

Аутоімунні захворювання Системні хвороби сполучної тканини

Лектор д.мед.н, доц, Роман Москаленко

Порушення імунної відповіді

Системний червоний вовчак.

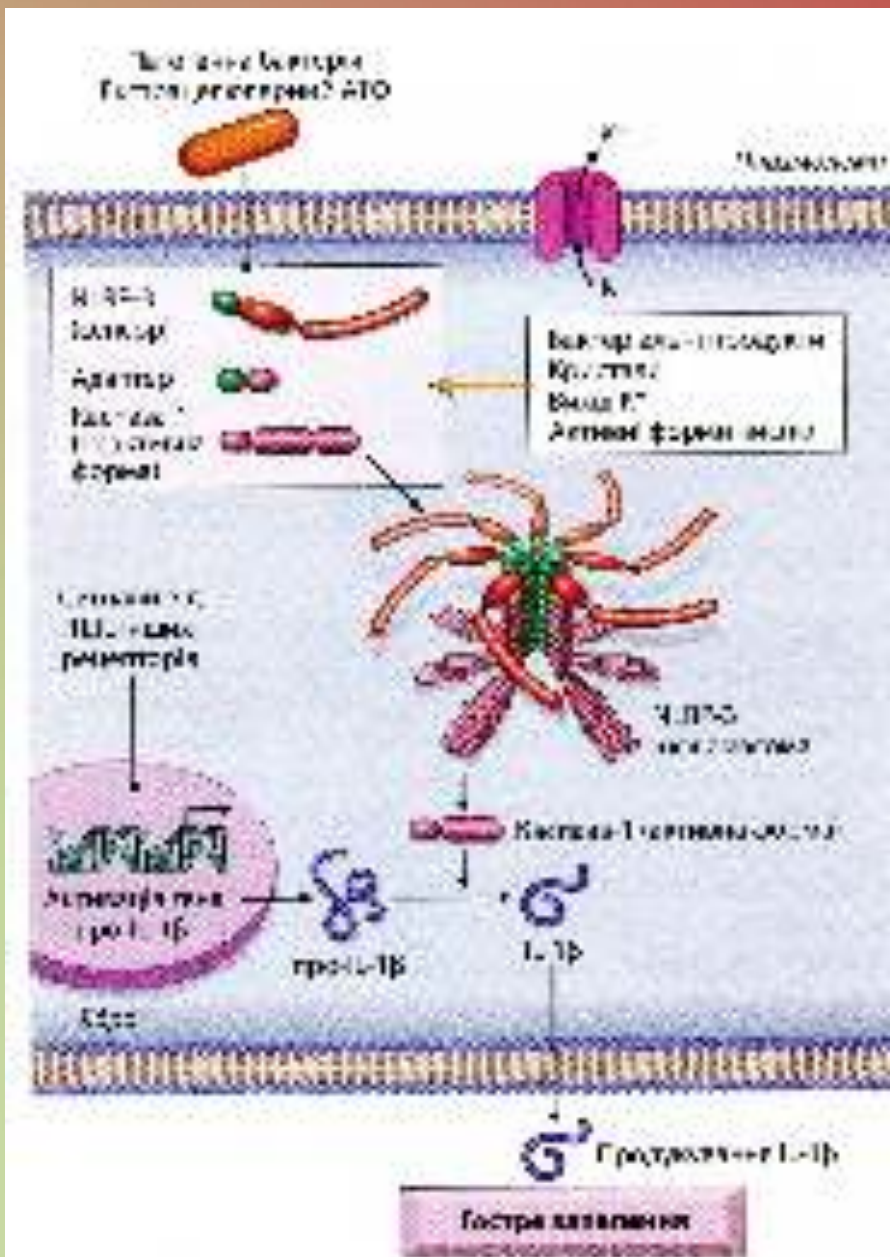
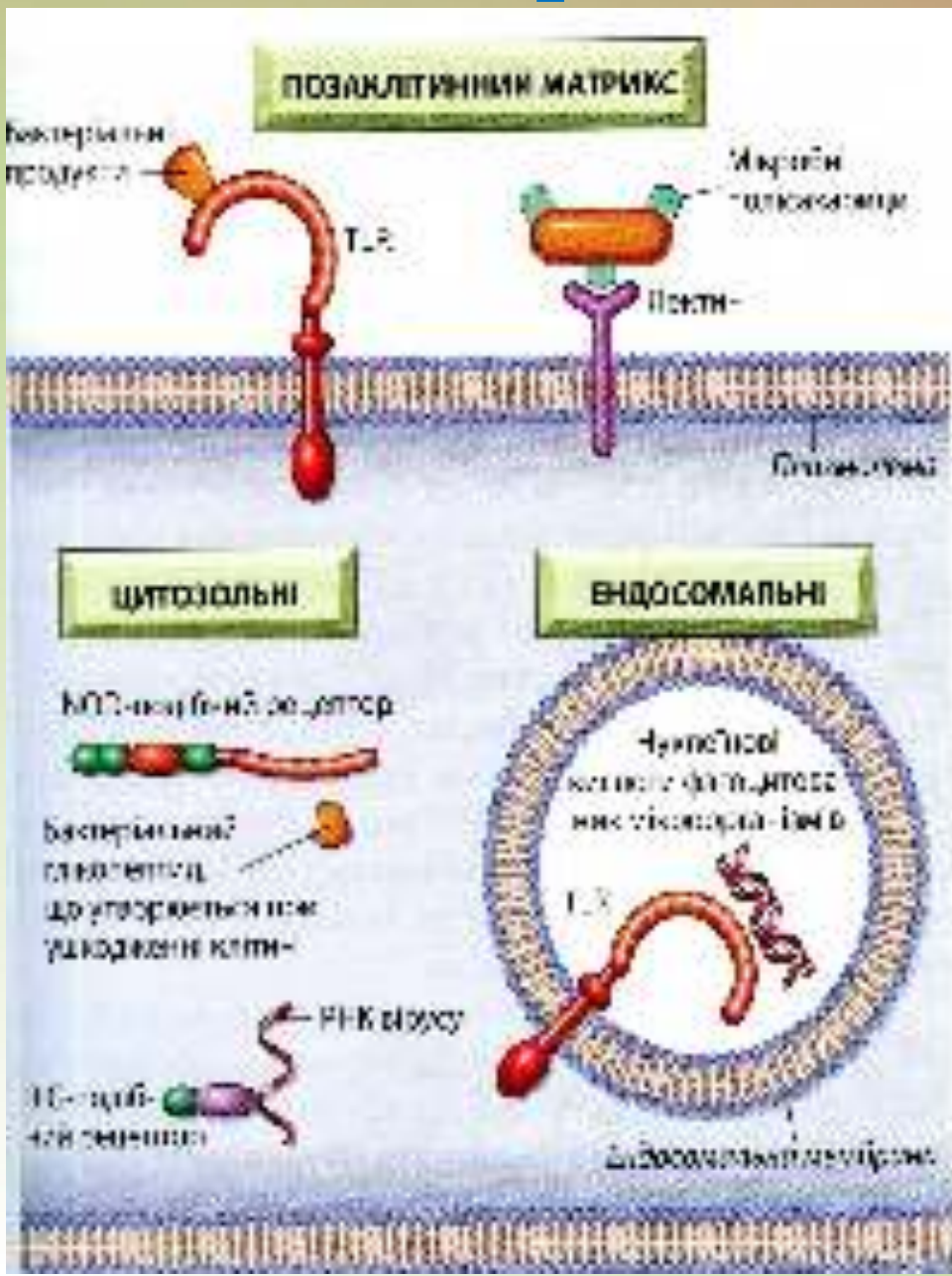
Ревматоїдний артрит.

