

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Кафедра иммунологии

СР

На тему: Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний. Принципы лечения иммунозависимой патологии.

Подготовила: Усербаева С.
Проверила: Каражигитова З.Б.
Факультет: Общая медицина
Группа: 040-1

План:

- Введение
 - Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний
 - Принципы лечения иммунозависимой патологии.
 - Заключение
 - Литература
-

- Аутоиммунные заболевания - заболевания, в патогенезе которых ведущую роль играют аутореактивные лимфоциты, которые распознают антигены собственного организма как чужеродные и запускают патологические процессы, характеризующиеся деструкцией клеток-мишеней и тканей-мишеней, а также нарушением их функций (как снижением, так и усилением) и, как правило, развитием хронического воспаления. Эффекторные процессы аутоиммунных заболеваний реализуются через гуморальные (аутоантитела) и/или клеточные (аутореактивные клоны лимфоцитов) иммунные реакции. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов сопровождает практически все аутоиммунные заболевания.

- **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

- **Аутореактивные клоны лимфоцитов.** В норме у каждого здорового организма в периферических лимфоидных тканях есть и Т-, и В-лимфоциты с антигенраспознающими рецепторами для «своего», т.е. манифестация аутоиммунных заболеваний не является результатом возникновения аномальных аутореактивных клонов лимфоцитов - они всегда присутствуют. В норме аутореактивные клоны находятся в состоянии иммунологической толерантности, и срыв этого состояния приводит к запуску аутоиммунного процесса, переходящего в заболевание. Чаще всего манифестация аутоиммунного деструктивного процесса инициируется патогенным внешним фактором. Кстати, конкордантность однояйцовых близнецов по аутоиммунным заболеваниям не превышает их конкордантности по инфекционным заболеваниям.

- **Основные причины срыва естественной толерантности:**

- -перекрестные реакции с микробными антигенами (структурное сходство антигенов микроорганизмов и какой-либо ткани, вследствие чего иммунный ответ развивается не только против инфекта, но и против соответствующего органа);
- - модификация антигенов собственных тканей (образование “неоантигенов” вследствие внедрения вирусов или комплексирование с антигенными детерминантами лекарственных веществ);
- - поликлональная активация лимфоцитов с вовлечением аутореактивных клонов (микробные суперантигены являются поликлональными активаторами Т-лимфоцитов, а бактериальные липополисахариды и вирус Эпштейн-Барра - В-клеток);
- - аномальная экспрессия HLA II на клетках тканей (индуцированное патогеном локальное воспаление может сопровождаться выработкой провоспалительных цитокинов, например IFN γ , которые способны вызывать экспрессию молекул HLA II на соматических клетках, что создает условия для инициации иммунного ответа на аутоантигены);
- - двойная специфичность TCR (около 30% периферических Т-клеток несут по крайней мере 2 разных по специфичности TCR, один из которых может быть специфичен к патогену, другой - к аутоантигену);
- - активация CD3+ Т-лимфоцитов за счет высвобождения секвестрированных антигенов (т.е. антигенов “забарьерных” органов, которые в нормальных условиях недоступны для распознавания лимфоцитами).

- **Предрасполагающие факторы для аутоиммунной патологии:**

- - наследственная предрасположенность (ассоциация с определёнными гаплотипами HLA, аллельными вариантами и изоформами цитокинов и др.; пример: HLA-B27 в 97% ассоциируется с анкилозирующим спондилоартритом в европейской популяции);
- - нарушения механизмов апоптоза лимфоцитов (например, аномальное увеличение синтеза антиапоптозных белков Bcl-2, Bcl-x).

- **Выделяют несколько механизмов, лежащих в основе запуска аутоиммунной патологии.**
- **◇ Антигенная мимикрия патогенов** (эволюционно достигаемое уподобление микробных продуктов тканевым компонентам макроорганизма) индуцирует иммунный ответ с перекрёстной реактивностью с собственными антигенами. В дальнейшем аутоиммунный процесс не выходит в режим полноценной иммуносупрессии, поскольку свой антиген не может быть элиминирован и продолжает активировать аутореактивные лимфоциты. В этом отношении особенно «преуспевают» вирусы: размножаясь внутри клеток организма, они время от времени включают в состав своего генома какие-то из генов этого организма.
- **◇ Микробные суперантигены** вызывают поликлональную активацию лимфоцитов. Какие-то из клонов лимфоцитов, специфичные к собственным антигенам, могут войти в режим эффекторного иммунного ответа.
- **◇ Деструкция тканей патогеном** (цитопатогенное действие вирусов, бактерий и др.) приводит к попаданию тканевых антигенов в активированные (тем же патогеном) ДК, которые транспортируют все антигены в периферические лимфоидные органы, где есть особые условия для инициирования иммунного ответа. В этих условиях ДК могут утратить способность к индукции толерантности к собственным антигенам и вместо этого запускать иммунный ответ, реализуемый, как правило, с участием Th1-лимфоцитов.
- **◇ Два TCR на одном лимфоците.** Примерно 30% периферических T-лимфоцитов несут, по крайней мере, 2 разных по специфичности TCR (в связи с «плановой» неоднократной перестройкой V-гена α -цепи при уже перестроенной β -цепи). Есть вероятность, что один из TCR может иметь специфичность к патогену, а второй - к аутоантигену. Активация иммуногенеза патогеном приведёт к созданию клона лимфоцитов, которые будут работать в качестве эффекторов против обоих антигенов - чужеродного и своего.

