# Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

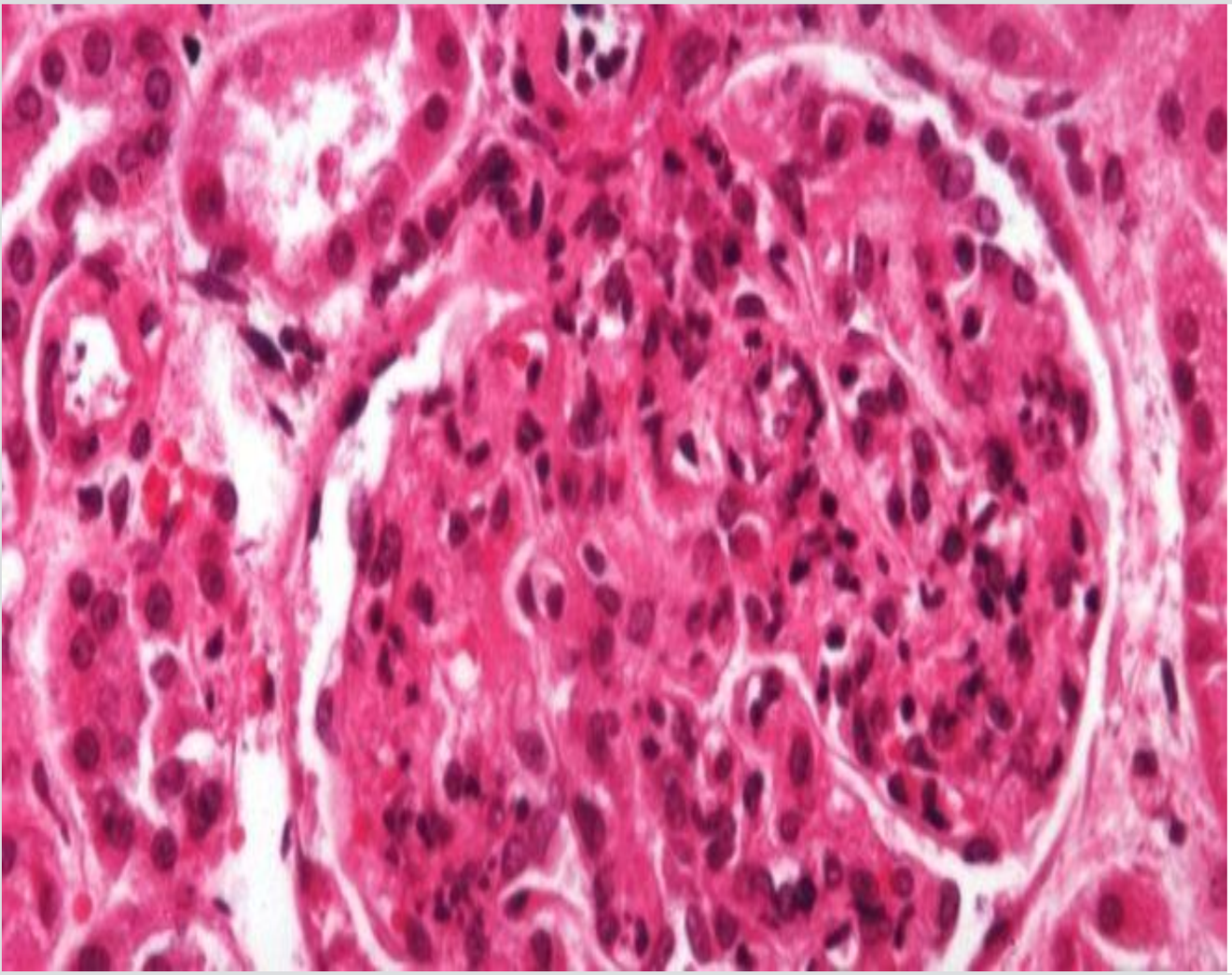
**Дисципліна «Клінічна імунологія та алергологія», спеціальність Технології медичної діагностики та лікування**

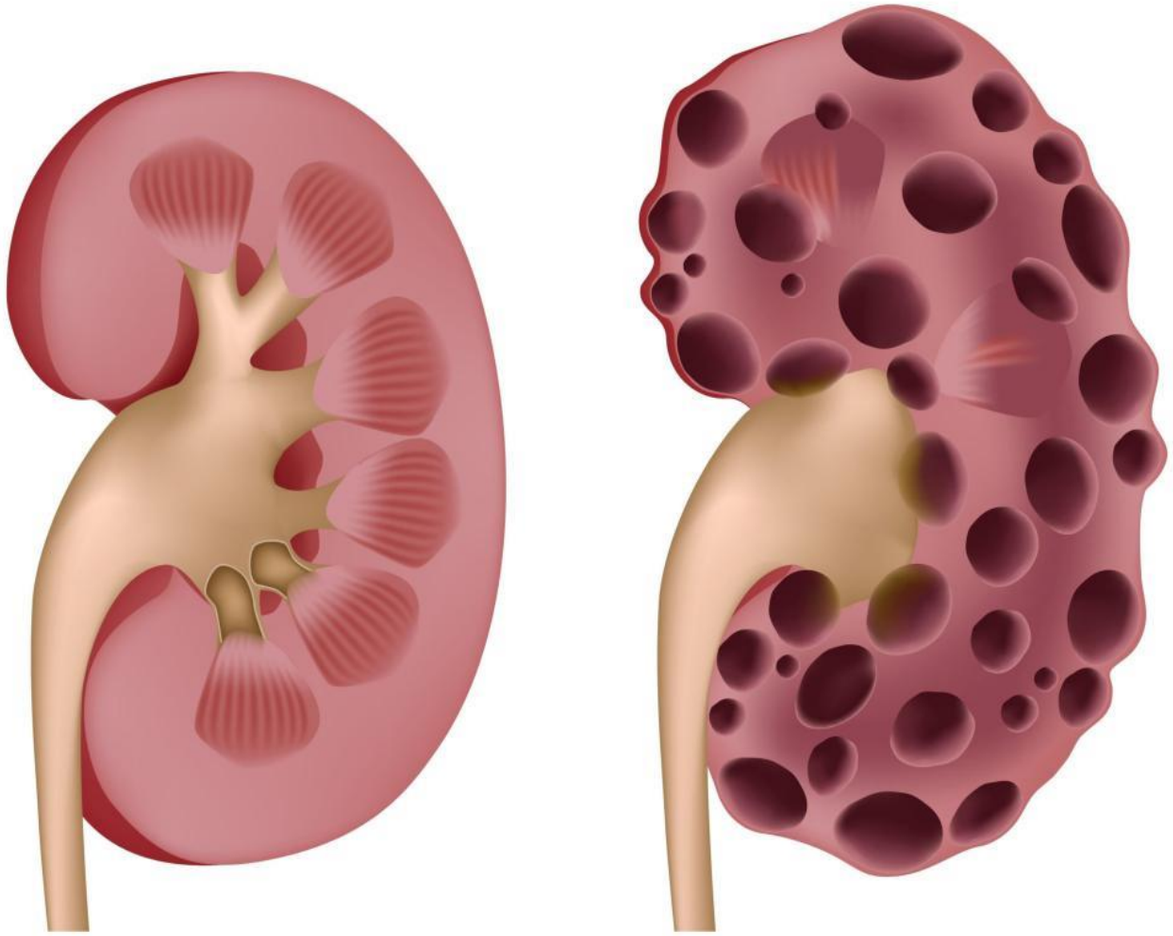
## ТЕМА ЛЕКЦІЇ
## «Аутоімунні захворювання. Захворювання сполучної тканини»

