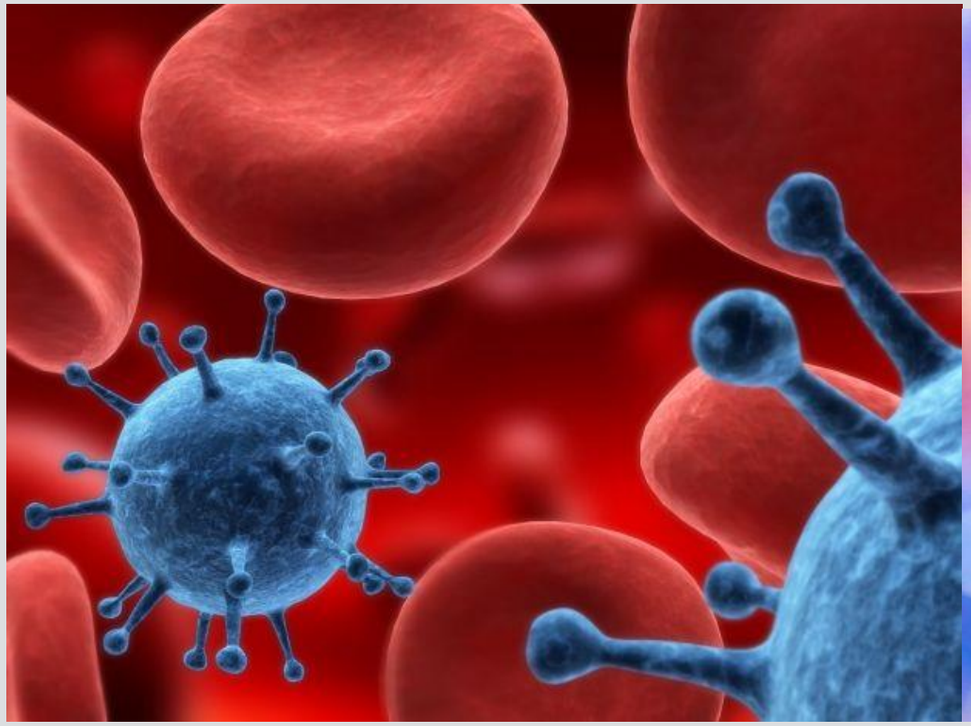
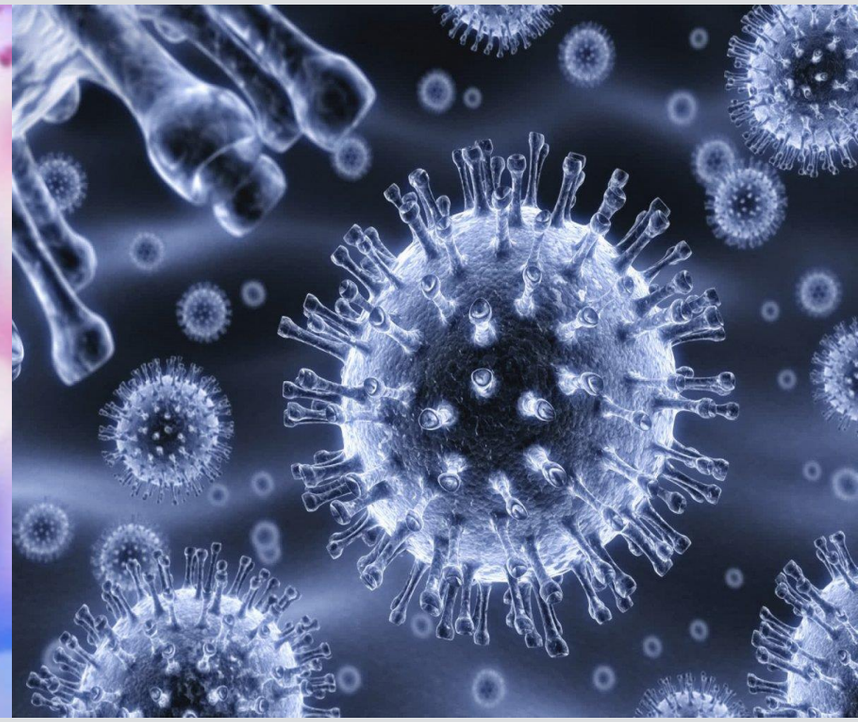
# Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