Склеродермія

Умовні скорочення та поняття

- ❑ **PAMP** – патоген-асоційовані молекулярні паттерни
- ❑ **DAMP** – молекулярні паттерни, асоційовані з ушкодженням
- ❑ **PRR** – патерн-розпізнавальні рецептори
- ❑ **TLR** – Toll-подібні рецептори (є 10 TLR)
- ❑ **NOD** – подібні рецептори (NLR), нуклеотид-зв'язувальний домен олігомеризації
- ❑ **Інфламасома** – протеїновий комплекс, що розпізнає продукти загиблих клітин і мікробів та індукує продукцію IL-1
- ❑ **TCR** – Т-клітинний рецептор лімфоцитів

Як працює імунна система



Як працює імунна система

УЗІВАННЯ ІМІДЖУ АНТИГЕНУ

ФУНКЦІЇ

В-лімфоцит



Нейтралізація мікроорганізмів, фагоцитоз, активація антигенів

Т-хелпер

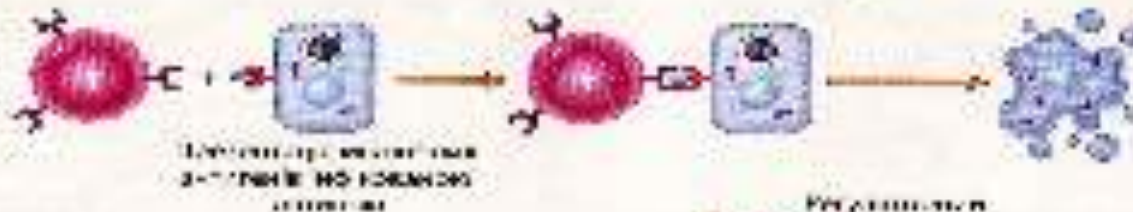


Активация мікроорганізмів

Залюднення

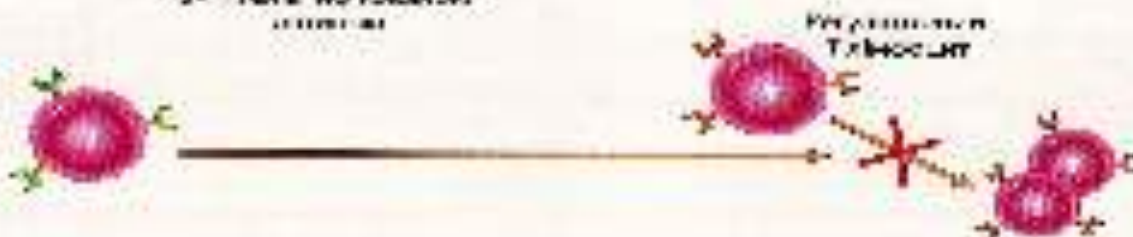
Активация (проліферація і диференціація) T-В-лімфоцитів

