

**АУТОИММУННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПАТОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ
ФОРМ РАССТРОЙСТВ**

- **АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ – ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ ПРОТИВ АУТОАНТИГЕНОВ.**

- **ЭТО СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ В ОРГАНИЗМЕ ПОЯВЛЯЮТСЯ АНТИТЕЛА**
ИЛИ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ - КИЛЛЕРЫ ПРОТИВ НОРМАЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ СОБСТВЕННОГО ОРГАНИЗМА

- **АУТОАНТИГЕНЫ – ЭТО АНТИГЕНЫ, КОТОРЫЕ ПОСТОЯННО ПРИСУТСТВУЮТ НА НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЗДОРОВОГО ОРГАНИЗМА, И К КОТОРЫМ СУЩЕСТВУЕТ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ.**

КЛАССИФИКАЦИЯ АУТОАНТИГЕНОВ

1. ПЕРВИЧНЫЕ (СЕКВЕСТРИРОВАННЫЕ)
 - АНТИГЕНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ ЗАБАРЬЕРНЫХ ТКАНЕЙ
2. НОВООБРАЗОВАННЫЕ
 - ВЫСВОБОЖДЕНИЕ «СКРЫТЫХ» В ОБЫЧНЫХ УСЛОВИЯХ АНТИГЕНОВ, КОТОРЫЕ В НОРМЕ В КРОВОТОК НЕ ПОСТУПАЮТ, И ПОЭТОМУ К НИМ ОТСУТСТВУЕТ ЕСТЕСТВЕННАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ
3. ВТОРИЧНЫЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ ОБРАЗУЮТСЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ, ХИМИЧЕСКИХ, БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
 - Комплексные
 - Промежуточные

АУТОАНТИТЕЛА ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

- К МИЕЛИНУ, ЭЛАСТИНУ, КОЛЛАГЕНУ,
ФИБРОБЛАСТАМ**
- С3-КОМПОНЕНТУ КОМПЛЕМЕНТА**
- ЛИПОПРОТЕИНАМ, АЛЬБУМИНУ, К
РЯДУ ФЕРМЕНТОВ**
- ТИРЕОГЛОБУЛИНУ**
- КОМПОНЕНТАМ КЛЕТОК СЕРДЦА,
ПОЧЕК**

БИОЛОГИЧЕСКАЯ (ЗАЩИТНАЯ) РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ

- ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТРАНСПОРТА ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА, УДАЛЕНИЕ ОТЖИВШИХ МАКРОМОЛЕКУЛ, ВЫШЕДШИХ ИЗ ЕСТЕСТВЕННО РАЗРУШЕННЫХ КЛЕТОЧНЫХ И СУБКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР
- НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТОК, ПОСТУПАЮЩИХ В КРОВОТОК

- **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ЭТО ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, В ОСНОВЕ КОТОРЫХ ЛЕЖИТ РАЗВИТИЕ САМОПОДДЕРЖИВАЮЩЕГОСЯ ИММУННОГО ОТВЕТА НА СОБСТВЕННЫЕ АНТИГЕНЫ, ЧТО ПРИВОДИТ К ПОВРЕЖДЕНИЮ КЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ АУТОАНТИГЕН**

***АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ВОЗНИКАЮТ ТОЛЬКО ПРИ СРЫВЕ
АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ***

МЕХАНИЗМЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

- ЭЛИМИНАЦИЯ ИММУНОРЕАКТИВНЫХ КЛЕТОК НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ В ТИМУСЕ (ЗАПРЕТНЫЕ КЛОНЫ БЕРНЕТА)
- НЕПРЯМАЯ СУПРЕССИЯ АУТОРЕАКТИВНЫХ В-ЛИМФОЦИТОВ, ОПОСРЕДОВАННАЯ АНТИИДЕОТИПИЧЕСКИМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ
- ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ УСИЛЕНИЕ (С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ, АНТИГЕНОВ, ЦИК, ЦИТОКИНОВ)
- АКТИВНОСТЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК С СУПРЕССИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ

КРИТЕРИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ДОЛЖНЫ ОПРЕДЕЛЯТЬСЯ АУТОАНТИТЕЛА ИЛИ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫЕ ЛИМФОЦИТЫ ВО ВСЕХ СЛУЧАЯХ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, ХОТЯ БЫ НА НЕКОТОРЫХ ЕГО СТАДИЯХ
- ДОЛЖЕН БЫТЬ ИДЕНТИФИЦИРОВАН И ВЫДЕЛЕН АУТОАНТИГЕН, С КОТОРЫМ РЕАГИРУЮТ АУТОАНТИТЕЛА

КРИТЕРИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ДОЛЖНА БЫТЬ ПОКАЗАНА ВОЗМОЖНОСТЬ ИНДУКЦИИ АНТИТЕЛ К АУТОАНТИГЕНУ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И РАЗВИТИЕ ПРИ ЭТОМ СИМПТОМАТИКИ, АНАЛОГИЧНОЙ ТОЙ, КОТОРАЯ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА.
- ДОЛЖНА БЫТЬ ПОКАЗАНА ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРЕНОСА БОЛЕЗНИ (ВЕДУЩЕГО СИНДРОМА) В ДРУГОЙ ОРГАНИЗМ ПОСРЕДСТВОМ ПЕРЕНОСА СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ ИЛИ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ:

- Генетические.
- Иммунодефициты.
- Патология тимуса.
- Половой диморфизм (у женщин – чаще).

ИНИЦИИРУЮЩИЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ФАКТОРЫ:

- **Инфекция (модификация антигенов собственных тканей, перекрестные реакции, образование неоантигенов, лимфотропность, суперантигены, стимуляция непосредственно клеток-эффекторов).**
- **Модификация антигенов собственных тканей лекарствами.**
- **Нарушения аутораспознавания.**
- **Нарушения функции иммунорегуляторных клеток.**

МЕХАНИЗМЫ СРЫВА АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ

1. НАРУШЕНИЕ ГИСТАГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ
И КОНТАКТ С ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ ТКАНЕЙ,
К КОТОРЫМ ОТСУТСТВУЕТ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ТОЛЕРАНТНОСТЬ

МЕХАНИЗМЫ СРЫВА АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ

2. СРЫВ ЕСТЕСТВЕННОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

В РЕЗУЛЬТАТЕ:

- МОДИФИКАЦИИ СОБСТВЕННЫХ АНТИГЕНОВ
- ПЕРЕКРЕСТНЫХ РЕАКЦИЙ
- ДЕФИЦИТА СУПРЕССИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ (ДИСБАЛАНС CD4/CD8)
- ПОЛИКЛОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ
- НАРУШЕНИЯ СЕТЕВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ИДИОТИП-АНТИИДИОТИПИЧЕСКОЙ СЕТИ)
- НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССА ДВОЙНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ
- НЕАДЕКВАТНОЙ ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНОВ
- ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

ТИПЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ –
АУТОАНТИТЕЛА СПЕЦИФИЧНЫ К
ОДНОМУ

КОМПОНЕНТУ ОДНОГО ОРГАНА

- *ТИРЕОИДИТ ХАШИМОТО,
ТИРЕОТОКСИКОЗ, ПЕРНИЦИОЗНАЯ В12-
ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, БОЛЕЗНЬ
АДДИСОНА, СИМПАТИЧЕСКАЯ
ОФТАЛЬМИЯ*

ТИПЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2. НЕОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ –

АУТОАНТИТЕЛА И

СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫЕ ЛИМФОЦИТЫ

РЕАГИРУЮТ С РАЗЛИЧНЫМИ ТКАНЯМИ

ОДНОГО ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ОРГАНОВ.

АУТОИММУНИЗАЦИЯ РАЗВИВАЕТСЯ НА

ФОНЕ РАНЕЕ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ

ТОЛЕРАНТНОСТИ

- СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА,
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ,
СКЛЕРОДЕРМИЯ

ТИПЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3. ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ТИП – ПРОЦЕСС ЛОКАЛИЗУЕТСЯ В ТОМ ИЛИ ИНОМ ОРГАНЕ, НО ОБНАРУЖИВАЮТСЯ И НЕОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОАНТИТЕЛА.

- *АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, АУТОИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ХРОНИЧЕСКИЙ АКТИВНЫЙ ГЕПАТИТ, ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, МИАСТЕНИЯ ГРАВИС*

ОБЩИЕ ЧЕРТЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ИХ ОСНОВОЙ СЛУЖИТ ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ, ЗАКОНОМЕРНОСТЯМ РАЗВИТИЯ КОТОРОЙ ПОДЧИНЯЕТСЯ ЗАБОЛЕВАНИЕ. В СВЯЗИ С ЭТИМ ФАКТОРЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ИММУННЫЙ ОТВЕТ, ОКАЗЫВАЮТ ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ, А ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ ПОДДЕРЖИВАЮТ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС
- КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВО МНОГОМ ОПРЕДЕЛЯЕТ ПРИРОДА АУТОАНТИГЕНА. ПРИ ЕГО ОРГАНОСПЕЦИФИЧНОСТИ ОБЪЕКТОМ ПОРАЖЕНИЯ СТАНОВИТСЯ СООТВЕТСТВУЮЩИЙ ОРГАН, ЧТО ФОРМИРУЕТ СИМПТОМАТИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОБЩИЕ ЧЕРТЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ПРОЯВЛЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗАВИСЯТ ОТ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ, ДОМИНИРУЮЩИХ ПРИ ОТВЕТЕ НА АУТОАНТИГЕН: ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ РЕАКЦИЯ, СВЯЗАННАЯ С ВЫРАБОТКОЙ АНТИТЕЛ, ЦИТОКИНОВ, ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ КЛЕТОК

ОБЩИЕ ЧЕРТЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ИЗ-ЗА ПОСТОЯННОГО ПЕРСИСТИРОВАНИЯ АУТОАНТИГЕНА АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВСЕГДА ИМЕЮТ ЗАТЯЖНОЙ ХАРАКТЕР С ПРИЗНАКАМИ САМОПОДДЕРЖИВАНИЯ.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ АУТОАГРЕССИИ

