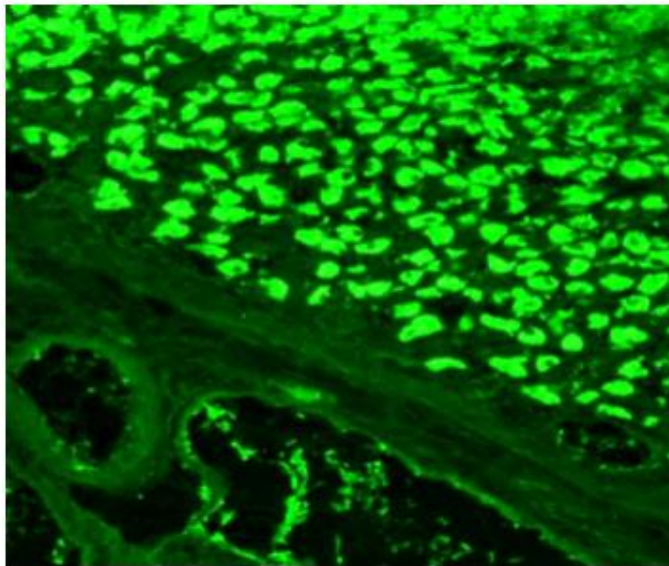


- – это гепатонеспецифические аутоантитела, характерные для аутоиммунного гепатита и являющиеся маркером этого заболевания.

Используются для

- Для диагностики аутоиммунного гепатита;
- для дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита, инфекционных, токсических и наследственных заболеваний печени.

Первичный билиарный цирроз



**Антимитохондриальные
антитела против пируват-
декарбоксилазного
комплекса (PDC)**

Первичный билиарный цирроз



- аутоиммунное заболевание, которое вызывает воспаление, а затем склерозирование желчных протоков в печени, что приводит к нарушению структуры и функции печени и задержке выделения желчи.
- Оно встречается преимущественно у женщин в возрасте от 35 до 60 лет.
- Более чем у 90 % пациентов, выявляются значительные концентрации антимитохондриальных антител.