Цитотоксичні Т-лімфоцити



Кінець інфекційного процесу

Регуляторний Т-лімфоцит



Супресія імунної реакції

НК-клітина



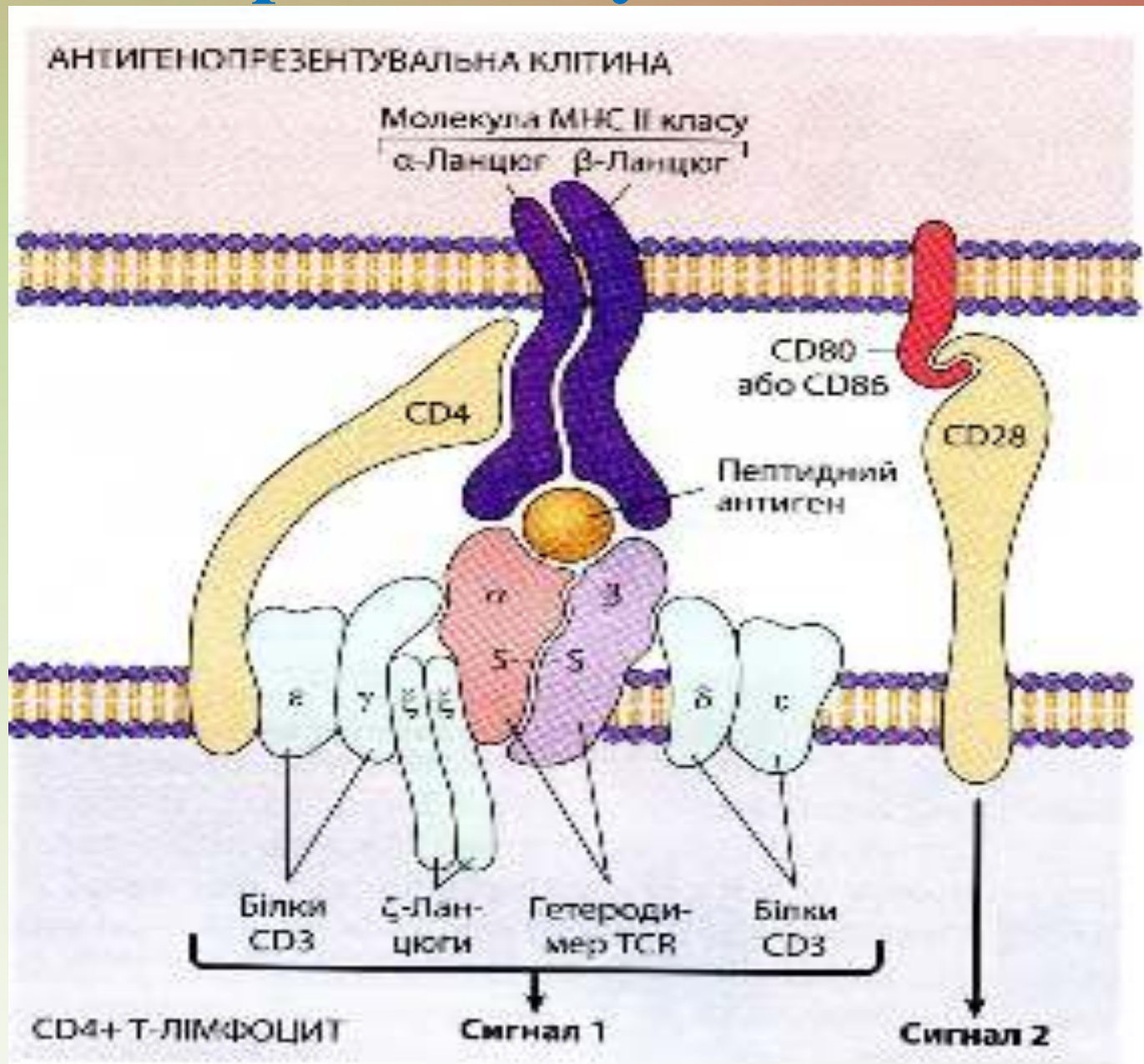
Щеління інфікованої клітини



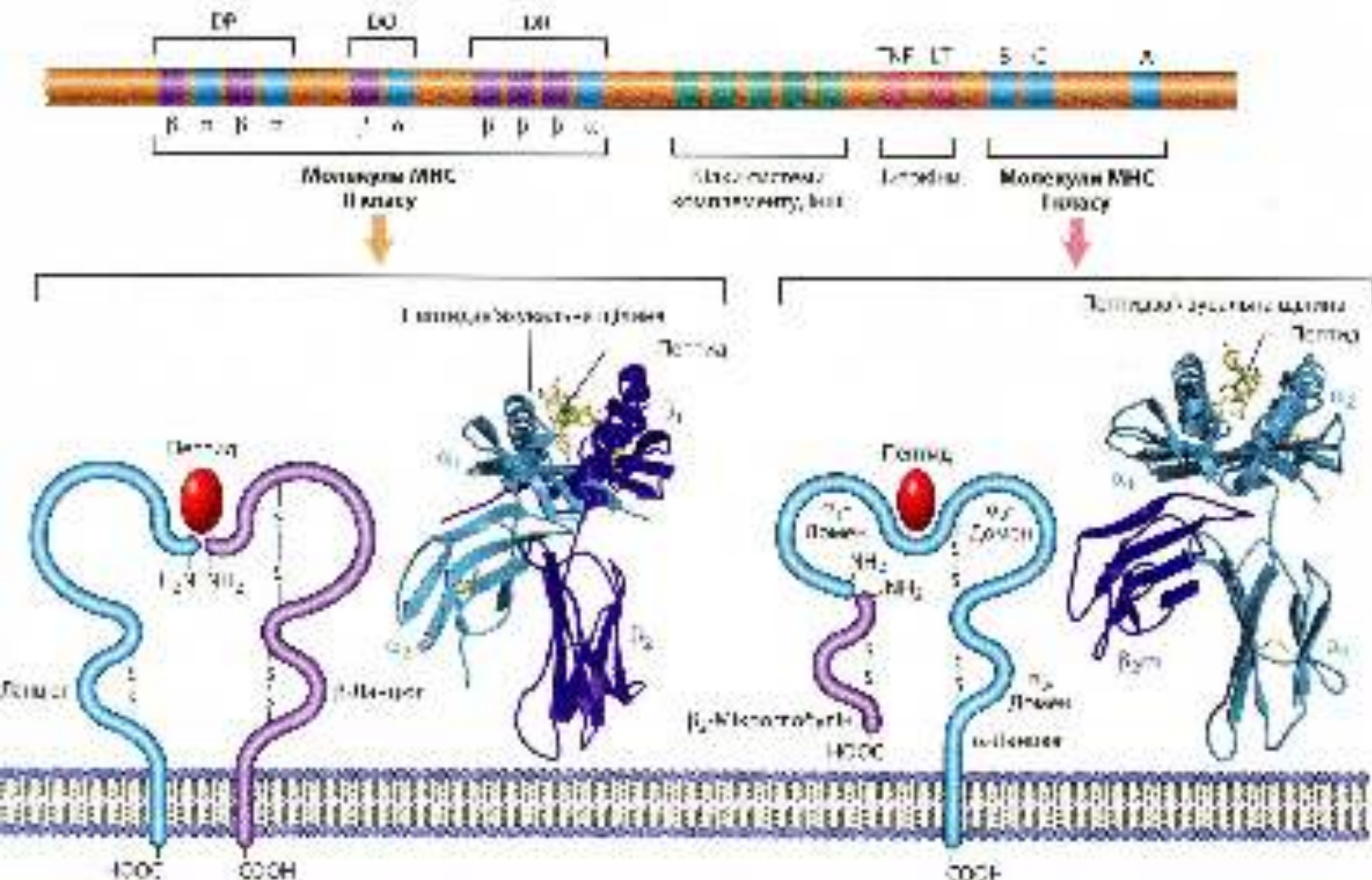
Умовні скорочення та поняття

- ❑ **MHC** — молекули головного комплексу гістосумісності, кодуються в комплексі генів **HLA**
- ❑ **MHC I типу** — кодується локусами HLA-A, HLA-B, HLA-C, має білковий α -ланцюг та β -мікроглобулін
- ❑ **MHC II типу** — кодується локусом HLA-D з субділянками DP, DQ, DR, має білковий α -ланцюг та β -ланцюг; міститься в АПК (макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити)
- ❑ **HLA-комплекс** також кодує фактор некрозу пухлин (TNF), лімфотоксин та частину білків комплементу (C2, C3, фактор В)

