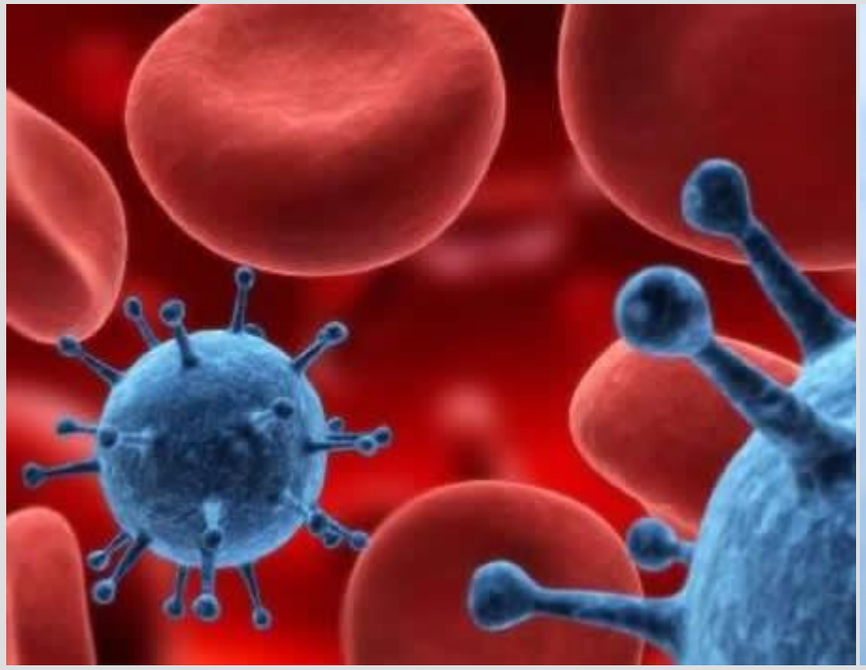
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

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

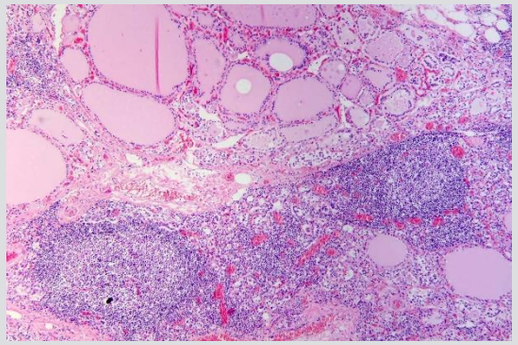
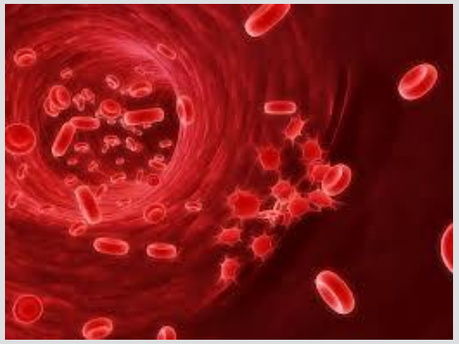
ТЕМА ЛЕКЦІЇ
«Імунологічні порушення при хворобах крові, серцево-судинної та дихальної системи, неврологічних та ендокринних захворюваннях»



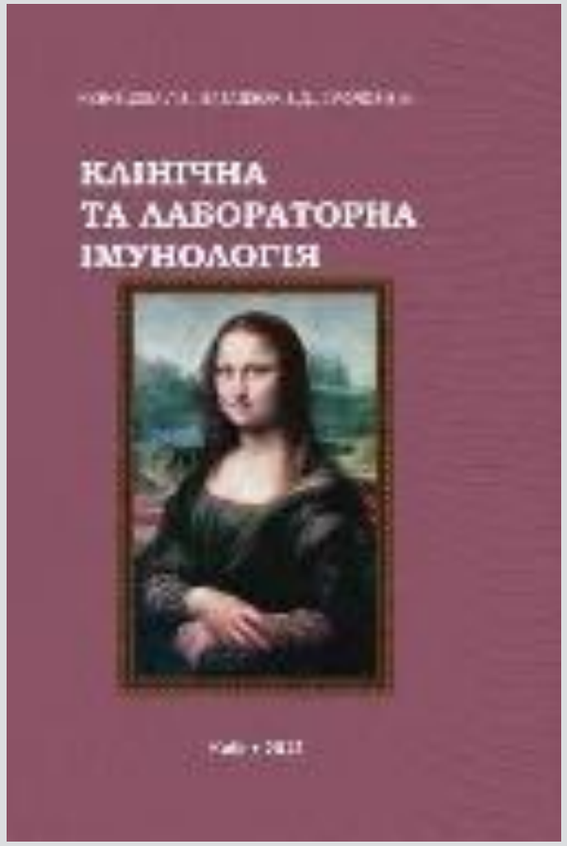
Морозенко Дмитро Володимирович
доктор ветеринарних наук, доцент кафедри

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Імунологічні порушення при хворобах системи крові: імунна і гепарин-індукована тромбоцитопенія, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна нейтропенія, апластична анемія, набута гемофілія, тромбоцитопенічна пурпура, гемолітико-уремічний синдром, антифосфоліпідний синдром.
2. Імунологічні порушення при хворобах серцево-судинної системи: міокардит, кардіоміопатія, рецидивуючий перикардит, гостра ревматична лихоманка.
3. Імунологічні порушення при хворобах дихальної системи: ідіопатичний легеневий фіброз, легеневий альвеолярний протеїноз, лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія.
4. Імунологічні порушення при неврологічних захворюваннях: міастенія гравіс, розсіяний склероз.
5. Імунологічні порушення при ендокринних захворюваннях: тиреоїдит Хашимото, цукровий діабет I типу, хвороба Адісона, синдром Кушингу.

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

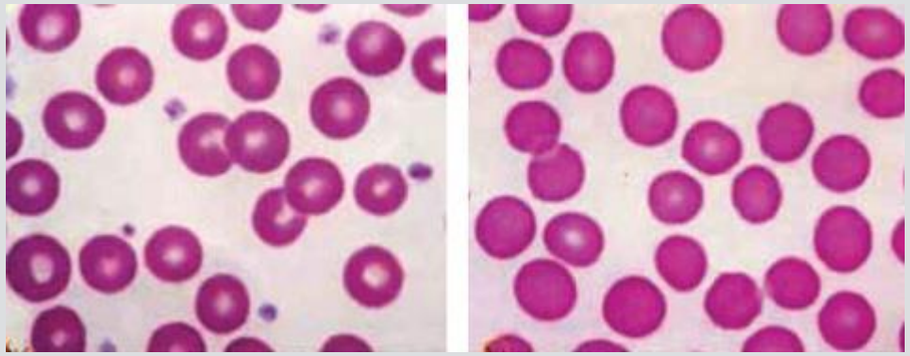
ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХВОРОБАХ СИСТЕМИ КРОВІ

Імунна тромбоцитопенія – виникає у будь-якому віці і характеризується тромбоцитопенією зі збільшенням кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку і скороченням тривалості життя тромбоцитів.

Імунологічні порушення: покриті антитілами тромбоцити руйнуються фагоцитуючими клітинами у периферичній крові. Відомо багато тромбоцитарних антигенів, які можуть слугувати мішенями для аутоімунної відповіді. Індикація антитромбоцитарних антитіл відноситься до складних методів діагностики, тому виконується лише у науково-дослідних центрах.

