

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры
экспериментальной и клинической
фармакологии с клинической
иммунологией и аллергологией

Заведующий кафедры

Профессор _____ Девяткина Т.А.

«_____» _____ 2017 г. Пр. № _____

**Методические указания
для самостоятельной работы студентов
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая иммунология и аллергология
Модуль №1	Клиническая иммунология и аллергология
Смысловой модуль №1	Иммунологический статус. Иммунодефицитные заболевания и иммунозависимая патология
Тема занятия №7	Иммунные аспекты аутоиммунной патологии
Курс	5
Факультет	подготовки иностранных студентов (медицинский)

1. Актуальность темы:

Аутоиммунные болезни можно характеризовать как таковые, при которых вследствие гуморальных или клеточных иммунных реакции с нормальными компонентами тела отличается структурное или функциональное повреждение последних. Привлеченные к реакциям антигены называются аутоантигенами. Антитела, которые способны реагировать с аутоантигенами определяются как аутоантитела. При этом формируется иммунный ответ, направленный против собственных органов и тканей. Существенное значение в развитии аутоиммунных процессов играет наследственность. Генетическая склонность определяется генами МНС.

Образование аутоантител одно из проявлений иммунного ответа при ряду хронических заболеваний. Отличают органоспецифические и неспецифические заболевания. К первым относят гемоцитопению, иммунный тиреоидит, атрофический, иммунные эндокринопатии, поражения ЦНС и глаз. К неорганоспецифическим относят СЧВ и другие "коллагенозы". У больных образуются аутоантитела к разным внутриклеточным и внеклеточным элементам (ядер, митохондрий, микросом и др.). Наблюдается в первую очередь нарушение Т-клеточной функции.

Наиболее распространен ревматоидный артрит(0,5-1%). На 100 случаев РА приходится 25 случаев СЧВ, 15 - склеродермии, 10 - полимиозита и 3 - узелкового периартериита.

Не вызывает сомнения тот факт, что иммунной системе принадлежит выдающаяся роль борьбе со злокачественными новообразованиями. Установлено, что существуют антигены, которые ассоциируют с определенным видом опухолей, а также взаимосвязанные между ее развитием и деструкцией иммунной системы.

Опухоль формируется и растет под воздействием противоположно направленных, но не взаимоисключающих иммунных реакций. Динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного присмотра с одной стороны, и пробластомными факторами, которые способствуют росту опухоли, - со второй.

Целью иммунодиагностики опухолевых процессов является разработка надежных тестов *in vitro*, что позволяют выявить опухоль к развитию клинических симптомов и определить ее локализацию. Такие тесты необходимы при ранней и дифференциальной клинической диагностике.

Согласно общепринятой мысли, для успеха иммунотерапии рака сначала необходимо уменьшить размеры опухолей с помощью хирургической операции, облучения или химиотерапии, иначе иммунной системе вряд ли удастся справиться с большой опухолевой массой и, кроме того, избыток опухолевого антигену может тормозить развитие иммунного ответа, стимулируя Т-супрессоры.

2. Конкретные цели:

1. Овладеть основными принципами диагностики, аутоиммунных заболеваний на основе изучения патогенеза иммунных нарушений.
2. Овладеть основными принципами лечения аутоиммунных заболеваний на основе изучения патогенеза иммунных нарушений.
3. Усвоить понятие об антигенах, ассоциируемых с опухолью: антигены вирусиндуцированных и канцерогениндуцированных опухолей, канцероэмбриональные антигены и др.
4. Знать роль Т- и В-клеток, макрофагов, НК, LAK -клеток, Т-супрессоров, фактора некроза опухоли в развитии и возникновении иммунопролиферативного синдрома.
5. Освоить принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при аутоиммунной патологии

3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Дисциплина	Полученные навыки
Анатомия	Знать строение тимуса, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, селезенки, красного костного мозга. Провести физикальное обследование больных.
Нормальная физиология	Знать функционирование центральных и периферических органов иммунной системы. Завладеть основами клинико-лабораторных методов исследования.
Биохимия	Усвоить основы биохимических лабораторных методов исследования. Действие цитокинов и действие разных групп биологически активных веществ.
Микробиология и вирусология	Знать иммунный ответ, диагностика бактериальной и вирусной инфекции. Завладеть основами специальных микробиологических методов исследования.
Терапия	Знать патогенез и клинические проявления аллергических заболеваний и вторичных иммунодефицитов. Уметь проводить сбор иммунологического и аллергологического анамнеза.
Фтизиатрия	Усвоить механизмы развития клеточнозависимой иммунной реакции, ход и клинические проявления туберкулеза.
Инфекционные болезни	Усвоить патогенез, клинические проявления бактериальных и вирусных инфекций. Уметь диагностировать бактериальные и вирусные инфекции.

4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Гибридома	Гибридная клеточная линия, которая образуется после слияния опухолевой лимфоидной клетки с нормальным лимфоцитом.
Митоген	Субстанция, которая влечет неспецифическую пролиферацию лимфоцитов.
Идиотип	Участки аминокислотных последовательностей в пределах вариабельного региона антител или Т-клеточного опознавательного рецептора, который влечет продукцию антиидиотиповых антител
Фактор некроза опухолей, альфа	Эффе́ктор, что синтезируется макрофагами и моноцитами. Участвует в регуляции иммунного ответа и разрушает опухолевые клетки
Миеломы	Опухолевые плазматические В-клетки, способные к неограниченной пролиферации в культуре.

