

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №3 фтизіатрією
“ ” _____ 20____
р.
Протокол № _____ від
Завідувач кафедри
Доцент _____ к.мед.н. Борзих
О.А.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТА ПІДГОТОВКИ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль 4	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовний модуль	Клінічна імунологія та алергологія
Тема заняття №6	Імунні аспекти аутоімунної патології
Курс	П'ятий
Години	2

Полтава 2023

Методичні рекомендації до практичного заняття для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті підготувала: асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Білько В.В.

Методичні рекомендації перезатверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією _____

1. Актуальність теми.

Актуальність проблеми обумовлена стрімким зростанням розповсюдженості аутоімунної патології в Україні. На сьогоднішній день нараховується 80 захворювань, що належать до аутоімунної патології. Останні дослідження доводять приналежність до класу аутоімунних таких захворювань як ендометріоз, аутизм, виразка 12-палої кишки, епілепсія, шизофренія, гіпертензія, алопеція.

Останнім часом проводиться величезна кількість наукових досліджень в області аутоімунних захворювань, але нові сучасні методи діагностики та лікування аутоімунної патології поки що не мають широкого клінічного використання. Не зважаючи на велику кількість наукових розробок, питання етіології та імунопатогенеза аутоімунної патології вивчені недостатньо.

В зв'язку з великою розповсюдженістю аутоімунної патології, лікарі будь-якої спеціальності (а особливо дільничні або сімейні лікарі, бо найчастіше до них вперше звертаються хворі) повинні досконально знати клінічні прояви аутоімунних хвороб, вміти провести своєчасну та повну діагностику, призначити адекватну терапію в залежності від етіології та імунопатогенезу аутоімунного захворювання. Для проведення диференційної діагностики та вибору подальшої тактики ведення хворого, кожен випускник вищого медичного навчального закладу повинен володіти достатніми сучасними знаннями щодо імунопатогенезу, клінічної та лабораторної діагностики аутоімунної патології.

Аутоімунні захворювання найчастіше уражують людей молодого віку, що часто призводить до ранньої втрати працездатності та інвалідизації хворих. Це суттєво ускладнює і загострює ситуацію, і тому виводить аутоімунну патологію в ряд актуальних соціальних та економічних проблем.

1. **Загальна мета:** оволодіти методикою збору анамнестичних і клінічних даних, необхідних для своєчасної постановки діагнозу аутоімунного захворювання; методикою постановки діагнозу аутоімунного захворювання з урахуванням клінічної форми, локалізації, поширеності, стадії патологічного процесу, варіанту перебігу захворювання; методикою призначення та оцінки результатів додаткових методів дослідження (лабораторних та інструментальних); методикою призначення адекватної схеми терапії з урахуванням отриманих даних, сучасних розробок в галузі аутоімунної патології та даних оцінки імунного статусу.

Конкретні цілі:

1. Оцінювати результати визначення імунологічних критеріїв аутоімунної патології.
2. Призначати імуносупресивну терапію та оцінювати її ефективність при аутоімунних захворюваннях

Теоретичні питання до практичного заняття:

1. Механізми зриву толерантності.
2. Роль зриву толерантності у розвитку аутоімунних захворювань, клінічні приклади.
3. Особливості імунопатогенезу аутоімунної патології.
4. Лабораторні критерії діагностики аутоімунних захворювань.
5. Ревматоїдний артрит: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.
6. Системний червоний вовчак: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.
7. Інсулінозалежний цукровий діабет: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.
8. Розсіяний склероз: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.
9. Дерматоміозит: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.
10. Тяжка міастенія: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.
11. Органоспецифічні аутоімунні захворювання: аутоімунний тиреоїдит, неспецифічний виразковий коліт: імунопатогенез, імунодіагностика, принципи імунотерапії.

Орієнтовна основа дії

Аутоімунна реакція - форма імунної відповіді, яка індукована аутоантигенними детермінантами в умовах норми або патології і є одним з важливих механізмів підтримки гомеостазу. Аутоімунні реакції, виражені в тому чи іншому ступені, супроводжують практично будь-яку імунну відповідь, виступаючи в ролі регулятора її інтенсивності. Надмірно виражені аутоімунні реакції можуть призвести до клінічно значущого самоушкодження, переходячи з розряду регуляторних до розряду патологічних.

Аутоімунне захворювання - це хвороба імунної системи, пов'язана з порушенням формування або підтримання імунної толерантності, яка проявляється у вигляді клінічно маніфестного імунно-опосередкованого самоушкодження органів і тканин організму. Аутоімунне захворювання, на відміну від аутоімунних реакцій, є не наслідком, а причиною ураження різних соматичних органів.

Відомо, що в нормі в популяції лімфоцитів є так звані **аутореактивні клітини**, здатні розпізнавати власні молекули організму (аутоантигени) й індукувати розвиток імунної відповіді проти них. У зв'язку з цим важливою функцією імунної системи є підтримання **імунної толерантності**, головний принцип якої полягає у відсутності ефекторних реакцій проти аутоантигенів навіть за умови їх розпізнавання аутореактивними лімфоцитами. Для підтримання толерантності до аутоантигенів агресивні аутореактивні Т-клітини знищуються шляхом **апоптозу** в тимусі ще в період їх дозрівання (так звана **негативна селекція**). Аутореактивні В-лімфоцити зазнають делеції під час дозрівання у червоному кістковому мозку. “Небезпечні” імуноцити, які вижили, перебувають у периферійних лімфоїдних органах у стані певної бездіяльності – **анергії**. Таким чином, основними механізмами імунної толерантності є апоптоз і анергія аутореактивних лімфоцитів.

Цілком зрозуміло, що аутоімунні захворювання розвиваються внаслідок порушення механізмів підтримання імунної толерантності. Першою теорією, яка пояснювала розвиток аутоімунних хвороб, була **теорія генетичної схильності**. Сьогодні вважають, що генетична схильність є не безпосередньою причиною, а сприятливим тлом для зриву імунної толерантності.

1. Теорія “заборонених клонів”. Відповідно до даної теорії аутоімунні хвороби ініціюються аутореактивними Т-лімфоцитами - представниками так званих **заборонених клонів**, які повинні були загинути шляхом апоптозу ще при дозріванні в тимусі (див. вище).

Неповноцінність тимусу як органу, де реалізуються центральні механізми імунної толерантності, може мати як природжений, так і набутий генез. В останньому випадку важливе значення надається вірусним інфекціям, які уражують даний орган, а також гормональним порушенням, оскільки тимус функціонує в тісному взаємозв'язку із залозами внутрішньої секреції, виступаючи в ролі антагоніста системи гіпоталамус – гіпофіз – кора наднирників – статеві залози.

2. Теорія імунних дефектів. Відповідно до цієї теорії аутоімунні хвороби є різновидом імунодефіцитних захворювань, тобто захворювань, в основі яких лежить конкретний імунний дефект. Відповідно до класичних уявлень наявність імунного дефекту призводить до порушення підтримання імунної толерантності посередництвом зниження активності клітин (так званих **Т-супресорів**), які здійснюють контроль за потенційно небезпечними аутореактивними лімфоцитами. Однак дотепер не виявлено специфічних імунних дефектів, наявність яких у 100% випадків призводила б до розвитку аутоімунних реакцій.

Відповідно до сучасних уявлень імунні дефекти обумовлюють зрив імунної толерантності непрямым шляхом – у зв'язку зі зниженням імунітету до мікроорганізмів у хворого з ІДЗ розвиваються хронічні або рецидивні інфекції, у зв'язку з якими неприродно тривалий час підтримується захисне тло, яке охороняє активовані лімфоцити від апоптозу (див розділ “Апоптоз”). У таких умовах можлива “безкарна” активація аутореактивних клітин, яка не супроводжується індукцією їх запрограмованої загибелі. Особливо небезпечними щодо провокування зриву толерантності є персистуючі вірусні інфекції - вони перебігають субклінічно, у зв'язку з чим хворий може тривалий час не підозрювати про факт інфікованості і не звертатися за медичною допомогою.