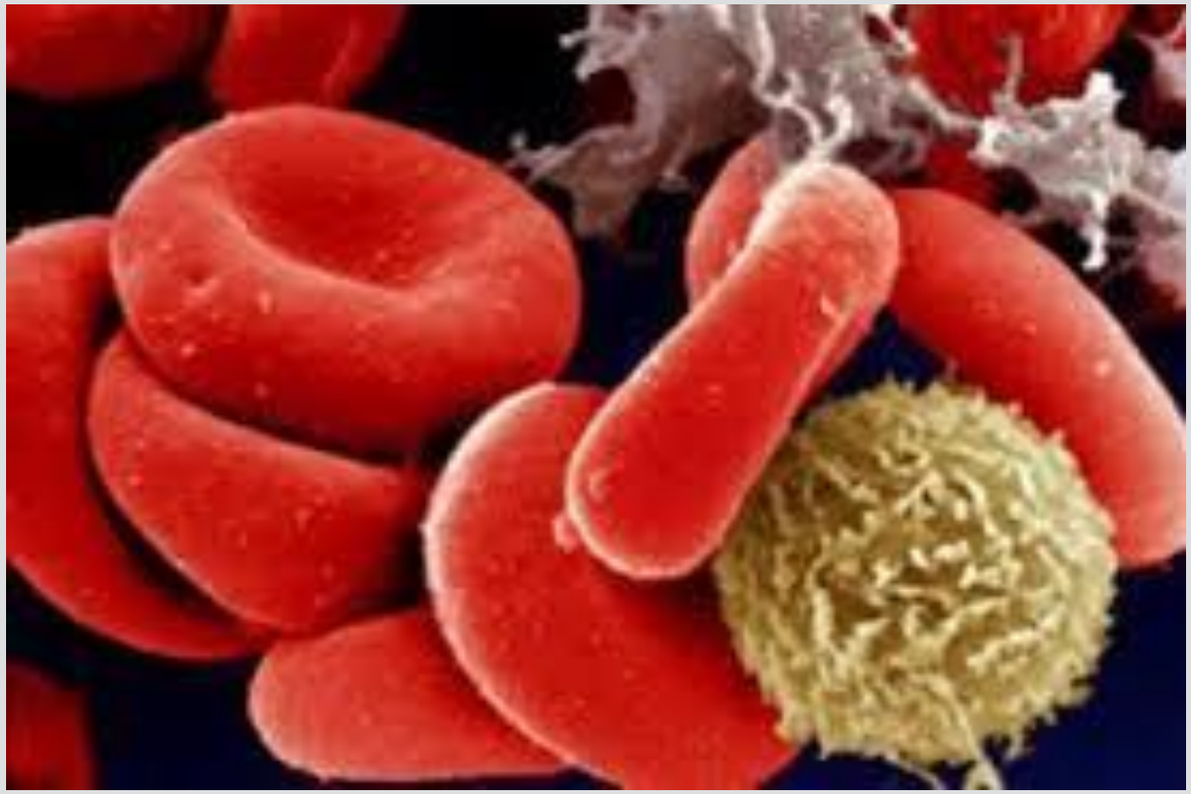
Імунна тромбоцитопенія

У діагностиці використовують наступні лабораторні показники:



- **Загальний клінічний аналіз крові та оцінки мазків крові, кількість тромбоцитів**
- **Серологічні методи визначення вірусних інфекцій**
- **Імуноглобуліни сироватки**
- **Аутоантитіла**
- **Антитромбоцитарні антитіла**
- **Біопсія кісткового мозку**

Аутоімунна гемолітична анемія – буває ідіопатична, вторинна (за системного червоного вовчака, злоякісних пухлинах лімфоїдної тканини, гепатиті), прийомі лікарських засобів (наприклад, пеніциліну), масивному гемолізі за гемотрансфузій, несумісність за резус-фактором (гемолітична хвороба новонароджених).



Аутоімунна гемолітична анемія: діагностика

- імунологічний характер захворювання підтверджується ***пробою Кумбса***, яка виявляє наявність імуноглобуліну і С3 на мембрані еритроцитів. Дослідження проводяться за різних температур, щоб визначити тип антитіл – теплові чи холодові. Можна використовувати панелі стандартних еритроцитів для визначення специфічності антитіл.
- За ***прямої проби Кумбса*** додавання анти-Ig G сироватки дозволяє виявити фіксовані на поверхні еритроцитів антитіла.
- За ***непрямої проби Кумбса*** сироватка пацієнта інкубується з нормальними еритроцитами і в результаті виявляються антиеритроцитарні антитіла, які присутні в сироватці. Фіксовані на еритроцитах антитіла можна використовувати для їх подальшого аналізу.
- Рівень сироваткового ***гаптоглобіну*** знижується за активного гемолізу, а рівень ***лактатдегідрогенази (ЛДГ)*** сироватки збільшується.

Аутоімунна гемолітична анемія: діагностика

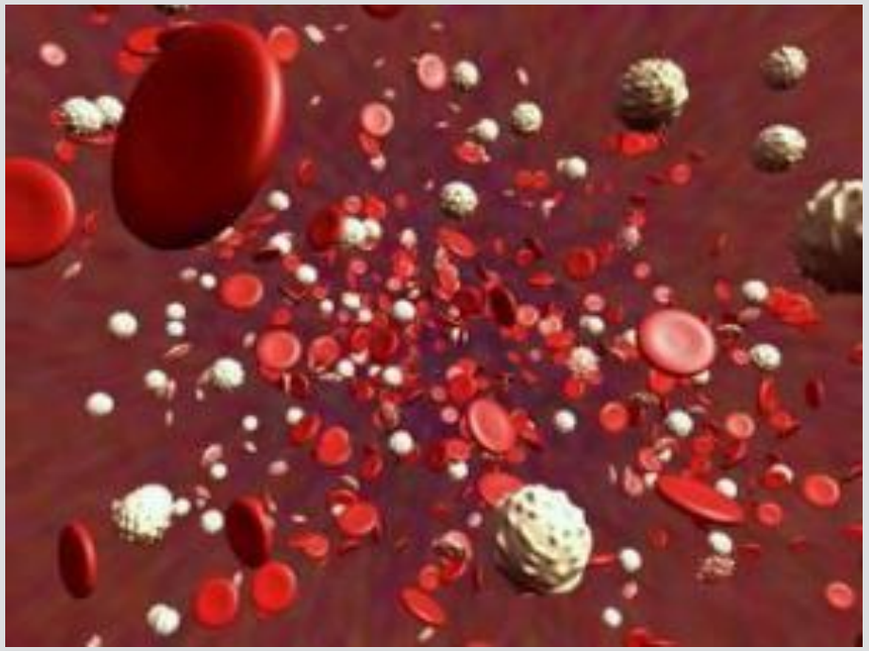
Діагностичні дослідження за аутоімунної гемолітичної анемії: загальний аналіз крові та мазки крові, функціональні печінкові проби (в тому числі ЛДГ і білірубін), пряма і непряма проба Кумбса, холодові аглютиніни, оцінка картини кісткового мозку, серологічні дослідження на віруси, імуноглобуліни сироватки крові, кріоглобуліни, аутоантитіла, візуалізація селезінки (на УЗД).

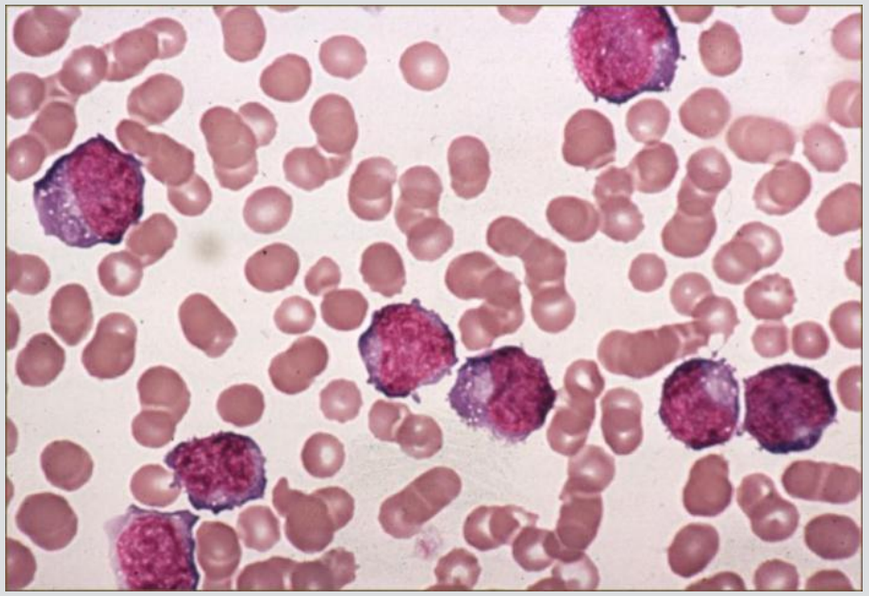
Діагностичні дослідження для моніторингу за аутоімунної гемолітичної анемії:

загальний аналіз крові та мазки крові, функціональні печінкові проби (в тому числі ЛДГ і білірубін), пряма і непряма проба Кумбса, холодові аглютиніни, гаптоглобін.

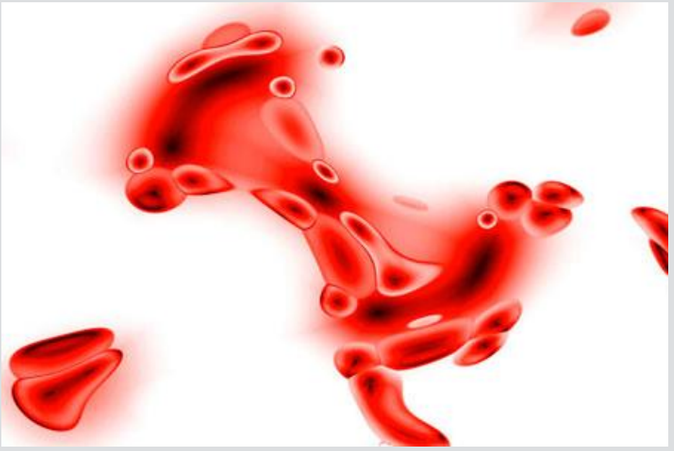
Аутоімунна нейтропенія – спостерігається за бактеріальних та грибкових інфекцій (слід диференціювати від неонатальної нейтропенії новонароджених). Може спостерігатись як окреме захворювання, або за інших хвороб – аутоімунних (аутоімунний гепатит, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), злоякісних новоутвореннях (лімфома, лейкоз з великих гранулярних лімфоцитів), інфекціях (цитомегаловірус, вірусі Епштейна-Барра), дії лікарських засобів (пеніциліни і цефалоспорини.