*Морозенко Дмитро Володимирович*
*доктор ветеринарних наук, доцент кафедри*

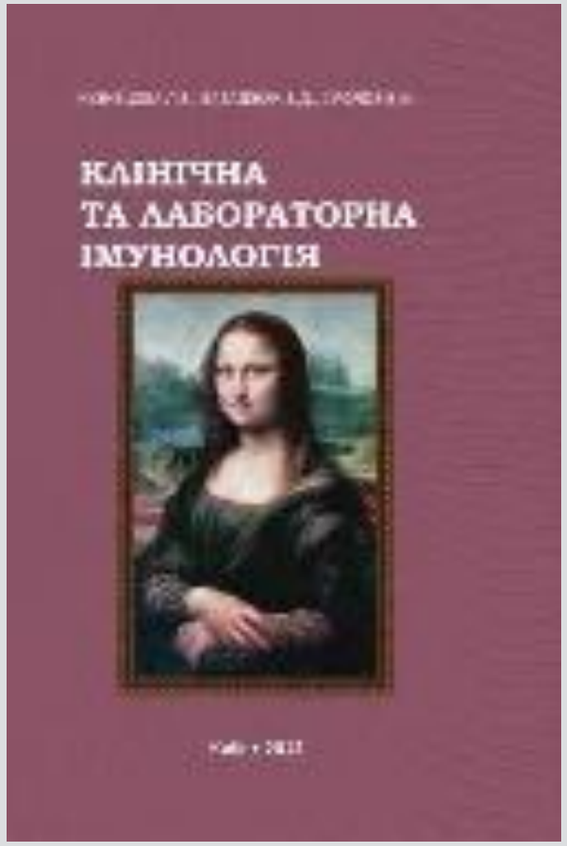
# ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Загальні патогенетичні механізми розвитку аутоімунних захворювань.
2. Захворювання сполучної тканини: ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, реактивні артрити, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, дерматоміозит, системна склеродермія, васкуліти.
3. Імунна відповідь при трансплантації.





# СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ



- Імунологія: учебник. Кузнецова Л.В., Бабаджян В.Д., Харченко Н.В. Вінниця, 2013. 565 с. https://nmapo.edu.ua/images/FakTer/KafKlimAle/Imunologiy.pdf
- Клінічна імунологія та алергологія: посібник для практичних занять. В.В. Чоп’як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк. Медицина, 2017. 224 с.
- Клінічна та лабораторна імунологія. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М. Киев, Полиграф-плюс, 2012. 992 с. https://nmapo.edu.ua/images/FakTer/KafKlimAle/KlinihLaborImunolog.pdf
- Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Електронний журнал для лікарів-практиків. Виходить 8 разів на рік. https://kiai.com.ua

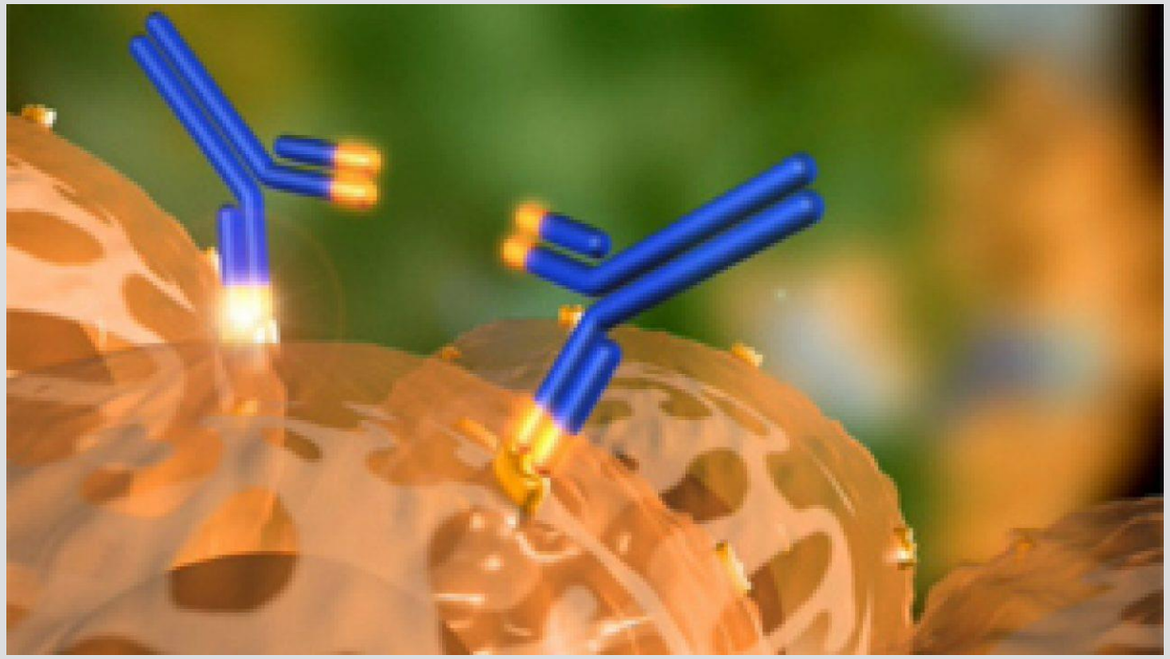
# ЗАГАЛЬНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

