

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Бобирьов В.М.

«_____» _____ 2016 р. Пр. №____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль №1	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовий модуль №1	Імунологічний статус. Імунодефіцитні захворювання та імунозалежна патологія.
Тема заняття №7	Імунні аспекти аутоімунної патології.
Курс	5
Факультет	медичний

1. Актуальність теми

Аутоімунні хвороби можна охарактеризувати як такі, при яких в наслідок гуморальних або клітинних імунних реакції з нормальними компонентами тіла відбувається структурне або функціональне ушкодження останніх. Залучені до реакцій антигени називаються аутоантигенами. Антитіла, які здатні реагувати з аутоантигенами визначаються як аутоантитіла. При цьому формується імунна відповідь, спрямована проти власних органів і тканин. Істотне значення у розвитку аутоімунних процесів відіграє спадковість. Генетична схильність визначається генами МНС.

Утворення аутоантитіл одне з виявів імунної відповіді при ряді хронічних захворювань. Відрізняють органоспецифічні та неспецифічні захворювання. До перших відносять гемоцитопенію, імунний тиреоїдит, атрофічний, імунні ендокринопатії, ураження ЦНС і очей. До неорганоспецифічних відносять СЧВ та інші "колагенози". У хворих утворюються аутоантитіла до різних внутріклітинних і позаклітинних елементів (ядер, мітохондрій, мікросом та ін.). Спостерігається в першу чергу порушення Т-клітинної функції.

Найбільш поширений ревматоїдний артрит (РА) (0,5-1%). На 100 випадків РА приходить 25 випадків СЧВ, 15 – склеродермії, 10 – поліміозиту і 3 – вузликового периартеріїту.

Не викликає сумніву той факт, що імунній системі належить визначна роль боротьбі із злоякісними новоутвореннями. Встановлено, що існують антигени, що асоційовані з певним видом пухлин, а також взаємозв'язані між її розвитком та деструкцією імунної системи.

Пухлина формується і росте під впливом протилежно направлених, але не взаємовиключаючих імунних реакцій. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між факторами імунного нагляду з одного боку, та пробластомними факторами, що сприяють росту пухлини, - з другої.

Метою імунодіагностики пухлинних процесів є розробка надійних тестів *in vitro*, що дозволяють виявити пухлину до розвитку клінічних симптомів і визначити її локалізацію. Такі тести необхідні при ранній та диференційній клінічній діагностиці.

Згідно з загальноприйнятою думкою, для успіху імунотерапії раку спочатку необхідно зменшити розміри пухлин з допомогою хірургічної операції, опромінення або хіміотерапії., інакше імунній системі навряд чи вдається справитися з великою пухлинною масою і, крім того, надлишок пухлинного антигену може гальмувати розвиток імунної відповіді, стимулюючи Т-супресори.

2. Конкретні цілі:

1. Опанувати основні принципи діагностики, аутоімунних захворювань на основі вивчення патогенезу імунних порушень.
2. Опанувати основні принципи лікування аутоімунних захворювань на основі вивчення патогенезу імунних порушень.
3. Засвоїти поняття про антигени, асоційовані з пухлиною: антигени вірусіндукованих і канцерогеніндукованих пухлин, канцероембріональні антигени та ін.
4. Знати роль Т- і В-клітин, макрофагів, НК, LAK-клітини, Т-супресорів, фактору некрозу пухлини у розвитку та виникненні імунопроліферативного синдрому.
5. Засвоїти принципи імунодіагностики та імунотерапії пухлин.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Дисципліна	Отримані навички
Анатомія	Знати будову тимусу, лімфатичних вузлів, пейєрових бляшок, селезінки, червоного кісткового мозку. Провести фізикальне обстеження хворих.

Нормальна фізіологія	Знати функціонування центральних та периферичних органів імунної системи. Оволодіти основами клініко-лабораторних методів дослідження.
Біохімія	Засвоїти основи біохімічних лабораторних методів дослідження. Дію цитокінів та дію різних груп біологічно активних речовин.
Мікробіологія та вірусологія	Знати імунна відповідь, діагностика бактеріальної та вірусної інфекції. Оволодіти основами спеціальних мікробіологічних методів дослідження.
Терапія	Знати патогенез та клінічні прояви алергічних захворювань та вторинних імунodefіцитів. Вміти проводити збір імунологічного та алергологічного анамнезу.
Фтизіатрія	Засвоїти механізми розвитку клітиннозалежної імунної реакції., перебіг та клінічні прояви туберкульозу.
Інфекційні хвороби	Засвоїти патогенез, клінічні прояви бактеріальних та вірусних інфекцій. Вміти діагностувати бактеріальні та вірусні інфекції.