4.2 Теоретические вопросы к занятию:

1. Определение понятия аутоиммунных реакций, аутоиммунной болезни. Механизмы срыва иммунологической толерантности, роль генетических факторов. Иммунодиагностика, иммунопатогенез.

2. Роль иммунологических методов исследования в ранней верификации диагноза аутоиммунных заболеваний. Аутоиммунный компонент в иммунопатогенезе разных заболеваний человека.

3. Современные подходы к применению иммуотропных препаратов нового поколения в лечении больных с аутоиммунной патологией.

4. Антибластомные и пробластомные механизмы взаимодействия иммунной системы организм "хозяина" и "опухоли".

5. Факторы иммунологической резистентности опухоли. Понятие о опухолеоассоциированных антигенах. Иммуносупрессивное действие опухолей. Иммунные изменения у онкологических больных.

6. Иммунодиагностика, в т. ч. дифференциальная в соответствии с CD - фенотипу опухолевых клеток. Современные подходы к иммунотерапии больного с онкологическими заболеваниями.

4.3 Практические работы (задание), которые выполняются на занятии:

1. Научиться диагностировать аутоиммунными заболевание, учитывая типичные изменения иммунной системы.

2. Завладеть навыками определить тип иммунных нарушений у больных с аутоиммунными заболеваниями, базируясь на данных иммунограмм.

3. Уметь назначать общеклиническое и иммунологическое обследование больных с аутоиммунной патологией.

1. Завладеть навыками назначать специфическую иммуноморфологическому терапии у больных с аутоиммунными нарушениями

2. Овладеть навыками применять иммунологические, цитологические методы диагностики рака, реакции сенсибилизации клеточного типа.

3. Завладеть навыками применять биологические модификаторы иммунного ответа: БЦЖ, левамизол, интерферон, ИЛ- 2 и других.

Содержание темы:

Аутоиммунитет характеризуется потерей толерантности или естественного несоответствия к собственным антигенам. Как следствие, продуцируемые аутоантитела вместе с цитотоксическими клетками или иммунными комплексами определяют развитие заболевания.

К аутоиммунным заболеваниям (приводится неполный перечень, целью которого является показать частоту этой патологии практически во всех отраслях медицины) принадлежат:

1. Системная красная волчанка.
2. Ревматоидный артрит.
3. Склеродермия.
4. Дерматополимиозит.
5. Смешанные болезни соединительной ткани.
6. Синдром Шегрена
7. Псориаз.
8. Витилиго.
9. Дерматит герпетический.
10. Пузырчатка обычная.
11. Болезнь (синдром) Рейтера.
12. Болезнь Бехтерева.
13. Рассеянный множественный склероз.
14. Тяжелая миастения.
15. Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный).
16. Болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом).
17. Сахарный диабет инсулинозависимый (I тип).
18. Аутоиммунное поражение надпочечников (болезнь Аддисона).
19. Аутоиммунная полиэндокринопатия.

20. Саркоидоз.
21. Идиопатический легочный фиброз.
22. Неспецифический язвенный колит.
23. Болезнь Крона (региональный энтерит).
24. Аутоиммунный гастрит, тип А.
25. Первичный билиарный цирроз.
26. Хронический активный гепатит.
27. Аутоиммунная энтеропатия.
28. Целиакия (глутенчувствительная энтеропатия).
29. Гломерулонефрит.
30. Синдром Гудпасчера.
31. Аутоиммунный увеит.
32. Пернициозная анемия.
33. Аутоиммунная гемолитическая анемия.

В патогенезе всех этих заболеваний главную роль играют патологические изменения в иммунной системе, данные о которой приведены в дальнейшей информации.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (РА)

РА - аутоиммунное заболевание, которое вызвано иммуно-опосредованной аутоагрессией относительно тканей суставов и проявляется в виде эрозийных артритов, что приводит к суставным деформациям, фиброзу и анкилозу. При РА возможное развитие висцеропатий, однако ключевым все же таки есть поражение суставов.

Четкого этиологического фактора заболевания на сегодняшний день не установлено. Допускают, что вызывать срыв толерантности при РА может хроническая (часто - субклиническая) инфекция (парамиксовирусы, вирус Епштейна-Барр, микоплазмы, хламидии) у генетически склонных лиц или в условиях иммунных дефектов.

Теории развития РА. Согласно Т-клеточной теории, РА развивается в результате активации аутореактивных Т-лимфоцитов под воздействием неизвестного этиологического фактора, который первично будет поражать суставы.

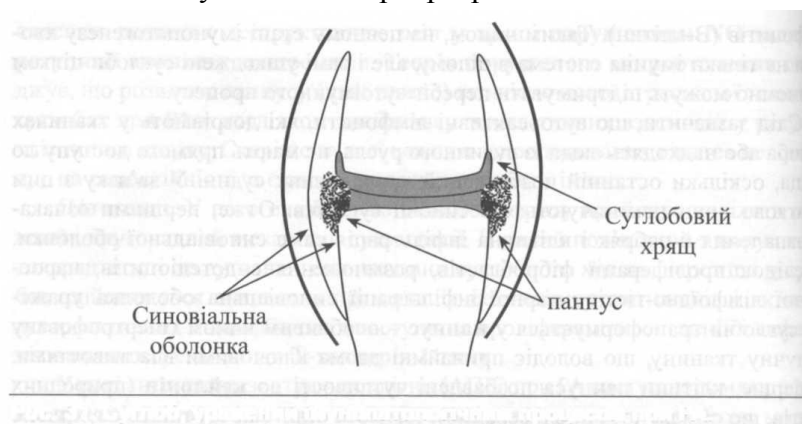
В патогенезе ревматоидного артрита принято выделять основной и второстепенный механизмы аутоагрессии. Первый связан с нарушением толерантности к аутоантигенам ткани суставного хряща, из-за чего в суставах осуществляется антигенная презентация пептидов аутоантигенов и активация аутореактивных Т-лимфоцитов со следующей пролиферацией последних и дифференцированием преимущественно к Т-хелперам 1 типа. В роли антигенпрезентирующих клеток (АПК) при РА выступают макрофаги, дендритные клетки и хондроциты. Последние начинают экспрессию молекул HLAII класса под воздействием провоспалительных цитокинов.