- **Выработка антител к клеточным мембранам. Образующийся на мембране комплекс антиген-антитело активизирует комплемент с дальнейшим лизисом (антителозависимая клеточная цитотоксичность).**

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ АУТОАГРЕССИИ

- **Иммунокомплексный синдром.**
Иммунные комплексы, фиксируясь на клеточной поверхности, вызывают целый каскад иммуно- и патохимических реакций, результатом которых является элиминация (разрушение) клетки.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ АУТОАГРЕССИИ

- Реакция клеточного иммунитета – цитотоксическое действие лимфоцитов (например, НК-клеток, CD8⁺-лимфоцитов).
- Аутоиммунные реакции с рецепторами клеток (клетка лишается связи с внешним по отношению к ней миром).

ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КЛЕТОЧНЫЕ

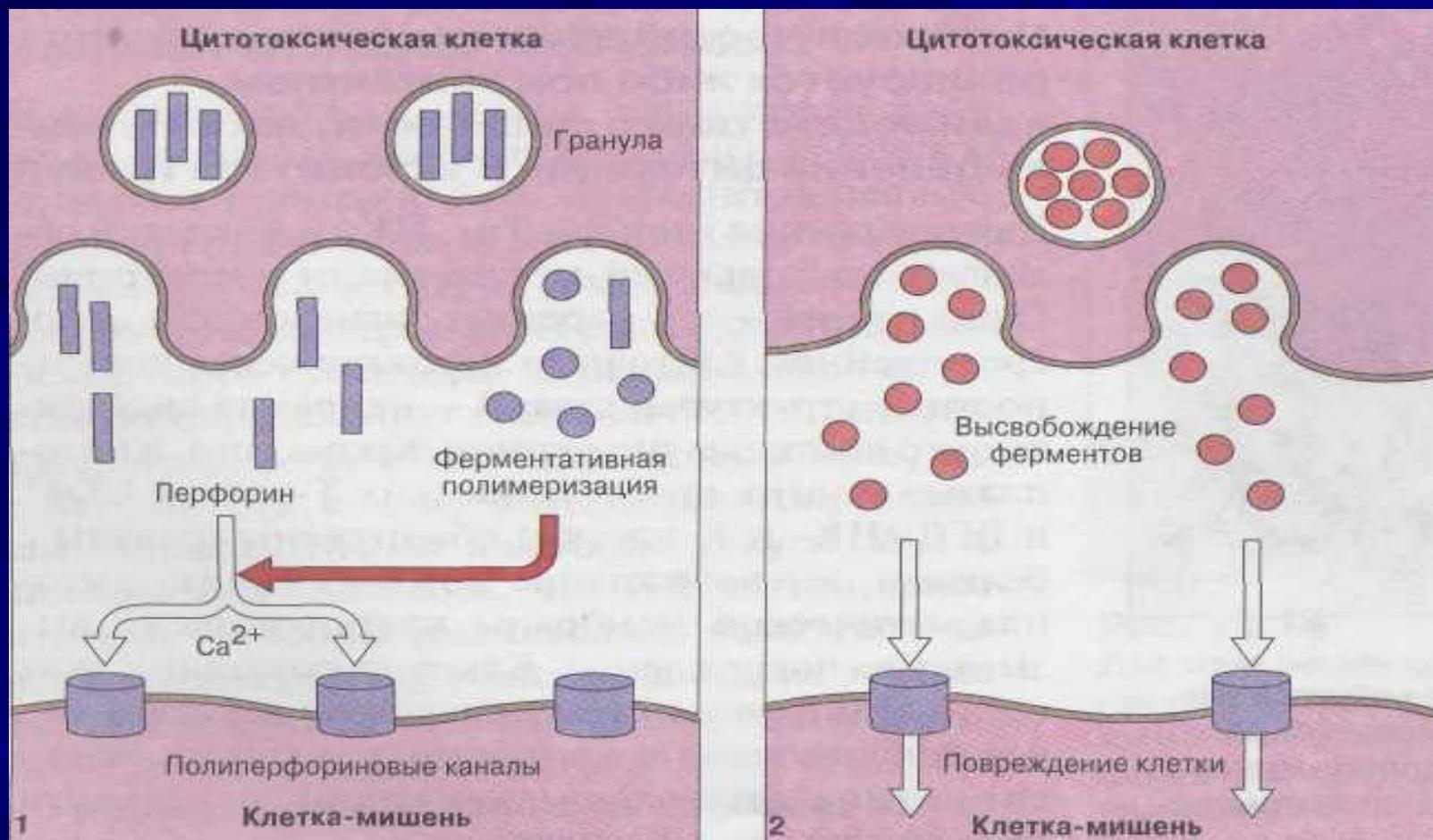
- РЕАЛИЗУЮТСЯ ЧЕРЕЗ НЕКРОЗ И АПОПТОЗ
- CD8+ – ЛИМФОЦИТЫ ПУТЕМ КОНТАКТНОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ВЫЗЫВАЮТ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ

ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГУМОРАЛЬНЫЕ

- РЕАЛИЗУЮТСЯ ЧЕРЕЗ ЦИТОЛИЗ
- КОМПЛЕКС АНТИГЕН+АНТИТЕЛО ПРИВОДИТ К АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА, ФАКТОРЫ КОТОРОЙ (C5-C9) ОБЛАДАЮТ ЦИТОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НА КЛЕТКИ-МИШЕНИ

Механизмы разрушения клеток-мишеней содержимым гранул цитотоксических клеток

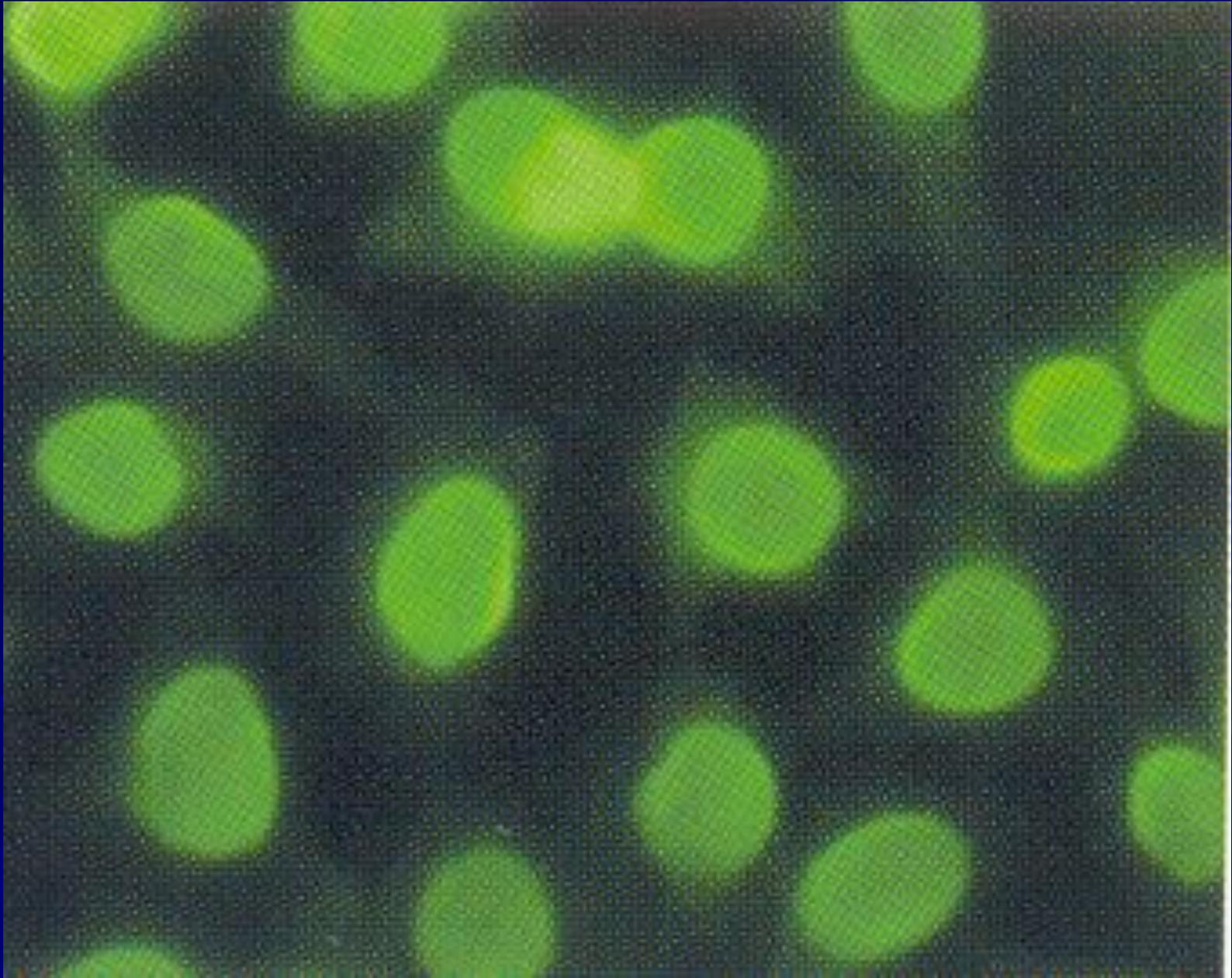


При дегрануляции цитотоксических лимфоидных клеток перфорин и разнообразные ферменты (гранзимы) высвобождаются в непосредственной близости от цитоплазматической мембраны клетки-мишени. Затем происходит зависящая от Ca^{2+} ферментативная полимеризация перфорина с образованием полиперфориновых каналов в мембране мишени (1). Через эти каналы внутрь клетки проникают выделяемые цитотоксической клеткой гидролитические ферменты и прочие токсические вещества, вызывающие повреждения (2).