Останнім часом виявлені різні порушення каскаду апоптозу в аутореактивних Т-клітинах у хворих аутоімунними захворюваннями, тому вважають, що зазначені імунні дефекти можуть лежати в основі зриву толерантності.

Відповідно до теорії імунних дефектів адекватне лікування імунодефіцитних захворювань є профілактикою розвитку аутоімунних хвороб.

3. Теорія забар'єрних антигенів. Відомо, що деякі органи (головний і спинний мозок, орган зору, щитовидна залоза, сім'яники) розвиваються і функціонують за фізіологічними бар'єрами, відносно непроникними для імунокомпетентних клітин. Однак при порушенні цілісності таких бар'єрів можливий розвиток аутоімунних реакцій проти антигенів зазначених органів, оскільки через просторову ізоляцію до них не підтримується імунна толерантність.

4. Теорія поліклональної активації В-лімфоцитів. Різними патогенними мікроорганізмами (наприклад, Епштейна-Барр вірусом) цілеспрямовано викликається поліклональна активація В-лімфоцитів з метою

зменшення прицільності імунної відповіді. Прямо стимульовані патогеном різні неспецифічні клони В-клітин синтезують відповідно неспецифічні до збудника антитіла. У такий спосіб безцільно продукується величезна кількість імуноглобулінів, які не відіграють ніякої ролі в імунній відповіді проти конкретного збудника, а продукція специфічних до нього антитіл здійснюється в недостатньому обсязі, оскільки інтенсивність синтезу імуноглобулінів в організмі має свої функціональні межі. У результаті патоген-індукованої поліклональної стимуляції можлива активація і деяких аутореактивних В-лімфоцитів, здатних опосередковувати розвиток аутоімунних реакцій.

Аутоімунні хвороби можна поділити за типом аутореактивних Т-хелперів, за посередництвом яких здійснюється аутоагресія.

- переважно Т-хелпери 1 типу: ревматоїдний артрит, реактивні артрити, гранулематоз Вегенера, лайм-артрит, гігантоклітинний артеріїт.
- Т-хелпери 2 типу: синдром Чардж-Строса.
- переважно Т-хелпери 2 типу: системний червоний вовчак, дерматоміозит, системна склеродермія, синдром Шегрена.

Крім цього, аутоімунні хвороби поділяють на **органоспецифічні**, при яких патологічний процес зосереджений переважно в одному органі, і **органонеспецифічні**, при яких мають місце дифузні (генералізовані) аутоімунні ушкодження. До органоспецифічних відносяться, наприклад, міастенія гравіс, інсулінзалежний цукровий діабет, тироїдит Хашимото й ін., а до органонеспецифічних – системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія й ін.

Основні підходи до імунодіагностики аутоімунних захворювань:

1. Найбільш значущим є виявлення аутоантитіл до власних антигенів (таблиця 1). Наприклад, при СЧВ виявляють аутоантитіла до нативної ДНК, при розсіяному склерозі - до основного білка мієліну.

2. В імунограмі, як правило, виявляється підвищення рівня імуноглобулінів класу G, часто відзначається підвищення імунорегуляторного індексу за рахунок зниження супресорної функції Т-лімфоцитів, має місце підвищення кількості В-лімфоцитів, зниження вмісту комплементу, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Враховуючи, що аутоантитіла до власних антигенів (а також інші зміни з боку імунної системи) виявляються і при інших захворюваннях (аутоімунні реакції при багатьох патологічних станах), то для підтвердження діагнозу

аутоімунне захворювання потрібно робити дослідження всіх показників в динаміці.

3. При біопсії органів визначається відкладення імунних комплексів і фібрину в ураженому органі.

4. Характерна інфільтрація тканин лімфоїдними клітинами.

Основні підходи до терапії аутоімунних захворювань:

1) Комбіноване призначення цитостатиків, глюкокортикоїдів і плазмаферезу.

2) При деяких аутоімунних захворюваннях (аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура, міастенія гравіс й ін.) доцільно внутрішньовенне введення імуноглобулінових препаратів.

3) На даний час синтезовані специфічні пептиди, що застосовуються для лікування аутоімунних захворювань.

Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) - аутоімунне захворювання, яке викликано імунно-опосередкованою аутоагресією щодо тканин суглобів і проявляється у вигляді ерозивних артритів, що призводить до суглобових деформацій, фіброзу й анкілозу. При РА можливий розвиток вісцеропатій, однак ключовим усе ж таки є ураження суглобів.

Етіологія. Етіологія захворювання не встановлена. Припускають, що викликати зрив толерантності при РА може хронічна (часто – субклінічна) інфекція (параміксовіруси, вірус Епштейна-Барр, мікоплазми, хламідії) у генетично схильних осіб або в умовах імунних дефектів.

Патогенез. У патогенезі ревматоїдного артриту прийнято виділяти основний механізм аутоагресії і другорядний. Перший пов'язаний з порушенням толерантності до аутоантигенів тканини суглобового хряща, у зв'язку з чим у суглобах здійснюється антигенна презентація пептидів аутоантигенів і активація аутореактивних Т-лімфоцитів з наступною проліферацією останніх і диференціюванням переважно до **Т-хелперів 1 типу**.

У ролі антигенпрезентуючих клітин (АПК) при РА виступають **макрофаги, дендритні клітини і хондроцити**. Останні розпочинають експресію молекул HLA II класу під впливом прозапальних цитокінів.

Активовані АПК продукують доімунні цитокіни: **ІЛ-1 β** , **ФНП- α** , **ІЛ-6**. Ці цитокіни викликають низку біохімічних перебудов як на рівні суглобу, так і у всьому організмі. Зокрема, ІЛ-1 β активує остеокласти, сприяючи остеопорозу кістки в ділянці суглобу, що обумовлює характерну рентгенологічну картину хвороби. Цей цитокін також викликає локальну вазодилатацію і плазморагію в синовії шляхом індукції вивільнення ендотеліоцитами простагліцину. З іншого боку, під впливом ІЛ-1 β ендотеліоцити підвищують експресію адгезійних молекул, що сприяє надходженню нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів до вогнища. Усі ці зміни призводять до гіперемії (а значить - локальної гіпертермії) і набряку тканин суглоба, а також полегшують трансендотеліальну міграцію клітин (тобто сприяють клітинній інфільтрації синовіальної оболонки). ФНП- α проявляє багато в чому синергічну дію з ІЛ-1 β . ІЛ-6 сприяє синтезу гепатоцитами гострофазових білків (зокрема С-реактивного білку), а також виступає як своєрідний контррегулятор активності зазначених цитокінів.

Активовані антигенною презентацією й ІЛ-1 β аутореактивні Т-хелпери 1 типу, у свою чергу, синтезують відповідний набір цитокінів (**ІЛ-2**, **ФНП- α** , **лімфотоксин**, **ІНФ- γ** , **міграцію інгібуючий фактор [МІФ]**), які сприяють як безпосередньому ушкодженню тканин хряща (лімфотоксин, ФНП- α), так і армуванню макрофагів і нейтрофілів, активації фібробластів, проліферації клітин ендотелію і активному утворенню нових судин.

Через масивну інфільтрацію синовіальної оболонки лімфоцитами в останній утворюються лімфоїдні скупчення, що нагадують фолікули периферійних органів імунної системи. Вважають, що зазначені зміни призводять до трансформації синовіальної оболонки суглоба у своєрідний орган імуногенезу, де відбуваються реакції антигензалежного диференціювання аутореактивних лімфоцитів (В-клітин). Таким чином, на певному етапі імунопатогенезу хвороби не тільки імунна система в цілому, але і самі ушкоджені суглоби цілком автономно можуть підтримувати перебіг аутоімунного процесу.