Серологическая диагностика заболеваний ЖКТ

- Гастриты А и В
- Целиакия
- Воспалительные заболевания кишечника

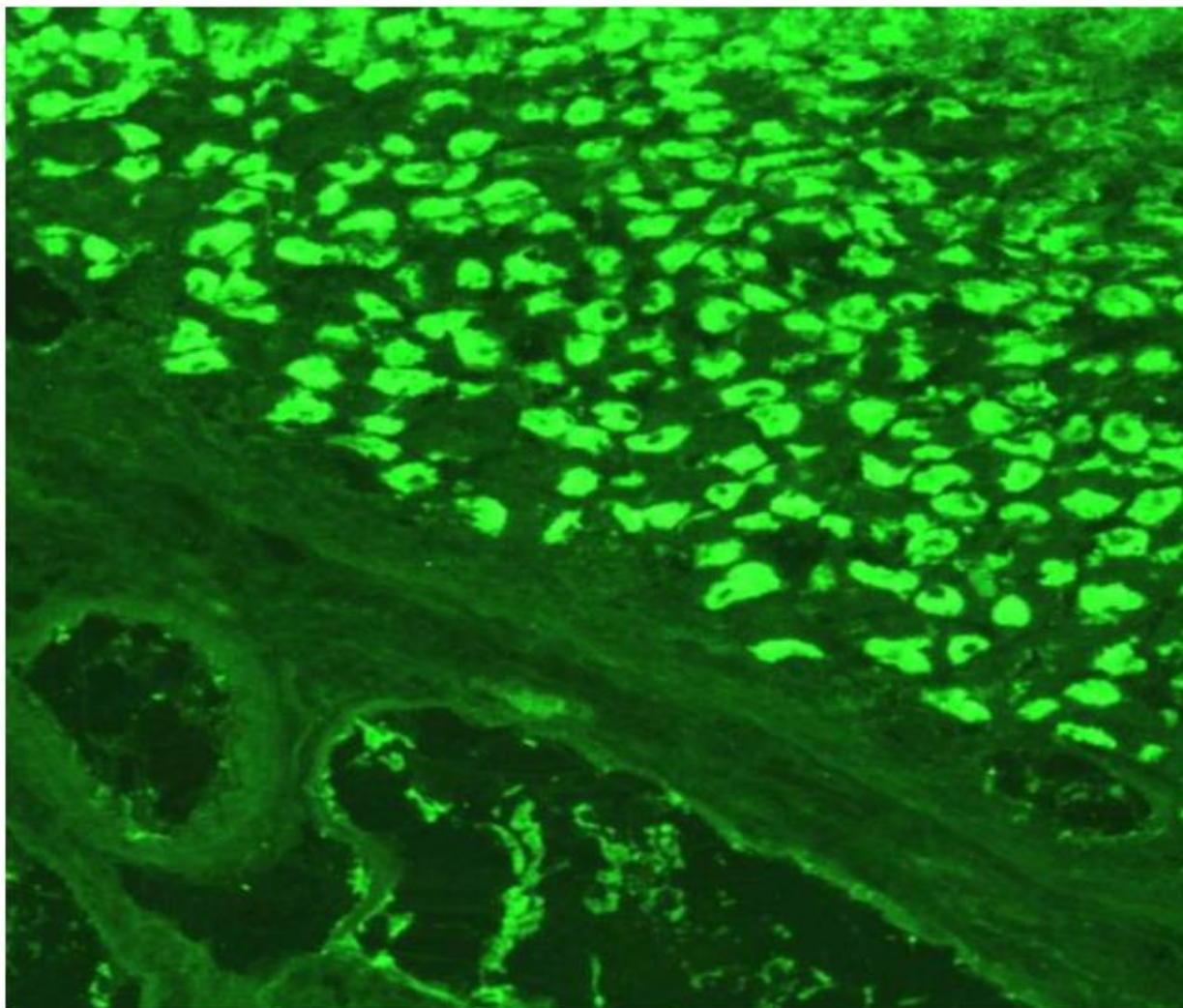
Диагностика гастрита типа В

- Антитела к *H. pylori* класса IgG отмечаются у 30% населения США/Европы, в СПб у 60% населения
- Указывают на эпидемический контакт
- Титр антител нестойк, снижение через 6 мес. после эрадикации возбудителя
- По данным Harrison's PIM 2005 (p.1749) *H.pilory* может быть обнаружен только у 40% больных с язвой желудка и у 60-70% больных с язвой ДПК

● ● | Диагностика гастрита типа А

- Основной серологический маркер – **антитела обкладочным (париетальным) клеткам желудка**
- Сопровождаются клиникой атрофическим гастритом, снижением кислотности, недостаточностью кардиального жома, В-12 дефицитной анемией, фуникулярным миелозом
- Часто отмечаются на фоне эндокринной патологии (тиреоидит Хашимото)