Через массивную инфильтрацию синовиальной оболочки лимфоцитами в последней образуются лимфоидные скопления, которые напоминают фолликулы периферийных органов иммунной системы. Считают, что отмеченные изменения приводят к трансформации синовиальной оболочки сустава в своеобразный орган иммуногенеза, где происходят реакции антигензависимого дифференцирования аутореактивных лимфоцитов (В-клеток). Таким образом, на определенном этапе иммунопатогенеза болезни не только иммунная система в целом, но и сами поврежденные суставы полностью автономно могут поддерживать ход аутоиммунного процесса.

Следует отметить, что аутореактивные лимфоциты, которые созревают в тканях сустава или поступают сюда из сосудистого русла, не имеют прямого доступа к хрящу, поскольку последний лишен кровеносных сосудов. В связи с этим изначально они накапливаются в синовии суставов. Следовательно, первыми признаками воспаления являются отек и клеточная инфильтрация именно синовиальной оболочки. Вследствие пролиферации фибробластов, размножения эндотелиоцитов, нарастающей лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации синовиальная оболочка пораженных суставов трансформируется в паннус - особым образом гипертрофированную соединительную

ткань, которая владеет, по крайней мере, двумя ключевыми свойствами. Во-первых, клетки паннуса лишены чувствительности к кейлону (естественных агентов, которые ограничивают пролиферацию), потому последний имеет способность неуклонно прогрессирующего роста. Причина снижения чувствительности к кейлону недостаточно понятна. Допускают, что это происходит в связи с частыми делениями клеток и измененным микроокружением. Во-вторых, паннус является чрезвычайно агрессивной тканью, поскольку продуцирует высокие концентрации металлопротеиназ и свободных радикалов. Именно эти факторы обуславливают развитие эрозийных изменений при РА. Агрессивные свойства паннуса обусловлены его клеточным составом - в первую очередь, макрофагами, активированными ИНФ-у и МИФ, а также нейтрофилами и фибробластами. Последние начинают продукцию протеолитических ферментов под воздействием прозапальных цитокинов. На рисунке показано, что из синовиальной оболочки на суставной хрящ нарастает паннус (зажигательная грануляционная ткань), который оказывает агрессивное влияние на хрящевую ткань. В состав паннуса входят активно пролиферирующие фибробласты, лимфоциты, макрофаги (гистиоциты); тугие происходит интенсивный неоангиогенез за счет активного размножения эндотелиоцитов.

Наличие РФ - необязательный признак ревматоидного артрита. В зависимости от наличия или отсутствия РФ различают сероположительные и серонегативные формы заболевания. При этом сероположительные формы более агрессивные, поскольку ревматоидный фактор способствует более быстрому генерализованию аутоиммунного процесса и развитию висцеропатий. Иногда РА перебегают за серонегативным вариантом, но в дальнейшем трансформируется в сероположительную форму, которая расценивается как прогностически неблагоприятный признак. Следует отметить, что РФ может встречаться и при других аутоиммунных заболеваниях, но в меньших концентрациях (то есть он не является патогномоническим для РА). Особенно часто РФ оказывается при системной красной волчанке и узелковом периартериите.



Фазы иммунопатогенеза ревматоидного артрита

Название фазы	Иммунопатологические изменения
1. Начальная	Срыв иммунной толерантности к аутоантигенам суставного хряща под влиянием неизвестных факторов, развитие зажигательных изменений в суставах, миграция аутореактивных Т-клеток
2. Медиаторная	Действие цитокинов, секретированных АПК и иммунокомпетентными клетками
3. Лимфоидная	Образование лимфоидных фолликулов в тканях сустава, то есть трансформация последнего в своеобразный орган иммуногенеза, где происходит местное антигензависимое дифференцирование аутореактивных В-лимфоцитов. Зрелые плазматические клетки продуцируют аутоантитела (в том числе РФ), а Т-хелперы 1 типу опосредствуют развертывание аутоиммунного процесса путем синтеза цитокинов

4. Агрессивная	Связана с агрессивным действием паннуса, который нарастает на ткань хряща
5. Деструктивная	Паннус практически полностью разъедает суставной хрящ, который приводит к фиброзу и анкилозу суставных поверхностей, деформации суставов

Показатели гуморального иммунитета.