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Гібридома	Гібридна клітинна лінія., яка утворюється після злиття пухлинної лімфоїдної клітини з нормальним лімфоцитом.
Мітоген	Субстанція, що спричиняє неспецифічну проліферацію лімфоцитів.
Ідіотип	Ділянки амінокислотних послідовностей у межах варіабельного регіону антитіл або Т-клітинного розпізнавального рецептора, що спричиняє продукцію антиідіотипових антитіл
Фактор некрозу пухлин, алфа	Ефектор, що синтезується макрофагами і моноцитами. Бере участь в регуляції імунної відповіді та руйнує пухлинні клітини
Мієломи	Пухлинні плазматичні В-клітини, здатні до необмеженої проліферації в культурі.

4.2 Теоретичні питання до заняття

1. Визначення поняття аутоімунних реакцій, аутоімунної хвороби. Механізми зриву імунологічної толерантності, роль генетичних факторів. Імунодіагностика, імунопатогенез.

2. Роль імунологічних методів дослідження у ранній верифікації діагнозу аутоімунних захворювань. Аутоімунний компонент в імунопатогенезі різних захворювань людини.

3. Сучасні підходи до застосування імунотропних препаратів нового покоління у лікуванні хворих з аутоімунною патологією.

4. Антибластомні та пробластомні механізми взаємодії імунної системи організм “хазяїна” та “пухлини”.

5. Фактори імунологічної резистентності пухлини. Поняття про пухлиноасоційовані антигени. Імуносупресивна дія пухлин. Імунні зміни у онкологічних хворих.

6. Імунодіагностика, в т. ч. диференціальна відповідно до CD- фенотипу

пухлинних клітин. Сучасні підходи до імунотерапії хворого з онкологічними захворюваннями.

4.3 Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Навчитися діагностувати аутоімунні захворювання, враховуючи типові зміни імунної системи.
2. Оволодіти навичками визначити тип імунних порушень у хворих з аутоімунними захворюваннями. базуючись на даних імунограми
3. Вміти призначати загальноклінічне та імунологічне обстеження хворих з аутоімунною патологією.
4. Оволодіти навичками призначати специфічну імуноморфологічну терапію у хворих з аутоімунними порушеннями
5. Опанувати навичками застосовувати імунологічні, цитологічні методи діагностики раку, реакції сенсibiliзації клітинного типу.
6. Оволодіти навичками застосовувати біологічні медифікатори імунної відповіді: БЦЖ, левамизол, інтерферон, ІЛ-2 та інших.

Зміст теми:

Аутоімунітет характеризується втратою толерантності або природної невідповідності до власних антигенів. Як наслідок, продуковані аутоантитіла разом з цитотоксичними клітинами або імунними комплексами зумовлюють розвиток захворювання.

До аутоімунних захворювань (приводиться неповний перелік, метою якого є показати частоту цієї патології практично у всіх галузях медицини) належать:

1. Системний червоний вовчак.
2. Ревматоїдний артрит.
3. Склеродермія.
4. Дерматополіміозит.
5. Змішані хвороби сполучної тканини.
6. Синдром Шегрена
7. Псоріаз.
8. Вітіліго.
9. Дерматит герпетиформний.
10. Пухирчатка звичайна.
11. Хвороба (синдром) Рейтера.
12. Хвороба Бехтерева.
13. Розсіяний множинний склероз.
14. Тяжка міастенія.
15. Тиреоїдит Хашімото (аутоімунний).
16. Хвороба Грейвса (тиреотоксикоз із дифузним зобом).
17. Цукровий діабет інсулінозалежний (І тип).
18. Аутоімунне ураження надниркових залоз (хвороба Аддісона).
19. Аутоімунна поліендокринопатія.
20. Саркоїдоз.
21. Ідіопатичний легеневий фіброз.
22. Неспецифічний виразковий коліт.
23. Хвороба Крона (регіональний ентерит).
24. Аутоімунний гастрит, тип А.
25. Первинний біліарний цироз.
26. Хронічний активний гепатит.
27. Аутоімунна ентеропатія.
28. Целіакія (глютенчутлива ентеропатія).

29. Гломерулонефрит.
30. Синдром Гудпасчера.
31. Аутоімунний увеїт.
32. Перніціозна анемія.
33. Аутоімунна гемолітична анемія.

В патогенезі всіх цих захворювань головну роль відіграють патологічні зміни в імунній системі, дані про яку приведені в подальшій інформації

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (РА)

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

Чіткого етіологічного фактора захворювання на сьогоднішній день не встановлено. 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.

Теорії розвитку РА. Згідно з Т-клітинною теорією, РА розвивається внаслідок активації аутореактивних Т-лімфоцитів під впливом невідомого етіологічного чинника, який первинно уражає суглоби.