Антитела к обкладочным клеткам желудка



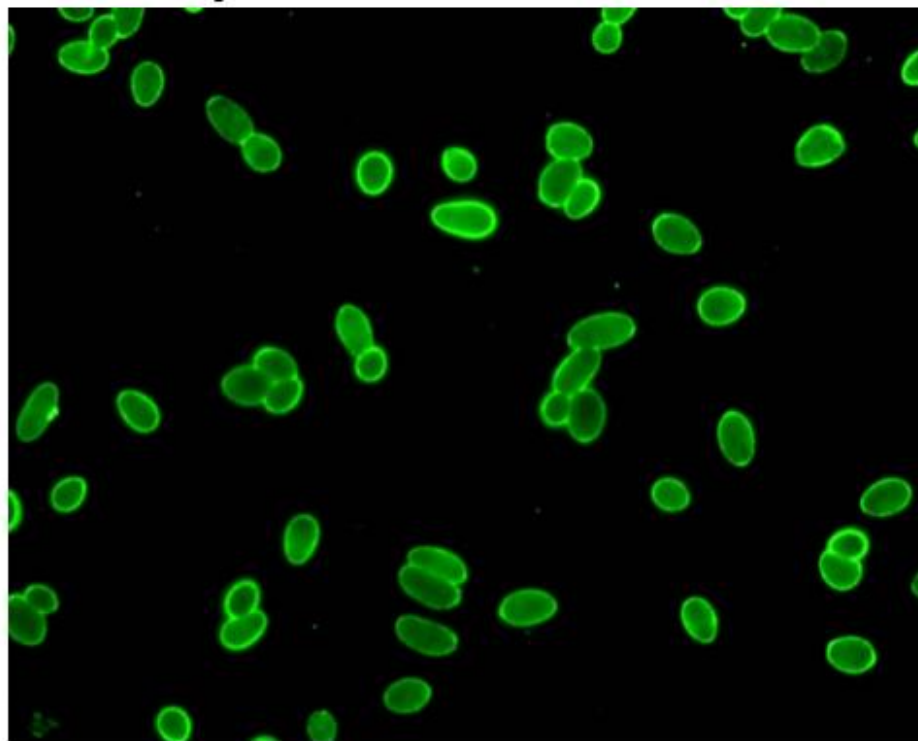


Серологические маркеры воспалительных заболеваний кишечника

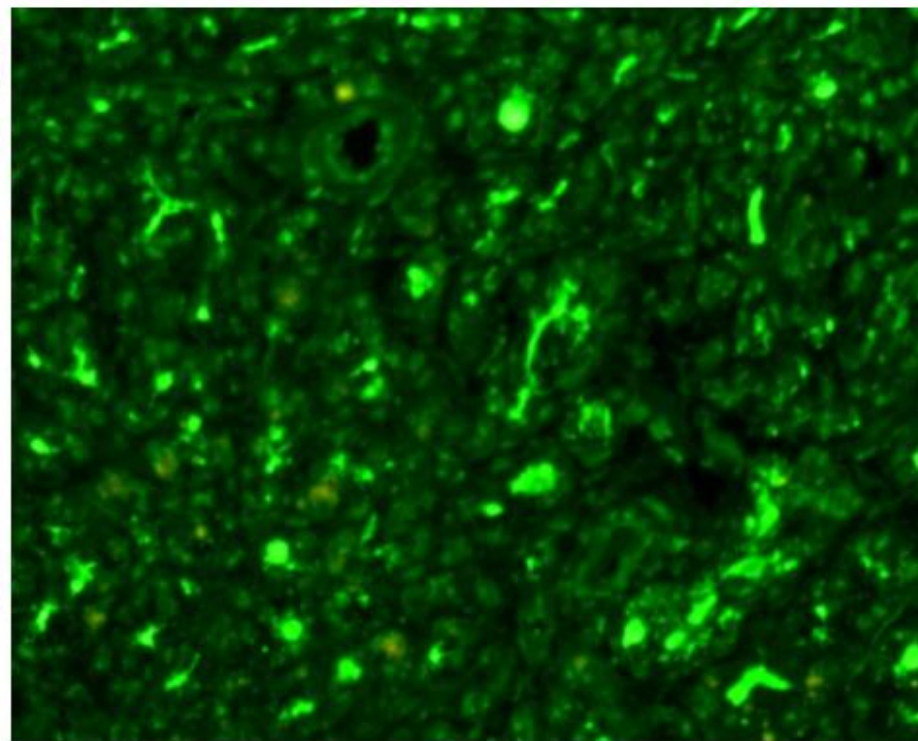
- **Антитела к полисахаридам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)** – компонент ответа против кишечной флоры при болезни Крона
- **Антитела к центроацинарным клеткам** поджелудочной железы – характерны для б.Крона
- **Антитела к бокаловидным клеткам** кишки при НЯК являются комплемент-фиксирующими, развитие нейтрофильных инфильтратов
- **Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)** встречаются при НЯК и склерозирующем холангите, однако не реагируют с MPO и PR3