1. Определение ревматоидного фактора (РФ), который является собой антитело к Fc-фрагмента Ig. "Классический" РФ является собой Ig M, описана РФ, которая принадлежит к другим Ig. РФ при РА оказывается при так называемом сероположительном типе.
2. Позитивная реакция Ваалер-Розе. Диагностическим считается титр 1:80 и больше. Высокие титры реакции на ранней стадии заболевания указывают на прогрессирующий и тяжелый его ход с возможной дальнейшей деструкцией и деформацией суставов.
3. Важной иммунологической особенностью заболевания является наличие АТ к коллагену.
4. В части больных оказываются антинуклеарные АТ. Их чаще всего находят во фракции IgG. Антинуклеарные АТ типичны для РА с быстро прогрессирующим ходом и впечатлением суставов. В ряде случаев РА обнаруживают АТ к односпиральной ДНК и к гистону.
5. Содержимое комплемента в сыворотке крови больных РА обычно находится в пределах нормы или незначительно повышен. При тяжелых формах впечатление суставов наблюдается умеренное снижение его с корреляцией высокого титра РФ, повышения уровня Ig, позасуставные проявления. В синовиальной жидкости содержимое комплемента всегда снижено.
6. Умеренное повышение уровня всех классов Ig, преимущественно IgG.
7. Повышения ЦИК, которые состоят из всех классов Ig. Необходимо всегда качественно оценивать ЦИК, то есть давать характеристику их компонентам, особенно, антигену, который поможет уточнять патогенез заболевания.

Показатели клеточного иммунитета

1. Позитивный кожный тест из Ig.
2. Повышение РБТЛ с нативным или агрегированным IgG, с аутологической сывороткой, из аутологическими IgM, IgG.
3. Повышение РТМЛ с нативным или агрегированным IgG.
4. Снижение количества Т- но В-лимфоцитов (преимущественно и чаще Т-лимфоцитов).

Лечение РА имеет патогенетическую направленность. Различают средства базисной терапии и противовоспалительные средства (глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты). Первые способствуют прекращению иммунопатологического процесса, предупреждая инвалидизацию больного. Вторые обеспечивают уменьшение болевого синдрома и признаков воспаления в суставах, однако иммунопатологический процесс на фоне их приема продолжает свое развитие, которое приводит к формированию анкилоза, контрактур, суставных деформаций, то есть инвалидизации. В соответствии с современным подходом к лечению РА средства базисной терапии должны быть назначены не позже 3-х месяцев с момента постановки клинического диагноза.

Лечебный эффект препаратов золота при РА обусловлен ингибирующим влиянием последних на активность нейтрофилов и макрофагов, а также нарушением процессов межклеточной кооперации во время реализации аутоиммунного ответа. Невзирая на высокую эффективность, применение препаратов золота достаточно ограничено учитывая частые тяжелые осложнения терапии (гепато- и нефротоксическое действие, кожные высыпания, нейтропения и другая).

Метотрексат. Терапия метотрексатом является "золотым стандартом" лечения РА. Механизм препарата в дозах, которые рекомендуются для применения при РА, связанный с притеснением фолатзависимых ферментов клеток крови, которая приводит к противовоспалительному и мягкому иммуносупрессивному действию. Однако в последних исследованиях было показано, что метотрексат осуществляет иммуномодулирующее влияние, которое заключается в повышении экспрессии лимфоцитарных генов, которые кодируют структуру противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Аминохинолиновые препараты. Традиционно считают, что эффективность аминохинолиновых препаратов при РА обусловлена способностью последних подавлять пролиферацию фибробластов, снижать активность лизосомальных ферментов, уменьшать продукцию провоспалительных интерлейкинов и аутоантител.

Циклоспорин А. В последнее время полученные даны об эффективности циклоспорина А (сандиммуна) при РА. Препарат владеет иммунодепрессивным действием за счет блокады эффектов ИЛ-2 в связи с нарушением его синтеза Т-лимфоцитами. В условиях аутоиммунного заболевания большинство активированных Т-клеток есть аутореактивными. Известно, что ИЛ-2 используется активированными аутореактивными Т-клетками для ауто- и паракринной регуляции своей пролиферации.

Лефлуномид является синтетическим препаратом (derivатом изоксазолу). Механизм действия лефлуномида связывают с блокадой фосфорилирования тирозину в цитоплазме Т-лимфоцитов, которая приводит к блокированию передачи сигнала от ИЛ-2 внутрь клетки. Благодаря способности ингибировать дигидрооротат-дегидрогеназу лефлуномид подавляет синтез пиримидинов *de novo*, благодаря чему спектр иммуотропной активности препарата существенно расширяется.

Препарат инфликсимаб (ремикейд) создан на основе моноклональных антител к ФНП-а, которые связывают последний с образованием неактивных комплексов, которые в дальнейшем фагоцитируются макрофагами. Кроме того, такие антитела делают цитостатический эффект относительно нейтрофилов и макрофагов, в цитоплазме которых на момент действия препарата происходит синтез данного цитокина. Таким образом, препарат действует преимущественно на агрессивные активированные фагоциты, а на клетки, которые не задействованы в реализации аутоиммунного процесса (неактивные), осуществляет минимальное подавляющее влияние. Отмеченные особенности обеспечивают относительную селективность действия инфликсимаба. Последние исследования указывают на то, что под воздействием периодических введений инфликсимаба происходит уменьшение отеку и болезненности в пораженных суставах, сокращается срок утренней скованности, снижается уровень С-реактивного белка и сывороточного предшественника амилоиду А. При этом уменьшение

Ингибиторы провоспалительных интерлейкинов. Установлено, что концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1В в синовиальной жидкости пораженных суставов при РА прямо коррелирует с клинической активностью болезни. Согласно последним данным, парентеральное применение человеческого рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 п/к 1 раз в день в течение 6-ти месяцев вызывает не только уменьшение клинических и серологических признаков болезни, но и позитивную динамику рентгенологических изменений.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СЧВ)

СЧВ - аутоиммунное заболевание, связанное с генетически обусловленным несовершенством иммунорегуляторных механизмов, которое приводит к продукции многочисленных аутоантител к антигенам разных органов и тканей.