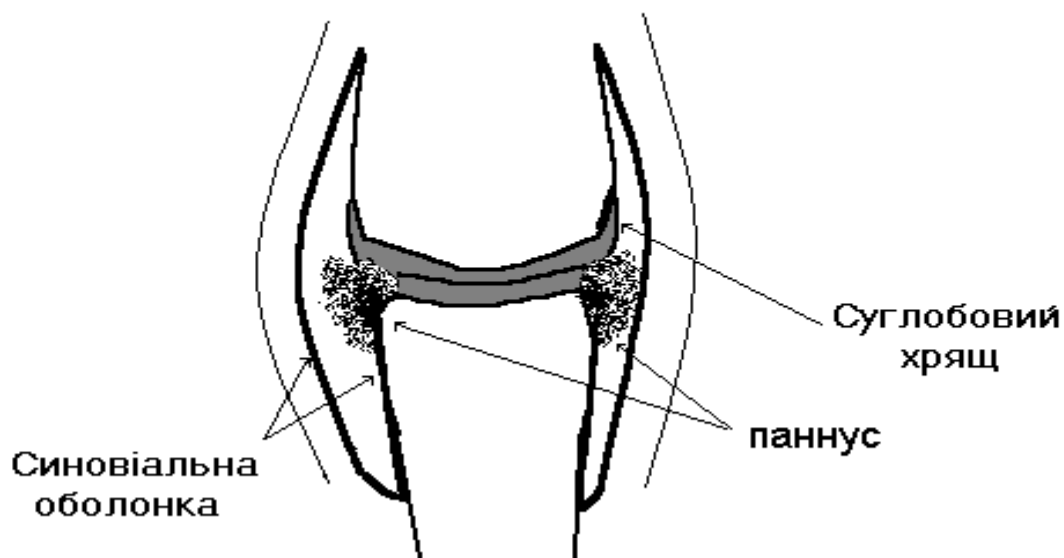
Слід зазначити, що аутореактивні лімфоцити, які дозрівають у тканинах суглоба або надходять сюди із судинного русла, не мають прямого доступу до хряща, оскільки останній позбавлений кровоносних судин. У зв'язку з цим початково вони накопичуються в синовії суглобів. Отже, першими ознаками запалення є набряк і клітинна інфільтрація саме синовіальної оболонки. Внаслідок проліферації фібробластів, розмноження ендотеліоцитів, наростаючої лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації синовіальна оболонка уражених суглобів трансформується в **панус** — особливим чином

гіпертрофовану сполучну тканину, що володіє, принаймні, двома ключовими властивостями. По-перше, клітини пануса позбавлені чутливості до **кейлонів** (природних агентів, що обмежують проліферацію), тому останній має здатність неухильно прогресуючого росту. Причина зниження чутливості до кейлонів недостатньо зрозуміла. Припускають, що це відбувається у зв'язку з частими поділами клітин і зміненим мікрооточенням. По-друге, панус є надзвичайно агресивною тканиною, оскільки продукує високі концентрації **металопротеїназ** і **вільних радикалів**. Саме ці фактори обумовлюють розвиток ерозивних змін при РА. Агресивні властивості пануса обумовлені його клітинним складом – насамперед, макрофагами, активованими ІНФ- γ і МІФ, а також нейтрофілами і фібробластами. Останні розпочинають продукцію протеолітичних ферментів під впливом прозапальних цитокінів.

Таким чином, панус (запальна грануляційна тканина) містить як регуляторні імунокомпетентні клітини (Т-хелпери 1 типу) і клітини-ефектори (макрофаги, нейтрофіли), так і рясну судинну мережу, яка сприяє ефективному відновленню його клітинного складу. Коли панус досягає хряща, ефективність аутоагресії істотно зростає, оскільки вирішується проблема відносної ізоляції хряща.

Таким чином, у зв'язку з постійним ростом панус зрештою перекидається із синовіальної оболонки на хрящ, руйнує і цілком заміщує його, заповнюючи собою всю суглобову порожнину. Це приводить до розвитку суглобової деформації й анкілозу – результату імунопатологічного процесу при РА (рисунок 1).

Іншою патогенетичною ланкою при РА є аутоагресія у вигляді продукції аутоантитіл до Fc-фрагментів імуноглобулінів різних класів. Такі аутоантитіла



відносяться до класу IgG і називаються ревматоїдним фактором (РФ). Аутоенсибілізація до власних антитіл є наслідком вивільнення аутоантигенів їх Fc-фрагментів у зв'язку із втратою екрануючих молекул. У результаті взаємодії ревматоїдного фактора з антитілами утворюються імунні комплекси, тобто до клітинного механізму імунопатологічних реакцій при РА приєднується імунотоксичний. Важливо відзначити, що якщо клітинні реакції перебігають переважно в межах суглобів, то імунотоксичні широко реалізуються і за їх межами, сприяючи генералізації аутоімунного процесу.

Рис.1 Суглоб, уражений імунопатологічним процесом при РА

На малюнку показано, що із синовіальної оболонки на суглобовий хрящ нарастає паннус (запальна грануляційна тканина), який чинить агресивний вплив на хрящову тканину. До складу паннуса входять активно проліферуючі фібробласти, лімфоцити, макрофаги (гістіоцити); тут відбувається інтенсивний неоангіогенез за рахунок активного розмноження ендотеліоцитів.

Встановлено, що РФ не має самостійного значення в індукції зриву толерантності при РА, оскільки введення РФ від хворих осіб до здорових не викликає розвитку захворювання в останніх. У той самий час, перенесення аутореактивних Т-лімфоцитів провокує розвиток симптомів РА у здорових осіб. Причина високої частоти поєднання аутоенсибілізації до Fc-фрагментів імунотоксичних і ревматоїдного артрити не цілком зрозуміла. На практиці ревматоїдний фактор (точніше одну з його фракцій, спрямовану проти IgM) визначають у реакції Ваалера-Роуза або шляхом латекс-тесту.

Наявність РФ – не обов'язкова ознака ревматоїдного артрити. Залежно від наявності або відсутності РФ розрізняють серопозитивні і серонегативні форми захворювання. При цьому серопозитивні форми є більш агресивними, оскільки ревматоїдний фактор сприяє більш швидкій генералізації аутоімунного процесу і розвитку вісцеропатій. Іноді РА перебігає за серонегативним варіантом, але в подальшому трансформується у серопозитивну форму, що розцінюється як прогностично несприятлива ознака. Слід зазначити, що РФ може зустрічатися і при інших аутоімунних захворюваннях, але в менших концентраціях (тобто він не є патогномонічним для РА). Особливо часто РФ виявляється при системному червоному вовчаку й вузликовому периартеріїті.

Клінічні критерії хвороби. У таблиці 3 наведені основні клінічні критерії для постановки діагнозу ревматоїдного артрити. При цьому діагноз вважається доведеним при наявності 4-х із 7 зазначених критеріїв.

Критерії постановки клінічного діагнозу РА

1. Ранкова скутість у суглобах більше однієї години*
2. Артрит трьох і більш суглобових зон (набряк тканини і випіт у проксимальних міжфалангових, пястковофалангових, променезап'ясткових, ліктьових, колінних, гомілковостопних, плюснефалангових суглобах)*
3. Артрит суглобів кисті (припухлість променезап'ясткових, пястнофалангових, проксимальних міжфалангових суглобів)*
4. Симетричний характер артриту*
5. Ревматоїдні вузлики – підшкірні вузлики на виступаючих ділянках кісток, розгинальних і навколосуглобових поверхонь
6. Ревматоїдний фактор у сироватці крові
7. Рентгенологічні зміни – ерозії суглобових поверхонь, чіткий остеопороз кісток уражених суглобів (зміни, характерні для деформуючого остеоартрозу не враховуються)

* - критерій враховується при збереженні симптоматики протягом 6-ти тижнів

Лікування. Лікування РА має патогенетичну спрямованість. Розрізняють засоби **базисної терапії** (метотрексат, сульфасалазин, амінохінолонові препарати і препарати золота [тауредон, ауранофін]) і **протизапальні засоби** (глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні засоби).