Метод выявления – комбинация субстратов для нРИФ

Аутоантитела при болезни Крона

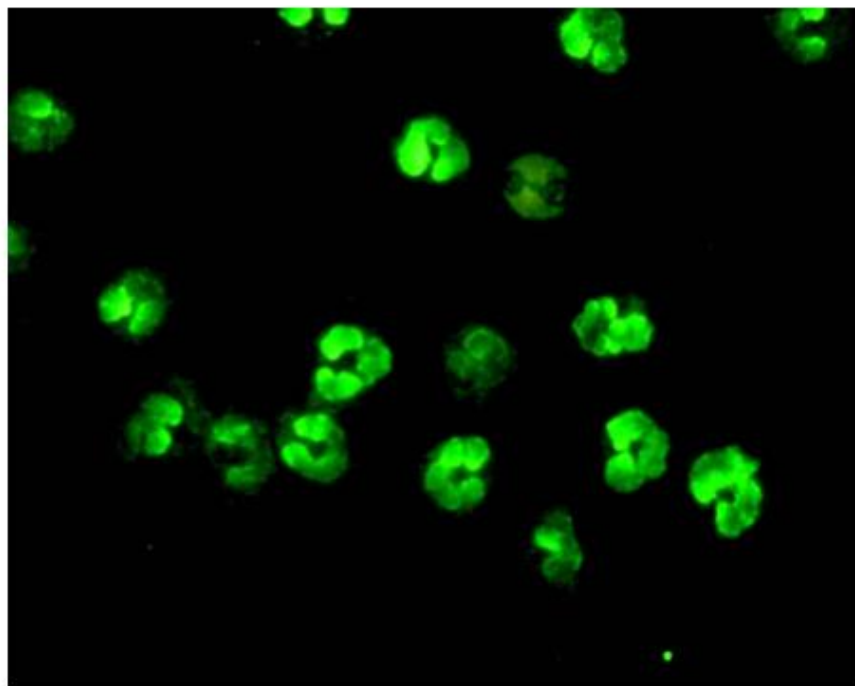


Антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, пекарские дрожжи, 1:100, x40, анти-IgA-FITC

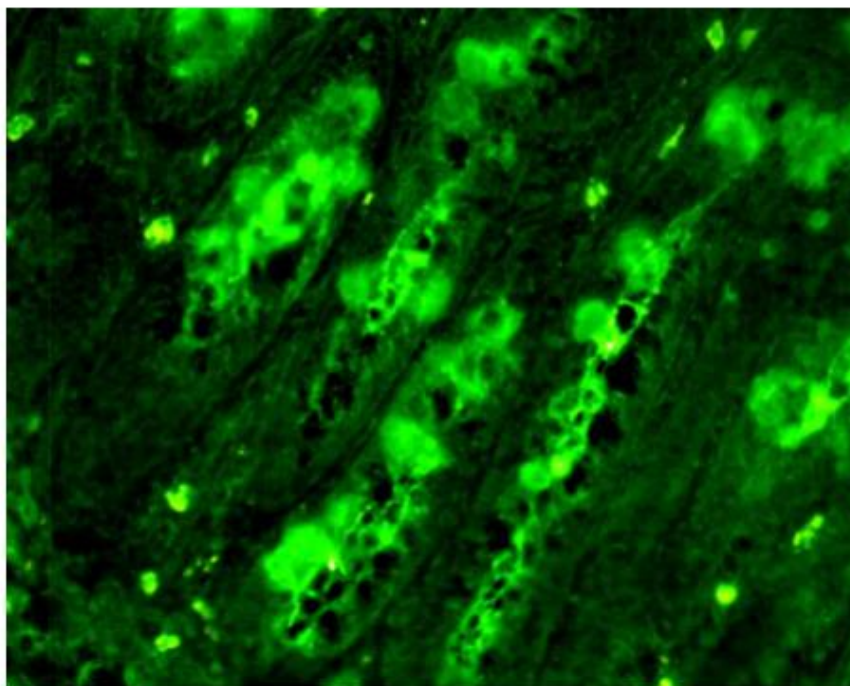


Антитела к centroacinarным клеткам поджелудочной железы, поджелудочная железа обьзьяны, 1:10, x20, анти-IgG- FITC

Аутоантитела при неспецифическом язвенном колите



Антитела к цитоплазме
нейтрофилов, пАНЦА, нейтрофилы
донора, 1:100, x40, анти-IgG- FITC



Антитела к бокаловидным клеткам,
тонкая кишка обезьяны, 1:100, x40,
анти-IgG- FITC



Эндокринные заболевания

Щитовидная железа	T3, T4, ТТГ Антитела к ТПО, ТГ, рецептору ТТГ
Сахарный диабет 1 типа	Снижение толерантности к глюкозе С-пептид Антитела к островкам Лангерганса
Болезнь Аддисона	АКТГ, Альдостерон Антител к клеткам надпочечника

Антитела к тиреопероксидазе



- специфические иммуноглобулины, направленные против фермента, содержащегося в клетках щитовидной железы и отвечающего за образование активной формы йода для синтеза тиреоидных гормонов.