Як працює імунна система

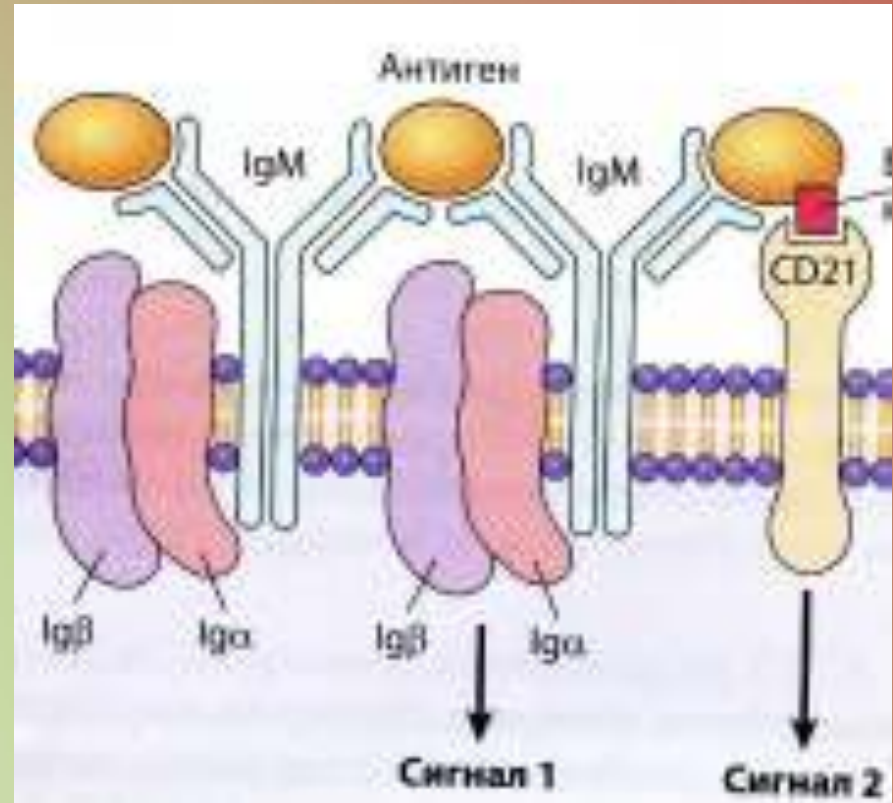


Як працює імунна система

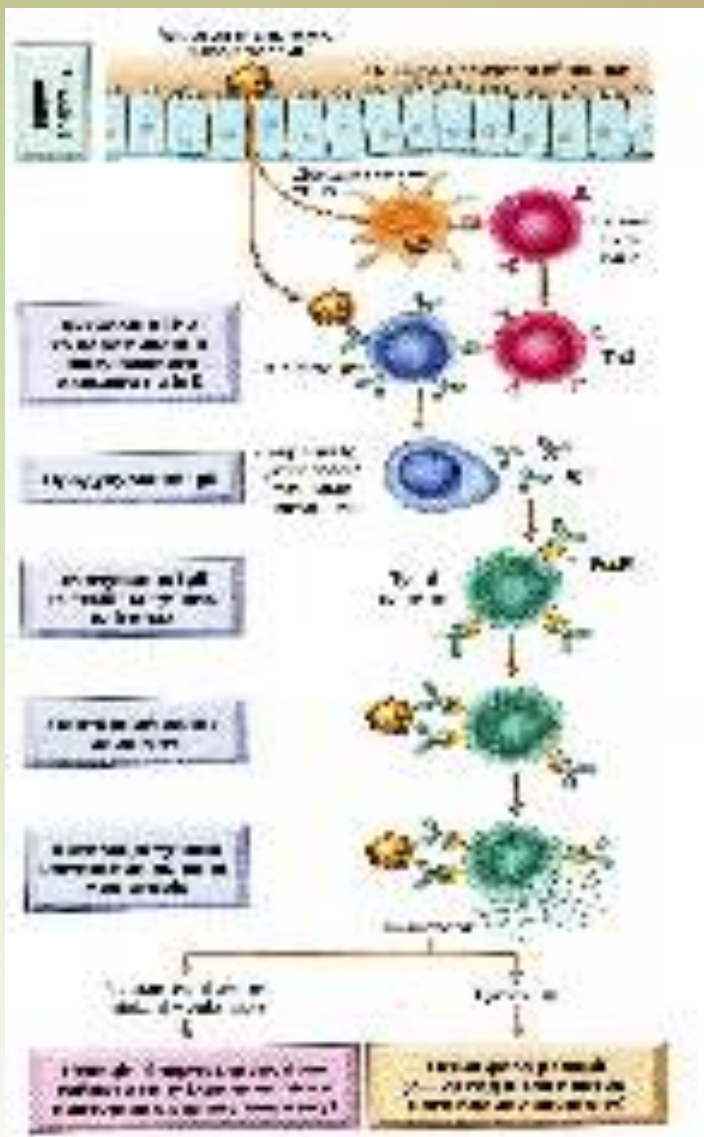


Як працює імунна система

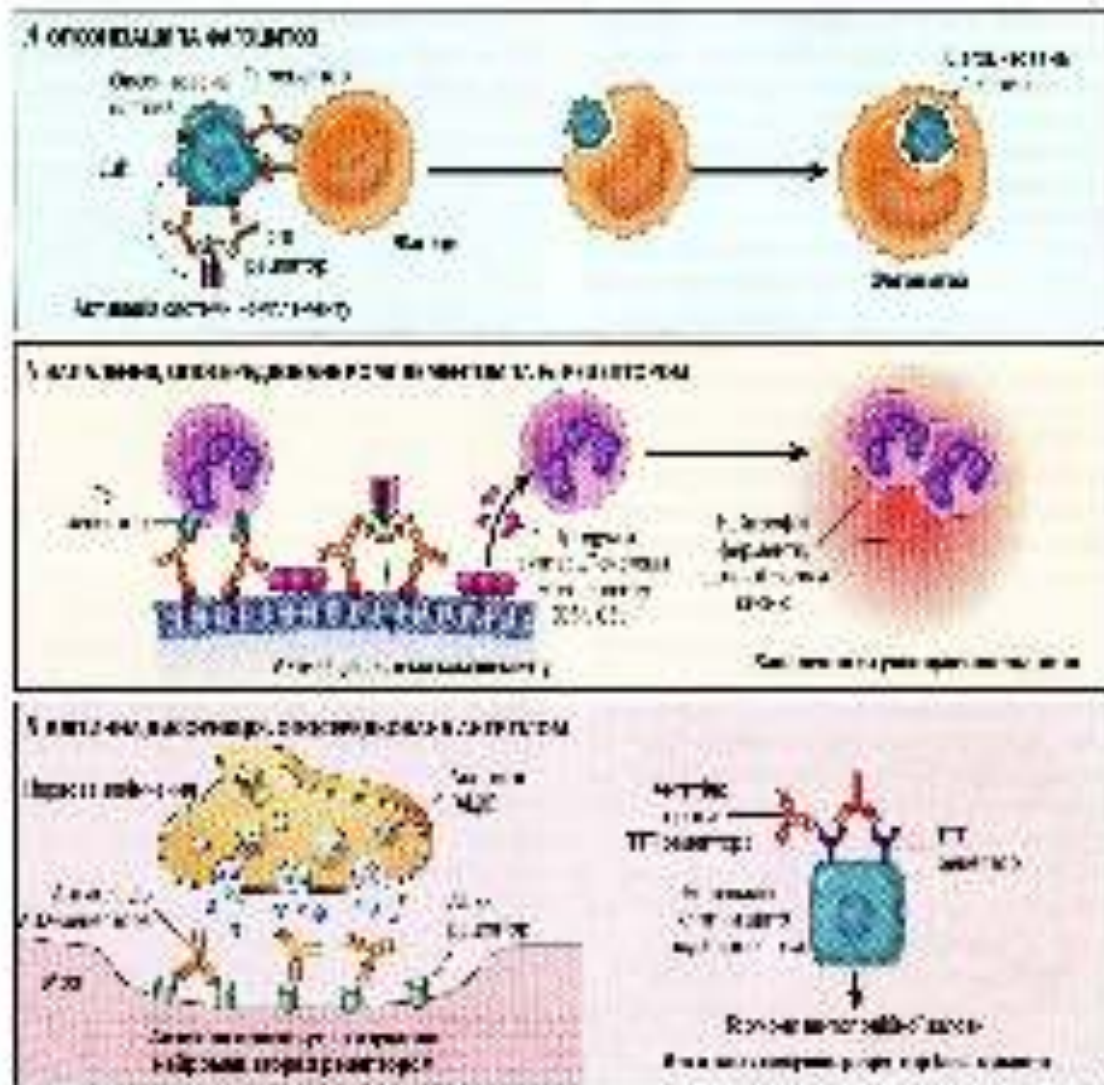
Структура В-клітинного рецептора
CD21 - рецептор комплементу 2-типу, використовується вірусом Епштейна-Барр для проникнення у клітину



Як працює імунна система

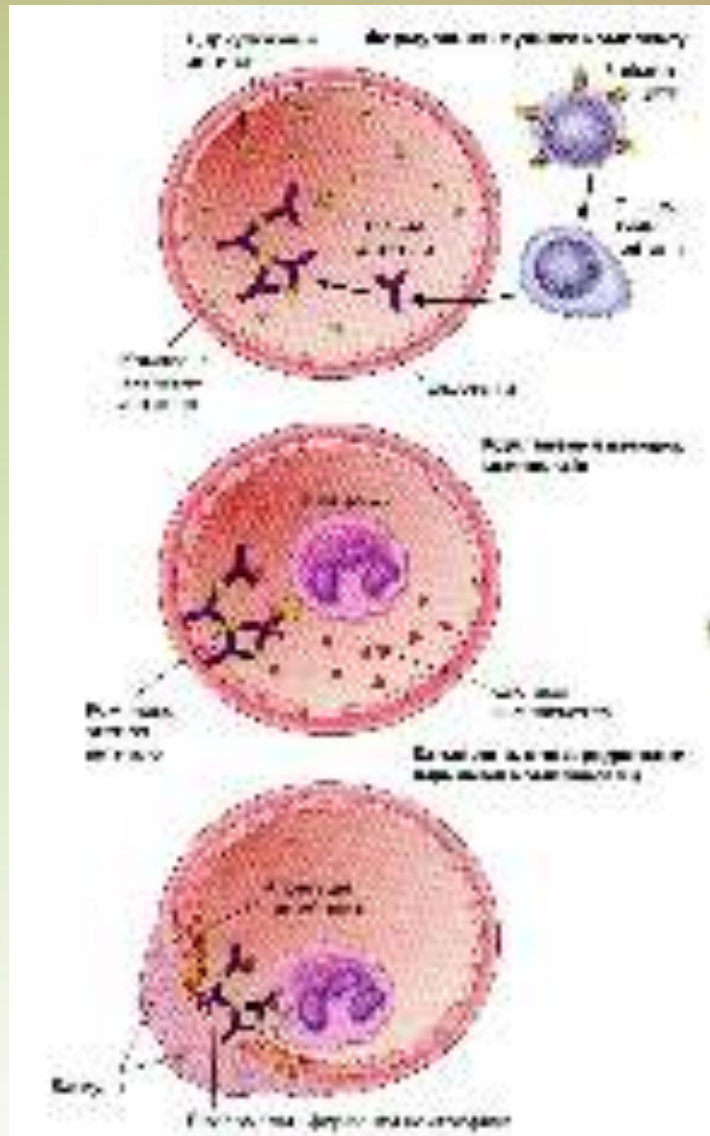


I тип (РГНТ)