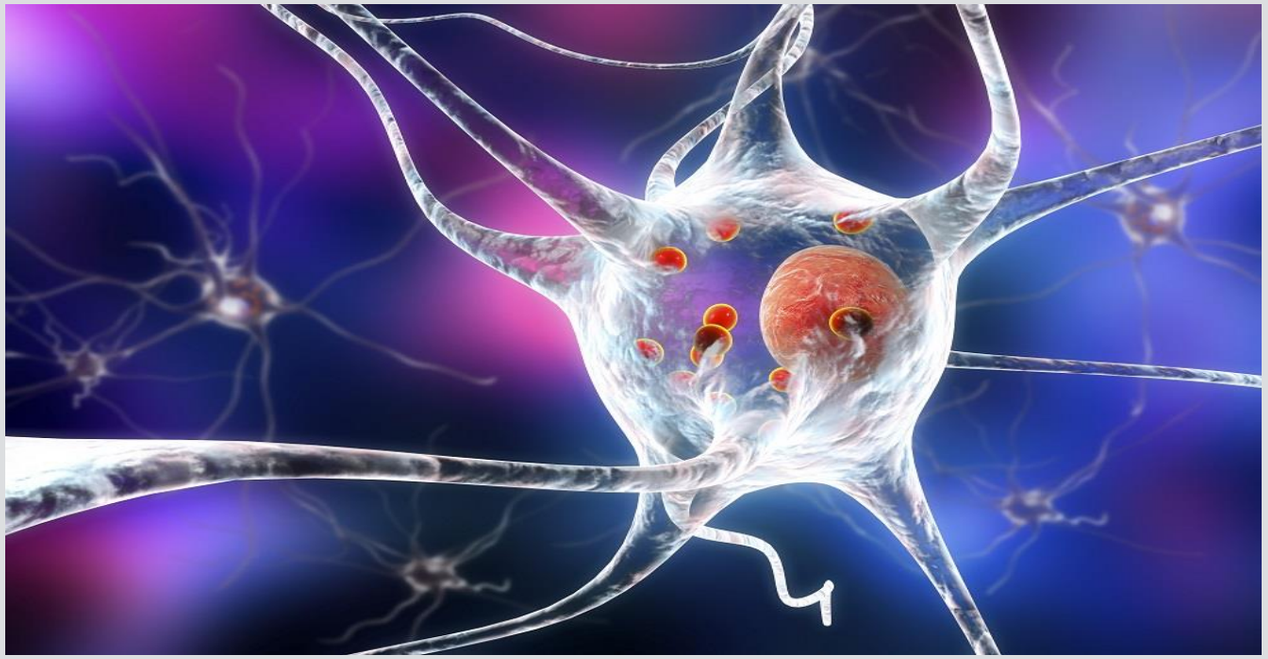
- В нормі імунна відповідь розвивається лише на чужорідні та змінені власні антигени, до більшості антигенів імунна система проявляє **толерантність** – *ареактивність імунної системи по відношенню до певного антигену, яку індукує попередній контакт з антигеном.*
- Імунологічна толерантність означає здатність організму не давати імунну відповідь проти специфічного антигену.
- Імунологічна толерантність не є генетично запрограмованою, а розвивається в онтогенезі, переважно у ембріональний період розвитку, коли його лімфоцити контактують виключно з власними антигенами.
- У цей час відбувається формування здатності організму розпізнавати «своє» та «чуже», і не проявляти по відношенню до свого агресії.
- Наприклад, у кишечнику багато живих мікроорганізмів, проте організм не перетравлює їх – це й є один із проявів імунологічної толерантності.
- Однак старіння організму та деякі захворювання приводять до того, що з’являються антитіла і Т-лімфоцити, які спрямовані проти власних антигенів – розвиваються **аутоімунні реакції**.

**Аутоімунне захворювання** – захворювання, яке обумовлено аутоантитілами (антитілами до власних антигенів) і цитотоксичними Т-лімфоцитами, які мають рецептори проти власних антигенів. Іноді буває так, що аутоантитіла з’являються в крові, але аутоімунне захворювання не розвивається.

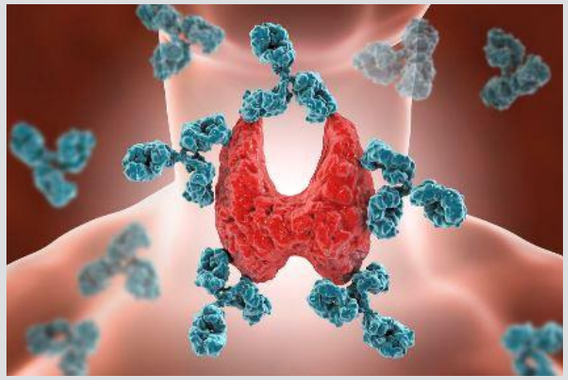
Залежно від втягування у патологічний процес різних органів виділяють **органоспецифічні** та **органонеспецифічні (системні)** аутоімунні захворювання.

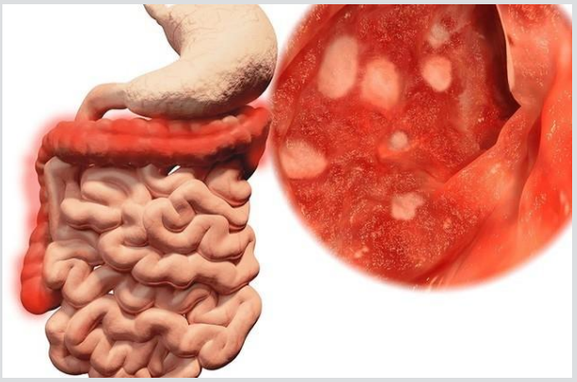
***Системні аутоімунні захворювання називають дифузними захворюваннями сполучної тканини та ревматичними хворобами.***

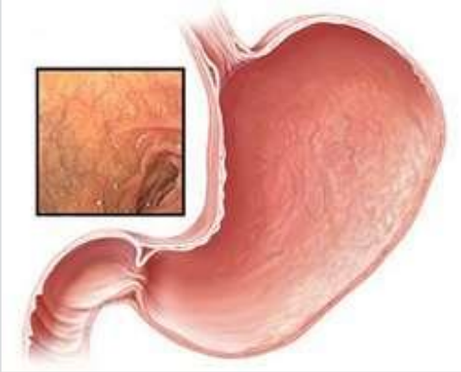




**Прикладом органоспецифічних аутоімунних захворювань є:** аутоімунний тиреоїдит Хашимото, неспецифічний виразковий коліт, аутоімунний атрофічний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет, аутоімунна гемолітична анемія тощо.



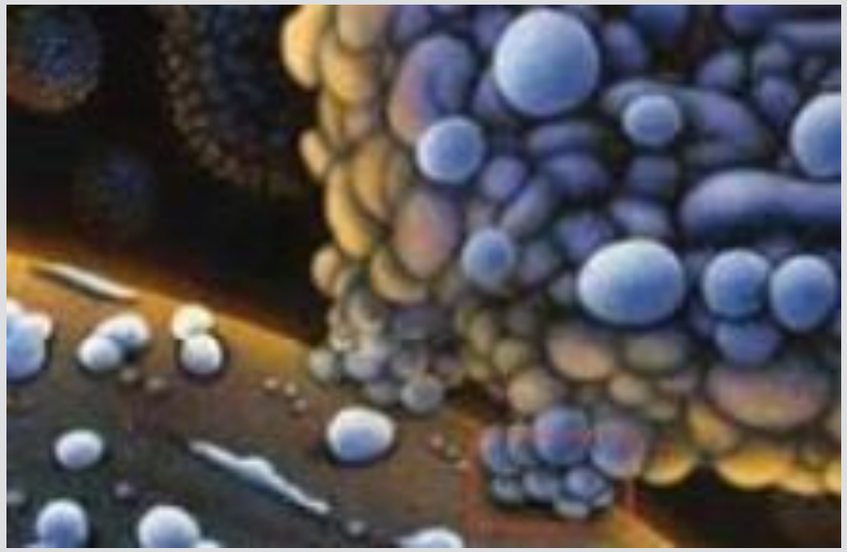




**Прикладом органонеспецифічних аутоімунних захворювань є: системна склеродермія, системний червоний вовчак, дерматоміозит. Таке захворювання, як ревматоїдний артрит, може перебігати в локальній формі з ураженням декількох суглобів, і у генералізованій – з множинними запальними процесами у суглобах та внутрішніх органах. Різні аутоімунні захворювання часто зустрічаються одночасно: у хворих на аутоімунний атрофічний гастрит часто в крові знаходять аутоантитіла до антигенів щитоподібної залози.**

## *Пошкодження власних клітин у перебігу аутоімунних реакцій*

відбувається у результаті включення ефекторних механізмів імунітету та виділення медіаторів запалення. При цьому аутоімунне запалення починається по суті з вторинної альтерації. Таке аутоімунне запалення є біологічно недоцільним та безумовно шкідливим для організму. Саме проти цього запалення й спрямована дія стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів.