Антитела к тиреоглобулину (анти-тг)



- специфические иммуноглобулины, направленные против предшественника гормонов щитовидной железы.
- Тиреоглобулин – это гликопептид, предшественник трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).
- Они являются специфичным маркером аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото).

Антитела к рецептору ТТГ (анти-рТТГ)

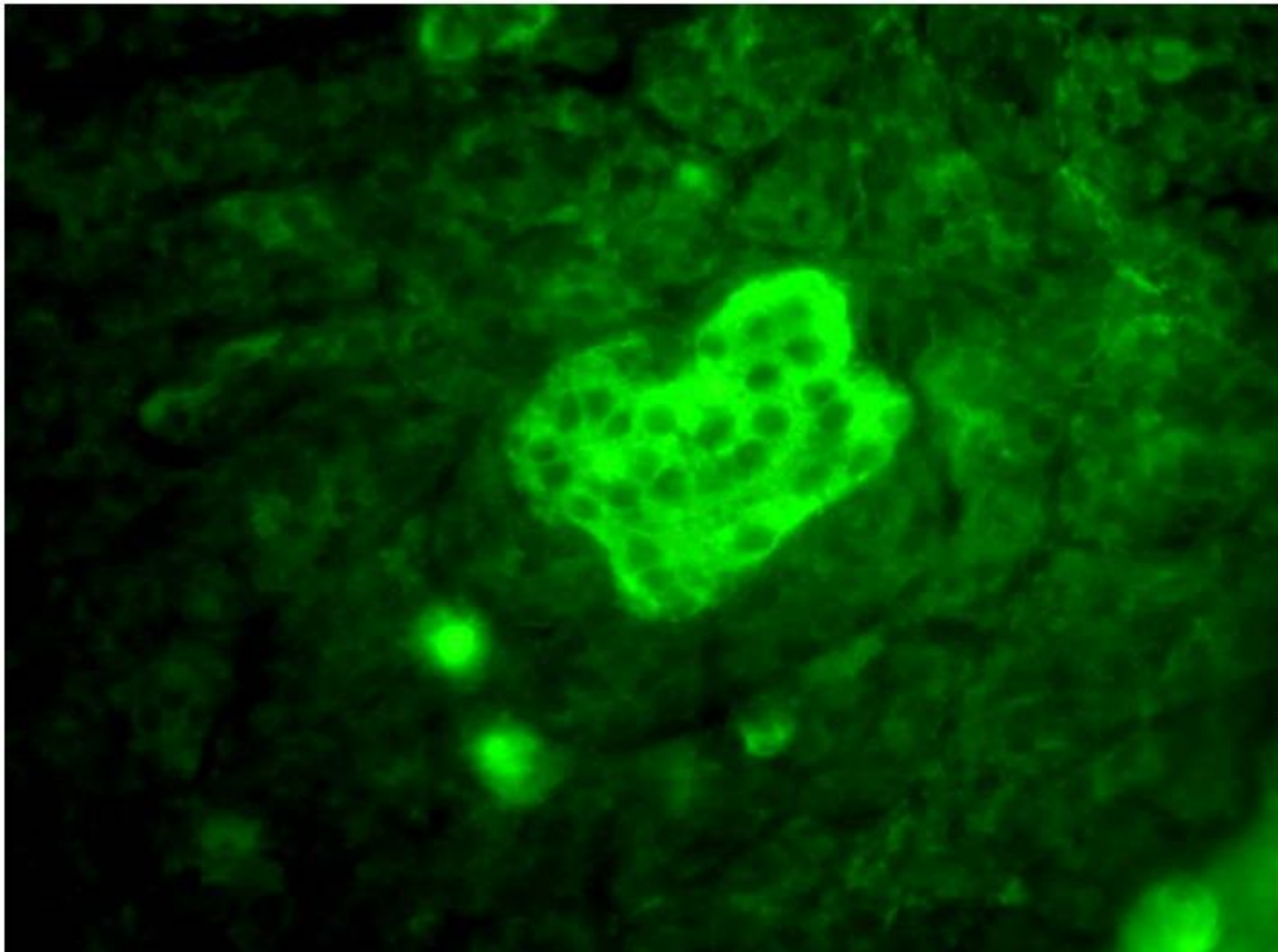


- это гетерогенная группа аутоантител, взаимодействующих с рецепторами ТТГ щитовидной железы.