Системний червоний вовчак

Системний червоний вовчак (СЧВ) - аутоімунне захворювання, пов'язане з генетично обумовленою недосконалістю імунорегуляторних механізмів, що призводить до продукції численних аутоантитіл до антигенів різних органів і тканин.

Етіологія. Етіологія захворювання залишається невідомою. Припускають, що певну роль у розвитку СЧВ можуть відігравати деякі РНК-вмісні віруси, які довгостроково персистують у спадково схильному організмі.

Важлива роль спадкової схильності в генезі захворювання на даний момент не підлягає сумніву. Показано, що у хворих на СЧВ вірогідно частіше, ніж у загальній популяції зустрічаються молекули гістосумісності HLA A1, B8, DR2, DR3. Крім цього, встановлено, що до розвитку симптомів СЧВ призводить спадково обумовлений дефіцит низки компонентів комплементу (C1q, C2, C4). Відомо, що імунні комплекси, які утворюються при зв'язуванні антитіл з антигенами, елімінуються (руйнуються) макрофагами печінки і селезінки. При цьому вони розпізнаються за фрагментами компонентів комплементу (опсонінам), фіксованими до молекул імуноглобулінів. Так, макрофаги містять рецептори до C3b і C1q компонентів, завдяки чому “виловлюють” циркулюючі імунні комплекси з кровотоку і знешкоджують їх. При дефіциті білків комплементу порушується природний кліренс імунних комплексів, які утворюються практично за будь-якої інфекції. У зв'язку з цим останні довгостроково циркулюють у крові, провокуючи розвиток аутопошкодження за **імунокомплексним типом**. У той самий час не у всіх хворих із СЧВ виявляється дефіцит білків комплементу, тому вважають що в генезі захворювання можуть лежати й інші імунні дефекти.

Системним червоним вовчаком вірогідно частіше хворіють жінки. Вважають, що жіночі статеві гормони сприяють розвитку імунопатологічного процесу при СЧВ. Це підтверджується і тим фактом, що при вагітності і безпосередньо після пологів звичайно відзначається загострення захворювання. У той самий час андрогени чинять певний захисний ефект.

Патогенез. При СЧВ відбувається імунізація до аутоантигенів різноманітних органів і тканин. При цьому аутоімунні реакції перебігають переважно за гуморальним типом, що супроводжується активацією, проліферацією і диференціюванням аутореактивних Т-хелперів 2 типу й аутореактивних В-клітин. Останні по мірі дозрівання трансформуються у плазматичні клітини, які продукують різноманітні **аутоантитіла**.

При СЧВ визначають аутоантитіла як до органних антигенів (протисерцеві, протиниркові антитіла), так і до окремих клітин і формених елементів (наприклад, до лейкоцитів, гладеньких м'язів, еритроцитів, тромбоцитів), внутрішнього вмісту клітин (антимітохондріальні, антилізосомальні, антинуклеарні антитіла) і навіть вмісту органел (наприклад, антитіла проти ДНК, нуклеопротейну). Таким чином, при СЧВ відбувається аутоімунізація на всіх рівнях: на органному, клітинному, субклітинному

(органельному) і молекулярному. Припускають, що спочатку реалізується аутоагресія до поверхневих структур органів і клітин, по мірі руйнування останніх - до аутоантигенів органел, а зрештою - до молекул, які містяться в органелах. Таким чином, властивості аутоантигену при СЧВ, очевидно, не відіграють великого значення, оскільки аутоімунізація можлива практично до будь-яких структур, до яких має доступ імунна система. Це свідчить про те, що при СЧВ має місце дуже глибоке порушення імунної толерантності (можливо, найглибше з усіх відомих аутоімунних захворювань). Величезна різноманітність аутоантитіл обумовлює **органонеспецифічний** (генералізований) характер імунопатологічного процесу. Виникає питання: якщо аутоімунні реакції при СЧВ мають генералізований характер, чому ж у конкретного хворого визначаються лише окремі вогнища ураження? Справа в тому, що імунна система має у своєму розпорядженні обмежені ресурси, тому споживання імунних факторів, спрямованих проти одних антигенів, призводить до тимчасового послаблення імунної відповіді проти інших.

У результаті взаємодії антитіл з порівняно дрібними аутоантигенами (макромолекули, органели і навіть невеликі клітини) утворюється величезна кількість імунних комплексів як циркулюючих у крові, так і депонованих у тканинах. Зазначені комплекси, “осідаючи” у тканинах і стінках судин, провокують тим самим розвиток імунопатологічної реакції за імунокомплексним типом (ІІІ тип реакцій за Джелом і Кумбсом). У клініці при цьому відзначаються прояви **васкулітів** різної локалізації. Якщо ж аутоантитіла фіксуються до великих структур (наприклад, до базальної мембрани судин), ініціюються **власне аутоімунні** імунопатологічні реакції (точніше - антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність). Оскільки прибулі макрофаги і нейтрофіли не в змозі фагоцитувати “мічений” антитілами великий об'єкт, вони продукують фактори агресії (вільні радикали, токсичні перекиси, протеолітичні ферменти) до позаклітинного середовища, що сприяє деструкції макрооб'єкту на дрібні фрагменти. Останні або фагоцитуються, або зв'язуються з аутоантитілами, формуючи імунні комплекси. Для підвищення літичного потенціалу макрофагів потрібні Т-хелпери 1 типу. Тому, хоча імунопатологічний процес при СЧВ перебігає з переважною активацією Т-хелперів 2 типу, все ж таки утворюються і чинять відчутний внесок Т-клітини 1 типу. Таким чином, основні імунопатологічні процеси при СЧВ вкладаються в картину імунокомплексного і власне аутоімунного ушкодження. Виняток становлять так звані гематологічні кризи СЧВ (гостра тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія), для яких характерний розвиток реакцій комплемент-опосередкованої цитотоксичності (ІІ тип реакцій за Джелом і Кумбсом).

Критерії постановки діагнозу. Критерії постановки діагнозу СЧВ містяться у таблиці 4. При цьому діагноз вважається вірогідним при наявності не менше 4-х із нижче перерахованих симптомів.

Критерії діагностики СЧВ

1. Еритема-“метелик” на обличчі
2. Дисккоїдне висипання
3. Фотосенсибілізація – поява висипань на ділянках шкіри, що піддалися сонячному опроміненню
4. Виразки слизової оболонки ротової порожнини і носоглотки
5. Неерозивні артрити
6. Серозити (перикардит, плеврит)
7. Нефрит (протеїнурія, циліндрурія)
8. Ураження нервової системи (психоз, судоми)
9. Гематологічні порушення (гемолітична анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфопенія)
10. Імунологічні порушення (аутоантитіла проти двоспіральної (нативної) ДНК, анти-Sm-антитіла, антифосфоліпідні антитіла)
11. Наявність антинуклеарних антитіл

Лабораторна діагностика СЧВ.

Вовчакові клітини, або LE-клітини (від лат. – lupus erythematosus) – важливий, але необов'язковий діагностичний критерій СЧВ. Це нейтрофіли, які здійснили захоплення ядер клітин, до яких фіксовані антинуклеарні антитіла. При цьому власне ядро нейтрофілу зміщується до периферії, а захоплене ядро у вигляді темної маси заповнює практично всю цитоплазму клітини. Іншим важливим лабораторним критерієм є виявлення аутоантитіл. Теоретично можливе визначення величезної кількості таких імуноглобулінів. Однак на практиці добре себе зарекомендували тести, що виявляють **антинуклеарні антитіла, антитіла до двоспіральної ДНК, антифосфоліпідні й анти-Sm-антитіла**. Останні є антитілами до рибонуклеопротейнів (так званих екстрагованих ядерних антигенів) і названі на честь хворого (Smith), у якого були вперше виявлені.