Этиология заболевания остается неизвестной. Допускают, что определенную роль в развитии СЧВ могут играть некоторые РНК-содержащие вирусы, которые долгосрочно персистируют в наследственно склонном организме

Установлено, что к развитию симптомов СЧВ приводит наследственно

обусловленный дефицит ряда компонентов комплемента (C1, C2, C4). Известно, что иммунные комплексы, которые образуются при связывании антител с антигенами, элиминируются (разрушаются) макрофагами печени и селезенки. При этом они распознаются за фрагментами компонентов комплемента (опсонином), фиксированными к молекулам иммуноглобулинов. Да, макрофаги содержат рецепторы к C3b и C4q компонентам, благодаря чему "вылавливают" циркулирующие иммунные комплексы из кровотока и обезвреживают их. При дефиците белков комплемента нарушается естественный клиренс иммунных комплексов, которые образуются практически при любой инфекции. В связи с этим последние длительно циркулируют в крови, провоцируя развитие аутоповреждения по иммунокомплексному типу. В то же время не у всех больных из СЧВ оказывается дефицит белков комплемента, потому считают, что в генезисе заболевания могут лежать и другие иммунные дефекты. Также в иммунопатогенезе системной красной волчанки обсуждается роль тимуса как органа, где происходит формирование иммунной толерантности. Существует мысль, что у больных на СЧВ не происходит элиминации так называемых патогенных, или "запрещенных", клонов иммунных клеток, которые реагируют на аутоантигены, представленными в тимусе большим количеством фрагментов ядер лимфоцитов (апоптогенный запуск аутоиммунного процесса).

Системной красной волчанкой достоверно чаще болеют женщины. Считают, что женские половые гормоны содействуют развитию иммунопатологического процесса при СЧВ. Это подтверждается и тем фактом, что при беременности и непосредственно после родов обычно отмечается обострение заболевания. В то же время андрогены делают определен защитный эффект.

Патогенез. При СЧВ происходит иммунизация к аутоантигенам разнообразных органов и тканей. При этом аутоиммунные реакции перебегают преимущественно по гуморальному типу, который сопровождается активацией, пролиферацией и дифференцированием аутореактивных Т-хелперов 2 типа и аутореактивных В-клеток. Последние по мере созревания трансформируются в плазматические клетки, которые продуцируют разнообразные аутоантитела.

При СЧВ определяют аутоантитела как к органам антигенам (противосердечные, противопеченочные антитела), так и к отдельным клеткам и форменным элементам (например, к лейкоцитам, гладким мышцам, эритроцитам, тромбоцитам), внутреннему содержимому клеток (антимитохондриальные, антилизосомальные, антинуклеарные антитела) и даже содержимому органелл (например, антитела против ДНК, нуклеопротеина). Таким образом, при СЧВ происходит аутоиммунизация на всех уровнях: на органном, клеточном, субклеточном (органельном) и молекулярном. Допускают, что сначала реализуется аутоагрессия к поверхностным структурам органов и клеток, по мере разрушения последних - к аутоантигенам органелл, а в конечном итоге - к молекулам, которые содержатся в органеллах. Таким образом, свойства аутоантигена при СЧВ, очевидно, не играют большого значения, поскольку аутоиммунизация возможна практически к любым структурам, к которым имеет доступ иммунная система. Это свидетельствует о том, что при СЧВ имеет место очень глубокое нарушение иммунной толерантности (возможно, глубже из всех известных аутоиммунных заболеваний).

Показатели гуморального иммунитета.

1. Определение в повышенных титрах антинуклеарных АТ.
2. Повышение АТ до отдельных АТ ядра клетки:
 - а) АТ к нуклеопротеидам
 - б) АТ к ДНК двухспиральной (нативной), и ДНК односпиральной (денатурированной)
 - в) АТ к РНК (антирибосомные АТ)
 - г) АТ к низкомолекулярной ядерной РНК.

- д) АТ к негистоновым белкам.
- е) АТ к дезоксирибонуклеопротеида (комплекс ДНК-гистон)
- 3. Повышение АТ до компонентов цитоплазмы: митохондрий, рибосом, лизосом.
- 4. Образование органоспецифических АТ, особенно АТ к форменным элементам крови.
- 5. Повышение АТ до компонентов сыворотки крови. Образование РФ чаще встречается при СЧВ что сопровождается артритами, чем висцеральными впечатлениями.
- 6. В значительном количестве случаев СЧВ оказывается снижение активности комплемента, что является признаком быстрого прогресса заболевания и наличия патологического процесса в почках. Уменьшается активность С4, потом С1, С2, С3. Определение концентрации С3 и С1 возможно использовать, как критерий для оценки эффективности данной терапии.
- 7. Повышение IgG и IgM.
- 8. Повышение количества ЦИК. Уровень ЦИК коррелируется из СОЭ, количеством Ig и др. Четкой корреляции между уровнем ЦИК и клиническими особенностями заболевания нет.
- 9. Вторые гуморальные компоненты - ненастоящепозитивная реакция Вассермана (у женщин чаще 3:1).