# Механізми запуску аутоімунних процесів

**1. Пошкодження гістогематичних бар'єрів.** У нормі багато тканинних аутоантигенів ізольовані від контакту з лімфоцитами гістогематичними бар'єрами. Подібним чином обмежуються від дії лімфоцитів з аутоантигенами статевих залоз, центральної нервової системи, кришталика ока та деяких інших органів і тканин. Травма або інфікування цих органів і тканин бактеріями або вірусами призводить до активації в них запального процесу. У результаті проникність судин зростає, тканини інфільтруються лейкоцитами, у тому числі лімфоцитами, які отримують можливість контактувати із аутоантигенами, які у нормі захищені бар'єром. У результаті лімфоцити, специфічні до аутоантигенів, можуть активуватись, виділяти цитокіни, диференціюватись у клітини, які продукують антитіла, що дає початок аутоімунної реакції. Це сприяє потраплянню у системний кровообіг аутоантигенів з травмованих або запалених тканин, а також розвиток механізмів, які описано нижче.

**2. Активація аутореактивних Т-хелперів.** Слід відзначити, що для включення синтезу антитіл необхідна кооперація Т-хелперів, специфічних до білка-носія, і В-лімфоцитів, специфічних до антигену. Толерантність до власних антигенів частіше за все обумовлена аутореактивними Т-хелперами, які специфічні до даного білка-носія. Аутореактивні В-лімфоцити можуть залишатись, але без участі Т-лімфоцитів вони не здатні запустити синтез аутоантитіл.

## Відомо декілька механізмів відміни такої толерантності:

***Зміни власних антигенів:*** під дією мікроорганізмів, лізосомальних ферментів, власний білок-носій може змінюватись, після чого власний білок сприймається організмом як чужорідний і спричиняє активацію Т-хелперів, які активують В-лімфоцити, спричиняючи синтез ними аутоантитіл. Прикладом може слугувати аутоімунна гемолітична анемія, яка виникає під дією ліків, коли після руйнування еритроцитів відбувається реакція власного організму на білки власних клітин. Також прикладом можна вважати післяінфарктний аутоімунний синдром Дресслера (аутоімунний перикардит), за якого утворюються антитіла до антигенів міокарда, які модифіковані дією протеолітичних ферментів лейкоцитів, які виходять у вогнище некрозу міокарда для знищення загиблих клітин.

***Потрапляння в організм бактеріальних антигенів, які схожі структурно на тканини людини.*** Це призводить до активації специфічних Т-хелперів і подальшому синтезу перехресно-реагуючих антитіл, які будуть реагувати не лише з антигенами мікроорганізму, а й з власними антигенами. Приклад: включення аутоімунних механізмів за розвитку ревматизму (ревмокардиту) зумовлено тим, що білок М стрептококів має схожість з антигенами серцевого м’язу та колагеном судинної стінки.

## Механізми запуску аутоімунних процесів

**Реактивація анергічних клонів.** Одним із механізмів розвитку толерантності є клональна анергія – це стан аутореактивних лімфоцитів, за якого вони зберігають свою життєздатність, проте не можуть бути активовані аутоімунними антигенами. Однак ці анергічні (нереагуючі) клони можуть бути реактивовані неспецифічними факторами, які будуть спричиняти розвиток проліферації лімфоцитів. До таких факторів відносяться деякі мікроорганізми та їх токсини, це ендотоксин грамнегативних бактерій, стафілококовий екзотоксин, вірус Епштейна-Барра та інші.

**Зняття супресії.** Зниження активності Т-супресорів, які контролюють аутореактивні Т-хелпери та В-лімфоцити, призводить до розвитку аутоімунних захворювань, наприклад, за старіння.

# ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

***Як правило, імунна система організму людини не реагує на власні антигени, тобто, є толерантною, тому аутоімунні реакції – це завжди порушення аутотолерантності.***

***Імунна толерантність*** – це стан нечутливості до антигену, реакція на який індукується специфічними до цього антигену лімфоцитами. Існує центральна і периферична толерантність.

***Центральна толерантність:*** незрілі Т- і В-лімфоцити, які розпізнають аутоантигени в центральних лімфоїдних органах, елімінуються шляхом апоптозу. Частина аутореактивних В-лімфоцитів переключається на гальмування функції нових антигенних рецепторів, які не реагують із аутоантигенами.

***Периферична толерантність:*** зрілі лімфоцити, які розпізнають аутоантигени в периферичних лімфоїдних тканинах, пригнічуються регуляторними Т-лімфоцитами і стають функціонально неактивними або зазнають апоптозу.

***Чинники, які завдають порушень аутотолерантності й сприяють розвитку аутоімунних реакцій*** *– це успадкування генів сприятливості, які порушують різні механізми толерантності, а також інфекційні агенти та пошкодження тканин, за яких утворюються аутоантигени, в тканинах активуються антиген-презентуючі клітини та лімфоцити.* Всі ці порушення є основою аутоімунних хвороб, зокрема, захворювань сполучної тканини.

# Ревматоїдний артрит

**Ревматоїдний артрит** – системне захворювання, за якого артрит є одним із основних проявів. Упродовж багатьох років розвиток захворювання пов’язували із дією інфекційного фактору, проте до сьогодні цей фактор не ідентифіковано.

Найбільш вірогідними патогенами є вірус Епштейна-Барра, Mycobacterium tuberculosis, Proteus mirabilis.

***До позасуглобових проявів відносять ранкову скутість, втомленість, можливість підвищення температури тіла до субфебрильного рівня.***

***Далі у пацієнтів виявляється біль у суглобах з розвитком набряку та деформації суглобів. Найчастіше уражаються суглоби кисті.***

# Ревматоїдний артрит: імунологічні зміни

- більша частина порушення локалізації у суглобах – активація Т-клітин та ендотеліальних клітин, посилення васкуляризації синовіальної оболонки, у суглобових тканинах знаходять CD4+ CD8+ Т-клітини, відбувається збільшення кількості Т-клітин пам’яті.
- Навколосуглобова рідина містить велику кількість цитокінів.
- Активація ендотеліальних клітин і продукція хемокінів сприяють руху запальних клітин.
- Відбувається продукції аутоантитіл – ревматоїдний фактор, антинуклеарні антитіла, антинейтрофільні нуклеарні антитіла, антитіла до кератину, хоча патогенетична роль цих аутоантитіл не з’ясована.
- За ревматоїдного артриту спостерігається зниження активності процесу глікозілювання Ig G, хоча значення цього явища також не визначено. Спостерігається також активація системи комплементу.