Визначення **антифосфоліпідних антитіл** проводиться як для підтвердження діагнозу СЧВ, так і з метою встановлення причини рецидивуючих тромбозів і звичного невиношування вагітності (симптомів так званого **антифосфоліпідного синдрому**). Поява в сироватці крові **антикардіоліпідних аутоантитіл** (фракції антифосфоліпідних антитіл) може обумовити виникнення **псевдопозитивної реакції Васермана**. Виявлення антикардіоліпідних антитіл і псевдопозитивної реакції Васермана є важливими критеріями для постановки діагнозу СЧВ. Також до фракції антифосфоліпідних антитіл відноситься так званий **вовчаковий антикоагулянт**.

Лікування. Для лікування СЧВ застосовують цитостатики циклофосфамід і азатиоприн, а також глюкокортикоїди. При різких загостреннях останні використовують у вигляді пульс-терапії метилпреднізолоном на тлі проведення еферентних методів лікування: плазмаферезу або імуносорбції. Еферентні методи дозволяють за короткий термін вилучити з кровотоку циркулюючі імунні комплекси й аутореактивні лімфоцити, однак дають нетривалий клінічний ефект.

Інсулінозалежний цукровий діабет

Інсулінозалежний цукровий діабет – це одне з найбільш розповсюджених органоспецифічних аутоімунних захворювань. Розрізняють три основні форми хвороби: **вірусіндуковану, аутоімунну і повільно прогресуючу**.

У першому випадку розвиток хвороби пов'язаний з ураженням острівців Лангерганса різними вірусами, тропними до β -клітин підшлункової залози (гострий вірусний панкреатит). Деякі з них володіють прямою ушкоджуючою дією (віруси Коксаккі, епідемічного паротиту), інші ж викликають пошкодження непрямым шляхом, сприяючи зриву імунної толерантності до аутоантигенів β -клітин (віруси герпес-групи). Відомо, що складні віруси мають мембраноподібну оболонку. Її утворення відбувається з модифікованих вірусом ділянок цитолемі клітини-хазяїна. Тому вважають, що зрив толерантності до антигенів β -клітин при вірусних інфекціях відбувається за

механізмом **молекулярної мімікрії** – в умовах розпізнавання молекул вірусу, комплексованих із клітинними поверхневими структурами, ефекторні імунні реакції реалізуються як проти вірусних, так і проти клітинних антигенів. Це означає, що підтримання аутоімунної реакції можливе і після усунення вірусної інфекції.

Здійснення аутоімунних реакцій відбувається за рахунок накопичення **аутореактивних Т-хелперів 1 типу**, тобто імунопатологічний процес при інсулінозалежному цукровому діабеті розгортається переважно за клітинним типом. Власне ефекторний механізм представлений специфічним і “неспецифічним” (по суті він не менш специфічний, ніж перший) компонентами. Перший здійснюється за рахунок діяльності аутореактивних цитотоксичних Т-лімфоцитів, а другий – армованих макрофагів. Для забезпечення останніх механізмом специфічного розпізнавання панкреатичних β -клітин (реакції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності) необхідні аутоантитіла, тому утворюється певна кількість Т-хелперів 2 типу, що сприяє проліферації і дозріванню аутореактивних В-лімфоцитів.

Вірусіндукованою формою хвороби найчастіше страждають особи чоловічої статі, дебют захворювання відзначається в молодому віці. Характерна наявність антигенів гістосумісності B8, B12, DR3 і DR4.

Слід зазначити, що інсулінзалежна форма цукрового діабету в зв'язку з органоспецифічністю патологічного процесу є самолімітованим аутоімунним захворюванням – при повному знищенні β -клітин аутоімунні реакції припиняються. В умовах вірусного ураження кінетика аутоімунного процесу дуже висока. Більшість клітин гинуть ще в період інфікованості, інші руйнуються після усунення інфекційного агенту за аутоімунним механізмом, що розгортається за посередництвом специфічних аутоантитіл. На практиці виявлення таких антитіл утруднено, оскільки вони існують всього 3-4 місяці після усунення збудника – приблизно такий термін необхідний для повного завершення деструкції β -клітин панкреатичних острівців. У зазначений період пацієнти почувають себе задовільно (так називаний медовий місяць – *honeymoon*), оскільки ендокринна частина підшлункової залози володіє величезним функціональним резервом і перші клінічні прояви захворювання розвиваються тільки після руйнування 80-90% β -клітин.

Аутоімунна форма хвороби перебігає більш повільно, аутоантитіла до β -клітин визначаються протягом 1-2 років. Причина зриву толерантності в цьому випадку недостатньо зрозуміла, однак встановлено, що вона не пов'язана з гострими вірусними панкреатитами. Порушення толерантності при цій формі

діабету більш глибоке, тому паралельно з аутоімунним панкреатитом спостерігаються ураження інших органів (тироїдит Хашимото, адисонова хвороба й ін.). Захворювання частіше зустрічається у жінок, дебют припадає на середній вік. Найбільш характерні антигени гістосумісності HLA DR4, DR8, DRw3.

Повільно прогресуючий інсулінозалежний цукровий діабет стартує пізно (у 40-50 років), тому найчастіше спочатку таким пацієнтам часто виставляється діагноз інсулінонезалежної форми хвороби. Однак визначення антитіл до β -клітин панкреатичних острівців і виявлення інсулінопенії примушують переглянути клінічний діагноз. Зазначена форма хвороби зустрічається рідко, причому спостерігається з однаковою частотою серед чоловіків і жінок. Характерного вузького спектру молекул гістосумісності не встановлено.

Клінічні прояви. Клінічна картина включає полідипсію, поліурію, поліфагію, полакіурію і схуднення. У тяжких випадках можливий розвиток коми (кетоацидотичного, гіперосмолярного або лактатацидемичного генезу).

Лікування. Лікування полягає в довічному застосуванні препаратів інсуліну. При інсулінзалежному цукровому діабеті апробовано застосування багатьох імуномодуляторів, однак переконливих результатів не було отримано при використанні жодного із них.

Розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) - аутоімунне захворювання, в основі якого лежить демієлінізація волокон центральної нервової системи, що проявляється розсіяною в місці і часі органічною симптоматикою. Етіологія захворювання залишається невідомою. Припускають, що зрив толерантності відбувається в результаті вірусної нейроінфекції. При цьому існують дві гіпотези, які пояснюють зв'язок між нейроінфекцією і розвитком РС. Відповідно до першої, хронічна нейроінфекція (віруси кору, простого герпесу, цитомегаловірус й ін.), яка найчастіше залишається субклінічною, призводить до підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру і зміни антигенного складу нервової тканини. Відповідно до іншої, захворювання розвивається в результаті порушення взаємовідносин у системі інтегрованих вірусних генів і власних генів нервових клітин. Відомо, що близько 5% генів клітин людського організму набуті в результаті інтеграції нуклеїнових кислот різних вірусів у геном клітин-мішеней. Однак це не призводить до розвитку аутоімунних

реакцій, оскільки до вірусних інтегрованих генів підтримується імунна толерантність. Порушення такої толерантності може обумовити розвиток аутоімунної хвороби. При цьому зараження певною інфекцією є не обов'язковим, оскільки більшість з інтегрованих вірусних генів передаються з покоління до покоління.

