

Аутоиммунные болезни. Механизмы развития. Клинические формы. Аутоантигены

Аутоиммунные болезни

Аутоиммунные заболевания - это группа болезней, при которых происходит разрушение органов и тканей организма под действием собственной иммунной системы.

Основой аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний (АЗ) служат повышенные иммунные реакции на молекулярные компоненты собственных тканей и органов, которые выступают в роли антигенов.

Механизм развития аутоиммунных заболеваний

Причины и механизмы развития АЗ разнообразны. По происхождению различают первичные, генетически обусловленные АЗ и вторичные, возникшие в результате вирусных инфекций, воздействий лекарств и других факторов. Аутоаллергические (аутоиммунные) реакции развиваются по закономерностям, сходным с экзогенной аллергией и включают немедленные (повышенная чувствительность немедленного типа - ПЧНТ) и замедленные (повышенная чувствительность замедленного типа - ПЧЗТ) реакции всех типов.

Из-за общности механизмов их развития и сущности процессов аутоиммунные реакции правильнее обозначать как аутоаллергические .

Анафилактические, IgE-зависимые реакции для АЗ не характерны.

Цитотоксические реакции обычно сопровождаются аутоантителами против мембран клеток крови, которые разрушаются при участии комплемента. Такой тип реакций наблюдается при аутоиммунных анемиях, нейтропениях, системной красной волчанке (лимфопения).

Имунокомплексные реакции приводят к поражению сосудистой сети - васкулитам.

Обычно они развиваются, когда образуется много иммунных комплексов мелких размеров (с низкоафинными антителами). Эти комплексы слабо элиминируются из кровотока, чему способствует недостаточность CR1- рецепторов эритроцитов, связывающих C3b-компонент комплемента в иммунном комплексе, а также снижение активности фагоцитов, особенно в селезенке. Иммунные комплексы откладываются в стенке сосудов (капилляров). Органная локализация (суставы, почки, легкие) их отложений обычно зависит от вида антигена, входящего в их состав. Мелкие комплексы проникают через базальную мембрану и откладываются субэпителиально (поражения почек больше), а крупные - под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально (прогноз лучше, поражение почек меньше).

Антирецепторные реакции обусловлены связыванием антител с функционально активными клеточными рецепторами. Патология возникает из-за возникшего

усиления или снижения функций соответствующих клеток мишеней: тиротоксикоз, миастения, инсулинзависимый диабет, пернициозная анемия, идиопатическая крапивница.

Гиперчувствительность замедленного типа (Т-клеточные реакции) лежит в основе многих АЗ. Причем преобладает ее туберкулиновый вариант с инфильтрацией пораженной ткани или органа мононуклеарами. Нередко этот вариант с преобладанием в инфильтратах CD4 1 типа и CD8-лимфоцитов наблюдается в поздние фазы аутоаллергического процесса, когда разрушаются островки поджелудочной железы при диабете, фолликулы щитовидной железы при тиреоидитах и структуры других органов.

Для развития АЗ необходим ряд условий

- генетическая предрасположенность, ассоциированная с генами, HLA-системы и соответствующим фенотипом, реализуемая через взаимодействие клеток СИ, клеток-мишеней и тропных к ним агентов (вирусов, веществ и др.);
- наличие неблагоприятных химических, физических и биологических факторов, стимулирующих аутоаллергию;
- воздействие тропных к клеткам-мишеням агентов (например, вирусов, имеющих общие эпитопы с аутологичными органоспецифическими молекулами - гормонами, ферментами, цитокинами и др.); аутоиммунный аутоаллергический заболевание клинический

- генетически обусловленное наличие достаточно аффинных вариантов вариабельных цепей (и активных центров) рецепторов на Т- и В-лимфоцитах к органоспецифическим молекулам, а поэтому потенциальная способность лимфоцитов образовывать клоны аутореактивных клеток.

Функциональность иммунной системы во многом определяется наследственными факторами, поэтому многие аутоиммунные заболевания передаются из поколения в поколение. Возможно нарушение функции иммунной системы под действием внешних факторов, таких как инфекции, травмы, стресс. На данный момент считается, что неблагоприятные внешние факторы, как таковые не способны вызвать развития аутоиммунного заболевания, а лишь повышают риск его развития у лиц с наследственной предрасположенностью к патологии этого типа.

В норме в организме против клеток всех тканей имеются в небольшом количестве естественные аутоантитела класса IgM, синтезируемые CD5 +B1- лимфоцитами, которые не вызывают патологических процессов, а стимулируют регенерацию этих тканей.

Для аутоаллергических, повышенных реакций, необходимо

- увеличение их количества
- появление антител класса IgG,
- усиление их специфичности, авидности против определенных структур.

Например, при тиротоксикозе - это антитела против тироглобулиновых рецепторов тироцитов, стимулирующие синтез гормонов щитовидной железы. При аутоиммунной гемолитической анемии - антитела против эритроцитов, при

нейтропении - против нейтрофилов и т.д.