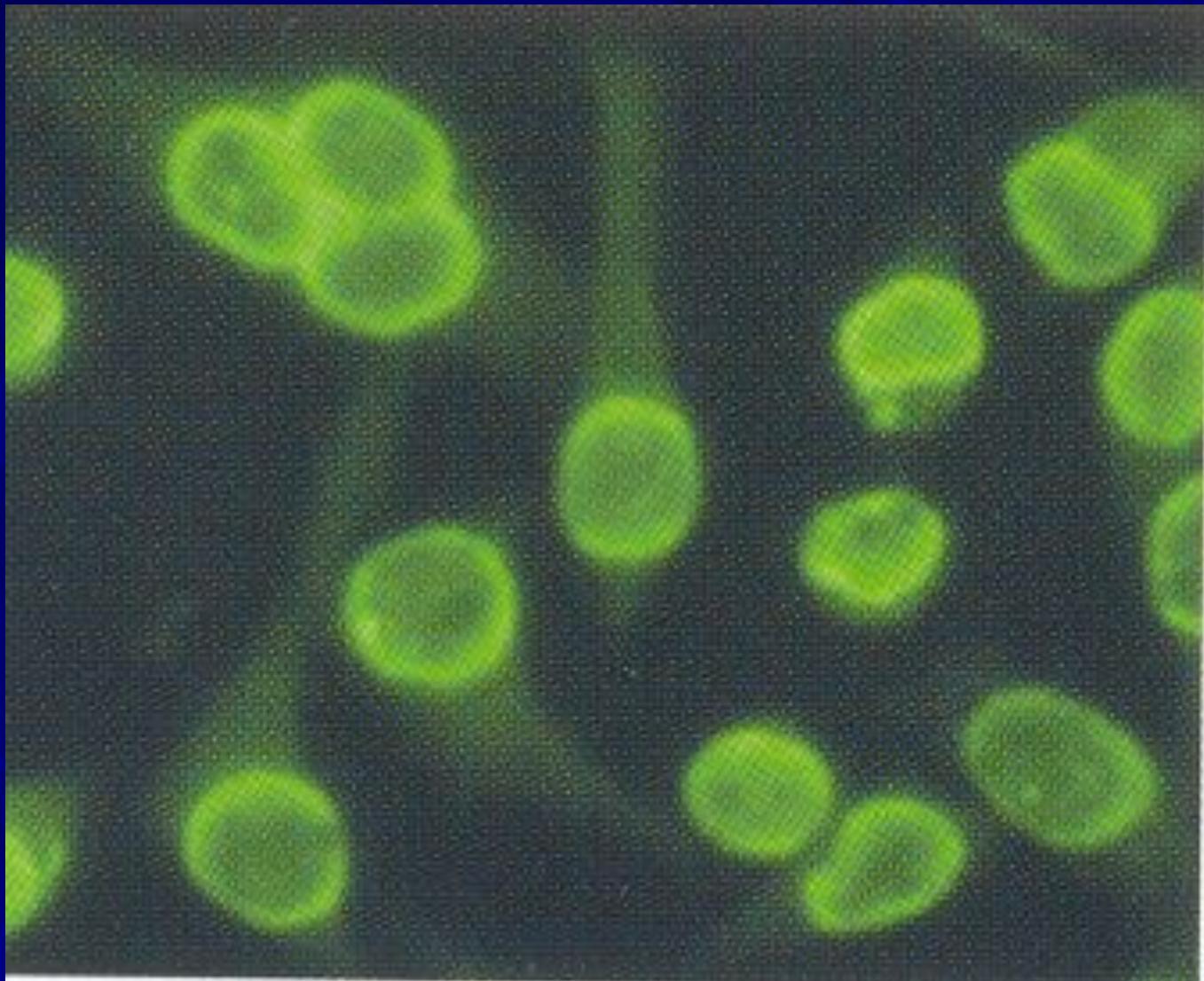
КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ

<i>Характер свечения</i>	<i>Ассоциация с болезнью</i>	<i>Природа антигена</i>
Периферическое	Системная красная волчанка	Нативная 2-ниточная ДНК
Диффузное	СКВ, лекарственно-индуцированная СКВ	Гистоны, дезоксирибопотеины
В виде пятна (speckled)	СКВ, синдром Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, системная склеродермия	Негистоновые протеины, ядерные рибонуклеиды и др.
Ядрышковое	Системная склеродермия, СКВ, дерматомиозит, ревматоидный артрит	Ядерные рибонуклеопротеиды