# Ревматоїдний артрит: діагностика

- ревматоїдний фактор знаходять у 67–85 % пацієнтів, що залежить від методу визначення. У більшості випадків основним компонентом ревматоїдного фактору є Ig M.
- Ревматоїдний фактор не є стовідсотковим діагностичним маркером ревматоїдного артриту.
- Високі титри ревматоїдного фактору виявляють у пацієнтів з позасуглобовими проявами ревматоїдного артриту.
- Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (ЦЦП) є більш специфічними маркерами ранніх стадій захворювання.
- Відсутній зв'язок між активністю захворювання і титрами антитіл.
- Часто спостерігається підвищення вмісту в крові, що є наслідком хронічного запалення. γ-глобулінів
- Підвищується також вміст в крові фібриногену.
- Підвищення С-реактивного білка та ШОЕ спостерігається за активної фази захворювання.
- С-реактивний білок є найбільш чутливим маркером активності процесу внаслідок широкого діапазону значень та важливим маркером моніторингу відповіді на лікування.
- Часто розвивається анемія хронічних захворювань і розвивається лімфоцитопенія за рахунок CD4+ та CD8+.

# Псоріатичний артрит

**Псоріатичний артрит** – розвивається у хворих на псоріаз, ураження суглобів часто асиметричне. У патологічний процес втягується хребет, що відрізняє його від ревматоїдного артриту, з яким найчастіше проводять диференційну діагностику.

***Імунологічні зміни:*** основний патологічний процес полягає у надмірно швидкому рості кератиноцитів, який стимулюється CD4+T-клітинами, які виділяють цитокіни та фактори. ***Діагностика:*** специфічні імунологічні тести відсутні. У 10 % пацієнтів може бути позитивний ревматоїдний фактор. Спостерігається збільшення білків гострої фази та γ-глобулінів в крові.

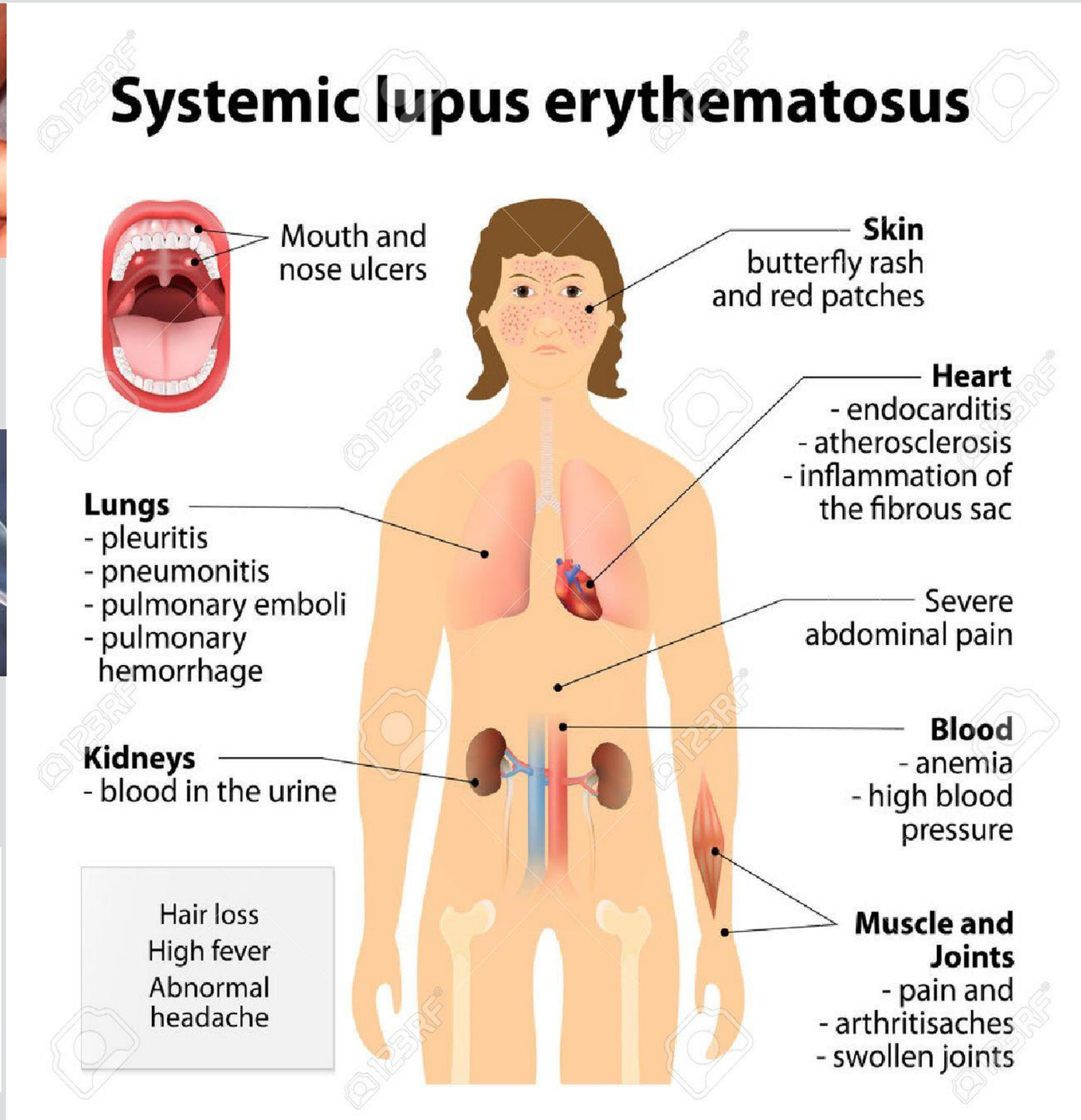
# Реактивні артрити

**Реактивні артрити** – група захворювань, які супроводжуються ураженням великих суглобів за типом олігоартриту, що супроводжується болем у спині та позасуглобовими проявами – уретритом, перикардитом і кон’юнктивітом.

***Імунні зміни:*** симптоми захворювання розвиваються на фоні урогенітальних та кишкових інфекційних агентів – шигелл, сальмонел, кампілобактерій, йєрсійній, клебсієл, протею, кишкової палички, хламідій, мікоплазм та уреаплазм. Також спостерігається зв'язок з запальними захворюваннями кишечника і ВІЛ-інфекцією.