Клетки эндокринных органов служат примером структур («забарьерные органы»), у которых отсутствовал контакт с клетками системы иммунитета 30 в эмбриональном периоде, когда формируется естественная толерантность. Поэтому к ним и их молекулам легко образуются антитела в случае повреждения любым агентом - вирусами, бактериями или даже физическим, механическим воздействием. Для этого достаточно поступления молекул-антигенов поврежденного эндокринного органа в кровь или лимфу и последующего контакта с иммунокомпетентными клетками. Накопление высокоспецифичных аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов в связи со стимуляцией единичных всегда персистирующих аутоспецифических клеток служит основой развития аутоаллергической реакции. Такие Т-лимфоциты, несущие малоспецифичные рецепторы, тоже существуют в норме. Однако, даже если проникают и входят в контакт с клетками эндокринных органов, то подвергаются апоптозу (программированная клеточная смерть).

Дело в том, что клетки «забарьерных органов», к которым относятся эндокринные, несут на поверхности LCD95 (лиганд для Fas-рецептора CD95), который при взаимодействии с рецептором CD95 на Т-лимфоците вызывает его апоптоз. Если клетки эндокринных органов, по какой-то причине (возможно, из-за иммуномодуляции вирусом) утрачивают LCD95 (это наблюдается при тиреоидите Хашимото), то могут разрушаться аутореактивными Т-лимфоцитами.

Особенности запуска аутоаллергических заболеваний

Вирусы, бактерии (их токсины), экологически вредные агенты могут запускать аутоаллергические заболевания несколькими путями:

- 1) повреждая клетки и вызывая выход «забарьерных» антигенов в лимфу и кровь, которые прямо стимулируют аутоаллергическую реакцию;
- 2) активируя те Т- и В-лимфоциты, рецепторы которых перекрестно реагируют с клетками тканей и органов, несущих эпитопы, общие с инфекционными агентами (антигенная мимикрия);
- 3) действуя как суперантигены и вызывая поликлональную активацию лимфоцитов, т.е. связываясь с V-цепью Т-клеточного рецептора и активируя до 30% Т-лимфоцитов, выделяющих при этом цитокины воспаления (характерно для токсинов бактерий);
- 4) вызывая, в связи с аллергией к инфекционным антигенам, активацию Т- и В-лимфоцитов с образованием антител различной специфичности и широкого спектра цитокинов, запускающих воспаление, и/или приводящих к стойкой иммуномодуляции (гамма-интерферон, индуцируемый вирусом, приводит к появлению на -клетках поджелудочной железы HLA-антигенов II класса);
- 5) индуцируя мутации и/или активацию генов цитокинов, участвующих в воспалении и повреждении клеток;
- 6) индуцируя изменение хоминга Т-лимфоцитов в связи с подавлением или стимуляцией молекул адгезии и хемокиновых рецепторов;
- 7) вызывая или ингибируя апоптоз определенных субпопуляций клеток СИ и/или

клеток-мишеней;

8) нарушая регуляцию идиотип-антиидиотипической сети;

9) стимулируя образование В-лимфоцитами абзимов - антител с ферментативной активностью, повреждающих клеточные мембраны.

Примеры аутоантигенов, аутоантител и их эффекты

Системная красная волчанка . При СКВ аутоантигеном является собственная ДНК. Аутоантитела - антиядерные и анти-ДНК. Вызывают клеточный лизис и образование иммунных комплексов, активацию комплемента, повреждение клеток.

Ревматоидный артрит - IgM антитела против аутологичного IgG (РФ-ревматоидный фактор), образование иммунных комплексов, которые оседают преимущественно в суставных полостях.

Вульгарная пузырчатка IgG4 - антитела к десмоглеину-3 (кадгерину) эпидермиса, отслойка эпидермиса.

Синдром Гудпасчера - антитела к II типу коллагена базальных мембран, эпителия, почек и легких, повреждение этих мембран.

Пернициозная анемия - антитела против внутреннего фактора Кастла, блокируют связывание витамина B12, индуцируют анемию.

Гипертироидизм (тиротоксикоз - болезнь Гревса-Базедова) - антитела к рецептору для тиротропного гормона стимулируют продукцию гормонов щитовидной железы - синдром тиротоксикоза (тахикардия, пучеглазие и др.).

Миастения гравис - антитела к ацетилхолиновому рецептору, блокируют передачу нервных импульсов на мышцу - атрофия, слабость мышц.

Инсулинзависимый диабет I типа - антитела к -клеткам поджелудочной железы, их ферментам - повреждение клеток.

Инсулинзависимый диабет II типа - антитела против рецепторов для инсулина - нарушение обмена.

Хроническая идиопатическая крапивница - антитела к Fc I типа (высоко-аффинный рецептор для IgE на базофилах) - дегрануляция базофилов - сыпи.

Аутоиммунная гемолитическая анемия - антиэритроцитарные антитела - лизис эритроцитов.

Клинические формы

Клиническое развитие болезни и симптомы заболевания могут служить источником полезной информации для установки диагноза аутоиммунной болезни. Для развития склеродермии характерно поражение кожи (очаги ограниченного отека, которые медленно подвергаются уплотнению и атрофии, формирование морщин вокруг глаз, сглаживание рельефа кожи), поражение пищевода с нарушением глотания, утончение концевых фаланг пальцев, диффузные поражение легких, сердца и почек. Для красной волчанки характерно появление на коже лица (на спинке носа и под глазами) специфического покраснения в виде бабочки, поражение суставов, наличие анемии и тромбоцитопении. При ревматизме характерно появление артрита после

перенесенной ангины и более позднее формирование дефектов клапанного аппарата сердца....