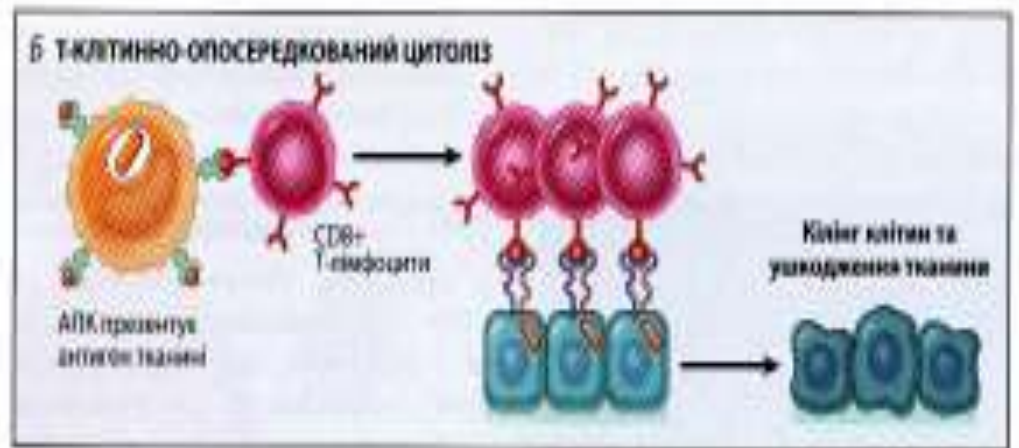
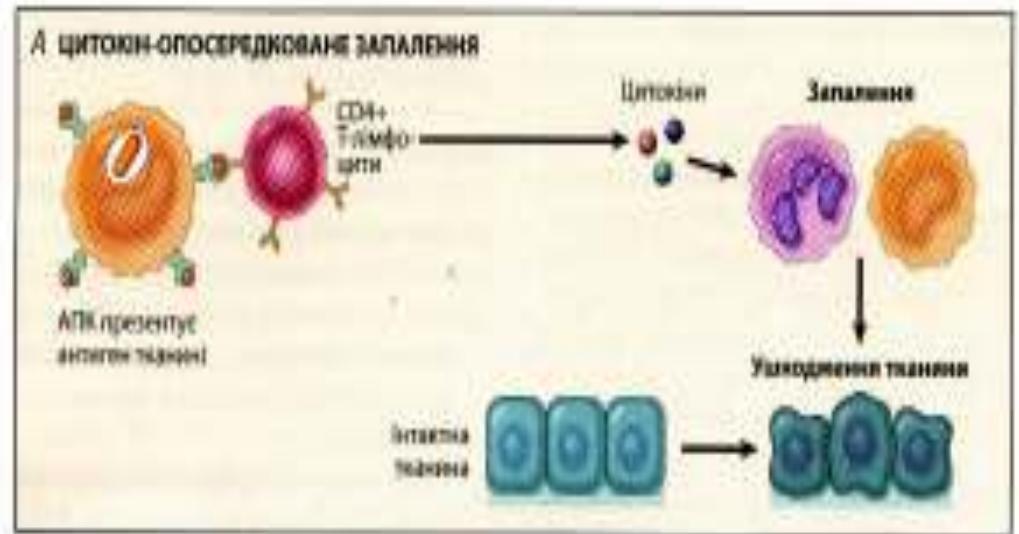


II тип (AOP)

Як працює імунна система



ІІІ тип (ІКТ)



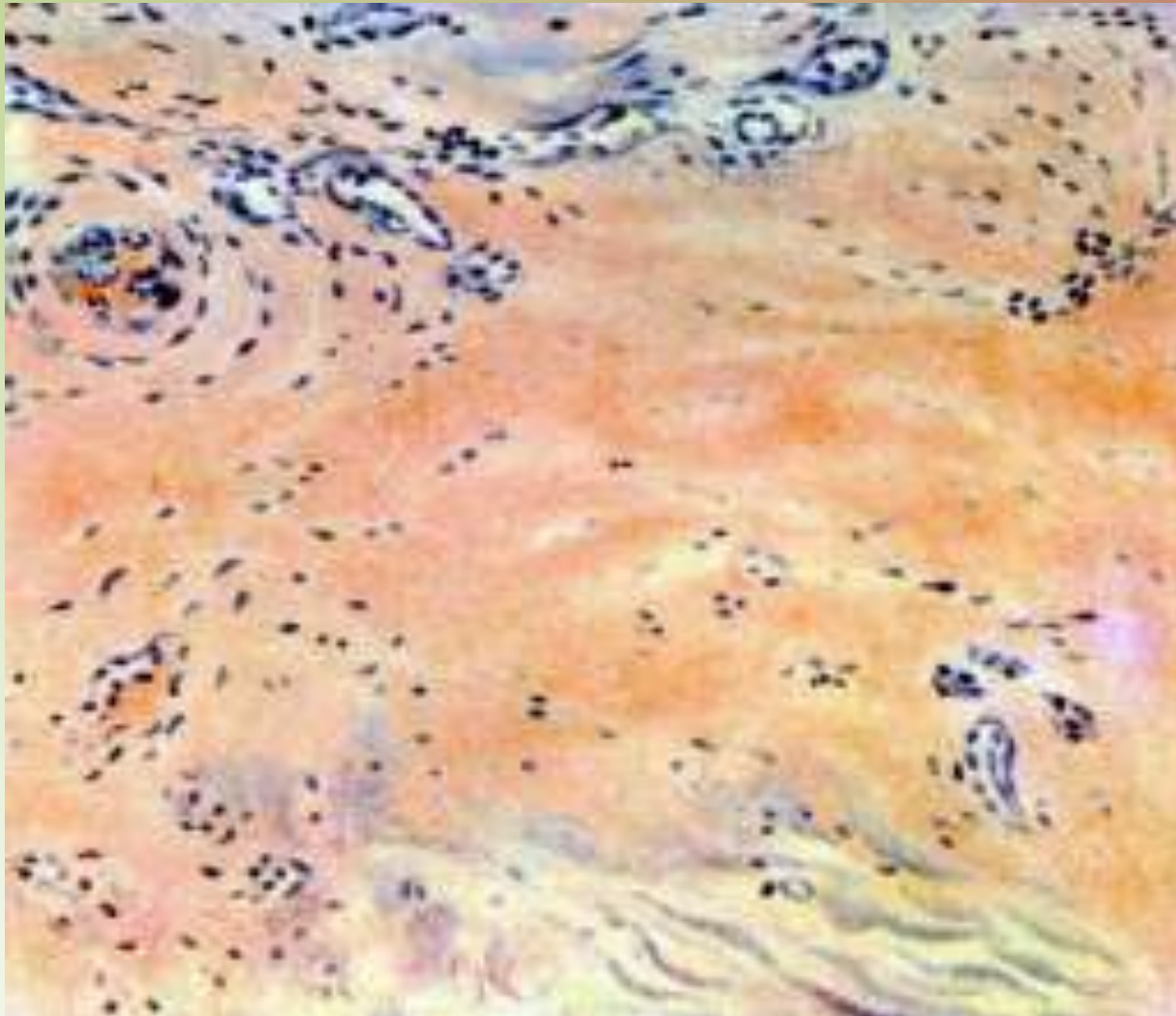
ІV тип (ГУТ)