***Діагностика:*** у хворих розвивається анемія, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ та рівня С-реактивного білка в крові. Ревматоїдний фактор і антинуклеарні антитіла відсутні.

# Системний червоний вовчак – поліфакторне захворювання, яке не має типових клінічних проявів, адже за нього може уражатись будь-який орган



# Системний червоний вовчак: клінічні симптоми

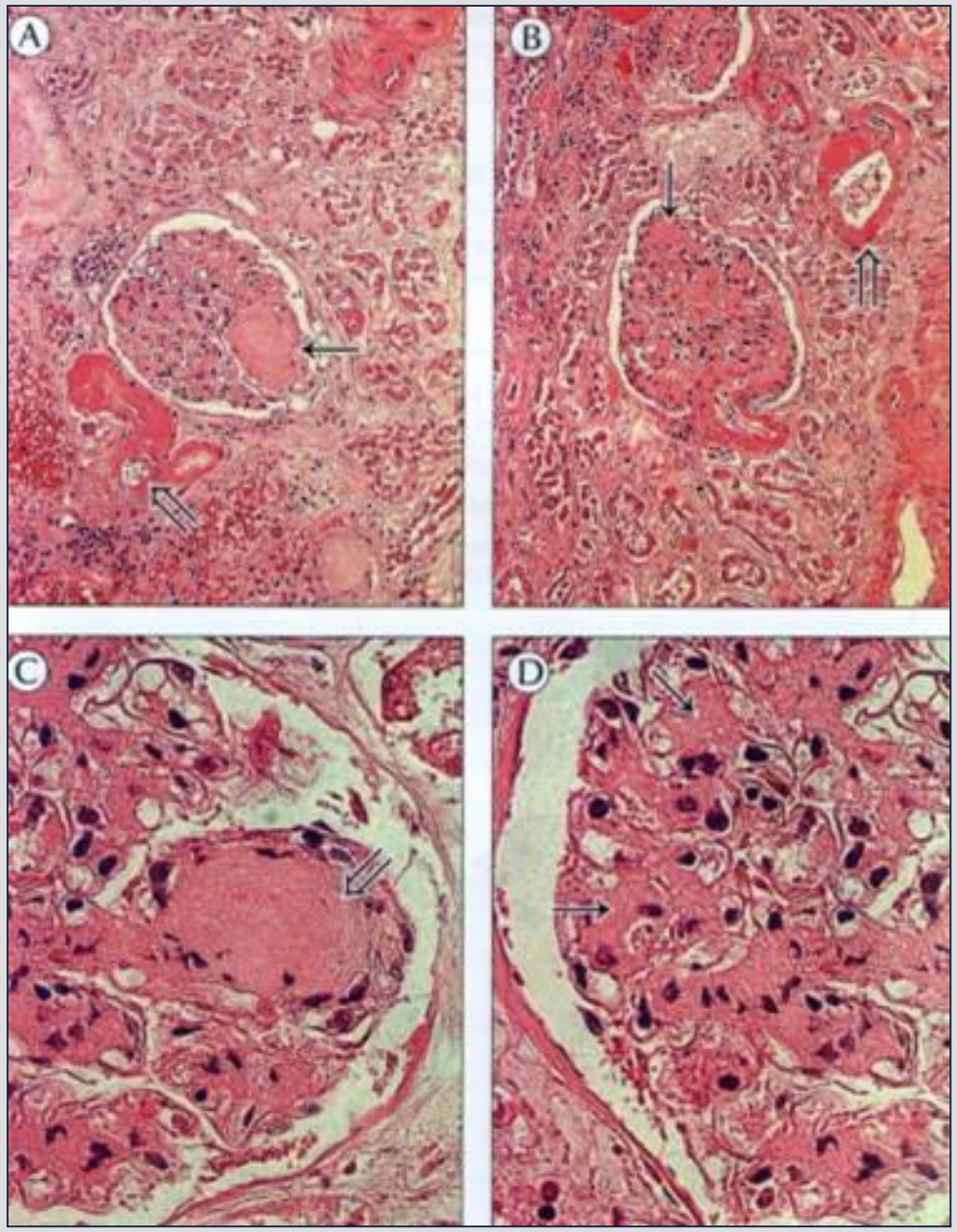
## Із загальних симптомів часто спостерігається слабкість, трата ваги, лімфаденопатія та спленомегалія

***До клінічних симптомів системного червоного вовчака*** *відносять:*

- **артрит,**
- **перикардит,**
- **ангіоневротичний набряк,**
- **гломерулонефрит,**
- **міастенія гравіс,**
- **гемолітична анемія,**
- **тромбоцитопенія,**
- **лімфоцитопенія,**
- **нейтропенія,**
- **венозний тромбоз,**
- **гепатит,**
- **ендокардит тощо…**

# Системний червоний вовчак: імунологічні зміни

- Імунокомплексне захворювання, за якого утворюються імунні комплекси неправильної форми з порушенням їх елімінації з організму.
- Зустрічається переважно у молодих жінок.
- Точна причина невідома, однак в експерименті було встановлено на мишах роль дефіциту механізмів контролю апоптозу лімфоцитів.
- Деякі лікарські засоби (міноциклін, ізоніазид, пеніциламін, інгібітори АПФ тощо) можуть мати певне значення у розвитку системного червоного вовчака, хоча цей зв'язок дуже слабкий.




Відкладання імунних комплексів у гломерулярному апараті нирок

# Системний червоний вовчак: лабораторна діагностика

- Антитіла до нативної і двоспіральної ДНК,
- Антинуклеарні антитіла (АНА),
- Антитіла до екстрагованого антинуклеарного антигену (ENA);
- Антитіла до кардіоліпіну;
- Органоспецифічні антитіла – до щитоподібної залози, парієтальним клітинам шлунка,
- Проведення прямої проби Кумбса;
- дослідження комплементу (С3/С4), С2 за уражень шкіри;
- рівень сироваткових імуноглобулінів; кріоглобуліни.
- Ревматоїдний фактор, як правило, виявляється, проте має невисоку діагностичну цінність.
- ШОЕ зростає за активної фази захворювання, проте рівень С-реактивного білка в нормі або підвищений незначно. Високий рівень С-реактивного білка у хворих може бути свідченням про присутність інфекції.

**Важливим є проведення оцінки стану сечі (наявність циліндрів, еритроцитів, білка) – контроль стану нирок за можливого розвитку вовчакового гломерулонефриту. Оскільки період напіврозпаду антинуклеарних антитіл приблизно дорівнює 3 тижні, для контроля ефективності лікування рівень аутоантитіл слід досліджувати не частіше, ніж раз на місяць.**

**Синдром Шегрена** – захворювання, яке супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією слинних та сльозових залоз, а також статевих залоз і залоз дихальних шляхів. Причина невідома, є дані про зв'язок зі впливом вірусних інфекцій (вірус Епштейна-Барра, вірус гепатиту С). Пов'язаний синдром із хворобами щитоподібної залози та первинним біліарним цирозом.