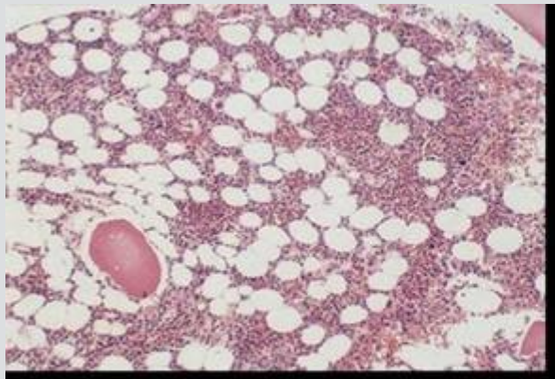
***Діагностика:* всім пацієнтам з важкою або стійкою нейтропенією слід проводити оцінку картини кісткового мозку і провести скринінг аутоімунних захворювань.**



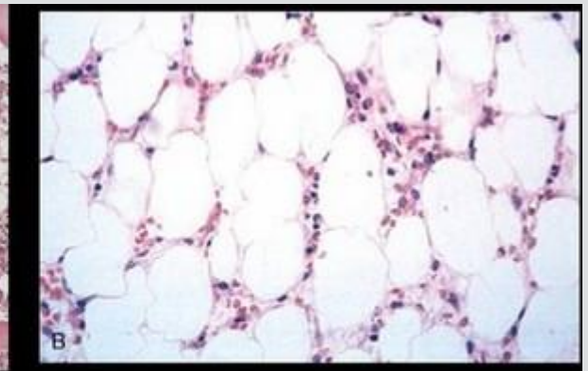


Апластична анемія – характеризується ураженням всіх ліній диференціювання кісткового мозку. Причини – інфекції (гепатит В, гепатит С), токсини (бензол), лікарські препарати (левоміцетин, карбамазепін), ідіопатична форма. За ідіопатичної форми визначають клітинну імунну відповідь, яка інгібує еритроцитопоез.

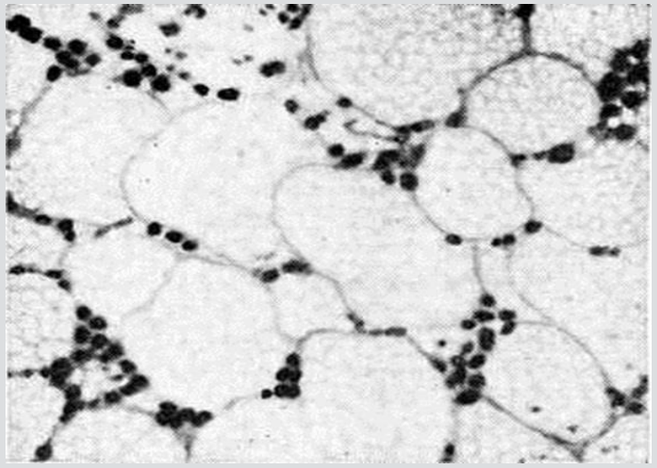




Нормальный костный мозг



При апластической анемии



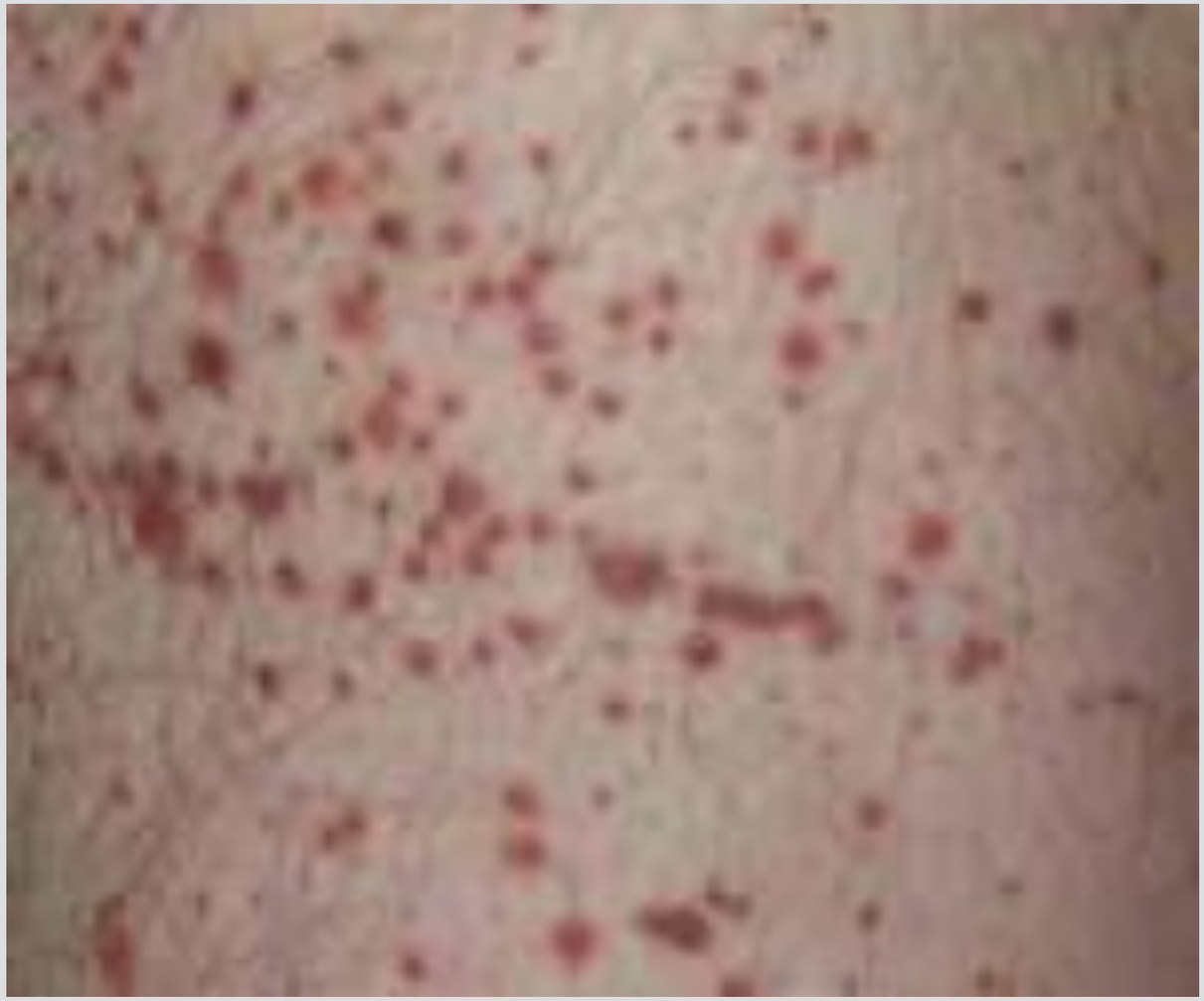
Набута гемофілія – характеризується утворенням антитіл до фактору VIII, що можливо за системного червоного вовчака та інших аутоімунних захворюваннях, застосуванні лікарських засобів (пеніцилін, сульфаніламіди, левоміцетин), ідіопатично. Аутоантитіла спричиняють порушення згортальної системи крові. Діагностика: провокаційна проба фактором VIII. Виділено 2 типи пацієнтів:

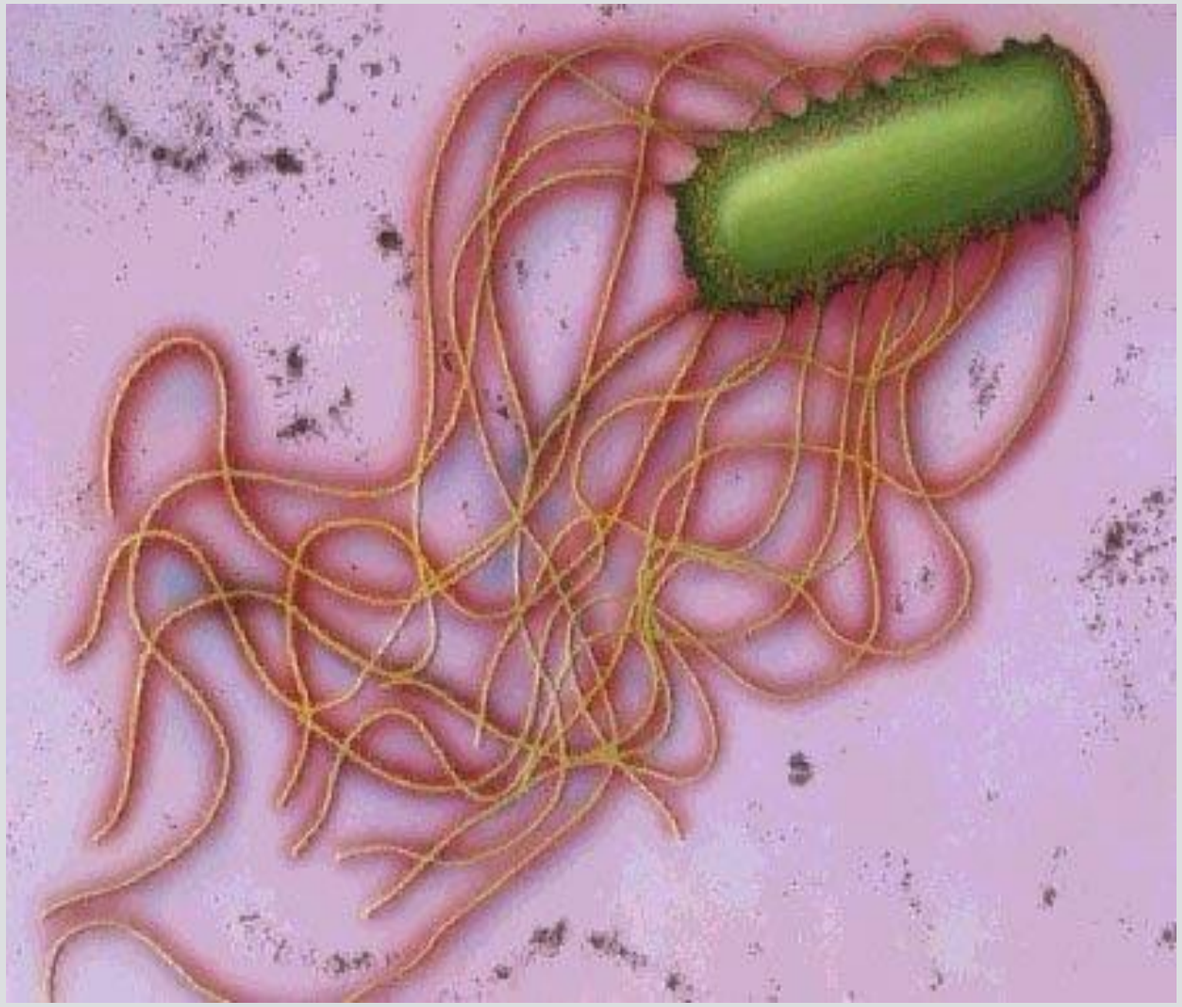
тип 1 – високий титр антитіл з високим рівнем відповіді на провокаційну пробу фактором VIII. Варто не застосовувати фактор VIII.

тип 2 – низький титр антитіл з низьким або відсутнім рівнем відповіді на провокаційну пробу фактором VIII. Лікування проводять високими дозами фактору VIII.

Тромботична тромбоцитопенійна пурпура – набутий синдром з блискавичним перебігом, який може бути наслідком вагітності, метастатичним раком, трансплантацією кісткового мозку, ВІЛ-інфекцією, лікарськими засобами (клопідогрел, циклоспорин). Аутоантитіла інгібують металопротеїназу, яка бере участь у розщепленні фактору фон Віллебранда, у результаті чого активуються тромбоцити. Захворювання розвивається при підвищенні фактору фон Віллебранда при інфекціях.

Гемолітико-уремічний синдром – захворювання, основною причиною якого (до 90 %) є штам кишкової палички, який експресує шигаподібний токсин. Токсин інактивує ендотеліальну металопротеїназу і стимулює формування мультимерів фактору фон Віллебранда, який ініціює активацію тромбоцитів та утворення мікротромбів.





Антифосфоліпідний синдром – об’єднує низку синдромів, які зумовлені наявністю антитіл до низки фосфоліпідів. Захворювання може розвиватись як у чоловіків, так і у жінок, хоча частіше зустрічається у жінок. У третини пацієнтів з системним червоним вовчаком розвивається антифосфоліпідний синдром. Може бути спричинений вірусною інфекцією (ВІЛ, вірусом Епштейна-Барра, віруси гепатиту), бактеріальними інфекціями, малярією, сифілісом, лейшманіозом і пневмоцистами.

Діагностика:

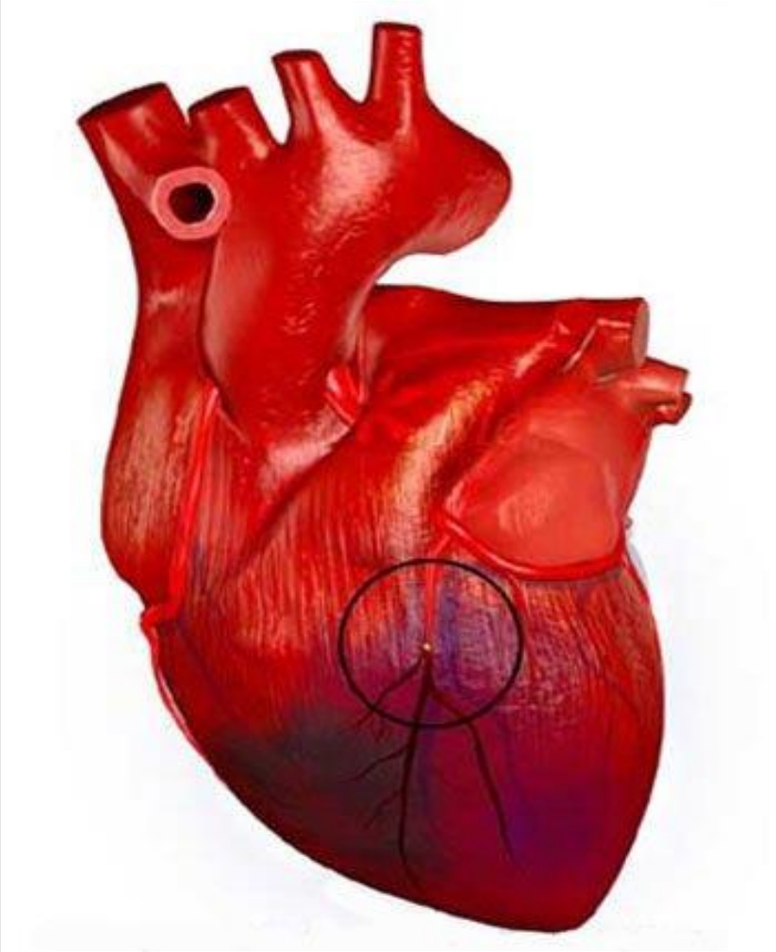
загальний аналіз крові, антитіла класу Ig M та Ig G до кардіоліпіну, активний частковий тромбопластиновий час, антинуклеарні антитіла, C3, C4.

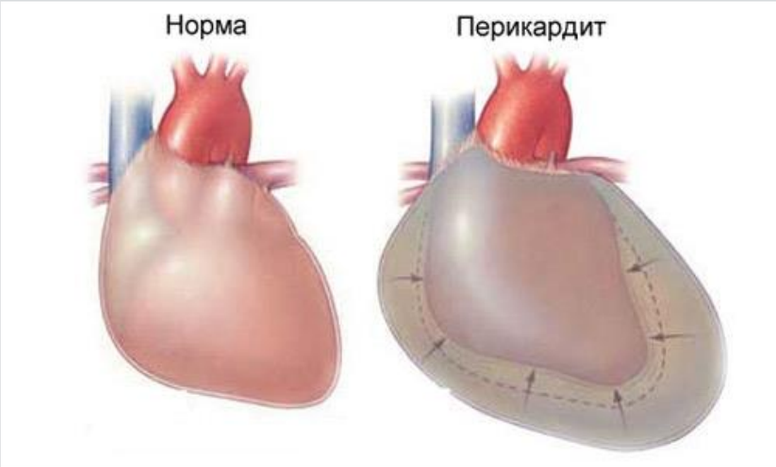
ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХВОРОБАХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Міокардит – асоційований із захворюваннями сполучної тканини, особливо з системним червоним вовчаком і васкулітами.

Кардіоміопатія – антикардіальні антитіла відповідають за розвиток дилятаційної кардіоміопатії, гістологічна картина якої характеризується ознаками міокардиту. Мішенню антитіл є кардіоміоцити передсердь, які продукують передсердний натрійуретичний пептид.

Рецидивуючий перикардит – може перебігати як самостійне захворювання або як синдром за хвороб сполучної тканини, в тому числі за системного червоного вовчака і ревматоїдного артриту. Спостерігається потовщення перикарду з інфільтрацією запальними клітинами. Специфічні імунологічні тести відсутні.