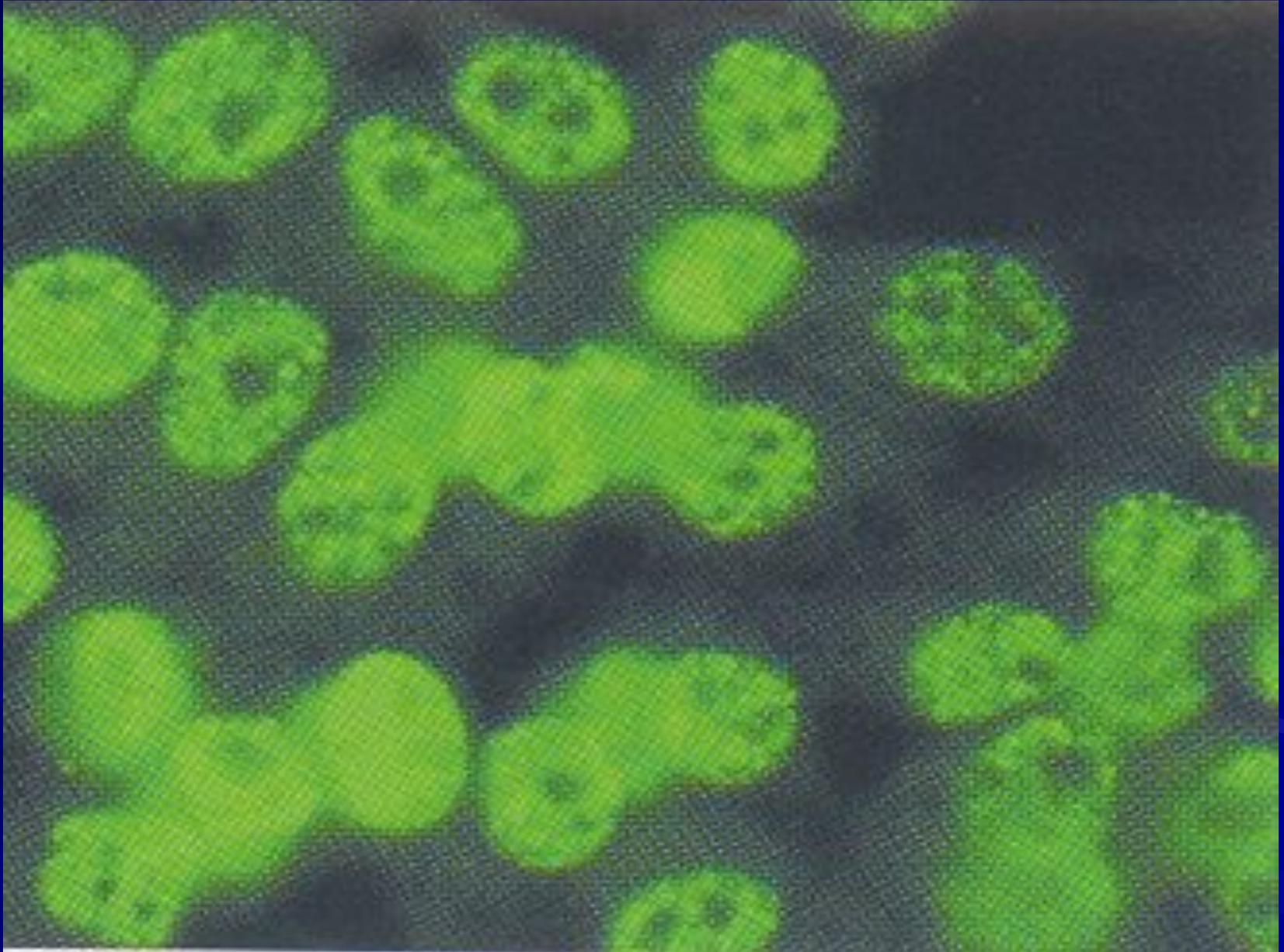
Гомогенный тип свечения



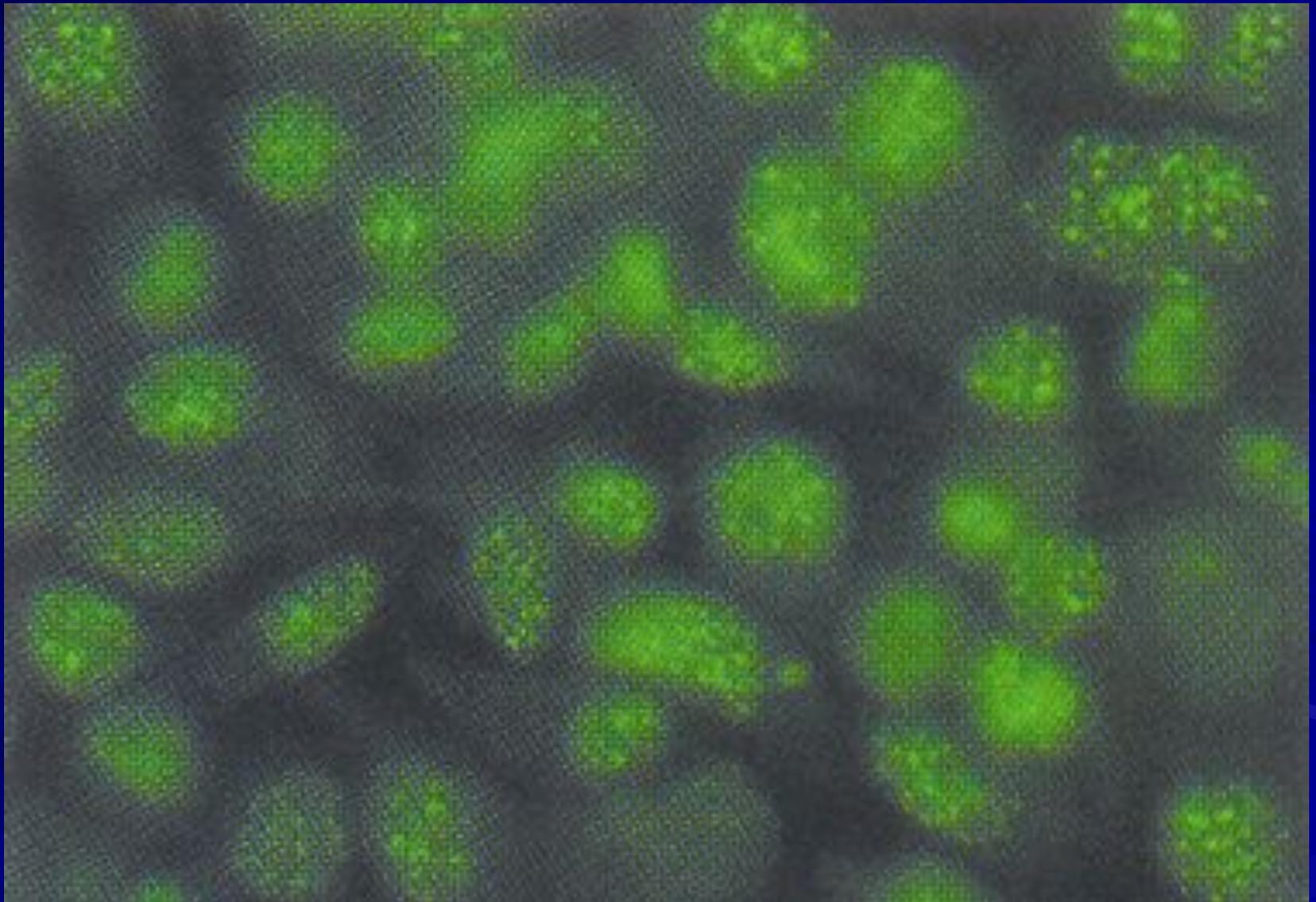
Периферический тип свечения