***Діагностика:*** визначення антинуклеарних антитіл, ревматоїдного фактору, антитіл до щитоподібної залози. ШОЕ та С-реактивний білок є високими, також розвивається анемія хронічного захворювання.

**Дерматоміозит** – захворювання, яке проявляється переважно м’язовою слабкістю та міалгією, можливий початок з лихоманкою. Характерними ознаками дерматоміозиту є папули Готтрона, які виникають над поверхнями між фалангових суглобів, висипання навколо очей та генералізована еритема. Імунологічні зміни: клінічні порушення відбуваються за рахунок інфільтрації м’язової тканини CD4+ та CD8+Т-клітинами. Роль В-клітин незначна, патогенетичне значення аутоантитіл не визначено.

***Діагностика:*** біопсія м’язів, визначення ММ-фракції креатинфосфокінази (КФК), електроміографія. Виявляють антитіла до Jo-1, які є суворо специфічними для аутоімунного міозиту. Магнітно-резонансна томографія дозволяє неінвазивно виявити ураження м’язів, що дозволяє не застосовувати біопсію за типової клінічної картини захворювання і виявлення аутоантитіл.

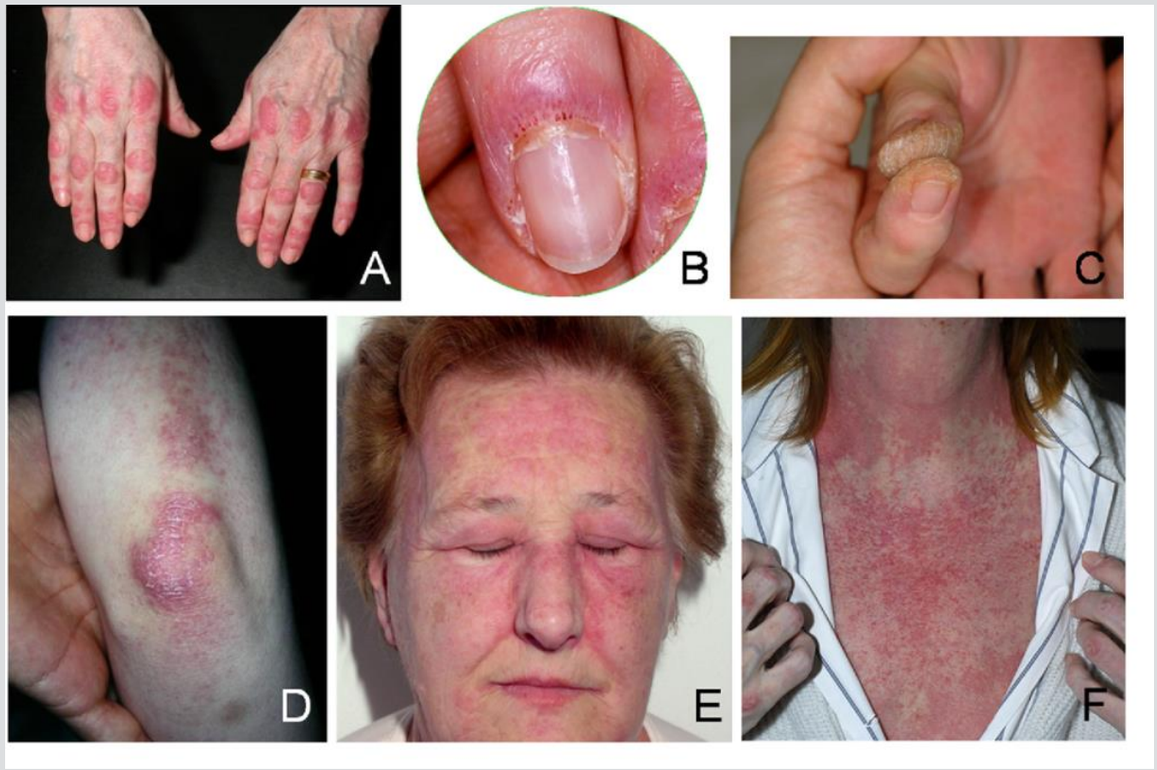
**КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ ДЕРМАТОМІОЗИТУ:**

**A, D, C – папули Готтрона**

**B – навколоногтьова телеангіектазія**

**E – еритематозні плями на обличчі**

**F – «шийний шарф»**



**Системна склеродермія** – захворювання, в основі якого полягає діє аутоантитіл на ендотеліальні клітини та фібробласти, що продукують цитокіни, які стимулюють синтез колагену. Супроводжується вираженими судинними порушеннями.

***Діагностика:*** на відміну від інших захворювань сполучної тканини, ознаки системної запальної відповіді незначні, а рівень С-реактивного білка та ШОЕ може бути в нормі або незначно підвищений.

**Імунологічні дослідження не застосовуються для моніторингу перебігу захворювання**

**Васкуліти** – група захворювань, яка характеризується аутоімунним запаленням стінки кровоносних судин. Існують первинні васкуліти, класифікація яких залежить від калібру уражених артерій.

***Вузликовий поліартеріїт*** – це первинний васкуліт, який характеризується ураженням артерій середнього калібру.

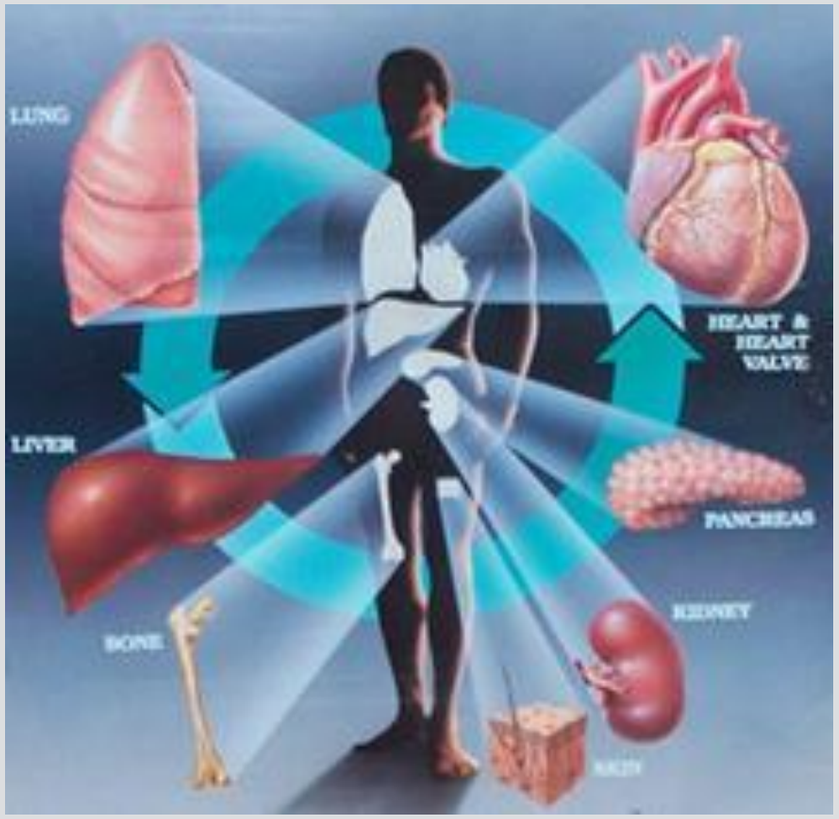
***Вторинні васкуліти*** розвиваються за інших аутоімунних захворювань: первинного біліарного цирозу, системного червоного вовчака, ревматоїдного артриту, склеродермії, синдрому Шергена, дерматоміозиту.