Гостра ревматична лихоманка – захворювання переважно дітей, хоча може зустрічатись і у дорослих. На сьогодні зафіксовано зростання захворюваності.

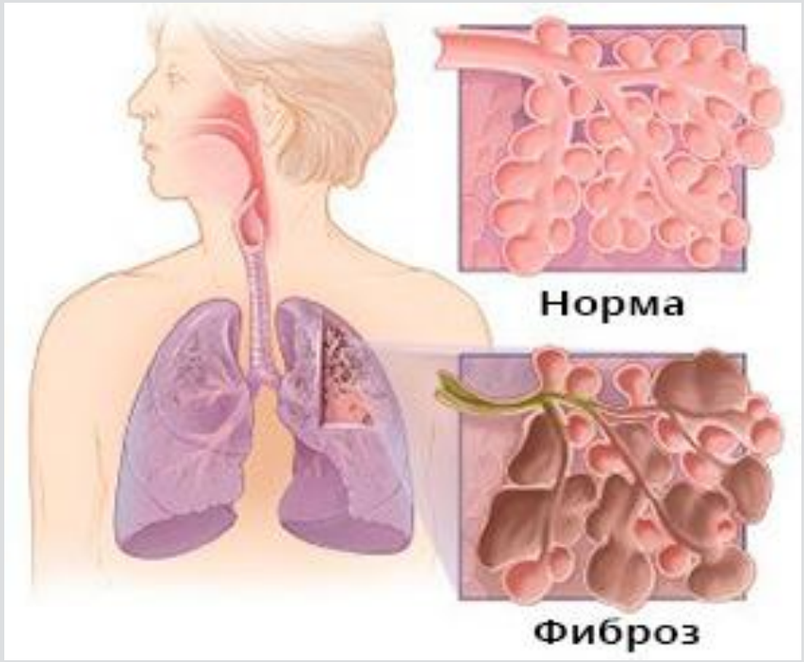
Клінічні симптоми: кардит, подовження інтервалу P – R на електрокардіограмі, поліартрит, хорея, підшкірні ревматичні вузлики, ревматична еритема, підвищення рівня С-реактивного білка та ШОЕ, разом з доказами раніше перенесеної інфекції, спричиненої стрептококами групи А.

Імунологічні зміни: аномальна імунологічна відповідь на М-протеїни стрептококів, деякі з яких стимулюють продукцію антитіл, реагуючі з протеїнами і міозином сарколеми. Інші М-протеїни стрептококів викликають виробку перехресно-реагуючих антитіл, які взаємодіють з мезангіальними клітинами клубочків, спричиняючи розвиток гломерулонефриту. У відповідь на М-протеїни типів 1, 5 та 18 утворюються антитіла, які перехресно реагують з суглобовим хрящем, що є причиною артритів.

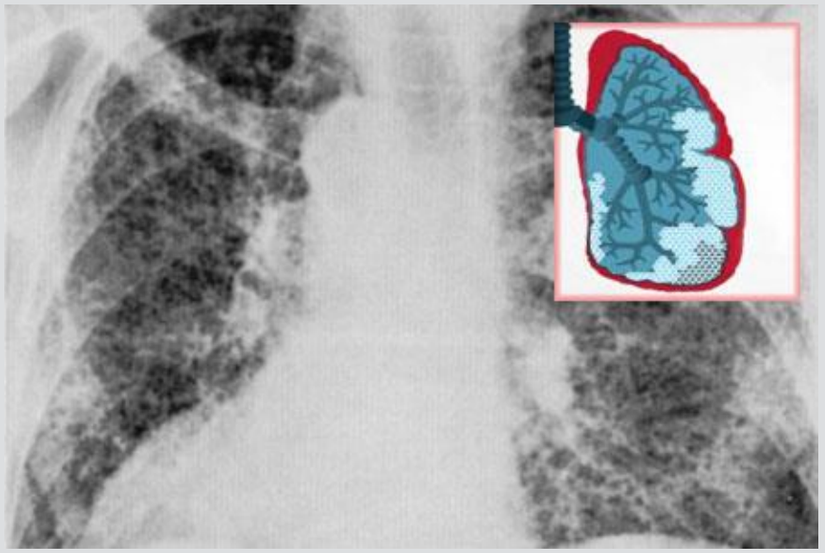
Діагностика: специфічних імунологічних тестів немає. Діагноз встановлюється на основі симптомів, результатів електрокардіографії, підвищення рівня білків гострої фази і титру антистрептолізинів-О.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХВОРОБАХ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Ідіопатичний легеневий фіброз – захворювання, яке проявляється у пацієнтів важкою прогресуючою задишкою. Може спостерігатись при захворюваннях сполучної тканини (наприклад, системному червоному вовчаку, синдромі Шегрена), і може бути наслідком дії лікарських засобів, особливо нітрофурантоїну.



Імунологічні зміни: за гістологічного дослідження біоптатів визначається інфільтрація активованими макрофагами і нейтрофілами. На ранніх стадіях виявляється лімфоїдна інфільтрація (до розвитку фіброзу) і підвищення локальної продукції цитокінів.