- **Нарушение функции регуляторных Т-лимфоцитов.** В последние годы нарушение развития и функции регуляторных Т-лимфоцитов рассматривают как один из важнейших механизмов запуска аутоиммунной патологии (В 2001 г. описан наследственный синдром, названный IPEX (*Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked* - сцепленная с X-хромосомой иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия). Это редкое заболевание, обусловленное мутацией гена *Foxp3*, приводящей к глубокому дефициту регуляторных Т-клеток ($CD3^+CD4^+CD25^+Foxp3^+$). Заболевание выявляют в перинатальном и младенческом возрастах. Оно сопровождается развитием множественных тяжёлых аутоиммунных и аллергических патологий и вскоре заканчивается летальным исходом.
 - **♦ Нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом лимфоцитов.** Толерантность к собственным антигенам развивается в результате негативной селекции Т-клеток в тимусе. Однако не все аутоантигены представлены в тимусе, поэтому в некоторых так называемых иммунопривилегированных органах существуют дополнительные механизмы по поддержанию периферической толерантности. Клетки этих органов экспрессируют Fas-лиганд (CD178), взаимодействующий с Fas-рецептором (CD95), экспрессируемым Т-лимфоцитами, что приводит к индукции в последних апоптоза. Так нормальные клетки щитовидной железы могут вызывать апоптоз в инфильтрирующих её Т-лимфоцитах, предотвращая развитие тиреоидита Хасимото (другое произношение - Хашимото). А при ревматоидных артритах воспаление суставов вызвано тем, что зрелые Т-лимфоциты в синовиальных полостях своевременно не погибают путём апоптоза, поскольку нечувствительны к AICD - клеточной смерти, индуцированной активацией. Они продолжают продуцировать провоспалительные цитокины, получая патологический сигнал на выживание от изменённых (возможно, в результате инфекционного поражения) фибробластов стромы синовиальных хрящей.
-

- К системным аутоиммунным заболеваниям относятся:
 - Красная волчанка;
 - Склеродермия;
 - Некоторые типы васкулита;
 - Ревматоидный артрит;
 - Болезнь Бехчета;
 - Полимиозит;
 - Синдром Шегрена;
 - Антифосфолипидный синдром.
-

- Основные принципы терапии аутоиммунных заболеваний
- 1). Этиотропная терапия (антибактериальные и противовирусные препараты) - возможна в лечении заболеваний класса В, так как при некоторых из них известен возбудитель болезни.
- 2). Элиминационная терапия (дезинтоксикация, энтеросорбция, желчегонная, фитотерапия).
- 3). Метаболическая коррекция (гепато-, цитопротективная, эрго-, микроэлементо-, витаминотерапия).
- 4). Антимедиаторная терапия(нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксиданты, антиферментные, антикомплементарные средства).
- 5). Комплексная и курсовая иммунокоррекция(стимуляторы фагоцитоза, спленин, препараты α - и β -интерферонов, плазмаферез, гемосорбция).
- Восстановление зубиоза слизистых оболочек.
- 7). Ангиотропная терапия свосстановлением микроциркуляции и нормализацией свертываемости крови.
- 8). Физиотерапия, массаж, ЛФК.
- 9). Санаторно-курортное лечение.

• **Новые подходы к лечению аутоиммунных заболеваний:**

- - высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2;
 - - препараты ПГЕ1;
 - - противовоспалительные цитокины;
 - - растворимые цитокиновые рецепторы;
 - - антагонисты цитокиновых рецепторов;
 - - моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам и мембранным антигенам лимфоцитов;
 - - ингибиторы высвобождения цитокинов;
 - - ингибиторы транскрипции генов цитокинов;
 - - индукторы апоптоза;
 - - ингибиторы ангиогенеза;
 - - ингибиторы синтазы оксида азота.
-

- Литература:
 - Адо А.Д. «Общая аллергология. Руководство для врачей».- Москва, «Медицина», 1978.
 - Бартлетт Дж., Галлант Дж. «Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции». — Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса, 2003.
 - Бартлетт Дж. «Лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых». — Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса, 2006.
 - Барышников А.Ю. «Иммунологические проблемы апоптоза». — Москва, Эдиториал УРСС, 2002.
 - Белоусов Ю.Б. «Аллергия. Механизмы аллергических реакций».
-