Сьогодні встановлено, що в основі РС лежить синтез аутоантитіл до деяких антигенів мієлінових оболонок нервової тканини. Найбільш вивченими з них є **основний білок мієліну, протеоліпідний білок, мієлінасоційований глікопротеїн, мієлінолігодендрокітарний глікопротеїн**. На пізніх стадіях захворювання синтезуються аутоантитіла до антигенів нейронів і клітин нейроглії. Причиною продукції таких аутоантитіл є активація специфічних аутореактивних **Т-хелперів 1 типу**. Доступ антитіл до антигенів мієліну забезпечується за рахунок підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру під впливом прозапальних медіаторів γ -ІФН, ФНП- α , ФНП- β , ІЛ-2, які, як відомо, відносяться до комплексу цитокінів Th 1. У численних дослідженнях показано, що підвищення рівня таких цитокінів корелює з наростанням клінічної симптоматики і погіршенням стану пацієнта. Навпаки, підвищення рівня цитокінів Th 2 (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6 й ІЛ-10) супроводжується зменшенням інтенсивності патологічного процесу і виникненням клінічної ремісії захворювання. Однак варто усвідомлювати, що причиною зазначених змін є не власне цитокіни, а ті імунні процеси, відбиттям яких є зміни цитокінового балансу. Оскільки в нервовій системі немає лімфоїдної тканини, початково для розвитку запального процесу необхідна міграція аутореактивних лімфоцитів ззовні, однак у подальшому синтез прозапальних цитокінів починають здійснювати клітини нейроглії, що відносяться до компонентів природженої резистентності організму. Таким чином, на пізніх стадіях патологічний процес багато в чому забезпечується за рахунок ресурсів самої нервової системи. Ефекторною ланкою при РС є армовані макрофаги, тобто здійснюються реакції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.

Морфологічним субстратом хвороби є вогнища демієлінізації нервових волокон (білої речовини) центральної нервової системи (так звані **бляшки**). В умовах ремісії відзначається ремієлінізація за рахунок діяльності олігодендроцитів (шваннівських клітин). В міру прогресування хвороби відбувається не тільки руйнування мієліну, але й пошкодження шваннівських клітин (гіпоксія, ацидоз, дія вільних радикалів), що сповільнює процес ремієлінізації і сприяє наростанню резидуального дефекту, який не усувається навіть під час ремісії. Уповільнення ремієлінізації в результаті загибелі

олігодендроцитів у вогнищах запалення призводить до ще одного трагічного наслідку. Справа в тому, що мієлінова оболонка захищає аксональні циліндри, приймаючи на себе “удар” агресивних агентів (вільних радикалів, токсичних перекисів, лізосомальних ферментів). При порушенні ремієлінізації відбувається ушкодження власне нервових структур, що призводить до необоротних змін і формування астрогліальних рубців у місці пошкоджень за рахунок компенсаторної проліферації астро- і гліоцитів. Зазначені механізми лежать в основі трансформації ремітуючого перебігу хвороби у вторинно прогресуючий.

Клініка.

Основні клінічні синдроми РС

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Синдром ураження пірамідного тракту2. Синдром ураження шляхів мозочка3. Синдром ураження черепно-мозкових нервів4. Синдром чутливих розладів5. Порушення функції тазових органів6. Зорові порушення7. Нейропсихічні порушення |
|--|

Лікування. При загостренні захворювання використовують препарати глюкокортикоїдів і АКТГ. Попередження подальших загострень досягається за рахунок **інтерферонотерапії** і застосування **глатирамер ацетату** (копаксону). Найбільш ефективними для лікування ремітуючої і вторинно прогресуючої форми хвороби виявилися **препарати інтерферону-β**. Імунологічні аспекти їх терапевтичного впливу пов'язані зі зниженням продукції γ-ІФН і ФНП-α, а також зі зміною експресії молекул антигенної презентації й адгезії. Бетаферон (інтерферон β-1b) вводять п/шк у дозі 8 млн ОД через день. Авонекс (інтерферон β-1a) використовують у дозі 6 млн ОД в/м 1 раз на тиждень.

Тиреоїдит Хашимото

Аутоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото)- це захворювання, що характеризується імунною реакцією- як гуморальною, так і клітинною- на специфічні до щитовидної залози АГ й ушкодженням тканини залози.

Імунопатогенез.

Специфічними тиреоїдними АГ є:

1. Тиреоглобулін, головний йодопротеїн щитовидної залози, який є формою зберігання тиреоїдних гормонів та їхніх безпосередніх попередників. У більшості хворих на тиреоїдит Хашимото визначають антитиреоїдні АГ.

2. “Другий антиген”, локалізований у колоїді. Є думка, що це комплекстирєоглобуліну з тиреоглобуліновими АГ, який має вільні ділянки приєднання АГ.

3. АГ, що міститься у цитоплазмі фолікулів клітин. Цей АГ тісно пов’язаний з ліпопротеїдами мікропухирців з гладенькими контурами, яких багато у верхівковій зоні клітин щитовидної залози. Це краплі синтезованого тиреоглобуліну, що надходить з комплексу Гольджі. Його називають мікросомальним, бо вперше він був виділений із фракції мікросом.

4. АГ поверхні клітин щитовидної залози, які містяться на окремих ділянках останньої. У сироватці крові більшості хворих на аутоімунний тиреоїдит містяться аутоантитіла, здатні реагувати *in vitro* з тиреоглобуліном, “другим АГ” і мікросомальним АГ. Реакції гіперчутливості сповільненого типу на тиреоїдині аутоантигени визначаються у більшості хворих на аутоімунний тиреоїдит. Спостерігаються позитивні шкірні реакції, що характеризуються еритемою й ущільненням через 24 години після внутрішньошкірного введення екстракту щитовидної залози.

Дослідження зі шкірним вікном показали, що після ін’єкції екстракту щитовидної залози в ексудаті хворих на тиреоїдит підвищується вміст базофільних лейкоцитів. На другий день після ін’єкції концентрація базофілів є максимальною (4,8% клітин ексудату); вміст еозинофілів при цьому становить 2,8%, а вміст нейтрофілів і макрофагів істотно не збільшується. Ці явища є наслідком реакції гіперчутливості сповільненого типу і свідчать про залучення базофілів у аутоімунні реакції. У хворих на тиреоїдит Хашимото антитілозалежна клітинна цитотоксичність лімфоїдних клітин значно перевищує нормальні контрольні показники. Хворіють на тиреоїдит Хашимото переважно жінки. Доведеним є зв’язок між HLA-DR3 і HLA-DR5 і виникненням захворювання. Аутоімунні реакції, які спостерігаються при аутоімунному тиреоїдиті, можна розглядати як нормальні реакції на власні тиреоїдині АГ (тиреоглобулін та ін.), звичайно, “секвестровані” або недоступні для лімфоїдної системи, які потрапили у кровоносне русло внаслідок травми, інфекції або інших впливів. За іншою думкою, навпаки, аутоімунні реакції на тиреоїдні гормони можна вважати звичайними імунними реакціями на власні АГ, видозмінені бактеріями чи вірусами, або на привнесені АГ, що перехресно реагують із тиреоїдними АГ.

Є гіпотеза, що в основі толерантності до “свого” тиреоглобуліну лежить толерантність лише однієї Т- клітинної популяції, спричинена тривалою наявністю малої кількості тиреоглобуліну у крові. При цьому В-клітини, які мають специфічні для цього АГ рецептори, не здійснюють аутоімунну реакцію проти нього через відсутність відповіді з боку Т- клітин. Якщо Т-клітини досить активні для того, щоб примусити В-клітини відповідати на АГ-детермінанти, які в інших умовах ігноруються, виникає аутоімунний процес. Навпаки, ці реакції можуть бути результатом елімінації Т-клітин-супресорів. Не виключається, що до стимуляції або елімінації Т- клітин призводить інфекційне захворювання або сильний зовнішній вплив. Деякі люди мають гени імунної відповіді, які наділяють Т-клітини здатністю до вельми сильної відповіді на деякі аутоантигени, наприклад, на тиреоїдні АГ. Не можна повністю виключити, що у розвитку аутоімунних реакцій на тиреоїдні АГ беруть участь багато механізмів.

Клінічна картина.

Збільшення щитовидної залози-основний клінічний прояв, що виникає внаслідок аутоімунного ушкодження, яке призводить до лімфоцитарної інфільтрації, фіброзу та зниженню здатності щитовидної залози до синтезу гормонів. До моменту визначення діагнозу у 20% хворих виникає гіпотиреоз, але в деяких він розвивається пізніше. Іноді, як і при підгострому тиреоїдиті, з'являється біль, відзначається болісність при пальпації залози.