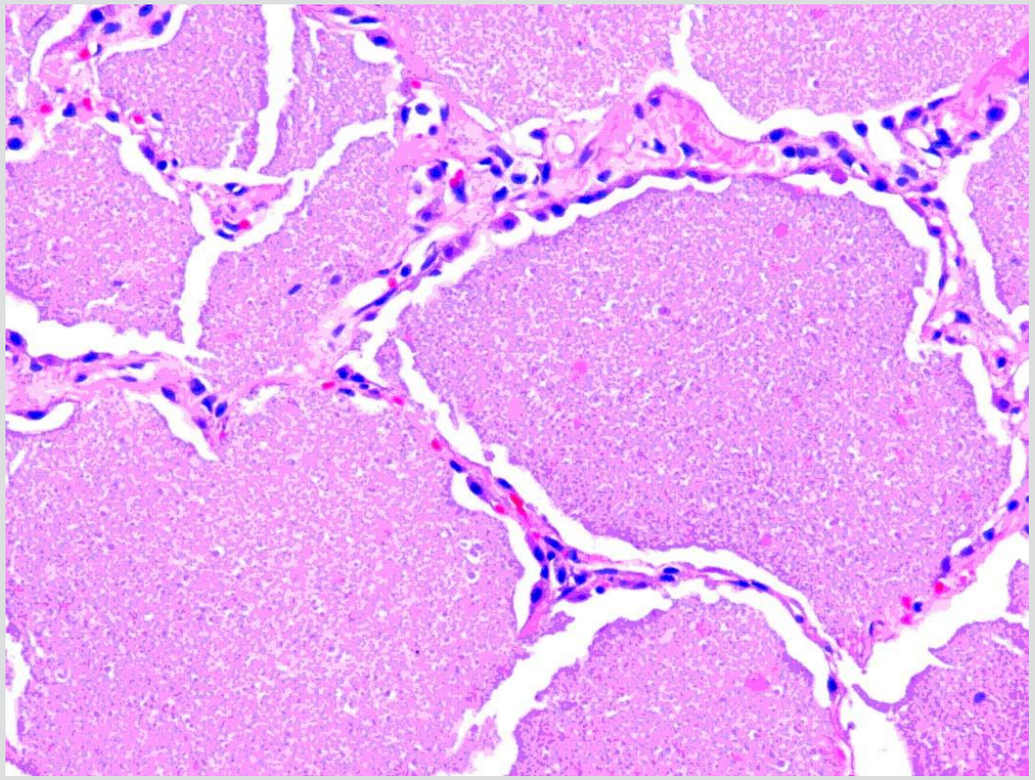


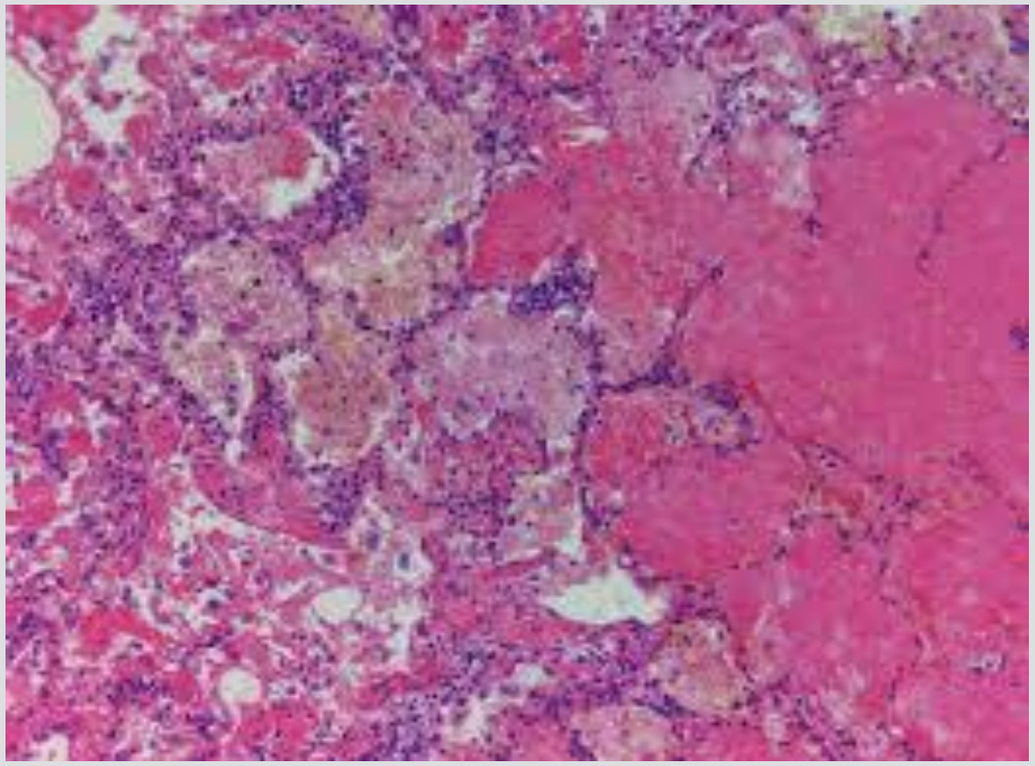
Діагностика: дослідження функції легень виявляє зниження життєвої ємкості легень, у більшості пацієнтів розвивається відповідь гострої фази з гіпер-γ-глобулінемією. Ревматоїдний фактор визначається у 50 % пацієнтів, антинуклеарні антитіла – у 20 %.

Легеневий альвеолярний протеїноз – може бути вроджений або набутий (силікоз, імунодефіцити, злоякісні новоутворення). Характеризується поступовим початком з появи задишки за фізичного навантаження, лихоманки, почуття втомленості та втрати маси тіла.

Діагностика:

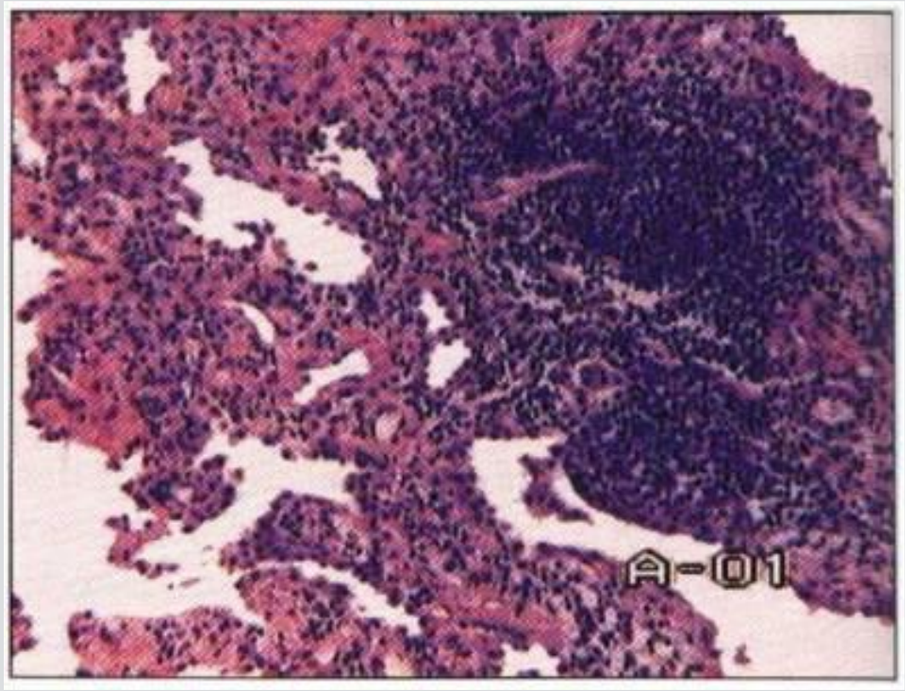
характеризується гіпер-γ-глобулінемією за виключенням випадків, коли у хворих супутній імунодефіцит.

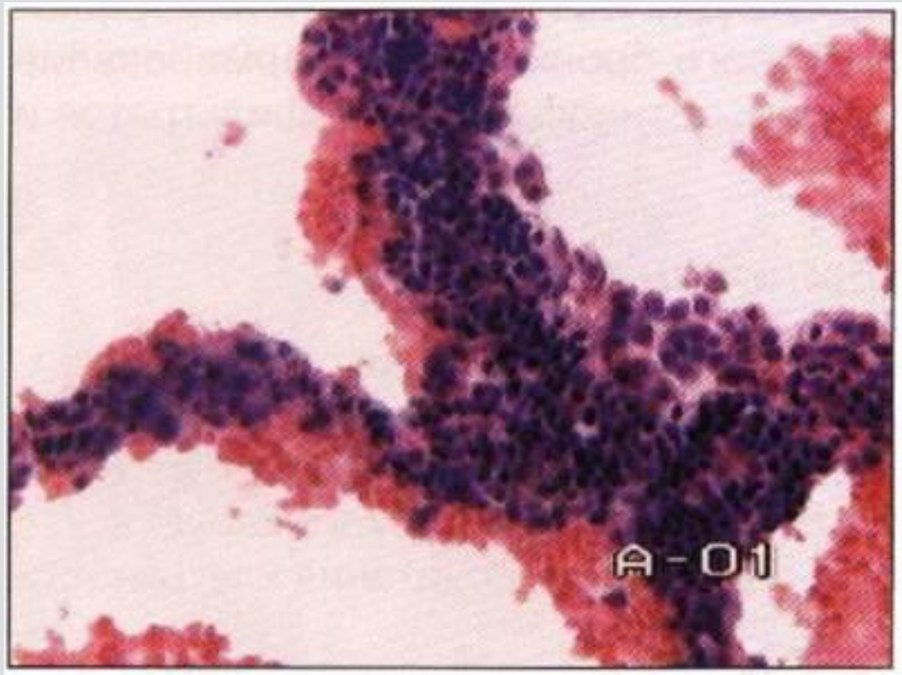




Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія – пацієнти скаржаться на хронічний кашель, задишку та біль у грудній клітини. Може бути самостійним захворюванням, але частіше супроводжує аутоімунні захворювання (синдром Шегрена, системний червоний вовчак, дерматоміозит, поліміозит).

Діагностика: найбільше значення має проведення біопсії легень та бронхоальвеолярного лаважу, визначаються ознаки лімфоцитарного альвеоліту. Зазвичай спостерігається гіпер-γ-глобулінемія, но в будь якому випадку вона пов’язана з первинним захворюванням (за виключенням гострої вірусної інфекції).