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

## ТЕМА ЛЕКЦІЇ
## «Імунологічні порушення при інфекційних, паразитарних, онкологічних та дерматологічних захворюваннях»



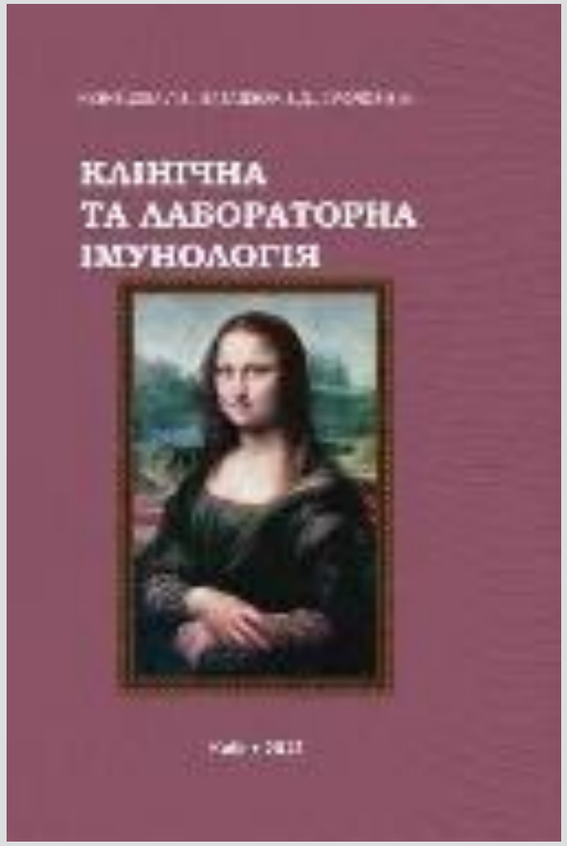


***Морозенко Дмитро Володимирович***
***доктор ветеринарних наук, доцент кафедри***

# ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Імунологічні порушення при інфекційних захворюваннях: інфекційний мононуклеоз (вірус Епштейна-Барра), цитомегаловірусна інфекція, краснуха, кір, грип, вірусний гепатит, папіломавірус, бактеріальний сепсис, грибкові інфекції.
2. Імунологічні порушення при інвазійних захворюваннях: малярія, трипаносомоз, вісцеральний лейшманіоз.
3. Імунологічні порушення при онкологічних захворюваннях: мієломна хвороба, лімфома Ходжкіна, неходжскінські лімфоми, хронічний лімфоцитарний лейкоз, гострий лейкоз.
4. Імунологічні порушення при дерматологічних захворюваннях: бульозний пемфигоїд, пухирчатки (звичайна, ексфоліативна, паранеопластична), бульозний епідермоліз, червоний плоский лишай, вітіліго, псоріаз.

# СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ



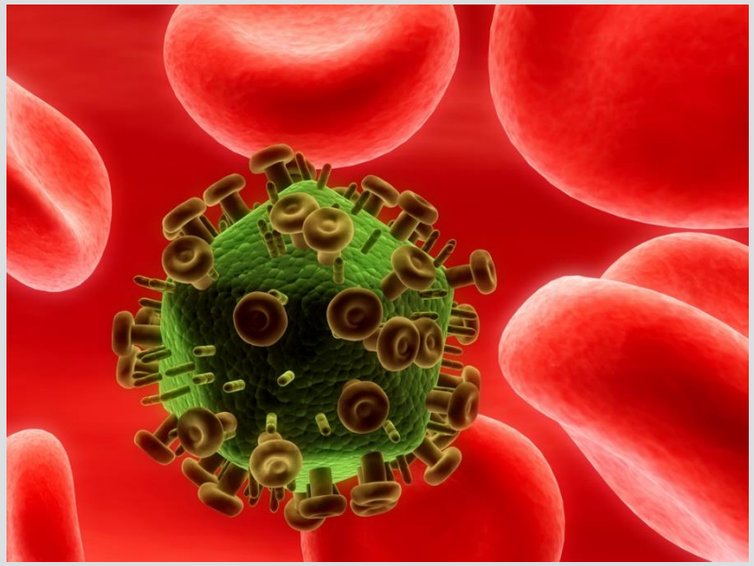
- Імунологія: учебник. Кузнецова Л.В., Бабаджян В.Д., Харченко Н.В. Вінниця, 2013. 565 с. https://nmapo.edu.ua/images/FakTer/KafKlimAle/Imunologiy.pdf
- Клінічна імунологія та алергологія: посібник для практичних занять. В.В. Чоп’як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк. Медицина, 2017. 224 с.
- Клінічна та 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