Діагностика.

Захворювання підозрюють у будь-якого хворого зі щільним, нетиреотоксичним зобом. Підтверджують діагноз високі титри антитиреоглобулінових і антимікросомальних АТ. Функціональні тести щитовидної залози зменшені або нормальні.

Лікування полягає в призначенні L-тироксину натрію, який зменшує розміри зоба і має замісну дію.

Запальні захворювання кишківника

Неспецифічний виразковий коліт - захворювання, що розвивається за типом дифузного запалення слизової оболонки кишківника з утворенням

розлогих неглибоких виразок. Ця патологія характеризується утворенням аутоантитіл проти слизової оболонки товстої кишки. У 50-80% пацієнтів знаходять антитіла до цитоплазматичних антигенів нейтрофілів, а в лімфоїдно-цитоплазматичному інфільтраті слизової та підслизової оболонок товстої кишки серед імуноглобулін- вмісних клітин виявляється 40-50% клітин, що синтезують IgG (в нормі близько 5-10%). Те ж саме виявляють і при хворобі Крона. Нещодавно в товстій кишці та крові виявлено підвищену кількість лімфоцитів, що експресують рецептори до мікобактерій паратуберкульозу.

Хвороба Крона (гранульоматозний коліт)- рецидивуюче захворювання, яке уражує переважно товсту кишку, але одночасно патологічний процес може локалізуватися і в інших відділах травного каналу. Характерна ознака – сегментарне пошкодження всієї товщі товстої кишки лімфоцитарними гранульомами з наступним утворенням проникаючих щілевидних виразок. Захворювання зустрічається з частотою 1:4000, частіше страждають молоді жінки. В товстій кишці виявлено підвищену кількість IgG-вмісних лімфоцитів, специфічних до туберкуліну.

Імунопатогенез.

Пошук інфекційного початку виразкового коліту та хвороби Крона триває понад півстоліття, виявлено багато його бактеріальних видів, але ні один з них не відповідає вимогам постулатів Коха. Наявність незвичної бактеріальної флори зовсім не означає, що саме вона є етіологічним фактором, це може бути вторинний елемент, пов'язаний з запальним процесом у кишківника, а не першопричина, що викликає даний патологічний стан. Незвичні бактеріальні популяції зараз розглядаються як епіфеноменальний, а не єдиний причинний фактор.

Теорія вірусного походження хвороби Крона та НВК продовжує приваблювати увагу багатьох дослідників. Виявлення лімфоцитотоксичних антитіл в сироватці хворих на НВК та хворобу Крона і їх здорових чоловіків, дослідження, що показали існування трансмісивного агента, цитотоксичний ефект, що спостерігається після інокуляції культури тканин хворих з цією патологією, підтверджують вірусне походження цих захворювань. Лімфоцити-ефектори, відповідальні за цитотоксичний ефект, відносяться до К- клітин, але можуть включати й Т-клітини. Спонтанна лімфоцитарна цитотоксичність до клітин-“мішеней”, що містять вірус, суттєво збільшується під дією інтерферону. Поряд з потенційно важливими механізмами, що відповідальні за ефективність звільнення організму від вірусної інфекції, такі імунологічні реакції, можливо, відіграють суттєву роль у патогенезі

хронічного ураження тканин. Наприклад, розвиток хронічного гепатиту після перенесеного вірусного гепатиту В пов'язують з цитотоксичним ефектом. Аналогічні механізми мабуть можна визнати вірогідними і у випадку хронічного ушкодження тканин при запальних захворюваннях кишечника. Це припущення засновано на даних про виявлення збудників, що мають цитотоксичні властивості у хворих з цими захворюваннями, і винятковій особливості цих цитотоксинів руйнувати тільки певну групу тканин господаря. Селективність дії токсинів вказує на те, що агенти, які їх продукують, представляють ланку в патогенезі, що призводить до деструкції тканини, при цьому на різні подразники тонка і товста кишки здатні реагувати кількома відповідними реакціями. Ряд етіологічних факторів або їх поєднань може ініціювати процеси, що призводять до появи захворювань. Це віруси або речовини, які вони виділяють, бактерії або бактеріальні продукти, зовнішні токсини та (або) харчові агенти. В сприйнятливому організмі господаря вони можуть стимулювати імунні механізми, що сприяють в свою чергу прояву цитотоксичного ефекту, що й викликає руйнування клітин. Однак може виявитись, що цитотоксини й не відіграють ролі в патогенезі виразкового коліту та хвороби Крона, незважаючи на селективну спрямованість їх дії.

Дослідження імуноглобулінів й антитіл у пацієнтів з виразковим колітом і хворобою Крона не виявили чітких відхилень, хоча гістологічно кількість IgG-вмісних клітин мала тенденцію до збільшення, а IgA- клітин- до зменшення. У деяких хворих наростало число IgE- клітин. Виявляються також різні специфічні антитіла та циркулюючі імунні комплекси поряд з ознаками активації комплементу; маються вказівки на можливий зв'язок між HLA B-12 і хворобою Крона. Деякі генетичні маркери імуноглобулінів (Gm-алотипи) також частіше зустрічаються у осіб з хворобою Крона.

Клінічні прояви.

Неспецифічний виразковий коліт часто поєднується з гіпогамаглобулінемією, тимомами, алімфоплазією виличкової залози, СЧВ, тиреоїдитом Хашимото. Можливий розвиток іридоцикліту, іриту, перитендиніту, вузлової еритеми, екзантеми, артритів, спондиліту, амілоїдозу, невритів, цирозу печінки.

Лабораторні дані.

Концентрація білків у крові знижена, а вміст α_2 та γ -глобулінів підвищений. Підвищений рівень імуноглобулінів, особливо класу А. Концентрація комплементу в сироватці крові в нормі або несуттєво підвищена. ШОЕ помірно збільшена, збільшений вміст імунних комплексів, що може обумовлювати розвиток позакишкових проявів.

Лікування.

Імунотерапія НВК та хвороби Крона залежить від стадії процесу. На ранніх стадіях захворювання слід призначати препарати, які поліпшують мікробіоценоз кишківника: ферментні препарати (перевага віддається вобензиму), сорбенти. На пізніх стадіях захворювання необхідна консультація хірурга та індивідуальна схема імунотерапії з урахуванням заключення хірурга про стан кишкової стінки.

Задачі для самопідготовки

Задача № 1

Хвора М., 43 років, звернулася до лікаря зі скаргами на появу близько 2 місяців тому відчуття скутості в дрібних суглобах кистей обох рук, що виникає вранці і зникає протягом кількох годин. Також хвора має скарги на втрату маси тіла, постійну гарячку до 37,7 °С, зростаючу м'язову слабкість. При огляді було виявлено набряк і почервоніння променезап'ясткових, проксимальних міжфалангових суглобів правої і лівої кистей; підшкірні вузлики на виступаючих ділянках кісток, деформація пальців рук у вигляді шиї лебедя, а також збільшення пахвинних лімфатичних вузлів.

1. Який найбільш імовірний попередній діагноз можна встановити даній хворій?

- 1) псоріатична артропатія;
- 2) анкілозуючий спондилоартрит;
- 3) ревматоїдний артрит;
- 4) остеоартроз;
- 5) синдром Шегрена.

2. Які додаткові дослідження необхідно провести першочергово для підтвердження діагнозу?

- 1) загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, імунограма, визначення ревматоїдного фактору, біохімічний аналіз крові, дослідження синовіальної рідини, рентгенографія суглобів;
- 2) загальний аналіз крові з формулою, імунограма, рентгенографія суглобів;

- 3) імунограма, біохімічний аналіз крові, дослідження синовіальної рідини, КТ;
- 4) загальний аналіз крові з формулою, імунограма, рентгенографія суглобів, МРТ;
- 5) імунограма, біохімічний аналіз крові, визначення ревматоїдного фактору, дослідження синовіальної рідини.