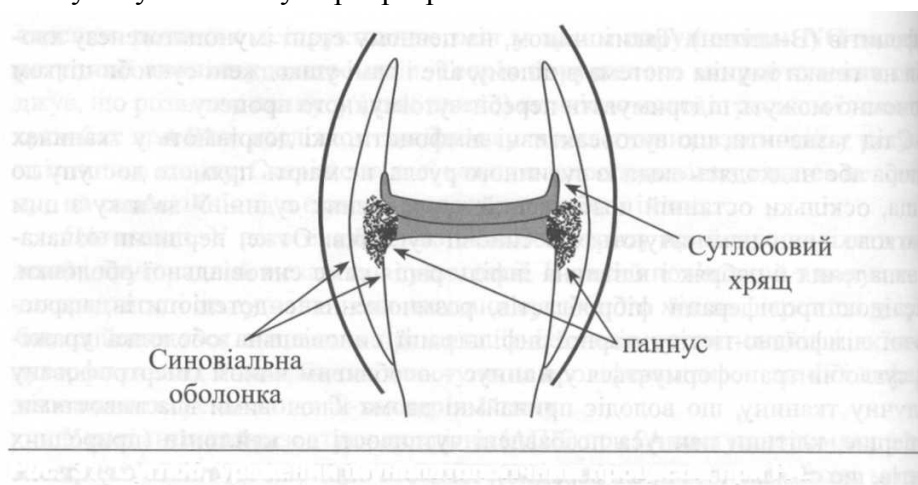
У патогенезі ревматоїдного артриту прийнято виділяти основний і другорядний механізми аутоагресії. Перший пов'язаний з порушенням толерантності до аутоантигенів тканини суглобного хряща, через що у суглобах здійснюється антигенна презентація пептидів аутоантигенів і активація І аутореактивних Т-лімфоцитів 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 HLAII класу під впливом прозапальних цитокінів.

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 ауто реактивних лімфоцитів (В-клітин). Таким чином, на певному етапі імунопатогенезу хвороби не тільки імунна система в цілому, але і самі uszkodжені 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. Унаслідок проліферації фіброblastів, розмноження ендотеліоцитів, наростаючої лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації синовіальна оболонка уражених суглобів трансформується у паннус - особливим чином гіпертрофовану сполучну тканину, що володіє принаймні двома ключовими властивостями. По-перше, клітини паннуса 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, паннус є надзвичайно агресивною тканиною, оскільки продукує високі концентрації металопротеїназ і вільних радикалів. Саме ці фактори обумовлюють розвиток ерозивних змін при РА. Агресивні властивості паннуса обумовлені його клітинним складом - насамперед, макрофагами, активованими ІНФ-у і МІФ, а також нейтрофілами і фіброblastами. Останні розпочинають продукцію протеолітичних ферментів під впливом

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

Наявність РФ - не обов'язкова ознака ревматоїдного артрити. Залежно від наявності або відсутності РФ розрізняють серопозитивні і серонегативні форми захворювання. При цьому серопозитивні форми агресивніші, оскільки ревматоїдний фактор сприяє 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.



Фази імунопатогенезу ревматоїдного артрити

Назва фази	Імунопатологічні зміни
1. Початкова	Зрив імунної толерантності до аутоантигенів суглобового хряща під впливом невідомих факторів, розвиток запальних змін у суглобах, міграція аутореактивних Т-клітин
2. Медіаторна	Дія цитокінів, секретованих АПК і імунокомпетентними клітинами
3. Лімфоїдна	Утворення лімфоїдних фолікулів у тканинах суглобу, тобто трансформація останнього у своєрідний орган імуногенезу, де відбувається місцеве антигензалежне диференціювання аутореактивних В-лімфоцитів. Зрілі плазматичні клітини продукують аутоантитіла (у тому числі РФ), а Т-хелпери 1 типу опосередковують розгортання аутоімунного процесу шляхом синтезу цитокінів
4. Агресивна	Пов'язана з агресивною дією паннуса, який наростає на тканину хряща
5. Деструктивна	Паннус практично повністю роз'їдає суглобовий хрящ, що призводить до фіброзу й анкілозу суглобових поверхонь, деформації суглобів

Показники гуморального імунітету.

1. Визначення ревматоїдного фактора (РФ), що являє собою антитіло до Fc-

фрагменту Ig. "Класичний" РФ являє собою IgM, описано РФ, що належать до інших Ig. РФ при РА виявляється при так званому серопозитивному типі.

2. Позитивна реакція Ваалер-Розе. Діагностичним вважається титр 1:80 і більше. Високі титри реакції на ранній стадії захворювання вказують на прогресуючий та тяжкий його перебіг з можливою подальшою деструкцією та деформацією суглобів.

3. Важливою імунологічною особливістю захворювання є наявність Ат до колагену.

4. У частини хворих виявляються антинуклеарні Ат. Їх найчастіше знаходять у фракції IgG. Антинуклеарні Ат типові для РА з швидко прогресуючим перебігом та враженням суглобів. В ряді випадків РА виявляють Ат до односпіральної ДНК та до гістону.

5. Вміст комплементу в сироватці крові хворих РА звичайно знаходяться в межах норми або незначно підвищений. При важких формах враження суглобів спостерігається помірне зниження його з кореляцією високого титру РФ, підвищення рівня Ig, позасуглобні прояви. В синовіальній рідині вміст комплементу завжди знижений.

6. Помірне підвищення рівня усіх класів Ig, переважно IgG.