Показатели клеточного иммунитета

- 1. Лимфопения.
- 2. Выявления LE-клеток - зрелых нейтрофилов, цитоплазма которых заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита в виде аморфных глыбок, которые состоят из деполимеризованной ДНК.
- 3. Снижение количества Т-лимфоцитов. Супрессорная функция снижена, хелперная - повышенная.
- 4. Нормальное количество, сниженное или повышенное количество В-лимфоцитов.
- 5. Повышенное количество О-лимфоцитов и сниженное количество Д-лимфоцитов. Снижение АЗКОЦ.

Аутоиммунный хронический активный гепатит

Показатели гуморального иммунитета

- 1. АТ к Аг мембраны гепатоцитов.
- 2. Антимикросомальные АТ.
- 3. АТ к тканям гладких мышц.
- 4. Антимитохондриальные АТ.
- 5. АТ к структурам клеточного ядра.
- 6. Органоспецифические АТ.
- 7. РФ.
- 8. Повышение уровня ЦИК.
- 9. Криоглобулины.

Показатели клеточного иммунитета

- 1. Позитивные РБТЛ и РГММ (с экстрактами аллогенной и аутологической ткани печени).
- 2. Снижение функции Т-супрессоров.

Гломерулонефрит

Показатели гуморального иммунитета

- 1. АТ к гломерулярной базальной мембране.
- 2. Активация системы комплемента по "классическому" и "альтернативному" пути.
- 3. Снижение синтеза компонентов комплемента
- 4. Повышение уровня ЦИК.
- 5. Увеличение IgG, IgA, IgM.

Показатели клеточного иммунитета

1. Снижение Т-лимфоцитов.
2. Снижение функции Т-супрессоров.
3. Позитивная РБТЛ с аутологической тканью почки.

Вопрос для самоконтроля во время подготовки студентов :

1. Определить понятие аутоиммунных процессов.
2. Механизмы развития аутоиммунных заболеваний.
3. Иммунные нарушения при РА (ревматоидном артрите).
4. Иммунные нарушения при СЧВ (системной красной волчанке).
5. Иммунные нарушения при НВК (неспецифическом язвенном колите).
6. Иммунные нарушения при хроническом гломерулонефрите.
7. Иммунные нарушения при агрессивном гепатите.
8. Принципы иммуотропной коррекции при РА, СЧВ, НВК, хроническом гломерулонефрите, агрессивном гепатите
9. Диагностировать аутоиммунное заболевание, учитывая типичные изменения иммунной системы.
10. Уметь базирясь на данных иммунограммы, определить тип иммунных нарушений у больных с аутоиммунными заболеваниями.
11. Назначить общеклиническое и иммунологическое обследование больных с аутоиммунной патологией.
12. Назначить специфическую иммуноморфологическую терапию у больных с аутоиммунными нарушениями.

Материалы для самоконтроля:

А. Задания для самоконтроля:

1. **Что такое серонегативный и сероположительный вариант ревматоидного артрита?**
 - а. отсутствие РФ
 - б. позитивный РФ
 - в. позитивный результат RW
 - г. негативный результат RW
2. **Укажите, какие из нижеперечисленных методов выявления антител, больше всего широко применяются при диагностике аутоиммунных заболеваний:**
 - а. иммунофлуоресцентное исследование сывороток на срезах
 - б. метод преципитации в гаэле
 - в. иммуноферментный анализ
 - г. все перечисленные методы
 - д. ни один из перечисленных методов
3. **Обычно на изменения, в которых участки Ig могут производиться аутоантитела:**
 - А. легкого звена;
 - В. шарнирной зоны;
 - С. тяжелого звена;
 - Д. зоны Fab -фрагментив;
 - Е. зоны Fc -фрагментив.
4. **При каких заболеваниях методом выбора в лечении является иммунодепрессивная терапия?**
 - а. аутоиммунный увеит
 - б. болезни Пиквика
 - в. инсулинозависимый диабет
 - г. системная красная волчанка

- д. ревматоидный артрит
- ж. при всех перечисленных заболеваниях

5. Больной 26 лет жалуется на значительную слабость. Заболел остро с повышением температуры тела, недомоганием, болью в суставах и за ходом мышц ног. Объективно: фиолетово-синюшная эритема вокруг глаз и над коленными суставами. ЧСС - 120/мин., тона сердца ослаблены. В крови: лейкоц. - $12 \cdot 10^9/\text{л}$, ШЗЕ - 40 мм/часами. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A Атопический дерматит
- B Системная красная волчанка
- C Полимиозит
- D Дерматомиозит
- E Реактивный полиартрит

6. Больная 60 лет жалуется на боль в межфаланговых суставах кистей, которая усиливается при работе. Объективно: дистальные и проксимальные суставы II-IV пальцев деформированы, с узлами Гебердена, Бушара, болезненные, с ограниченной подвижной. Рентгенограмма

суставов: суставные щели суженные, краевые остеофиты, субхондральный склероз. Какой диагноз наиболее вероятен?

- A Ревматический артрит
- B Болезнь Рейтера
- C Деформирующий остеоартроз
- D Болезнь Бехтерева
- E Псориатический артрит

7. Больная 45-ти лет жалуется на боль и слабость в мышцах рук и ног; покраснение, лущение и зуд кожи лица. Объективно: эритема и отек параорбитальной клетчатки, тестировать отеки конечностей. Наблюдается болезненность мышц плечевого и тазового пояса при пальпации. Какое исследование позволит установить диагноз с наибольшей точностью?