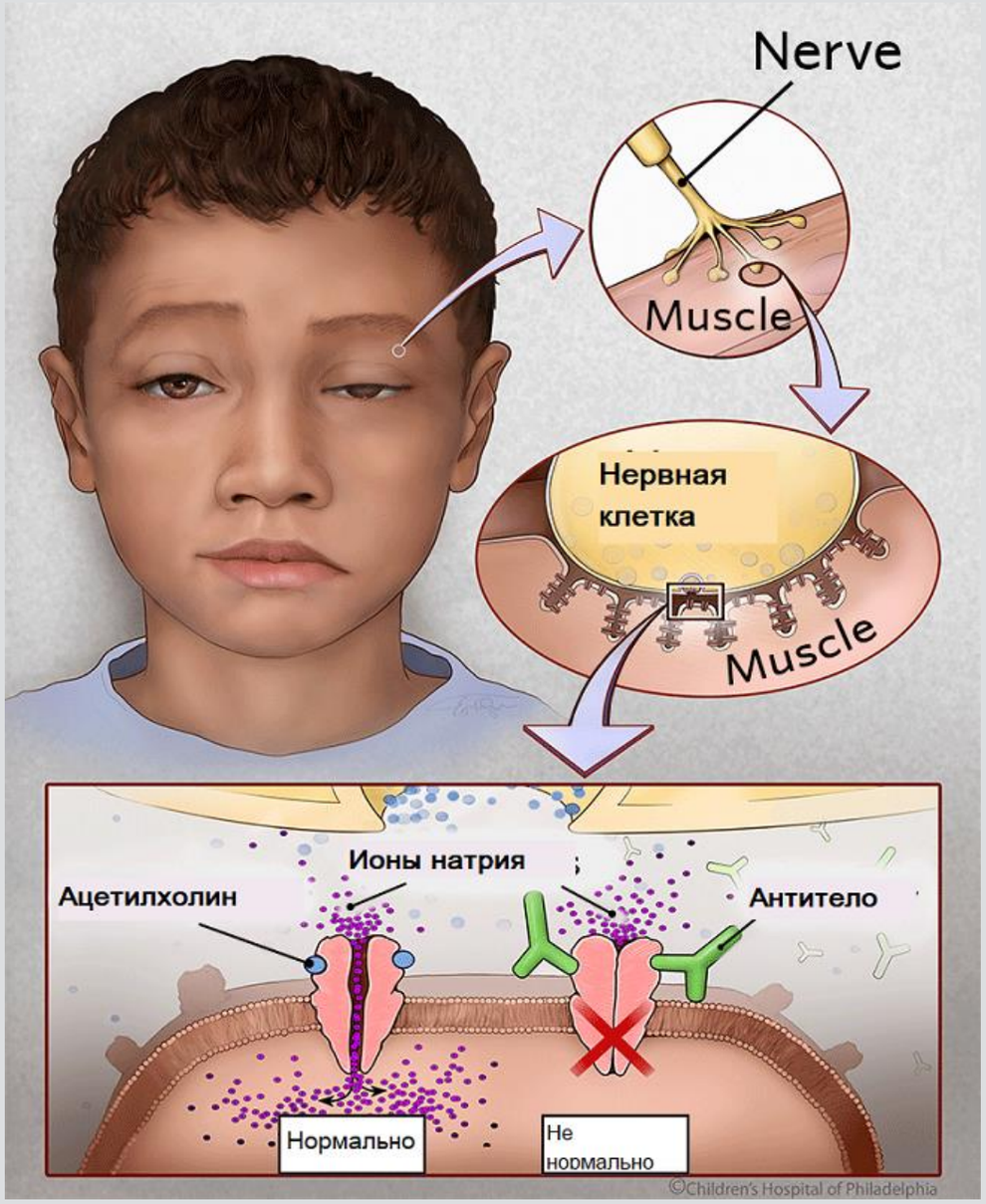




ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Міастенія гравіс – захворювання, яке характеризується м’язовою слабкістю та втомленістю, яка зумовлена порушенням дії ацетилхоліну на кінцеву пластинку м’язового волокна. Причина його невідома, проте є зв'язок із пухлинами тимусу та іншими аутоімунними захворюваннями – системним червоним вовчаком, поліміозитом, гемолітичною анемією і патологіями щитоподібної залози, особливо у осіб молодше 40 років. Хворіють в основному жінки.

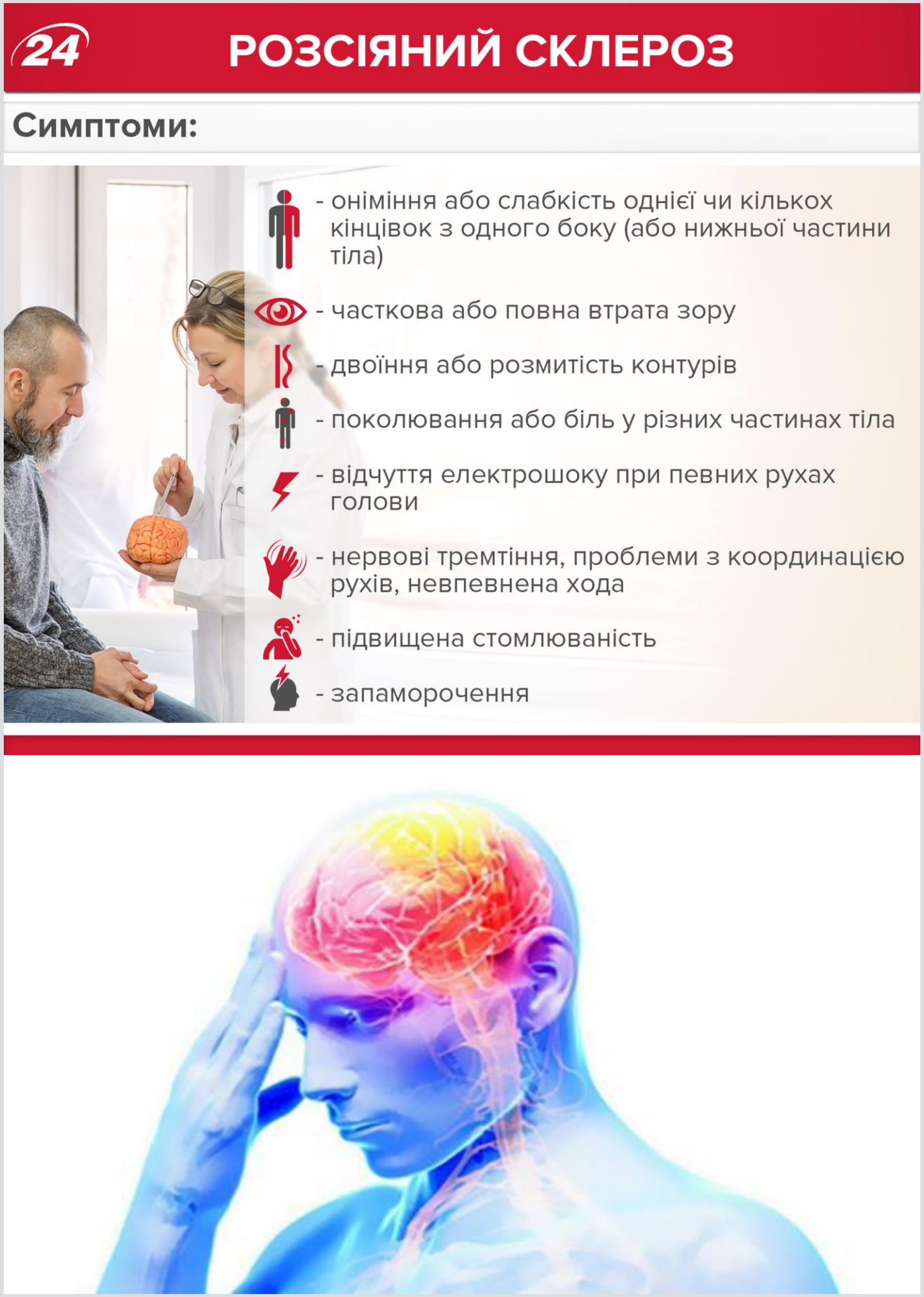
Імунологічні порушення: утворюються аутоантитіла Ig G до ацетилхолінового рецептору, їх знаходять у 75 – 95 % пацієнтів. Наявність антитіл до поперечно-смугастої мускулатури є маркером пухлини тимусу.



Розсіяний склероз – захворювання, яке може бути хронічним, прогресуючим або рецидивуючим. Прогресуюча форма хвороби призводить до інвалідності, спостерігається у будь-якому віці, але переважно у молодих жінок.

Клінічні симптоми розсіяного склерозу різні – порушення зору (неврит зорового нерву), атаксія, слабкість та сенсорні симптоми (порушення сприйняття оточуючого світу).

Причина хвороби невідома, хоча є деякі докази на користь того, що пусковим механізмом є інфекція (тригерний вплив).