Патогенез

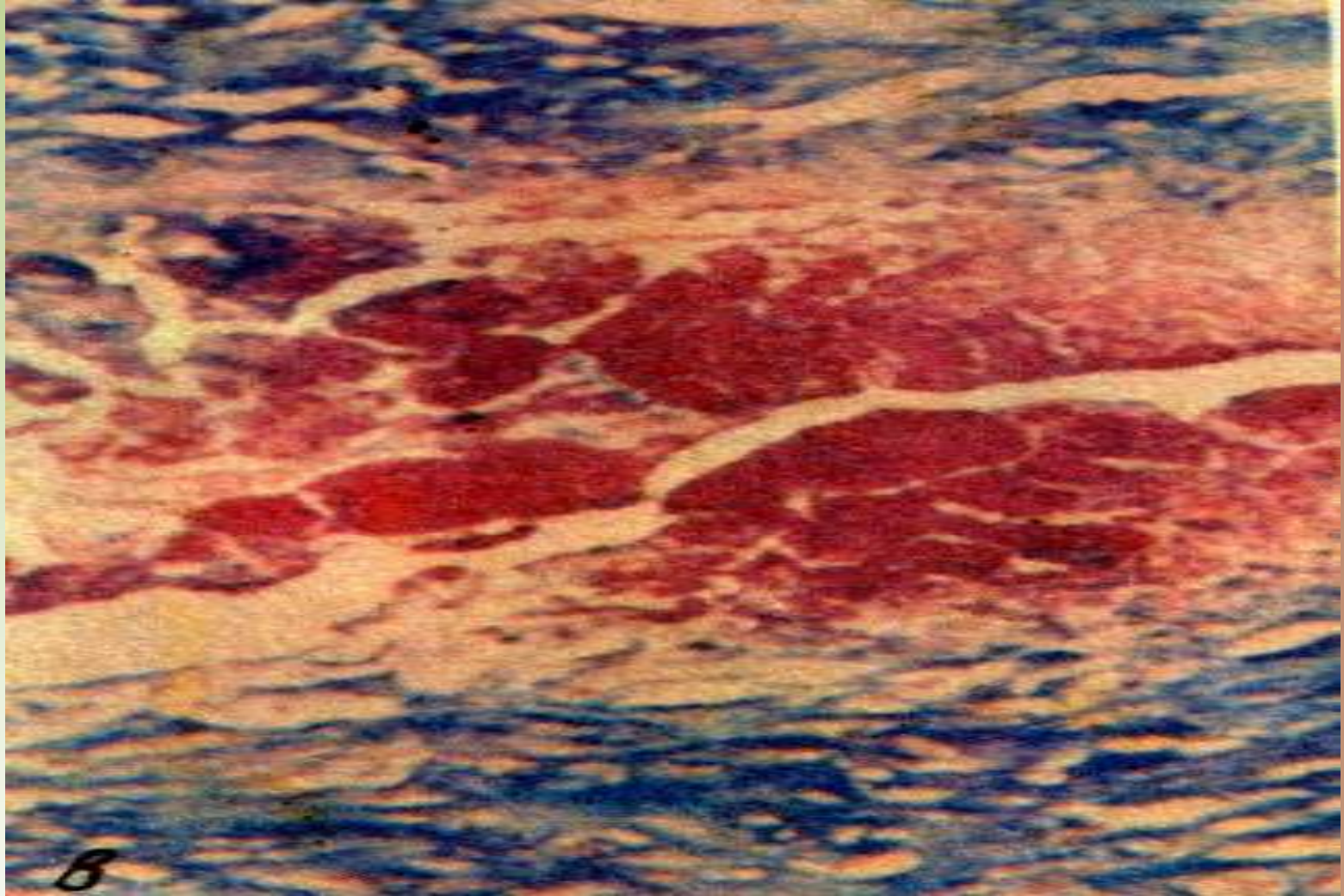
Основні ділянки в патогенезі ревматичних хвороб є:

- Осередкові хронічні інфекції.
- Спотворення імунної реакції організму.
- Аутоімунізація.
- Утворення токсичних імунних комплексів та імунокомпетентних клітин.
- Пошкодження мікроциркуляторного русла органів та клітин.
- Системна прогресуюча дезорганізація сполучної тканини.
- **Всі ревматичні хвороби поєднує системне прогресуюче пошкодження сполучної тканини**, яке характеризується **стадійністю** і включає 4 види змін:

Мукоїдне набухання — поверхнева дезорганізація сполучної тканини з пошкодженням аморфної проміжної речовини і колагенових волокон.

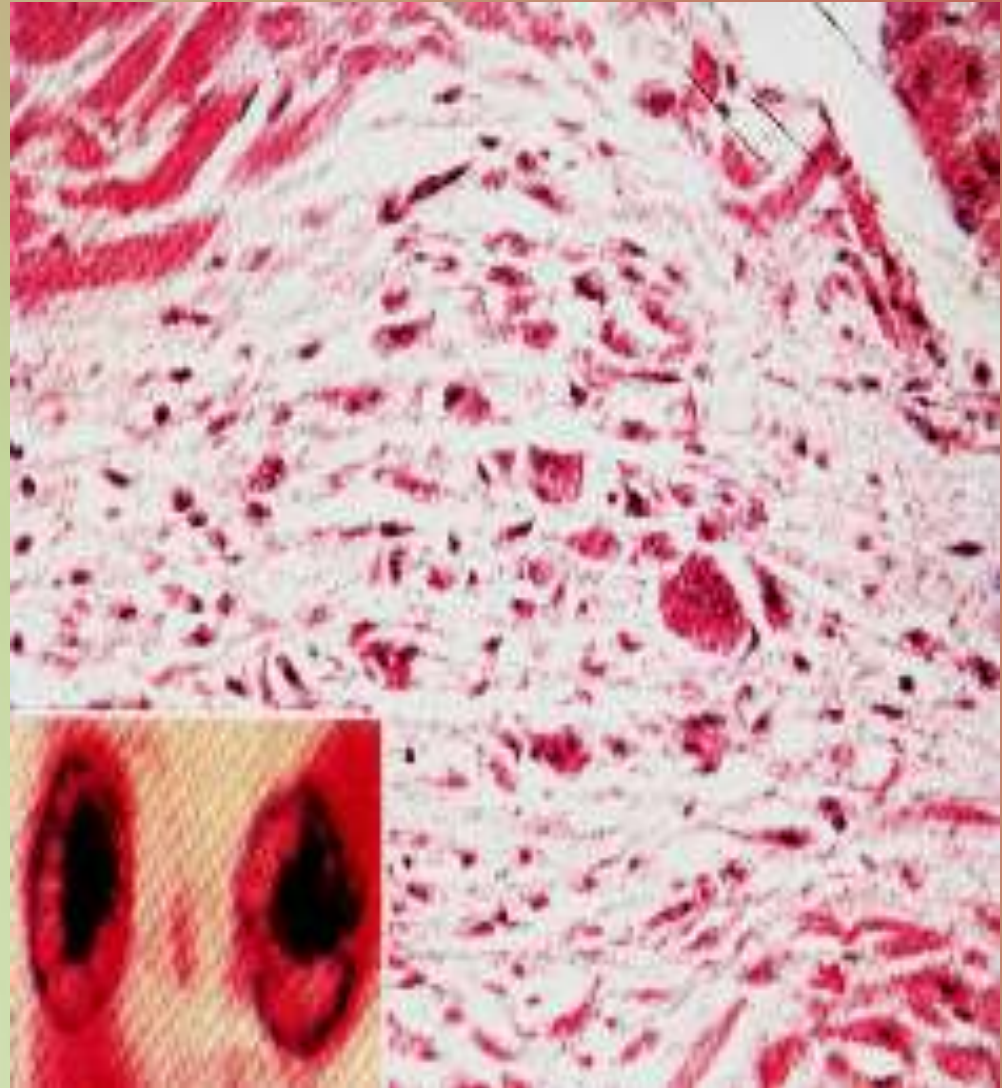


Фібриноїдні зміни, які включають у себе фібриноїдне набухання і фібриноїдний некроз



Розвиток запальних реакцій

- полягає в появі клітинних інфільтратів, характер яких визначається ступенем судинно-тканинної проникності і складом фібриноїду.