- A Определения уровня гормонов щитовидной железы в крови. .
- B Определения уровня креатинфосфокиназы в крови.
- C Кожно-мышечная биопсия.
- D Электромиография
- E Определения уровня LE-клеток в крови

8. Мужчина 42-ка лет жалуется на резкую слабость, боль в мышцах и суставах, повышение температуры до $38,6^{\circ}\text{C}$, исхудание. Заболел остро. 6 месяцев тому назад болел вирусным гепатитом. Объективно: состояние средней тяжести. Пульс - 80/мин., АО - 175/95 мм рт.ст. На внутренней поверхности предплечья пальпируются болезненные подкожные узлы размером до 1 см. На верхних конечностях отмечаются нарушения чувствительности по типу "перчаток". В крови: умеренная анемия, лейкоцитоз, эозинофилия, ускоренная СОЭ. В моче: умеренная протеинурия, микрогематурия. Какой диагноз является самым достоверным?

- A Ревматизм
- B Системная красная волчанка
- C Геморрагический васкулит
- D Узелковый полиартериит
- E Дерматомиозит

9. Больной 40 лет, без жалоб, во время прохождения профосмотра перед трудоустройством сдал мочу на общий анализ. Полученные результаты: цвет светло-желтый; прозрачная; удельный вес - 1008; pH - 6,5; белок - 0,6 г/л : эр. - 18-20 в п/из, измененные; лейкоц. - 2-3 в п/из; цилиндры 2-3 в п/из, зернистые. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A Амилоидоз почек

- В** Острый гломерулонефрит
- С** Хронический пиелонефрит
- Д** Хронический гломерулонефрит
- Е** Мочекаменная болезнь

Тесты для контроля конечного уровня знаний

1. Аутоиммунные заболевания разделяются на:
 - а. опухоли-ассоциированные
 - б. органоспецифические
 - в. системные
 - г. низкопролиферативные
2. Ревматоидный фактор - это:
 - а. антитела класса М направлены против Fc-фрагмента Ig A
 - б. антитела классов А, М, G направлены против Fав-фрагмента Ig G
 - в. антитела классов А, М направлены против Fав-фрагмента Ig G
 - г. антитела классов. G, М направлены против Fc-фрагмента IgG
3. Укажите, какие из нижеперечисленных методов выявления антител, больше всего широко применяются при диагностике аутоиммунных заболеваний:
 - а. иммунофлуоресцентное исследование сывороток на срезе
 - б. метод преципитации в гаэле
 - в. радиоиммунологический анализ
 - г. все перечисленные методы
 - д. ни один из перечисленных методов
4. Укажите, какие подходы до лечения аутоиммунных заболеваний в настоящее время существуют.
 - а. регуляция метаболических процессов в организм
 - б. Противовоспалительная терапия
 - в. Иммунодепрессивная терапия
 - г. Иммуностимулирующая терапия
 - д. Все перечисленные подходы
5. Какие препараты с противовоспалительным действием не применяются при терапии аутоиммунных заболеваний?
 - а. стероиды
 - б. салицилаты, индометацин, фенилбутазон
 - в. фенпрофен, ибупрофен
 - г. миоритмил, кордарон
 - д. все перечисленные лекарственные средства
6. Какие типы иммунных реакций чаще всего лежат в основе развития аутоиммунного процесса?
 - а. дефекты С-1 ингибитора комплемента
 - б. цитотоксические иммунные реакции
 - в. реакции иммунных комплексов
 - г. клеточные реакции
 - д. аутоенсибилизация, обусловленная антителами
 - г. ни один из перечисленных механизмов
7. Какие из нижеперечисленных препаратов, которые имеют иммунодепрессивные свойства, применяют для лечения аутоиммунных заболеваний?
 - а. циклоспорин А
 - б. азатиоприн
 - в. тималин
 - г. метотрексат
 - д. Все перечисленные препараты

ж. Только азотиоприн и метотрексат

8. У девочки 14 лет течение около года назад появилась раздражительность и плаксивость. Тогда же определялась диффузно увеличенная щитовидная железа II степени. Состояние расценено как проявление пубертатного периода. Лечение не проводилось. Раздражительность постепенно сменилась полной апатией. Появились одутловатость лица, пастозность мягких тканей, брадикардия, запоры. Наросли бледность кожи с восковидным оттенком, плотность железы. Какое заболевание следует предположить?

- A** Подострый тиреоидит
- B** Диффузный токсический зоб
- C** Рак щитовидной железы
- D** Аутоиммунный тиреоидит
- E** Пубертатный юношеский базофилизм

9. У ребенка 3 месяцев после некоторых дней беспокойности, анорексии, субфебрилитета, появилась желтуха, гепатоспленомегалия, моча темная и желтая, обесцвечивание кала. В возрасте 1 мес. были гемотрансфузии. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A** Атрезия билиарных путей
- B** Гемолитическая анемия
- C** Вирусный гепатит А
- D** Вирусный гепатит В
- E** Конъюгационная желтуха

10. Мужчина 42 лет жалуется на резкую слабость, боль в мышцах и суставах, повышение температуры до 38,6°C, исхудание. Заболел остро. 6 месяцев тому назад болел вирусным гепатитом. Объективно: состояние средней тяжести. Пульс - 80/мин., АД - 175/95 мм рт.ст. На внутренней поверхности предплечья пальпируются болезненные подкожные узлы размером до 1 см. На верхних конечностях отмечаются нарушения чувствительности по типу "перчаток". В крови: умеренная анемия, лейкоцитоз, эозинофилия, ускоренная ШЗЕ. В моче: умеренная протеинурия, микрогематурия. Какой диагноз является самым достоверным?