7. Підвищення ЦІК, які складаються із усіх класів Ig. Необхідно завжди якісно оцінювати ЦІК, тобто давати характеристику їх компонентам, особливо, антигену, що допоможе уточнювати патогенез захворювання.

Показники клітинного імунітету

1. Позитивний шкірний тест з IgG.

2. Підвищення РБТЛ с нативним або агрегованим Ig G, з аутологічною сироваткою, з аутологічними Ig M, Ig G.

3. Підвищення РТМЛ с нативним або агрегованим Ig G.

4. Зниження кількості Т- та В-лімфоцитів (переважно і частіше Т-лімфоцитів).

Лікування РА має патогенетичну спрямованість. Розрізняють засоби базисної терапії і протизапальні засоби (глюкокортикоїди і нестероїдні протизапальні препарати). Перші сприяють припиненню імунопатологічного процесу, попереджаючи інвалідизацію хворого. Другі забезпечують зменшення больового синдрому й ознак запалення в суглобах, однак імунопатологічний процес на тлі їх прийому продовжує свій розвиток, що призводить до формування анкілозу, контрактур, суглобових деформацій, тобто інвалідизації. Відповідно до сучасного підходу до лікування РА засоби базисної терапії повинні бути призначені не пізніше 3-х місяців з моменту постановки клінічного діагнозу.

Лікувальний ефект препаратів золота при РА обумовлений інгібуючим впливом останніх на активність нейтрофілів і макрофагів, а також порушенням процесів міжклітинної кооперації під час реалізації аутоімунної відповіді. Незважаючи на високу ефективність, застосування препаратів золота досить обмежене з огляду на часті тяжкі ускладнення терапії (гепато- і нефротоксична дія, шкірні висипання, нейтропенія й інші).

Метотрексат. Терапія метотрексатом є „золотим стандартом” лікування РА. Механізм препарату в дозах, що рекомендуються для застосування при РА, пов'язаний із пригніченням фолатзалежних ферментів клітин крові, що призводить до протизапальної і м'якої імуносупресивної дії. Однак в останніх дослідженнях було показано, що метотрексат здійснює імуномодулюючий вплив, що полягає в підвищенні експресії лімфоцитарних генів, які кодують структуру протизапальних цитокінів ІЛ-4 й ІЛ-10.

Амінохінолінові препарати. Традиційно вважають, що ефективність амінохінолінових препаратів при РА обумовлена здатністю останніх пригнічувати проліферацію фібробластів, знижувати активність лізосомальних ферментів, зменшувати продукцію прозапальних інтелектинів та аутоантитіл.

Циклоспорин А. Останнім часом отримані дані про ефективність циклоспорину А (сандимуну) при РА. Препарат володіє імунодепресивною дією за рахунок блокади ефектів ІЛ-2 у зв'язку з порушенням його синтезу Т-лімфоцитами. В умовах аутоімунного захворювання більшість активованих Т-клітин є аутореактивними. Відомо, що ІЛ-2

використовується активованими ауторе-активними Т-клітинами для ауто- і паракринної регуляції своєї проліферації.

Лефлуномід є синтетичним препаратом (дериватом ізоксазолу). Механізм дії лефлуноміду пов'язують із блокадою фосфорилування тирозину в цитоплазмі Т-лімфоцитів, що призводить до блокування передачі сигналу від ІЛ-2 усередину клітини. Завдяки здатності інгібувати дигідрооротат-дегідрогеназу лефлуномід пригнічує синтез піримідинів *de novo*, завдяки чому спектр імунотропної активності препарату істотно розширюється.

Препарат інфліксимаб (ремікейд) створений на основі моноклональних антитіл до ФНП-а, які зв'язують останній з утворенням неактивних комплексів, що надалі фагоцитуються макрофагами. Крім того, такі антитіла чинять цитостатичний ефект щодо нейтрофілів і макрофагів, у цитоплазмі яких на момент дії препарату відбувається синтез даного цитокіну. Таким чином, препарат діє переважно на агресивні активовані фагоцити, а на клітини, які не задіяні в реалізації аутоімунного процесу (неактивні), здійснює мінімальний пригнічуючий вплив. Зазначені особливості забезпечують відносну селективність дії інфліксимабу. Останні дослідження вказують на те, що під впливом періодичних введень інфліксимабу відбувається зменшення набряку і хворобливості в уражених суглобах, скорочується термін ранкової скруті, знижується рівень С-реактивного білка і сироваткового попередника амілоїду А. При цьому зменшення

Інгібітори прозапальних інтелейкінів. Встановлено, що концентрація прозапального цитокіну ІЛ-1В у синовіальній рідині уражених суглобів при РА прямо корелює з клінічною активністю хвороби. Згідно з останніми даними, парентеральне застосування людського рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 п/ш 1 раз на день протягом 6-ти місяців викликає не тільки зменшення клінічних і серологічних ознак хвороби, але і позитивну динаміку рентгенологічних змін.