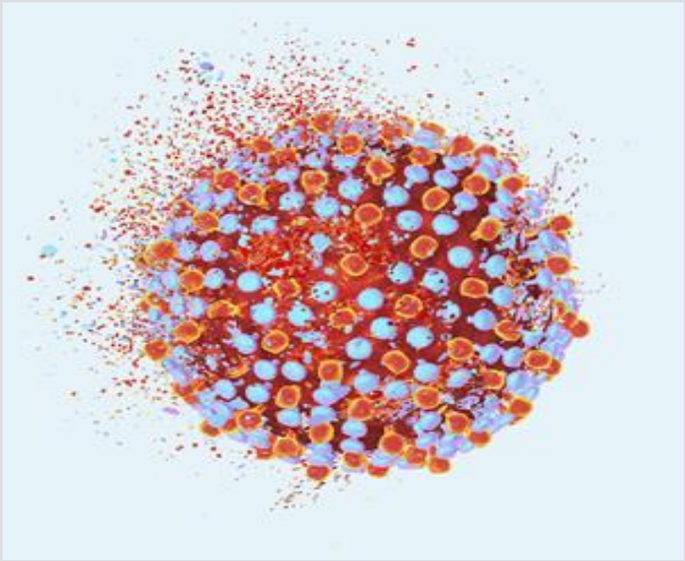
# ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**Вірусні інфекції, які спричиняють вторинний імунодефіцит, включають:**

ВІЛ-інфекція, цитомегаловірусна інфекція, вірус Епштейна-Барра, вірус краснухи, вірусний гепатит В, папіломавірус.

**Імунодефіцит супроводжує також перебіг гострого і хронічного бактеріального сепсису, а також хронічні бактеріальні й паразитарні захворювання – малярія, туберкульоз, лейшманіоз та трипаносомоз**





# Клініко-імунологічна характеристика вірусних захворювань

| | | |
|---|---|---|
| Інфекційний мононуклеоз | Збудником є вірус Епштейна-Барра – лімфотропний вірус сімейства герпесвірусів, який здатен трансформувати В-клітини | Спочатку вірус вражає епітелій носоглотки, далі – лімфоїдну тканину лімфоглоткового кільця. Для вірусу характерна персистенція, реактивація інфекції відбувається після ослаблення імунітету, що призводить до розвитку лімфоцитарної інтерстиціальної пневмонії та лімфом. На початку спостерігається лімфоцитопенія, далі – лімфоцитоз за рахунок CD8+Т-клітин, з яких формуються атипові лімфоцити, які визначаються у мазках крові. |
| Цитомегало-вірусна інфекція (ЦМВ) | Патогенетично поводиться так само, як і вірус Епштейна-Барра. | Першочергово розвивається лімфоцитоз за рахунок CD8+Т-клітин. Вроджена ЦМВ інфекція приводить до тривалої супресії функції Т-клітин, а також може пригнічувати утворення антитіл. Реактивація інфекції може спостерігатись при імуносупресії (інфікуванні ВІЛ, лікарській терапії цитостатиками, кортикостероїдами) |

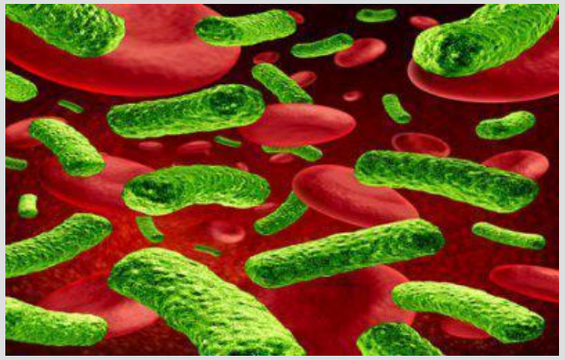
# Клініко-імунологічна характеристика вірусних захворювань

| | | |
|---|---|---|
| **Краснуха** | Вірус краснухи безпосередньо уражає Т- і В-лімфоцити | На відміну від гострої інфекції, при вродженій краснусі спостерігається недостатня лімфоцитарна відповідь, що може призводити до тривалої супресії гуморального імунітету |
| **Кір** | Вірус кору здатен інфікувати клітини лімфоїдного та мієлоїдного ряду | Гостра інфекція пригнічує реакції гіперчутливості сповільненого типу (реакції IV типу, туберкулінова гіперчутливість). Це явище є транзиторним, аналогічні ефекти після вакцинації. Спостерігається зниження активності НК-клітин та продукції імуноглобулінів. Гостра корева інфекція може спричинити транзиторну лімфоцитопенію |

# Клініко-імунологічна характеристика вірусних захворювань

| | |
|---|---|
| **Грип** | Вірус грипу спричиняє значну, але тимчасову лімфоцитопенію, яка буде супроводжуватись недостатньою проліферативною відповіддю Т-клітин. |
| **Вірусний гепатит В** | Спостерігаються неспецифічні імуносупресивні ефекти, які можуть бути обумовлені пошкодженням печінки та безпосередньою дією вірусу. Вроджена інфекція призводить до розвитку толерантності по відношенню до вірусу та хронічному носійству. У 5 % людей гуморальна відповідь проти вірусу гепатиту В після звичайної вакцинації не розвивається. |
| **Папіломавірус** | Може спостерігатись ураження вірусом у вигляді папілом на фоні імунодефіциту. Може спостерігатись імунна відповідь на місцеве введення α-інтерферону та системне застосування 1β-інтерферону |