- A** Ревматизм
- B** Геморрагический васкулит
- C** Узелковый полиартериит
- D** Дерматомиозит
- E** Системная красная волчанка

12. Больная М., в 31 году в течение 14 лет страдает системной склеродермией. Неоднократно лечилась в стационарах. Жалуется на периодическую тупую боль в области сердца, сердцебиения, одышку, головную боль, отеки век, исхудание, боль и деформацию суставов конечностей. Поражение, какого органа ухудшает прогноз заболевания?

- A** Желудочно-кишечного тракта
- B** Сердца
- C** Легких
- D** Почек
- E** Кожи и суставов

13. Больной 35 лет поступил в стационар с жалобами на боли в левом грудинно-ключичном, коленном суставах, в пояснице. Заболел остро, с повышением температуры до 38°C. Объективно: левый грудинно-ключичный, коленный сустав с отеком, болезненные. В крови: лейкоцитов-9,5 Г/л, ШЗЕ-40 мм/год, СРБ-1,5 мм, фибриноген - 4,8 г/л, сечевая кислота - 0,28 ммоль/л. В соскобе из уретры - хламидии. Какой диагноз наиболее вероятен?

- B** Ревматический артрит

- В** Подагра
- С** Синдром Рейтера
- Д** Ревматоидный артрит
- Е** Болезнь Бехтерева

В. Задачи для самоконтроля

Задача №1. 19-летняя девушка жалуется на боль в язвах и суставах, эритему на щеках и носу, повышение температуры до 38,5-39 °С, одышку, сердцебиение, слабость. Болеет 3 месяца. В крови: лейкоцитов - 3,2 - 109/л, тромбоцитов - 180 - 109/л, эритроцитов - 3,0 10¹²/л, ШЗЕ - 43 мм/время. В моче: белок - 0,66 г/л, эритроцитов - 2-5 в п/с, лейкоцитов до 5 в п/с. При рентгенологическом исследовании - подчеркнута междолевая плевра.

Ваш предыдущий диагноз.

С какими заболеваниями будете проводить диф. диагноз? Укажите план обследования с учетом наиболее информативных для обнаруженного заболевания иммунодиагностических тестов

Задача №2. У 52-летней женщины после дежурного переохлаждения опять начали тревожить боли в суставах кистей рук, выражена утренняя несвободность, СОЭ - 26 мм/часами Ваш предыдущий диагноз и план обследования с учетом иммунологических показателей.

Задача №3. У 30-летней женщины в последний год отмечается прогресс следующих синдромов : симметричный полиартрит, синдром Рейно, тяжесть при глотании твердой еды, СОЭ - 18 мм/часами Ваш предыдущий диагноз и план обследования с учетом иммунологических показателей

Задача №4. Больная 22 годов с жалобами на снижение работоспособности, эмоциональную лабильность, выразительную общую слабость, утомляемость, диплопию. При осмотре: двусторонний птоз, гипомимия. Тестирования обнаружили патологическую утомляемость мышц лица и конечностей. В профессиональном анамнезе - длительный контакт с токсичными веществами (формальдегид, хлор, анилиновые красители). В крови присутствующие антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностическом титре. Подозревается: **синдром** хронической усталости, тяжелая миастения, подострый вирусный энцефаломиелит, хроническая интоксикация формальдегидом, истерия. Выставьте правильный диагноз, назовите основные звенья иммунопатогенеза и лечение.

Задача №5. У 46-летней женщины с подозрением на рак молочной железы отмечается значительное снижение веса, выражена мышечная слабость, тяжесть при глотании жидкой еды, параорбитальный отек; СОЭ - 38 мм/год Ваш предыдущий диагноз и план ведения больной.

Ответы Контроль конечного уровня знаний 1 -б, в; 2 -г; ; 3 - а, в; 4 -я, бы в; 5 -я, б-б, в, г, д; 7 -я, бы г; 8 - D; 9 - Д; 10 - С; 11 - D; 12 - D; 13 - С.

Задачи №6. Системная красная волчанка. В иммунограмме: лейкопения, лимфоцитоз за счет Вл, Ол; ускорение СОЭ; Тх/Тс больше 3. а) глюкокортикостероидная терапия.

б) другая противовоспалительная терапия.

в) применение иммунодепрессантов (хлорбутин 5-15мг, циклофосфан 150-200мг, азатиоприн 150-200мг)

№2 Тяжелая миастения Иммунопатогенез: образование комплекса «аутоантитела» - ацетилхолину рецепторы активизирует комплемент, который ведет к повреждению

рецепторов, происходит блокада последних и нарушение их функции. Лечение Антихолинэстеразные препараты, тимэктомия, плазмаферез, иммунодепрессия (кортикостероиды, азатиоприн).

№3 Дерматомиозит. После активного лечения опухоли, как правило, улучшается состояние и в плане дерматомиозиту

Рекомендованная литература:

Основная:

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей: 4 изд., доп. – Киев: ООО «Полиграфплюс», 2010. - 552 с.

2. Бажора Ю.И. Клиническая иммунология. - Одесса: Одесский государственный медицинский университет, 2000. - 384 с.

Дополнительная:

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 325 с.

2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология в клинической практике. - М.: ЦПИ «ИЭМК», 1996. - 354 с.

3. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008. - 416 с.

<http://www.esmo.org>.

<http://www.fda.gov>.

<http://www.medicaldaily.com/immune-system>

<http://www.who.int/mediacentre>

<http://www.medicalnewstoday.com>

<http://www.sciencedaily.com>

Методическую разработку составила

к. мед.н., ас. Н.В. Ляховская