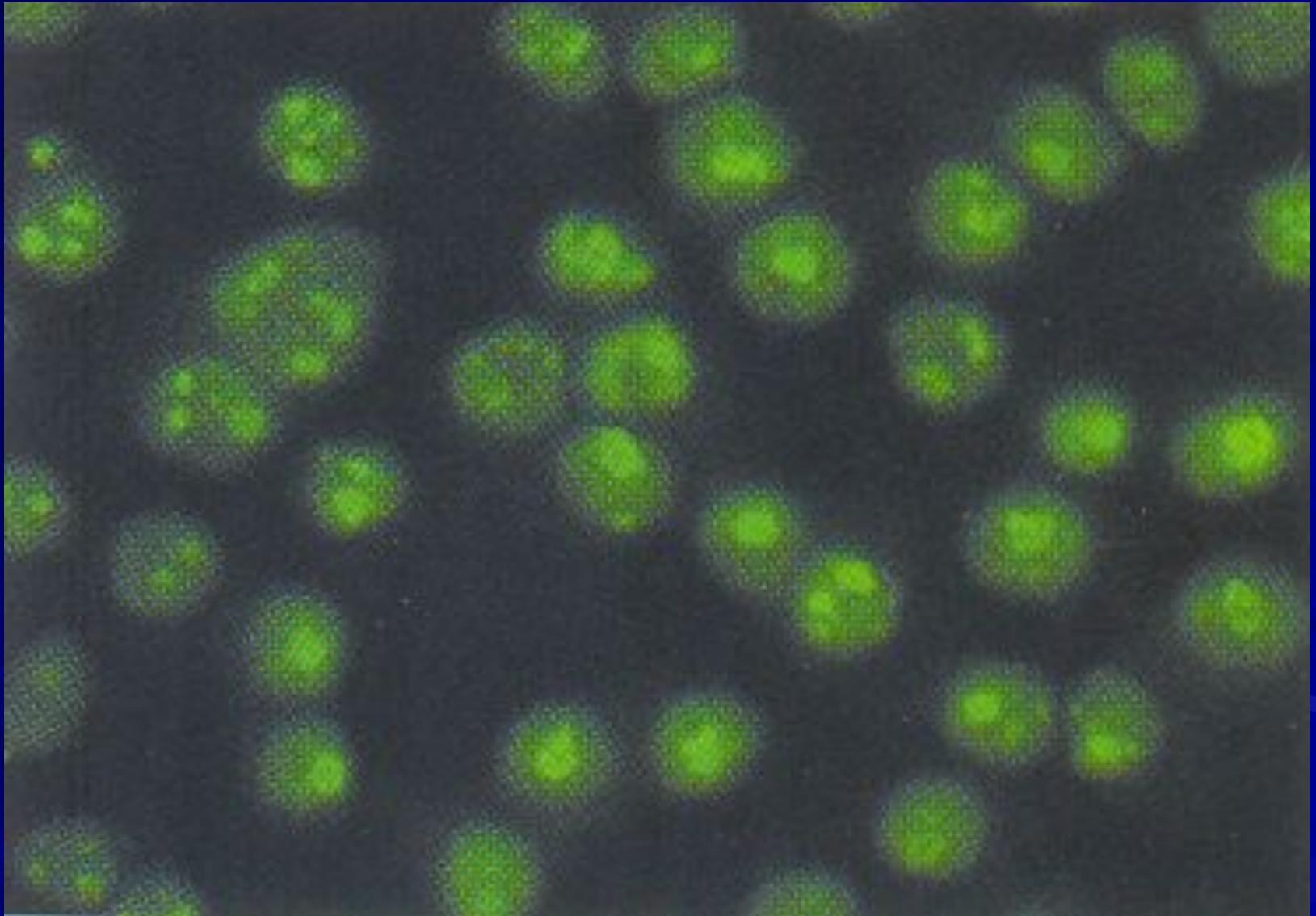
Гранулярный тип свечения



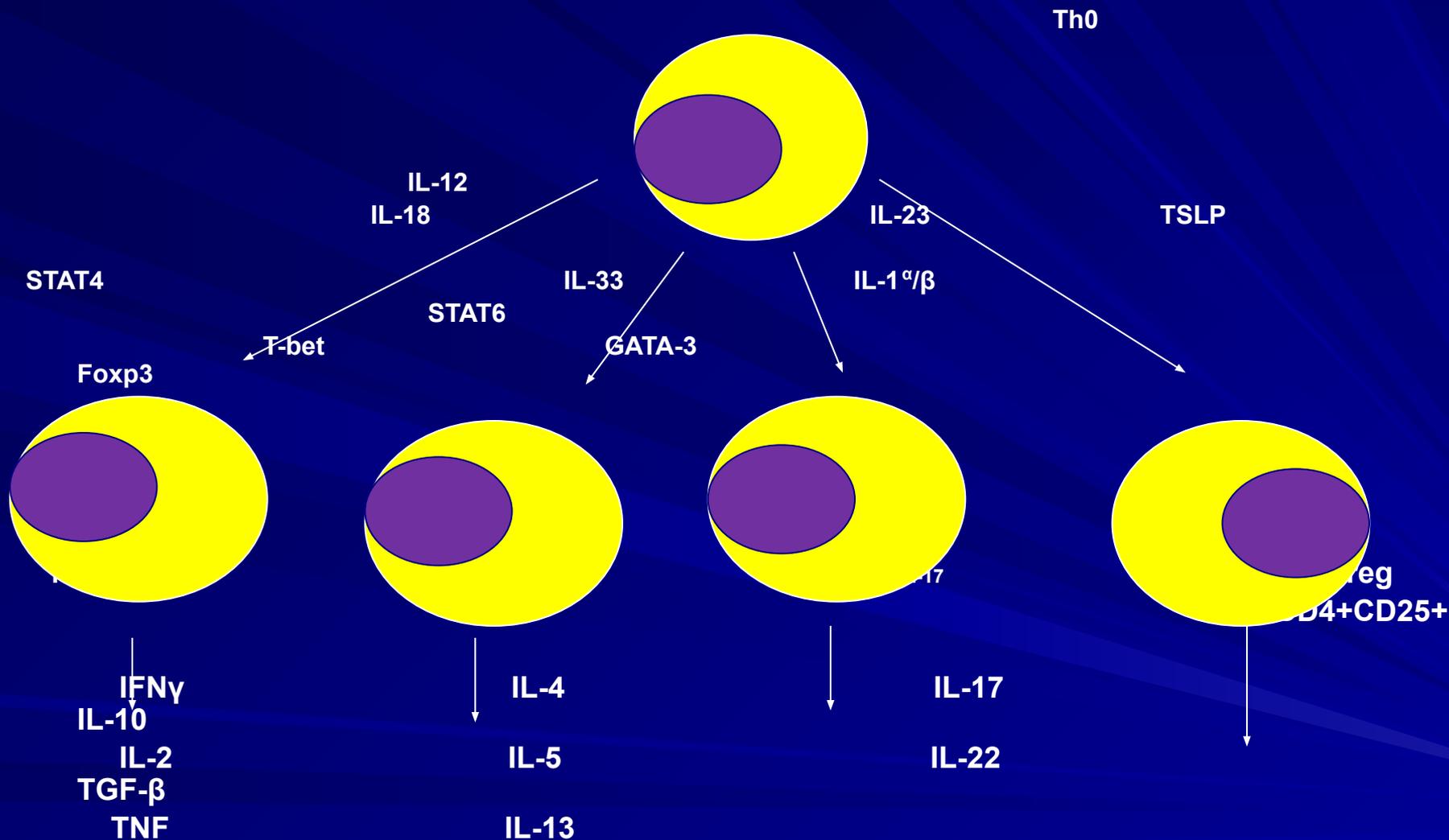
Центромерный тип свечения



Ядрышковый тип свечения



Дифференцировка Т-хелперных клонов



Роль IL-23 в аутоиммунном ответе