Розсіяний склероз: імунологічні порушення

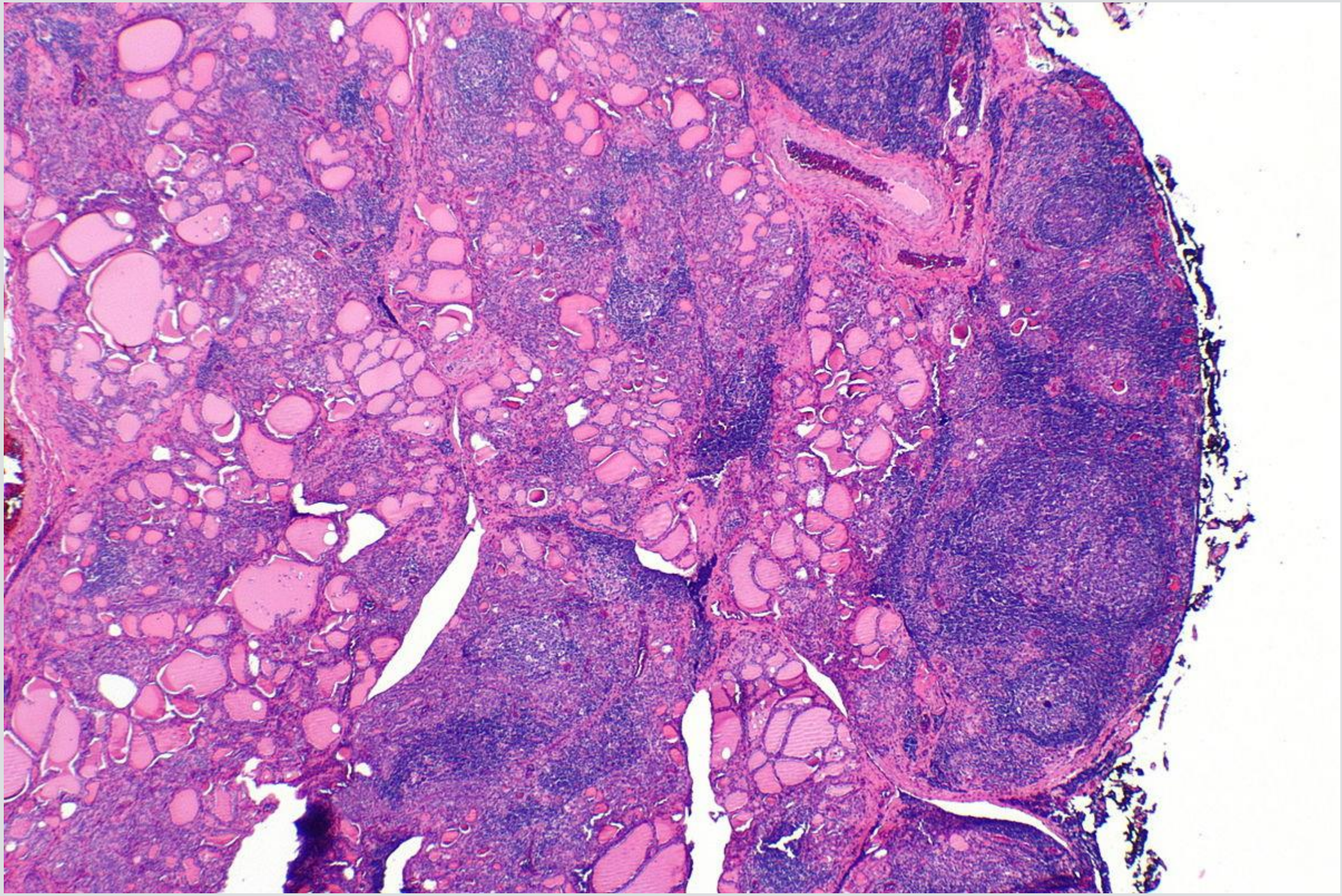
- спостерігається реактивність Т-клітин до білка мієліну, у патологічний процес втягуються макрофаги та клітини мікроглії, відзначається локальна продукція запальних цитокінів та підвищений синтез антигенів МНС.
- Плазматичні клітини також знаходять в уражених ділянках, збільшуючи локальний синтез Ig G – відбувається ізольована деструкція мієлінової оболонки.
- Дослідження на тваринах показали, що хвороба може передаватись через CD4+Т-клітини. Спинномозкова рідина може містити мембраноатакуючі комплекси комплементу.
- У патологічному процесі задіяні цитокіни – фактор некрозу пухлин-α та ІЛ-2. Можливо утворення антитіл до мієлінового глікопротеїни. Специфічні імунологічні дослідження відсутні.
- Зміна показників сироватки крові та спинномозкової рідини свідчить про збільшення синтезу імуноглобулінів, співвідношення Ig G/альбумін у спинномозковій рідині більше 22 %.
- CD 4+Т-хелперні клітини, автоімунні антитіла є ключовими для оцінки розвитку розсіяного склерозу.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Тиреоїдит Хашимото – захворювання, яке характеризується гіпертиреозом із наступним розвитком гіпотиреозу внаслідок фіброзу щитоподібної залози. Характерна наявність зобу. Є найбільш розповсюдженою причиною гіпотиреозу. Зустрічається у родинах, де реєструються випадки захворювань щитоподібної залози та аутоімунні захворювання. Зустрічається переважно у людей похилого віку.

Імунологічні порушення: спостерігається гостра запальна відповідь з лімфоцитарною інфільтрацією щитоподібної залози невідомої етіології. До складу лімфоцитарного інфільтрату входять всі типи клітин, що спричиняє продукцію аутоантитіл і цитокінів. Відбувається збільшення кількості Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів із одночасним зменшенням кількості Т-супресорних клітин. *Антитіла до тиреоїдної пероксидази визначаються у 80 – 95 % пацієнтів у дуже високих титрах.* Можуть визначатись аутоантитіла до інших антигенів щитоподібної залози, в тому числі до тиреоглобуліну. До 20 % пацієнтів можуть мати антитіла (стимулюючі та інгібуючі) до рецептору тиреотропного гормону.

Тиреоїдит Хашимото



Цукровий діабет І типу (тип 1а, імунообумовлений)

- Зустрічається у жінок і чоловіків з однаковою частотою.
- Захворювання зв’язано з імунологічним руйнуванням острівців Лангерганса підшлункової залози та зниженням рівня інсуліну в крові.
- Існує гіпотеза, згідно якої цукровий діабет пов'язаний із первинною дією вірусної інфекції, яка у генетично схильних до цукрового діабету осіб спричиняю аутоімунне ураження органу.
- До вірусів, які можуть спричиняти інсулінозалежний цукровий діабет, відносяться вірус Коксакі, реовірус, вірус ендемічного паротиту, грипу, краснуха і цитомегаловірус.
- На ранніх стадіях захворювання – лімфоцитарна інфільтрація, переважно CD8+ Т-клітинами, однак в невеликій кількості представлені й інші клітини.
- Клітини острівців Лангерганса особливо чутливі до пошкоджуючої дії фактору некрозу пухлин-альфа. Було також виявлені В-клітинні специфічні антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти, антитіла до переноснику цинку та інсуліну, антитіла до клітин острівців.
- Чим більше типів аутоантитіл виявлено, тим вище ризик розвитку цукрового діабету. Виявлення аутоантитіл у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу вважають предиктором необхідності інсулінотерапії в майбутньому. Існує зв'язок між цукровим діабетом 1-го типу, целіакією і захворюваннями щитоподібної залози.

Хвороба Адісона – захворювання, яке характеризується артеріальною гіпотензією, запамороченням, нудотою, втратою ваги і анорексією. Причина – недостатній синтез кірковою речовиною надниркових залоз кортизолу. Аутоантитіла виявляють у 2/3 пацієнтів, зазвичай методом непрямої імунофлуоресценції на гістологічних зрізах тканин надниркових залоз.

Синдром Кушинга – захворювання, яке характеризується надлишковим синтезом кортизолу наднирниковими залозами. Існує описання синдрому Кушинга, за якого у пацієнтів утворювались Ig G-антитіла до рецептору адренокортикотропного гормону, аналогічні стимулюючим щитоподібну залозу антитілам.

Висновки

1. Імунна тромбоцитопенія – виникає у будь-якому віці і характеризується тромбоцитопенією зі збільшенням кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку і скороченням тривалості життя тромбоцитів.
2. Аутоімунна гемолітична анемія – буває ідіопатична, вторинна (за системного червоного вовчака, злоякісних пухлинах лімфоїдної тканини, гепатиті), прийомі лікарських засобів (наприклад, пеніциліну), масивному гемолізі за гемотрансфузій, несумісність за резус-фактором (гемолітична хвороба новонароджених).
3. Аутоімунна нейтропенія – спостерігається за бактеріальних та грибкових інфекцій (слід диференціювати від неонатальної нейтропенії новонароджених).
4. Апластична анемія – характеризується ураженням всіх ліній диференціювання кісткового мозку.
5. Діагноз на гостру ревматичну лихоманку встановлюється на основі симптомів, результатів електрокардіографії, підвищення рівня білків гострої фази і титру антистрептолізинів-О.
6. Ідіопатичний легеневий фіброз – захворювання, яке проявляється у пацієнтів важкою прогресуючою задишкою. Може спостерігатись при захворюваннях сполучної тканини (наприклад, системному червоному вовчаку, синдромі Шегрена), і може бути наслідком дії лікарських засобів, особливо нітрофурантоїну.

Висновки

7. Міастенія гравіс – захворювання, яке характеризується м’язовою слабкістю та втомленістю, яка зумовлена порушенням дії ацетилхоліну на кінцеву пластинку м’язового волокна.
8. Розсіяний склероз – захворювання, яке може бути хронічним, прогресуючим або рецидивуючим. Прогресуюча форма хвороби призводить до інвалідності, спостерігається у будь-якому віці, але переважно у молодих жінок. Клінічні симптоми розсіяного склерозу різні – порушення зору (неврит зорового нерву), атаксія, слабкість та сенсорні симптоми (порушення сприйняття оточуючого світу).
9. Тиреоїдит Хашимото – захворювання, яке характеризується гіпертиреозом із наступним розвитком гіпотиреозу внаслідок фіброзу щитоподібної залози.
10. Цукровий діабет І типу (тип 1а, імунообумовлений) – зустрічається у жінок і чоловіків з однаковою частотою. Захворювання зв’язано з імунологічним руйнуванням острівців Лангерганса підшлункової залози та зниженням рівня інсуліну в крові. Існує гіпотеза, згідно якої цукровий діабет пов'язаний із первинною дією вірусної інфекції, яка у генетично схильних до цукрового діабету осіб спричиняю аутоімунне ураження органу.
11. Хвороба Адісона – захворювання, яке характеризується артеріальною гіпотензією, запамороченням, нудотою, втратою ваги і анорексією;
12. Синдром Кушинга – захворювання, яке характеризується надлишковим синтезом кортизолу наднирниковими залозами.

Дякую
за
увагу!