По действиям

- Стимулирующие анти-рТТГ многократно усиливают функцию щитовидной железы, что приводит к диффузному зобу и гипертиреозу.
- Блокирующие анти-рТТГ препятствуют действию ТТГ и приводят к атрофии щитовидной железы и гипотиреозу.

Антитела к островковым клеткам поджелудочной (ICA)





Диагностика неврологических заболеваний

Демиелинизирующие поражения ЦНС	Олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке, Каппа/лямбда легкие цепи в ликворе
Демиелинизирующие поражения нервов	Антитела к ганглиозидам
Полиммиозит	АНФ, анти-Jo1, RNP, PM-ScI, Mi-2, Ku
Миастения	Антитела к скелетным мышцам

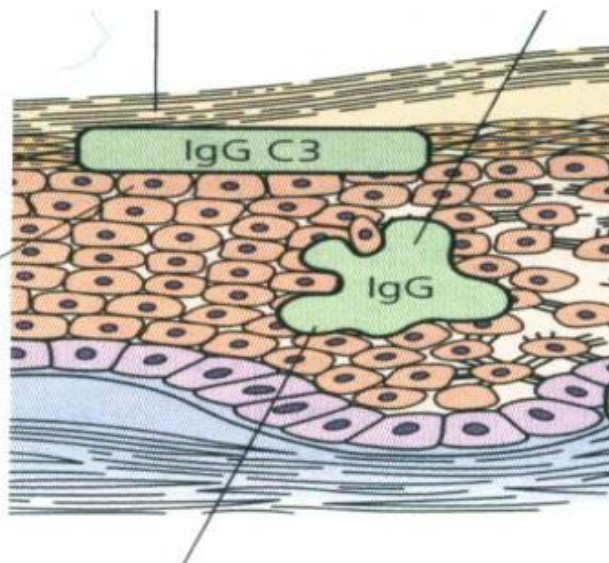
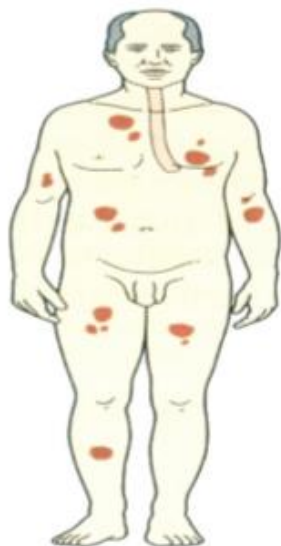


Диагностика пузырных дерматозов

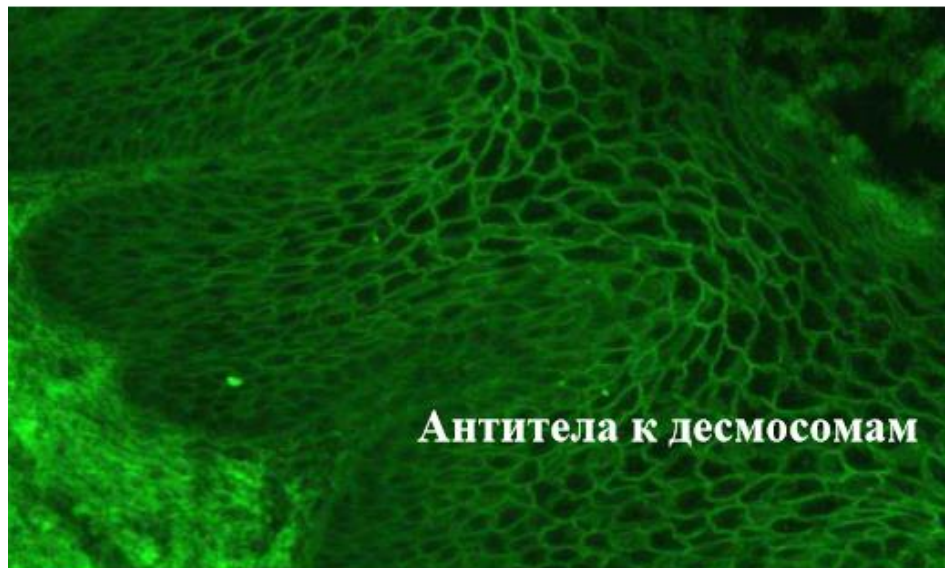
- Возникают аутоантитела к эпителиальным клеткам кожи
- Пузырчатка – антитела к десмосомам
- ПемфигOID – антитела к гемидесмосомам
- Первый этап – серология нРИФ
- Второй этап – пРИФ биопсий кожи
- Титры аутоантител коррелируют с тяжестью заболевания