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК (СЧВ)

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

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

Установлено, що до розвитку симптомів СЧВ призводить спадково обумовлений дефіцит низки компонентів комплементу (C1, 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 (опсонінами), фіксованими до молекул імуноглобулінів. Так, макрофаги містять рецептори до C3b і C4q 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 же час не у всіх хворих із СЧВ виявляється дефіцит білків комплементу, тому вважають, що в генезі захворювання можуть лежати й інші імунні дефекти. Також в імунопатогенезі системного червоного вовчачка обговорюється роль тимусу як органа, де відбувається формування імунної толерантності. Існує думка, що у хворих на СЧВ не відбувається елімінації так званих патогенних, або "заборонених", клонів імуноцитів, які реагують з аутоантигенами, представленими в тимусі великою кількістю фрагментів ядер лімфоцитів (апоптогенний запуск аутоімунного процесу).

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 же 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, націльніше з усіх відомих аутоімунних захворювань

Показники гуморального імунітету.

1. Визначення в підвищених титрах антинуклеарних Ат.
2. Підвищення Ат до окремих Аг ядра клітини:
 - а) Ат до нуклеопротейдів
 - б) Ат до ДНК двохспіральної (нативної), та ДНК односпіральної (денатурованої)
 - в) Ат до РНК (антирибосомні Ат)
 - г) Ат до низькомолекулярної ядерної РНК.
 - д) Ат до негістонових білків.
 - е) Ат до дезоксирибонуклеопротейду (комплекс ДНК-гістон)
3. Підвищення Ат до компонентів цитоплазми: мітохондрій, рибосом, лізосом.
4. Утворення органоспецифічних Ат, особливо Ат до формених елементів крові.
5. Підвищення Ат до компонентів сировотки крові. Утворення РФ частіше зустрічається при СЧВ що супроводжується артритом, ніж вісцеральними ураженнями.
6. В значній кількості випадків СЧВ виявляється зниження активності комплемента, що є ознакою швидкого прогресування захворювання та наявності патологічного процесу в нирках. Зменшується активність С4, потім С1, С2, С3. Визначення концентрації С3 та С1 можливо використовувати, як критерій для оцінки ефективності даної терапії.
7. Підвищення Ig G та Ig M.
8. Підвищення кількості ЦІК. Рівень ЦІК корелюється з ШОЕ, кількістю Ig та ін. Чіткої кореляції між рівнем ЦІК та клінічними особливостями захворювання немає.
9. Другі гуморальні компоненти – несправжньо-позитивна реакція Вассермана (у жінок частіше 3:1).

Показники клітинного імунітету

1. Лімфопенія.
2. Виявлення LE-клітин – зрілих нейтрофілів, цитоплазма яких заповнена фагоцитованим ядром загинлого лейкоцита у вигляді аморфних глибок, які складаються із деполімеризованої ДНК.
3. Зниження кількості Т-лімфоцитів. Супресорна функція знижена, хелперна – підвищена.
4. Нормальна кількість, знижена чи підвищена кількість В-лімфоцитів.
5. Підвищена кількість О-лімфоцитів та знижена кількість Д-лімфоцитів.

Зниження АЗКОЦ.

Аутоімунний хронічний активний гепатит

Показники гуморального імунітету

1. Ат до Аг мембрани гепатоцитів.
2. Антимікросомальні Ат.
3. Ат до тканин гладких м'язів.
4. Антимітохондріальні Ат.
5. АТ до структур клітинного ядра.
6. Органоспецифічні Ат.
7. РФ.
8. Підвищення рівня ЦІК.
9. Кріоглобуліни.

Показники клітинного імунітету

1. Позитивні РБТЛ та РГММ (з екстрактами алогенної та аутологічної тканини печінки).
2. Зниження функції Т-супресорів.

Гломерулонефрит

Показники гуморального імунітету

1. Ат до гломерулярної базальної мембрани.
2. Активация системи комплемента по "класичному" та "альтернативному" шляху.
3. Зниження синтезу компонентів комплемента
4. Підвищення рівня ЦІК.
5. Збільшення Ig G, Ig A, Ig M.

Показники клітинного імунітету

1. Зниження Т-лімфоцитів.
2. Зниження функції Т-супресорів.
3. Позитивна РБТЛ з аутологічною тканиною нирки.

Питання для самоконтролю під час підготовки студентів:

1. Визначити поняття аутоімунних процесів.
2. Механізми розвитку аутоімунних захворювань.
3. Імунні порушення при РА (ревматоїдному артриті).
4. Імунні порушення при СЧВ (системному червоному вовчаку).
5. Імунні порушення при НВК (неспецифічному виразковому коліті).
6. Імунні порушення при хронічному гломерулонефриті.
7. Імунні порушення при агресивному гепатиті.
8. Принципи імунотропної корекції при РА, СЧВ, НВК, хронічному гломерулонефриті, агресивному гепатиті
9. Діагностувати аутоімунні захворювання, враховуючи типові зміни імунної системи.
10. Вміти базуючись на даних імунограми, визначити тип імунних порушень у хворих з аутоімунними захворюваннями.
11. Призначити загальноклінічне та імунологічне обстеження хворих з аутоімунною патологією.
12. Призначити специфічну імуноморфологічну терапію у хворих з аутоімунними порушеннями.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Що таке серонегативний та серопозитивний варіант ревматоїдного артриту?
 - а. відсутність РФ