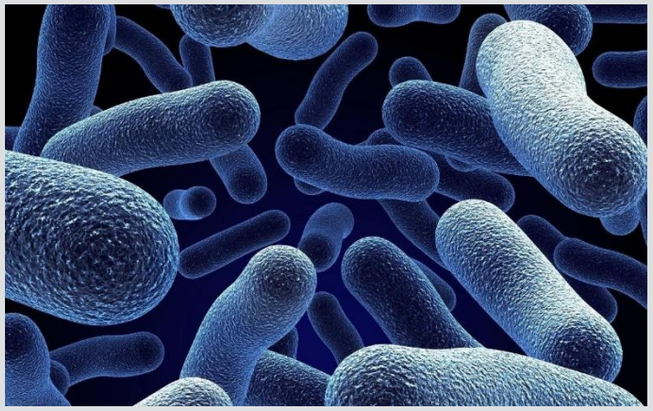
# Гострий бактеріальний сепсис



***Гострий бактеріальний сепсис*** – характеризується міграцією нейтрофілів, хота фагоцитоз в нормі або знижений.

- Лімфоцитопенія за рахунок CD4+ та CD8+ клітин може бути вираженою.
- Може спостерігатись виражена тимчасова гіпо-γ-глобулінемія (результат впливу імуносупресивних компонентів бактерій), зниження альбуміни, збільшення гострофазових показників – С-реактивного білка, фібриногену, білків системи комплементу, фібриногену.
- За деяких бактеріальних інфекцій (викликаних стафілококами і стрептококами) розвивається токсичний шок внаслідок звільнення токсинів, які напряму активують багато клонів Т-клітин безпосередньо при контакті з рецепторами.
- Важливо провести мікробіологічне дослідження, які дозволять ідентифікувати збудника – культуральний метод, визначення антигенів або ПЛР-тести.

# Гострий бактеріальний сепсис

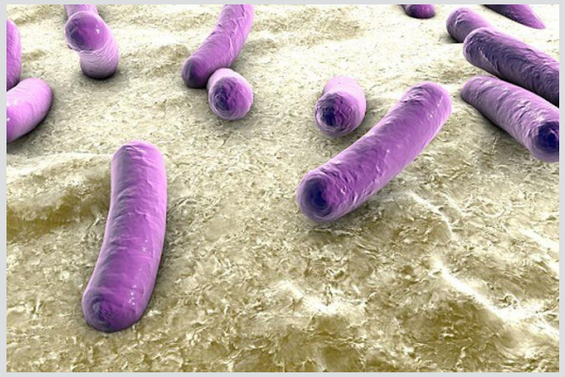


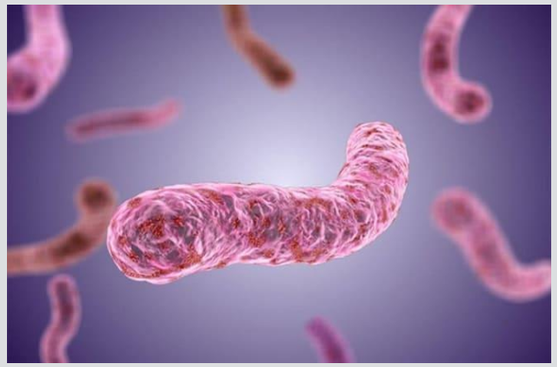
***Визначення гострофазових показників (С-реактивного білка) є ефективним методом оцінки відповіді на імунотерапію!***

***Раннє визначення рівня імуноглобулінів та комплементу в гостру фазу, як правило, дає недостовірну відповідь і може призвести до помилкової постановки діагнозу дефіциту антитіл або комплементу!***

- ***Краще відкласти проведення даних досліджень до одужання пацієнта.***
- ***Після одужання на відновлення функцій комплементу може бути потрібно 2-3 тижні.***
- ***Визначення рівня цитокінів у гостру фазу токсичного шоку у теперішній час вважається недоцільним, оскільки постановка діагнозу ґрунтується на клінічній картині.***