Антитела к десмосомам кожи при пузырчатке

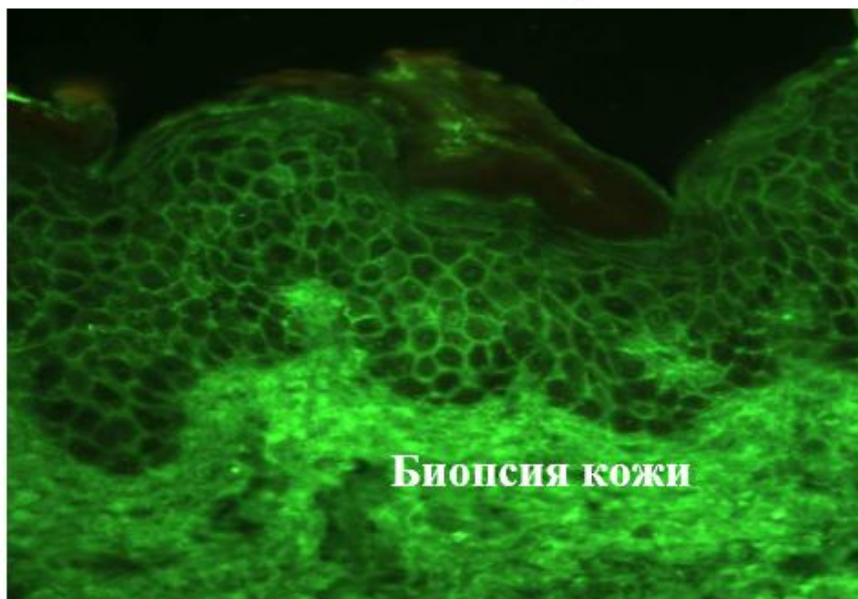
Pemphigus



Pemphigus foliaceus



Антитела к десмосомам



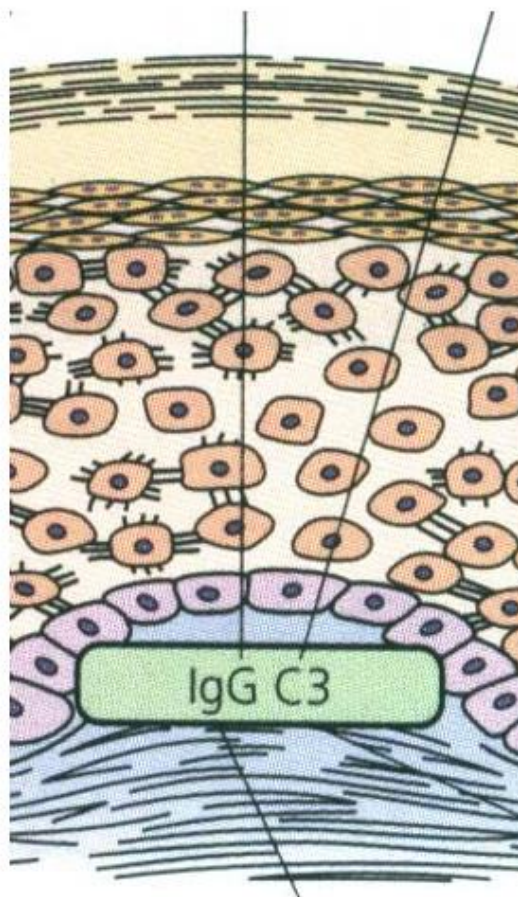
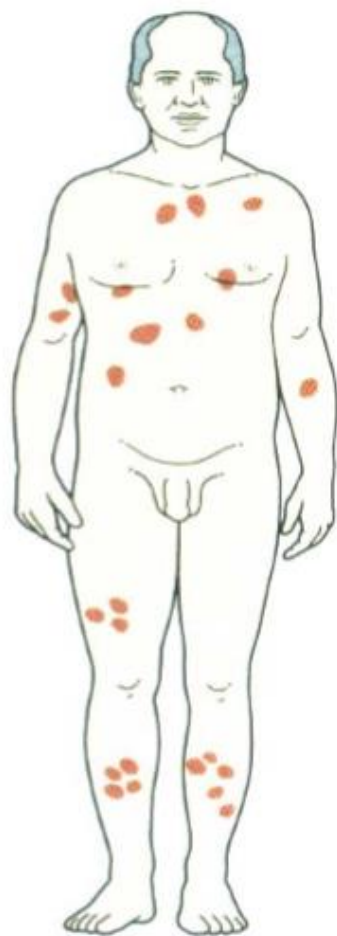
Биопсия кожи