Склероз

При ревматичних хворобах у сформованих рубцях є всі стадії дезорганізації (мукоїдне набухання, фібриноїдні зміни, клітинні реакції), які можуть знову повторюватися, причому „охочіше”, ніж у незміненій сполучній тканині. Внаслідок цього ревматичні хвороби є немов би еквівалентом прогресуючого склерозу.

Цілі, які уражуються імунною системою

Захворювання	Таргетний антиген	Клініко-патологічні прояви
Системний червоний вовчак	Ядерні антигени (циркулюючі або «осілі» в нирках)	Нефрит, ураження шкіри, артрит, інші прояви
Постстрептококовий гломерулонефрит	Антиген(-и) клітинної стінки стрептококів; можуть «осі-дати» на мембранах ниркових клубочків	Нефрит
Вузликовий поліартеріїт	У деяких випадках антигени вірусу гепатиту В	Системний васкуліт
Реактивний артрит	Бактеріальні антигени (наприклад, <i>Yersinia</i>)	Гострий артрит
Сироваткова хвороба	Різноманітні протеїни (наприклад, білки чужорідної сироватки – антитимоцитарні кінські глобуліни)	Артрит, васкуліт, нефрит
Реакція Артюса (експериментальна)	Різноманітні чужорідні білки	Шкірний васкуліт

Роль Т-лімфоцитів у патогенезі аутоімунних хвороб

Захворювання	Специфічна реакція патогенних Т-клітин	Основні механізми ушкодження тканин	Клініко-патологічні прояви
Ревматоїдний артрит	Коллаген? Власні циркулюючі протеїни?	Запалення, опосередковане дією цитокінів, які продукуються Th17 (і Th1); роль антитіл та імунних комплексів?	Хронічний артрит із запаленням, деструкцією суглобового хряща
Ревматичний скарлат	Білкові антигени мієліну (наприклад, опорний білок мієліну)	Запалення, опосередковане цитокінами, які продукуються Th1 і Th17, деструкція мієліну й активація макрофагів	Демієлінізація речовини ЦНС із периваскулярним запаленням; паразити
Цукровий діабет 1-го типу	Антигени β-клітин підшлункової залози (інсулін, декрбівисазади, глутамінасої кислоти та ін.)	Т-клітинно-опосередковане запалення, деструкція острівцевих клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами	Інсуліт (хронічне запалення острівця), руйнування β-кліток підшлункової залози
Запалені захворювання кишківника	Кишкові бактерії; власні антигени?	Запалення, опосередковане цитокінами, які продукуються Th1 і Th17	Хронічне запалення кишківника, непрохідність кишківника
Псоріаз	Невідомо	Запалення, переважно опосередковане цитокінами, які продукуються Th17	Деструктивні бляшки на шкірі
Контактна чутливість	Рані хімічні агенти навколишнього середовища (наприклад, урбанізація, отруйного дуба; деякі лікарські засоби)	Запалення, опосередковане дією цитокінів, які продукуються Th1 (і Th17?)	Нормальна шкіра, запалення шкіри, висип на шкірі та пухирі

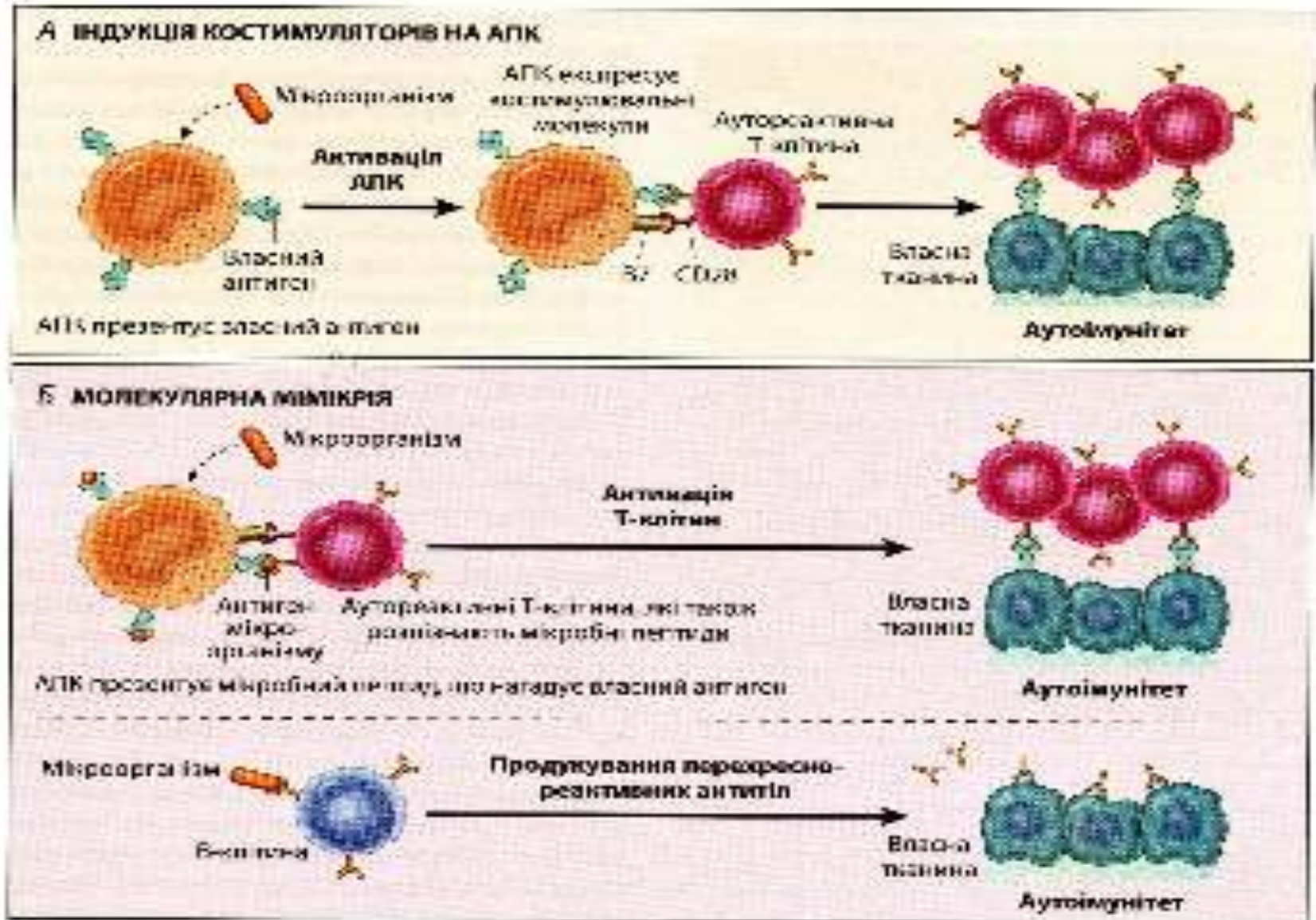
Аутоімунні хвороби

Органоспецифічні	Системні
Антитіло-опосередковані захворювання	
Аутоімунна гемолітична анемія	Системний червоний вовчак
Аутоімунна тромбоцитопенія	
Аутоімунний атрофічний гастрит із розвитком перніціозної анемії	
Міастенія	
Хвороба Грейвса	
Синдром Гудпасчера	
T-клітинно-опосередковані захворювання¹	
Цукровий діабет 1-го типу	Ревматоїдний артрит
Розсіяний склероз	Системний склероз (склеродермія) ²
	Синдром Шегрена ²
Захворювання, що постульовано вважають аутоімунними	
Запальні захворювання кишок (хвороба Крона, виразковий коліт) ³	
Первинний білярний цироз ⁴	Вузликовий поліартеріїт ²
Аутоімунний (хронічний активний) гепатит	Запальні міопатії ²