3. Які рентгенологічні зміни будуть спостерігатися на ранніх стадіях цього захворювання?

- 1) двобічний сакроілеїт, субхондральний склероз;
- 2) субхондральний остеопороз, розрідження структури епіфіза кістки, ущільнення та стовщення періартикулярних тканин, нечіткість контурів та структури суглоба, звуження суглобової щілини, ерозії та узури суглобових поверхонь;
- 3) розширення суглобової щілини;
- 4) стовщення окістя, ознаки остеопорозу, ущільнення хребців і розвиток остеофітів;
- 5) остеосклероз, остеофітоз, узурація кісткових поверхонь суглобів, грибоподібна форма головки проксимальної фаланги.

4. Яке лікування найбільш доцільно призначити даній хворій?

- 1) глюкокортикостероїди, цитостатики, амінохінолонові препарати;
- 2) внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів, тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів, плазмаферез;
- 3) нестероїдні протизапальні препарати, сульфасалазин, глюкокортикостероїди, мідокалм або скутамін С, ЛФК;
- 4) нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди, солі золота, амінохінолонові препарати (хлорохін), антиметаболіти (азатіоприн чи метотрексат), циклоспорин А, системна ензімотерапія (вобензим), імунокоригуюча терапія (левамізол), еферентні методи (плазмаферез);
- 5) препарати, що поліпшують метаболізм хряща (румалон), препарати кальцію, вітамін Д, нестероїдні протизапальні препарати, остеохін, внутрішньосуглобове введення препаратів, що гальмують активність лізосомальних ферментів (трасилол, контрикал, гордокс).

Задача № 2.

Жінка, 28 років, після відпочинку на південному березі Криму, помітила появу на шкірі обличчя (в ділянці перенісся і щік) почервоніння, з'явилися скарги на мігруючі болі в дрібних суглобах кистей, стоп, інколи відмічає болі у ліктьових і колінних суглобах, болі у м'язах. Також хвора скаржиться на

загальне нездужання, кволість, підвищення температури тіла до 37,3-37,5 °С, ниючі, без чіткої локалізації болі в серці. При огляді хворої виявлено еритему на обличчі у вигляді метелика, що поширюється на перенісся та виличні дуги, незначна припухлість дрібних суглобів кистей, при аускультатії серця вислуховується шум тертя перикарду, який триває недовго.

1. Який найбільш імовірний діагноз у даної хворої?

- 1) ревматизм;
- 2) ревматоїдний артрит;
- 3) дерматоміозит;
- 4) системний червоний вовчак;
- 5) синдром Шегрена;
- 6) системна склеродермія.

2. Які додаткові дослідження необхідно провести для підтвердження і уточнення діагнозу?

1) загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини;

2) загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, імунограма, РІФ, серологічна реакція на сифіліс, виявлення антинуклеарних антитіл, LE- клітин, антитіл до нативної ДНК, антифосфоліпідних антитіл, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, рентгенографія легень, кистей.

3) виявлення антинуклеарних антитіл, LE- клітин, антитіл до нативної ДНК, антифосфоліпідних антитіл, ЕКГ;

4) загальний аналіз крові, імунограма, РІФ, серологічна реакція на сифіліс, рентгенографія легень, кистей;

5) імунограма, виявлення антинуклеарних антитіл, LE- клітин, антитіл до нативної ДНК, антифосфоліпідних антитіл, ЕКГ.

3. Які найхарактерніші гематологічні зміни можуть бути виявлені у загальному аналізі крові?

1) гемолітична анемія з ретикулоцитозом, лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія;

2) арегенаторна анемія, лейкоцитоз;

3) відносний лімфоцитоз, тромбоцитоз;

4) гіперрегенаторна анемія, лімфоцитом, тромбоцитопенія;

5) суттєвих змін виявлено не буде.

4. Виявлення яких лабораторних змін є найбільш патогномонічним для даної нозології ?

- 1) прогресуюча протеїнурія, циліндрурія;
- 2) анемія з ретикулоцитозом, лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія;
- 3) псевдопозитивна серологічна реакція на сифіліс протягом не менше ,ніж 6 місяців;
- 4) виявлення LE- клітин, антинуклеарних та антифосфоліпідних антитіл у крові, анти-Sm-антитіл;
- 5) уремія, кетоацидоз або електролітний дисбаланс.

5. Які лікарські засоби є першочерговими препаратами вибору для лікування системного червоного вовчаку?

- 1) нестероїдні протизапальні препарати;
- 2) глюкокортикостероїди (метилпреднізолон), амінохінолонові препарати (делагіл, резорхін) ;
- 3) антибіотики (макроліди- кларитроміцин);
- 4) антацидні препарати, препарати вісмуту (де-нол);
- 5) імунодепресанти (циклофосфамід);
- 6) екстракорпоральні методи лікування (плазмаферез, гемосорбція, імуносорбція).

Задача №3

Хворий Т., 12 років, звернувся до лікаря зі скаргами на різке (протягом останніх 3-х тижнів) схуднення, спрагу (випиває до 4 літрів води на добу, кілька разів за ніч встає пити воду), почастішання сечовипускання, різке посилення апетиту. Також дитина скаржиться на підвищену втомлюваність, наростаючу загальну слабкість, зниження розумової та фізичної працездатності. При огляді дитина астенична, зниженого харчування, шкіра та видимі слизові оболонки сухі, язик сухий, обкладений білуватим нальотом; печінка на 1 см виступає з-під правої реберної дуги, край закруглений, щільний, печінка помірно болісна при пальпації.

1. Який попередній діагноз можна встановити цій дитині?
- 1) аутоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото);
- 2) дифузний токсичний зоб;
- 3) інсулінозалежний цукровий діабет;
- 4) інсулінонезалежний цукровий діабет;
- 5) вірусний гепатит.

2. Яка з теорій зриву імунної толерантності згідно сучасних уявлень про імунопатогенез інсулінозалежного цукрового діабету пояснює розвиток цієї нозології?

- 1) теорія “заборонених клонів”;
- 2) теорія молекулярної мімікрії;
- 3) теорія забар’єрних антигенів;
- 4) теорія поліклональної активації В-лімфоцитів;
- 5) теорія суперантигенів.

3. Які додаткові дослідження необхідно провести в першу чергу для встановлення остаточного діагнозу?

- 1) визначення рівня цукру крові, визначення рівня цукру в сечі, глюкозотолерантний тест;
- 2) загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі;
- 3) УЗД печінки, підшлункової залози;
- 4) радіоізотопне дослідження щитовидної залози;
- 5) рівень гормонів Т3, Т4 та ТТГ в сироватці крові.

4. Яке дослідження необхідно провести для підтвердження аутоімунної природи розвитку цього захворювання?

- 1) визначення рівня аутоантитіл до клітин щитовидної залози;
- 2) визначення рівня аутоантитіл до β -клітин підшлункової залози;
- 3) визначення рівня IgG та IgM до герпес-вірусу, вірусу Епштейна-Барр, цитомегаловірусу;
- 4) визначення рівня цукру крові, глюкозотолерантний тест;
- 5) визначення маркерів вірусних гепатитів А, В, С.

5. Яке лікування необхідно призначити в даному випадку?

- 1) замісна терапія препаратами гормонів щитовидної залози;
- 2) імуномодуюча терапія;
- 3) глюкокортикостероїди, цитостатики;
- 4) замісна інсулінотерапія;
- 5) антибіотикотерапія.

Правильні відповіді:

Задача №1.

1.3)

2.1)

Задача №3.

1.3)

2.2)

3.2)

3.1)

4.4)

4.2)

5.4)

Задача №2.

1.4)

2.2)

3.1)

4.4)

5.2)