# Хронічний бактеріальний сепсис





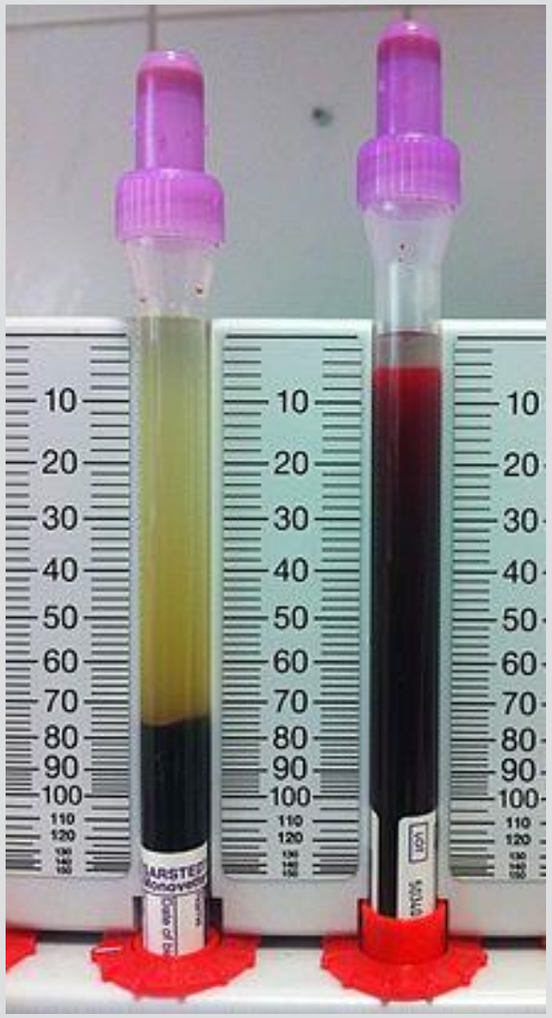
***Хронічний бактеріальний сепсис*** – характеризується гіпер-γ-глобулінемією, яка є результатом імунної відповіді на патоген. Можливо утворення імунних комплексів та відповідних проявів цього процесу, наприклад, підгострий септичний ендокардит. Коли гостра фаза переходить у хронічну, розвивається анемія хронічного захворювання, розвивається ризик дефіциту заліза та розвитку амілоїдозу. Функція Т-клітин значно порушена.

***Мікобактеріальна інфекція*** *спричиняє анергію на туберкулін. У 10 % хворих на туберкульоз немає реакції на туберкулін. Антигенні компоненти мікобактерій порушують відповідь на туберкулін, часто зустрічається лімфоцитопенія, постійний високий рівень С-реактивного білка.*

***Лепра*** *за відсутності лікування має супресивну дію на клітинний імунітет – Т-клітинні відповіді знижені. До інших імунологічних особливостей лепри відносять розвиток васкуліту та гломерулонефриту.*

# Хронічний бактеріальний сепсис

**В лабораторній діагностиці за хронічного бактеріального сепсису важливе діагностичне значення має швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ.**



**Низький рівень комплементу свідчить про ураження нирок. Рівень імуноглобулінів зазвичай високий, рівень альбуміну знижено. Гіпо-γ-глобулінемія спостерігається рідко.**

**Грибкові інфекції** – за виключенням шкірних інфекцій, грибкові інфекції, як правило, є маркерами, а не причиною імунодефіциту, які вказують на дефекти нейтрофілів та макрофагів та Т-клітинної ланки імунітету.

# ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ІНВАЗІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**Паразитарні інвазії** мають також свої імунологічні особливості. Наприклад, ***малярія*** не впливає на клітинний імунітет, проте знижує гуморальну імунну відповідь на бактеріальні антигени – правцевий анатоксин, менінгококовий полісахарид та О-антиген сальмонел. За поєднаного перебігу малярії та ВІЛ-інфекції вони дуже мало впливають одна на одну. За тропічної спленомегалії, спричиненої *Plasmodium vivax*, спостерігається CD8+ Т-клітинна лімфоцитопенія та підвищення рівня Ig M.

***Трипаносоми*** пригнічують клітинні відповіді, але часто спостерігається збільшення неспецифічних імуноглобулінів, особливо Ig M.

***Вісцеральний лейшманіоз*** характеризується гіпер-γ-глобулінемією, часто вираженою, але порушення клітинного імунітету зберігаються до кінця лікування. Спленомегалія може бути вираженою і супроводжується лімфоцитопенією. Кахексія і лімфоцитопенія обумовлені впливом фактору некрозу пухлин-α, який продукується інфікованими макрофагами.

# ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

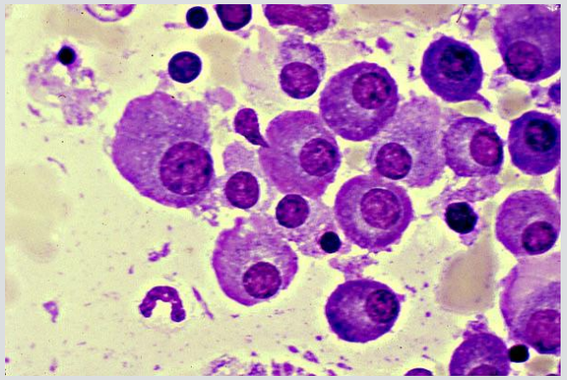
**Мієломна хвороба – пухлина із плазматичних клітин, які набувають можливості до проліферації. Поодинокий ізольований осередок ураження кісток називають плазмоцитомою.**