- б. позитивний РФ
- в. позитивний результат RW
- г. негативний результат RW

2. Укажіть, які з нижчеперерахованих методів виявлення антитіл, найбільше широко застосовуються при діагностиці аутоімунних захворювань:

- а. імунофлуоресцентне дослідження сироваток на зрізах
- б. метод преципітації в гелі
- в. імуноферментний аналіз
- г. усі перераховані методи
- д. жоден з перерахованих методів

3. Зазвичай на зміни в яких ділянки Ig можуть вироблятися аутоантитіла:

- A. легкої ланки;
- B. шарнірної зони;
- C. важкої ланки;
- D. зони Fab-фрагментів;
- E. зони Fc-фрагментів.

4. При яких захворюваннях методом вибору в лікуванні є імунодепресивна терапія?

- а. аутоімунний увеїт
- б. хворобі Піквіка
- в. інсулінозалежний діабет
- г. системна червона вовчанка
- д. ревматоїдний артрит
- ж. при всіх перерахованих захворюваннях

5. Хворий 26 років скаржиться на значну слабкість. Захворів гостро з підвищенням температури тіла, нездужанням, болем у суглобах і за ходом м'язів ніг. Об'єктивно: фіолетово-синюшна еритема навколо очей і над колінними суглобами. ЧСС - 120/хв., тони серця ослаблені. В крові: лейкоцити - $12 \cdot 10^9/\text{л}$, ШЗЕ - 40 мм/год. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A Атопічний дерматит
- B Системний червоний вовчак
- C Поліміозит
- D Дерматоміозит
- E Реактивний поліартрит

6. Хвора 60 років скаржиться на біль в міжфалангових суглобах кистей, яка посилюється при роботі. Об'єктивно: дистальні та проксимальні суглоби II-IV пальців дефігуровані, з вузлами Гебердена, Бушара, болючі, з обмеженою рухомістю.

Рентгенограма

суглобів: суглобові щілини звужені, краєві остеофіти, субхондральний склероз.

Який діагноз найбільш ймовірний?

- A Ревматичний артрит
- B Хвороба Рейтера
- C Деформуючий остеоартроз
- D Хвороба Бехтерева
- E Псоріатичний артрит

7. Хвора 45-ти років скаржиться на біль і слабкість у м'язах рук і ніг; почервоніння, лущення та свербіння шкіри обличчя. Об'єктивно: еритема та набряк параорбітальної клітковини, тістувати набряки кінцівок. Спостерігається болючість м'язів плечового і тазового поясу при пальпації. Яке дослідження дозволить встановити діагноз з найкращою точністю

- A Визначення рівня гормонів щитовидної залози в крові. .
- B Визначення рівня креатинфосфокінази в крові.

- C** Шкірно-м'язова біопсія.
- D** Електроміографія
- E** Визначення рівня LE-клітин у крові

8. Чоловік 42-ка років скаржиться на різку слабкість, біль у м'язах та суглобах, підвищення температури до 38,6°C, схуднення. Захворів гостро. 6 місяців тому хворів на вірусний гепатит. Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Пульс - 80/хв., АТ - 175/95 мм рт.ст. На внутрішній поверхні передпліччя пальпуються болючі підшкіряні вузли розміром до 1 см. На верхніх кінцівках відзначаються порушення чутливості за типом "рукавичок". У крові: помірна анемія, лейкоцитоз, еозинофілія, прискорена ШОЕ. У сечі: помірна протеїнурія, мікрогематурія. Який діагноз є найвірогіднішим?

- A** Ревматизм
- B** Системний червоний вовчак
- C** Геморагічний васкуліт
- D** Вузликовий полі артеріїт
- E** Дерматоміазит

9. Хворий 40 років, без скарг, під час проходження профогляду перед працевлаштуванням здав сечу на загальний аналіз. Отримані результати: колір світло-жовтий; прозора; питома вага – 1008; рН – 6,5; білок – 0,6 г/л; ер. – 18-20 в п/з, змінені; лейкоц. – 2-3 в п/з; циліндри 2-3 в п/з, зернисті. Який найбільш імовірний діагноз?