Антитела к десмосомам кожи

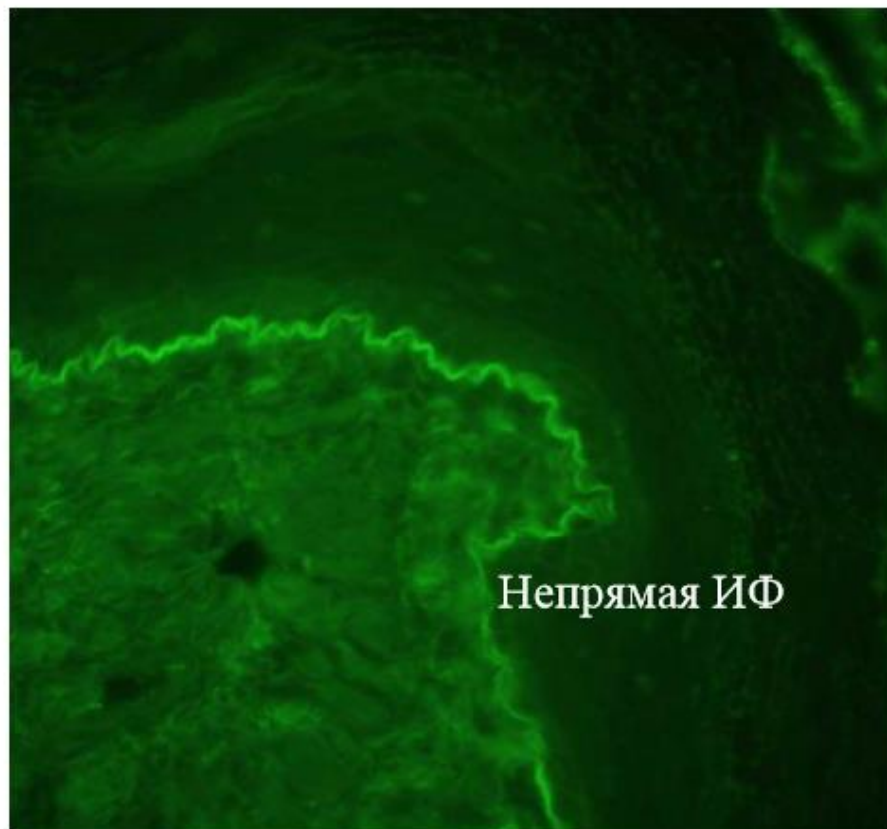


- аутоантитела, направленные организмом против компонентов собственных кератиноцитов.
- Десмосомы – это межклеточные контакты кератиноцитов, обеспечивающие барьерную функцию кожи. Их повреждение приводит к потере взаимодействия между соседними клетками, что проявляется формированием пузыря.

Pemphigoid



Антитела к
десмоглеинам при
пемфигоиде



Контрольные вопросы



1. Дайте определение иммунологической толерантности
2. Опишите механизмы иммунологической толерантности
3. Опишите механизмы индукции аутоиммунных заболеваний
4. Классификация аутоиммунных заболеваний



Спасибо за внимание