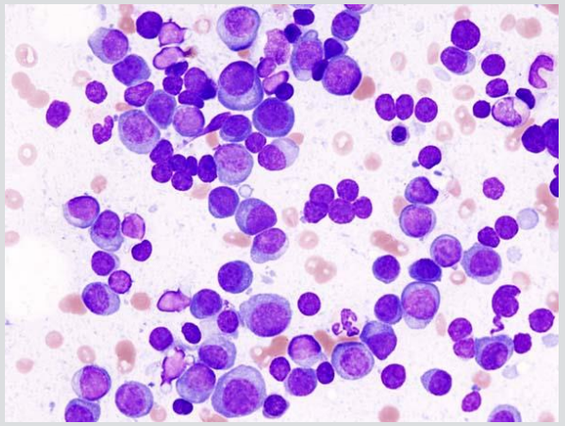
- ІЛ-6 виграє ключову роль як фактор, що стимулює проліферацію, внаслідок чого підвищується рівень С-реактивного білка. Спостерігається продукція факторів, які активують остеокласти, які руйнують кісткову тканину – ІЛ-1, ІЛ-6 та фактору некрозу пухлин-бета.
- Частота розподілу імунологічних типів мієломи приблизно відповідають концентрації різних класів нормальних імуноглобулінів:

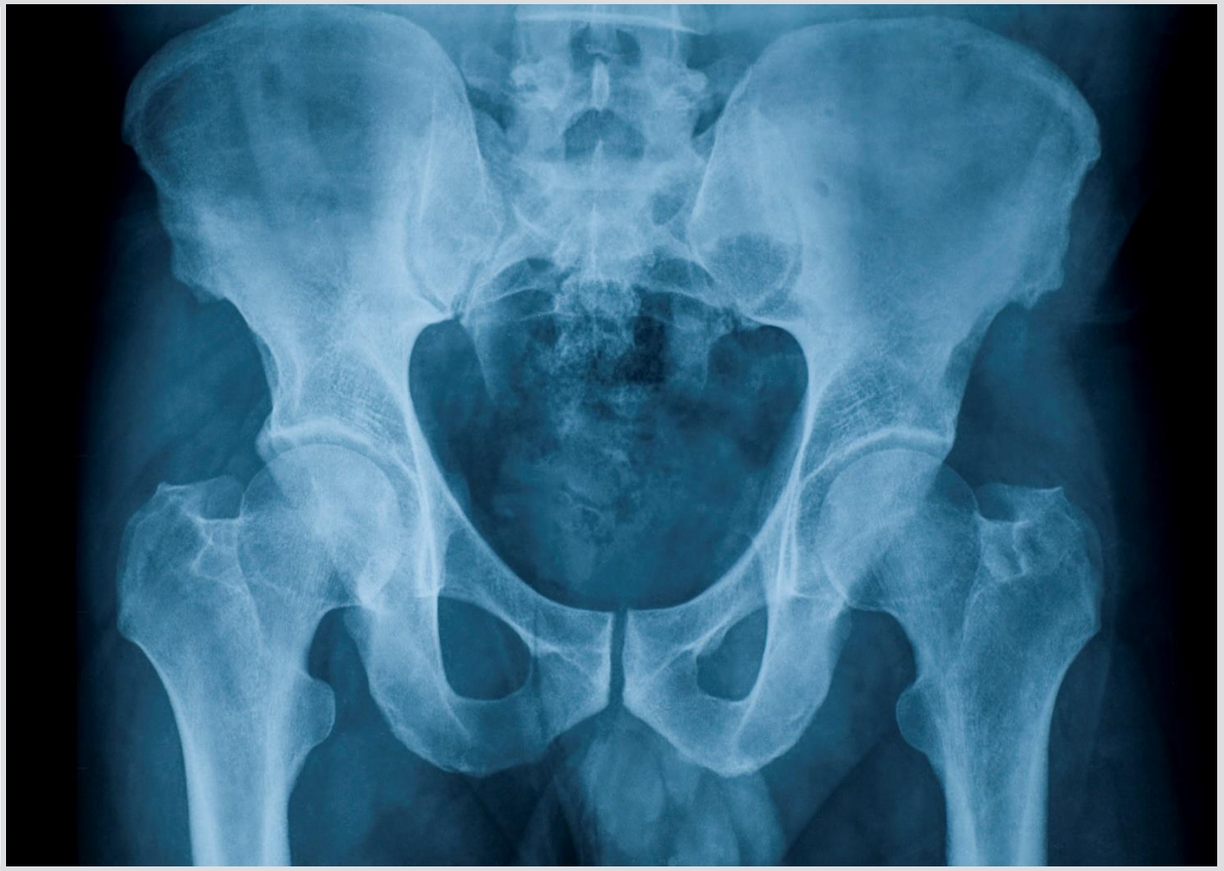
**52 % – Ig G, 22 % – Ig A, 1 % – Ig D.**