- A** Амілоїдоз нирок
- B** Гострий гломерулонефрит
- C** Хронічний пієлонефрит
- D** Хронічний гломерулонефрит
- E** Сечокам'яна хвороба

Тести для контролю кінцевого рівня знань

1. Аутоімунні захворювання поділяються на:
 - а.. пухлино-асоційовані
 - б. органоспецифічні
 - в.. системні
 - г... низькопроліферативні
- 2 Ревматоїдний фактор – це:
 - а. антитіла класу М спрямовані проти Fc-фрагмента Ig A
 - б. антитіла класів А, М, G спрямовані проти Fав-фрагменту Ig G
 - в. антитіла класів А, М спрямовані проти Fав-фрагменту Ig G
 - г. антитіла класів. G, М спрямовані проти Fc-фрагмента IgG
3. Укажіть, які з нижчеперерахованих методів виявлення антитіл, найбільше широко застосовуються при діагностиці аутоімунних захворювань:
 - а імунофлуоресцентне дослідження сироваток на зрізу
 - б метод преципітації в гелі
 - в радіоімунологічний аналіз
 - г усі перераховані методи
 - д жоден з перерахованих методів
4. Укажіть, які підходи до лікування аутоімунних захворювань в даний час існують.
 - а. регуляція метаболічних процесів у організм
 - б Протизапальна терапія
 - в Імунодепресивна терапія
 - г. Імуностимулююча терапія
 - д. Усі перераховані підходи
- 5 Які препарати з протизапальною дією не застосовуються при терапії аутоімунних захворювань?

- а. стероїди
 - б. саліцілати, індометацин, фенілбутазон
 - в. фенопрофен, ібупрофен
 - г. міоритміл, кордарон
 - д. усі перераховані лікарські засоби
6. Які типи імунних реакцій найчастіше лежать в основі розвитку аутоімунного процесу?
- а дефекти С-1 інгібітора комплементу
 - б цитотоксичні імунні реакції
 - в реакції імунних комплексів
 - г клітинні реакції
 - д аутоенсибілізація, обумовлена антитілами
 - г жоден з перерахованих механізмів
- 7 Які з нижчеперерахованих препаратів, що мають імунодепресивні властивості, застосовують для лікування аутоімунних захворювань?
- а циклоспорин А
 - б. азатиоприн
 - в. тималін
 - г. метотрексат
 - д. Усі перераховані препарати
 - ж. Тільки азатиопрін і метотрексат
8. У девочки 14 лет 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 базофиллизм
9. У дитини 3 місяців після деяких днів занепокоєння, анорексії, субфебрилітету, з'явилася жовтяниця, гепатоспленомегалія, сеча темна та жовта, знебарвлення калу. У віці 1 міс. були гемотрансфузії. Який найбільш імовірний діагноз?
- A** Атрезія біліарних шляхів
 - B** Гемолітична анемія
 - C** Вірусний гепатит А
 - D** Вірусний гепатит В
 - E** Кон'югаційна жовтяниця
10. Чоловік 42 років скаржиться на різку слабкість, біль у м'язах та суглобах, підвищення температури до 38,6°C, схуднення. Захворів гостро. 6 місяців тому хворів на вірусний гепатит. Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Пульс - 80/хв., АТ - 175/95 мм рт.ст. На внутрішній поверхні передпліччя пальпуються болючі підшкіряні вузли розміром до 1 см. На верхніх кінцівках відзначаються порушення чутливості за типом "рукавичок". У крові: помірна анемія, лейкоцитоз, еозинофілія, прискорена ШЗЕ. У сечі: помірна протеїнурія, мікрогематурія. Який діагноз є найвірогіднішим?
- A** Ревматизм
 - B** Геморагічний васкуліт
 - C** Вузликовий поліартеріїт
 - D** Дерматоміозит

В Системний червоний вовчак

11. Хворий 40 років, без скарг, під час проходження профогляду перед працевлаштуванням здав сечу на загальний аналіз. Отримані результати: колір світло-жовтий; прозора; питома вага – 1008; рН – 6,5; білок – 0,6 г/л; ер. – 18-20 в п/з, змінені; лейкоц. – 2-3 в п/з; циліндри 2-3 в п/з, зернисті. Який найбільш імовірний діагноз?

- А** Амілоїдоз нирок
- В** Гострий гломерулонефрит
- С** Хронічний пієлонефрит
- Д** Хронічний гломерулонефрит
- Е** Сечокам'яна хвороба

12. Хвора М., 31 року протягом 14 років страждає системною склеродермією. Неодноразово лікувалася в стаціонарах. Скаржиться на періодичний тупий біль в ділянці серця, серцебиття, задишку, головний біль, набряки повік, схуднення, біль та деформацію суглобів кінцівок. Ураження якого органу погіршує прогноз захворювання?

А Шлунково-кишкового тракту

- В** Серця
- С** Легенів
- Д** Нирок
- Е** Шкіри та суглобів

13 Хворий 35 років поступив в стаціонар зі скаргами на болі в лівому грудинно-ключичному, колінному суглобах, в попереку. Захворів гостро, з підвищенням температури до 38°C. Об'єктивно: лівий грудинно-ключичний, колінний суглоб з набряком, болючі. В крові : лейкоцитів-9,5 Г/л, ШЗЕ-40 мм/год, СРБ-1,5 мм, фібриноген - 4,8 г/л, сечева кислота - 0,28ммоль/л. В зіскобі із уретри – хламідії. Який діагноз найбільш ймовірний?