# Васкуліти: імунологічні зміни і лабораторна діагностика

- неспецифічне підвищення вмісту в крові імуноглобулінів має невисоку діагностичну значущість.
- Визначають антинуклеарні антитіла, екстрагований ядерний антиген, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANSA).
- Відповідь білків гострої фази запалення виражена – за виключенням випадків системного червоного вовчака, (хоча за нього рівень ШОЕ високий), і склеродермії.
- За деяких васкулітів підвищений рівень церулоплазміну, високий рівень феритину.
- Рівень комплементу (С3 і С4) буде підвищений.
- Спостерігають також зниження рівня альбуміну, збільшення фібриногену.
- Загальний аналіз крові виявляє ознаки анемії хронічного захворювання і тромбоцитоз.
- Регулярний контроль білків гострої фази є інформативним для оцінки ефективності лікування.

# Імунна відповідь при трансплантації

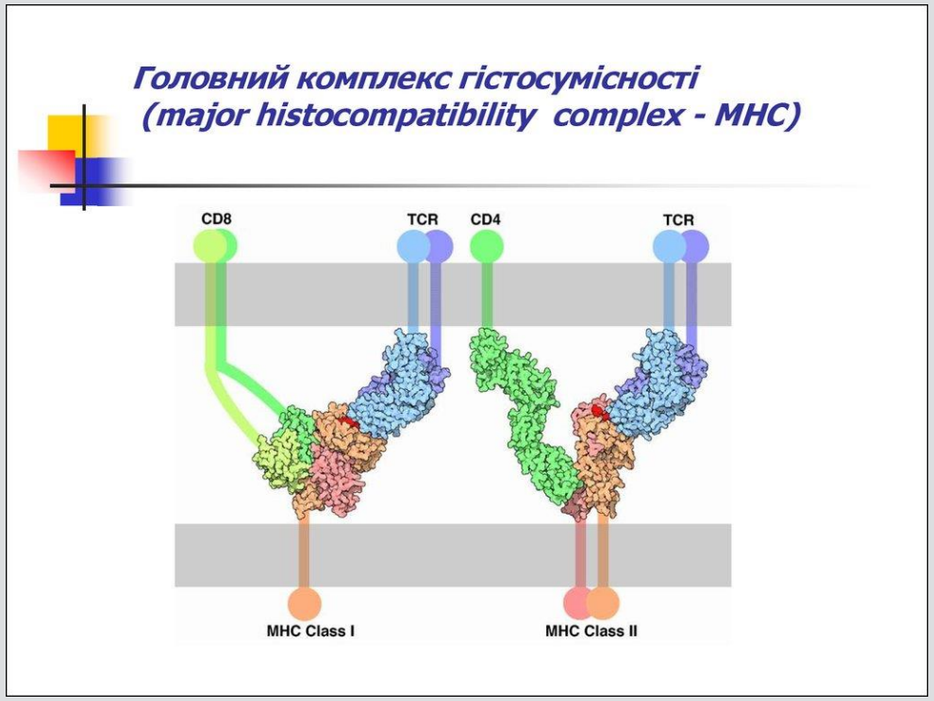
**Трансплантація** – це пересадка тканин або органів, хірургічно видалених з одного організму до іншого організму. Якщо її проводять між генетично різними організмами одного виду (від однієї людини іншій людині), тоді її називають алотрансплантацією, якщо від різних видів (наприклад, від щура людині) – ксенотрансплантацією, якщо від самого реципієнта – аутотрансплантація.



# Імунна відповідь при трансплантації

## Трансплантація тканин є ятрогенним явищем, яке не має природних аналогів!!!

З імунологічної точки зору трансплантат містить власні клітини органу донора з чужим **МСН (головний комплекс гістосумісності)** – це чужорідний білок, яка розпізнається дендритними клітинами реципієнта, і рецептор, з яким CD8+ лімфоцити реципієнта можуть взаємодіяти як зі зміненим своїм.



## Імунна відповідь при трансплантації

**Лімфоїдна інфільтрація** – один з найтиповіших морфологічних проявів трансплантаційної реакції.

Відторгнення трансплантата з клінічної точки зору буває:

1) **Надгостре** – на операційному столі

2) **Гостре** – протягом перших місяців після пересадки

3) **Відстрочене** – через кілька років після пересадки

## Надгостре відторгнення трансплантата:

- відбувається під час або незабаром після операції.
- При цьому розвивається оклюзія кровоносних судин, що пов'язують трансплантат з тілом.
- Це трапляється, якщо організм реципієнта вже був імунізований антигенами донора або антигенами, перехресно реагують з антигенами донора, і у реципієнта в крові є достатня кількість антитіл до тканинних антигенів стінок судин або клітин крові донора.
- Ці антитіла негайно «осідають» на стінки судин трансплантата, активують комплемент і систему коагуляції крові, що тягне за собою швидкий тромбоз судин і відключення органу.

## Надгостре відторгнення трансплантата:

це нормальна первинна імунна відповідь на трансплантат при відсутності медикаментозної імуносупресії. В деструкцію трансплантата можуть бути залучені всі відомі ефекторні **механізми імунного запалення**.

## Відстрочене відторгнення трансплантата:

за механізмами аналогічно гострому, але тільки в результаті ефективної імуносупресії індукція імунної відповіді відкладається на кілька років.

# Висновки

1. Аутоімунне захворювання – захворювання, яке обумовлено аутоантитілами (антитілами до власних антигенів) і цитотоксичними Т-лімфоцитами, які мають рецептори проти власних антигенів. Іноді буває так, що аутоантитіла з'являються в крові, але аутоімунне захворювання не розвивається.
2. Як правило, імунна система організму людини не реагує на власні антигени, тобто, є толерантною, тому аутоімунні реакції – це завжди порушення аутотолерантності.
3. Імунна толерантність – це стан нечутливості до антигену, реакція на який індукується специфічними до цього антигену лімфоцитами. Існує центральна і периферична толерантність.
4. Трансплантація – це пересадка тканин або органів, хірургічно видалених з одного організму до іншого організму. Якщо її проводять між генетично різними організмами одного виду (від однієї людини іншій людині), тоді її називають алотрансплантацією, якщо від різних видів (наприклад, від щура людині) – ксенотрансплантацією, якщо від самого реципієнта – аутотрансплантація.
5. Трансплантаційна реакція поєднує деякі риси цитотоксичної і запальної форм клітинної імунної відповіді.

Дякую
за
увагу!