- Мієлома з продукцією Ig E є дуже рідкісним захворюванням і зустрічається за плазмоклітинного лейкозу. Розвиваються порушення гуморального імунітету, а саме – зниження продукції нормальних імуноглобулінів у зв’язку з затримкою дозрівання В-лімфоцитів.
- Функція Т-лімфоцитів також порушена, **що є причиною розвитку вірусних інфекцій.**
- Для діагностики використовують дослідження крові на парапротеїни – структурно аномальних та неповноцінних білків.
- Високий рівень С-реактивного білка може свідчить про продукцію ІЛ-6.

# Мієломна хвороба: симптоми



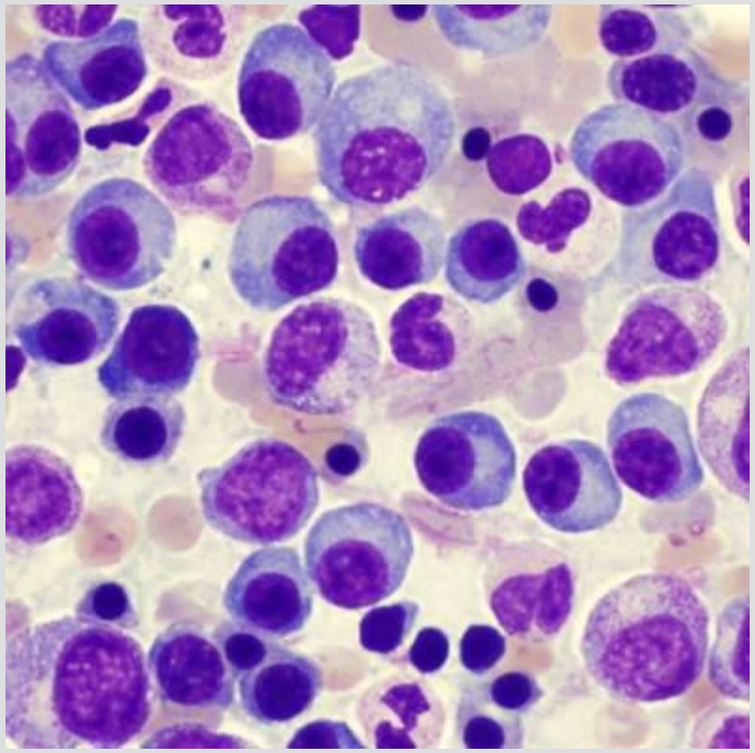




**Лімфома Ходжкіна – зустрічається переважно у молодому віці. Характеризується наявністю в крові типових клітин Рид-Штернберга (CD15 і CD30 позитивних клітин).**

- При даному захворюванні кількість Т- і В-клітин знижено, рівень імуноглобулінів часто підвищений, особливо Ig E.
- У 10 % пацієнтів спостерігається гіпо-γ-глобулінемія за важкого перебігу хвороби.
- Проліферація Т-клітин знижена. Часто зустрічаються бактеріальні інфекції – пневмококи і гемофільна паличка, що пов'язано із порушенням гуморального імунітету і функцією нейтрофілів.
- Для діагностики хвороби гістологічно досліджують лімфатичний вузол – проводять ідентифікацію клітин Рид-Штернберга.
- Подібні клітини можуть виявлятись при інфекційному мононуклеозі та деяких неходжкінських лімфомах.
- За хвороби Ходжкіна спостерігається гострофазова відповідь – підвищення ШОЕ, рівня С-реактивного білка і церулоплазміну.
- Всі пацієнти з лімфомою повинні знаходитись під динамічним спостереженням для виявлення гуморального імунодефіциту. Необхідно визначення рівня сироваткових імуноглобулінів, підкласів Ig G та специфічних антитіл.

# Лімфома Ходжкіна: клінічні ознаки



**Неходжскінські лімфоми – група захворювань, які включають лімфоїдні та гістіолімфоцитарні пухлини, яке не відносяться до лімфоми Ходжкіна.**

- Виділяють Т- і В-клітинні лімфоми, а також пухлини, які походять від гістіоцитарних елементів.
- Дослідження клітинного та гуморального імунітету показують, що імунологічні порушення не завжди корелює з типом лімфоми.
- Наявність імунних дефектів найбільш вірогідно за пухлин високого ступеня злоякісності.
- Моноклональні Ig M часто знаходять за В-клітинних пухлин. Можлива поява аутоантитіл.
- Може спостерігатись як гіпо-, так і гіпер-γ-глобулінемія, яка зберігається після лікування.