- В** Ревматичний артрит
- В** Подагра
- С** Синдром Рейтера
- Д** Ревматоїдний артрит
- Е** Хвороба Бехтерева

В. Задачі для самоконтролю

Задача №1. 19-річна дівчина скаржиться на біль м'язів та суглобів, еритему на щоках та носі, підвищення температури до 38,5-39 °С, задишку, серцебиття, слабкість. Хворіє 3 місяці. У крові: лейкоцитів - $3,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитів - $180 \cdot 10^9$ /л, еритроцитів - $3,0 \cdot 10^{12}$ /л, ШЗЕ - 43 мм/час. У сечі: білок - 0,66 г/л, еритроцитів - 2-5 в п/з, лейкоцитів до 5 у п/з. При рентгенологічному дослідженні - підкреслена міждольова плевра

Ваш попередній діагноз.

З якими захворюваннями будете проводити диф. діагноз? Вкажіть план обстеження з врахуванням найбільш інформативних для виявленого захворювання імунодіagnostичних тестів

Задача №2. У 52-річної жінки після чергового переохолодження знову почали турбувати болі в суглобах кистей рук, виражена ранішня скованість, ШОЕ – 26 мм/год. Ваш попередній діагноз та план обстеження з врахуванням імунологічних показників.

Задача №3. У 30-річної жінки в останній рік відмічається прогресування слідуєчих синдромів: симетричний поліартрит, синдром Рейно, важкість при ковтанні твердої їжі, ШОЕ – 18 мм/год. Ваш попередній діагноз та план обстеження з врахуванням імунологічних показників

Задача №4. Хвора 22 років зі скаргами на зниження працездатності, емоційну

лабільність, виразну загальну слабкість, втомлюваність, диплопію. При огляді: двобічний птоз, гіпомімія. Тестування виявили патологічну втомлюваність м'язів обличчя та кінцівок. В професійному анамнезі - тривалий контакт з токсичними речовинами (формальдегід, хлор, анілінові барвники). В крові присутні антитіла до ацетилхолінових рецепторів у діагностичному титрі. Підозрюється: синдром хронічної втоми, важка міастенія, підгострий вірусний енцефаломієліт, хронічна інтоксикація формальдегідом, істерія Виставте правильний діагноз, назвіть основні ланки імунопатогенезу та лікування.:

Задача №5. У 46-річної жінки з підозрою на рак молочної залози відмічається значне зниження ваги, виражена м'язова слабкість, важкість при ковтанні рідкої їди, параорбітальний набряк; ШОЕ – 38 мм/год Ваш попередній діагноз та план ведення хвороби.

Відповіді Контроль кінцевого рівня знань 1 –б,в; 2 -г; ; 3– а,в; 4 –а,б,в; 5 –а, 6– б,в.,г,д; 7 –а,б,г; 8 – D; 9 – D; 10 –С; 11 – D; 12 – D; 13 – С.

Задачі №6. Системний червоний вовчак.В імунограмі: лейкопенія, лімфоцитоз за рахунок Вл, Ол; прискорення ШОЕ; Тх/Тс більше 3.а) глюкокортикостероїдна терапія.

б) інша протизапальна терапія.

в) застосування імунодепресантів (хлорбутін 5-15мг, циклофосфан 150-200мг, азатиопрін 150-200мг)

№2 Важка міастенія Імунопатогенез: утворення комплексу «аутоантитіла» - ацетилхолінові рецептори активізує комплемент, що веде до ушкодження рецепторів, відбувається блокада останніх та порушення їхньої функції. Лікування Антихолінесчтеричні препарати, тимектомія, плазмаферез, імунодепресія (кортикостероїди, азатиопрін, сандимун неорал).

№3 Дерматоміозит. Після активного лікування пухлини, як правило, покращується стан і в плані дерматоміозиту

Рекомендована література:

Основна

1. Клінічна імунологія та алергологія / Підручник за ред. проф. Г.М. Дранніка. - К.: Здоров'я, 2006. - 888 с.
2. 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.
3. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 528 с.
4. Бобирьов В.М., Ляховський В.І. Клінічна імунологія та алергологія. Учебный посібник. – Полтава: Астера, 2012. - 132 с.
5. Пухлик Б.М. Алергологія. - Вінниця : Нова книга, 2004. - 240 с.

Додаткова

1. Андрейчин М.А., Господарський В.В. Клінічна імунологія та алергологія. Підручник для студентів ВМНЗ IV рівня. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 375 с.
2. Бажора Ю.І. Клінічна імунологія / Бажора Ю.І, Запорожан В.М, Кресюн В.Й - Одеса: Одес. мед. ун-тет, 2000. - 382 с.
3. Абакумова Т.И., Балаболкин И.И., Бакашин Н.Ф. Иммунобиологические препараты. Клинико-иммунологическая эффективность. - М.: Миклош, 2006. - 256 с.
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 325 с.

5. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Харченко Н.В. Клінічна та лабораторна імунологія. - К.: ООО «Полиграф плюс», 2012. – 922 с.
6. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология в клинической практике. - М.: ЦПИ «ИЭМК», 1996. - 354 с.
7. 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.

Методична розробка складена

ас. Ляховською Н.В.