**Хронічний лімфоцитарний лейкоз** – клональна проліферація з малих лімфоцитів.

- **Це найбільш розповсюджена форма лімфоїдних пухлин.**
- **95 % мають В-клітинне походження, 5 % – Т-клітинне.**
- **При захворюванні спостерігається виражене збільшення кількості циркулюючих клітин – більше $100 \times 10^9$/л.**
- **Переважно зустрічається у похилому віці – 95 % пацієнтів старше 50 років.**
- **Різні варіанти захворювання можуть бути виявлені методом проточної цитометрії шляхом виявлення відповідних CD-маркерів.**
- **При дослідженні червоного кісткового мозку виявляється надлишок лімфоцитів.**
- **Серйозною проблемою є також рецидивуючі бактеріальні інфекції.**
- **Діагностика заснована на визначенні кількості лейкоцитів та оцінці мазків крові.**
- **Діагноз підтверджується проточною цитометрією та дослідженням кісткового мозку.**

**Гострий лейкоз** – розповсюджене захворювання дітей, на його частку приходиться 30–40% пухлин, які зустрічаються у педіатричній практиці.

- **80 % з них пов’язані із гострим лімфобластним лейкозом.**
- **При всіх варіантах гострого лейкозу функція імунної системи як правило, не змінена, хоча первинні Ig M відповіді на антигени (наприклад, віруси) можуть бути недостатніми.**
- **Хіміотерапія спричиняє глибоку імуносупресію з порушенням функції Т- і В-лімфоцитів та розвитком нейтропенії.**
- **Для встановлення остаточного діагнозу проводять оцінку мазків крові, імунологічне фенотипування периферичної крові та кісткового мозку.**

# ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**Бульозний пемфигоїд – хвороба, яка частіше зустрічається у похилому віці та характеризується появою пухирців із свербіжем на кінцівках і тулубі.**

- Слизові оболонки можуть уражатись у треті пацієнтів.
- Пряма імунофлуоресценція (чутливість до 90 %) та непряма імунофлуоресценція (до 70 %) демонструє лінійне розташування Ig G та C3 у ділянці дермо-епідермального з’єднання з епітеліального боку базальної мембрани.
- Можуть визначатись інші класи імуноглобулінів. Рівень Ig E та число еозинофілів можуть бути підвищені, хоча це не має діагностичного значення.

**Пухирчатки (звичайна, ексфоліативна, паранеопластична), бульозний епідермоліз, червоний плоский лишай** – всі види пухирчатки можуть бути асоційовані із продукцією аутоантитіл, проте суттєвих порушень функцій Т- і В-лімфоцитів не спостерігається. Часто зустрічаються при інших аутоімунних захворюваннях.

**Псоріаз – хронічне запальне захворювання шкіри, яке проявляється появою лускових бляшок, які викликані гіперпроліферацією кератиноцитів.**

Псоріаз є важкою імунопатологією і характеризується інфільтрацією CD4+ та CD8+ Т-клітинами та збільшення продукції цитокінів кератиноцитами – інтерферон-γ, ІЛ-2, ІЛ-12, фактор некрозу пухлин-альфа. ІЛ-22 та ІЛ-23 також збільшені, що стимулює Тх17 – лімфоцити, які асоційовані з аутоімунними процесами.

# Висновки

1. При багатьох інфекційних та інвазивних захворюваннях спостерігаються імунні порушення різного ступеня важкості. За вірусний і бактеріальних інфекційних захворювань ступінь та характер імунологічних порушень залежать перш за все від властивостей збудника, який спричиняє інфекційний процес.
2. Вірусні інфекції, які спричиняють вторинний імунодефіцит, включають: ВІЛ-інфекція, цитомегаловірусна інфекція, вірус Епштейна-Барра, вірус краснухи, вірусний гепатит В, папіломавірус. Імунодефіцит супроводжує також перебіг гострого і хронічного бактеріального сепсису, а також хронічні бактеріальні й паразитарні захворювання – малярія, туберкульоз, лейшманіоз та трипаносомоз.
3. Багатьом паразитам, зокрема збудникам малярії та трипаносомозу, вдається уникати імунного нагляду завдяки антигенній мінливості. До інших механізмів уникнення від імунного нагляду відноситься злущування поверхневого антигенного комплексу з антигеном.
4. Онкологічні захворювання, які супроводжуються імунними розладами – мієломна хвороба, лімфома Ходжкіна, неходжскінські лімфоми, хронічний лімфоцитарний лейкоз, гострий лейкоз.
5. Дерматологічні захворювання, які супроводжуються імунними розладами – бульозний пемфигоїд, пухирчатки (звичайна, ексфоліативна, паранеопластична), бульозний епідермоліз, червоний плоский лишай, псоріаз.

Дякую
за
увагу!