Алельність HLA у патогенезі аутоімунних хвороб

Захворювання	Алелі HLA	Коефіцієнт шансів ¹
Ревматоїдний артрит (анти-CCP Аб-позитивні) ²	DRB1, 1 SE алель ³	4
	DRB1, 2 SE алелі	12
Цукровий діабет 1-го типу	DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 гаплотип	4
	DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 гаплотип	8
	DRB1*0301/0401 гаплотип гетерозигот	35
Розсіяний склероз	DRB1*1501	3
Системний червоний вовняк	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Анкилозний спондиліт	B*27 (переважно B*2705 та B*2702)	100-200
Целиакія	DQA1*0501-DQB1*0201 гаплотип	7

Роль інфекцій у розвитку аутоімунних реакцій



IT'S

LUPUS

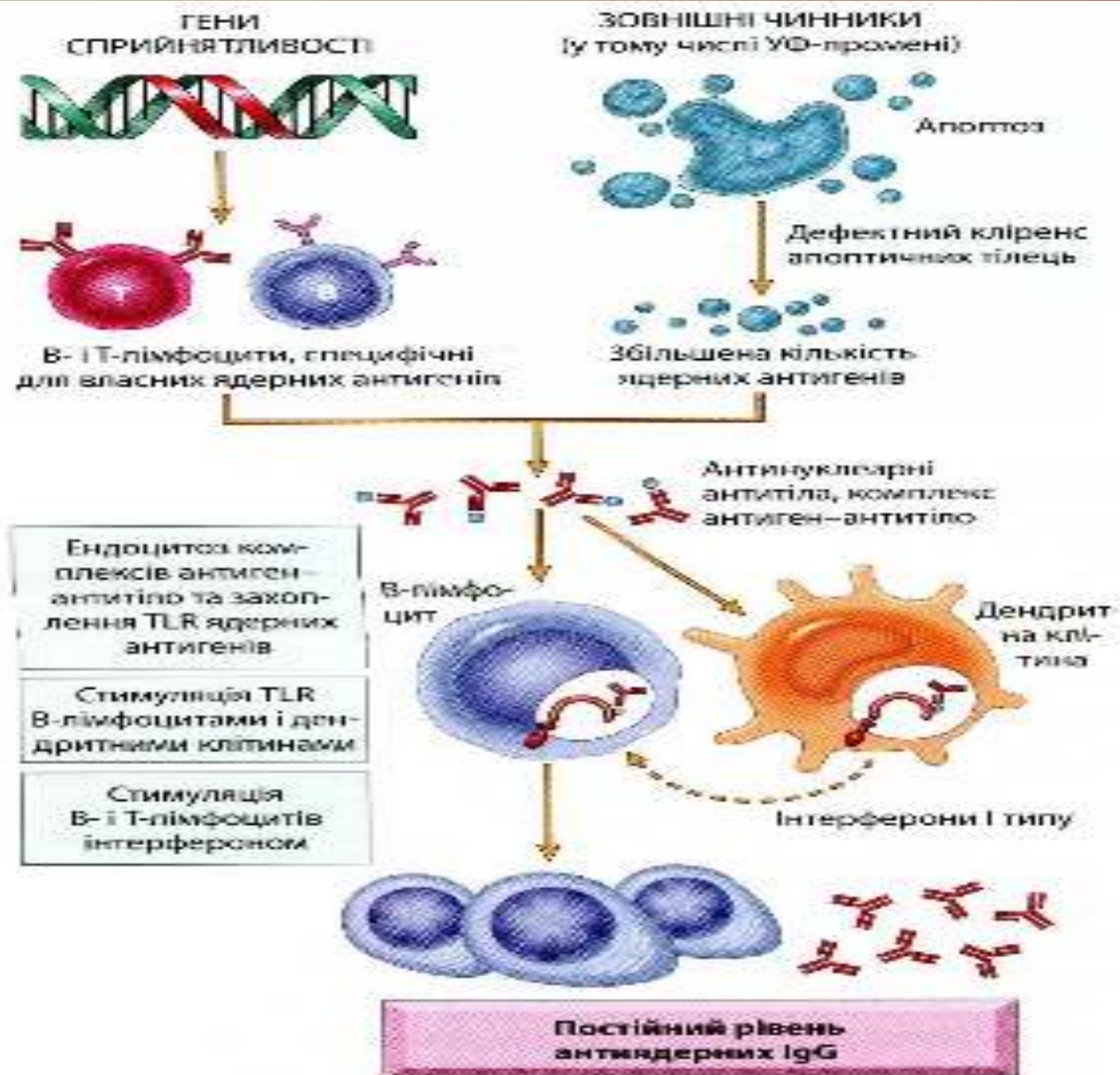
СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВІВЧАК

- Хронічне полісиндромне захворювання здебільшого молодих жінок і дівчат, яке розвивається на тлі генетично зумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, що *призводить до неконтрольованої продукції антитіл до власних тканин і їх компонентів з розвитком аутоімунного та імунокомплексного хронічного запалення.*
- Захворюваність на СЧВ складає 48-50 випадків на 100 тис. населення, смертність – 5,8 на 1000000 (при цьому 4,7 – жінки).

Етіопатогенез

- Вирішальну роль відіграють імунні порушення у вигляді *недостатності Т-супресорів, домінування серед Т-лімфоцитів Т-хелперів і підвищення активності В-лімфоцитів.*
- Для СЧВ характерний розвиток імунної відповіді у відношенні до компонентів ядер і цитоплазми клітин — антинуклеарних антитіл (АНА), особливо до нативної (двospіральної) ДНК, які виявляються у 50-60 % хворих.
- Патогенетичне значення АНА полягає у їхній спроможності формувати ЦІК, які, відкладаючись у структурах різних органів, можуть викликати їхнє пошкодження.

Етіопатогенез



Патоморфологія

- При СЧВ спостерігається системна дезорганізація СТ з домінуванням фібриноїдних змін та генералізоване ураження МГЦР.
- **Особливістю СКВ є виражена патологія ядер клітин,** особливо мезенхімальних, яка проявляється їх деформацією, збіднінням хроматином, каріопікнозом, каріолізисом, каріорексисом.
- Домішки хроматинового матеріалу до фібриноїду надає йому базофільний відтінок при забарвленні гематоксиліном і еозином.
- Скупчення хроматинового матеріалу в тканинах і просвіті судин, утворення гематоксилінових тілець і „вовчакових” (LE) клітин вважається патогномонічним для СЧВ

Класична діагностична тріада: дерматит, артрит, полісерозит

Ураження шкіри. Найтиповіші при СЧВ еритематозні висипання на обличчі в ділянці виличних дуг і спинки носа („метелик”). Ці висипання мають велике діагностичне значення.

Гістологічно відзначається деяка атрофія епідермісу, явища гіперкератозу з формування кератотичних пробок. Гіперкератоз в ділянці волосяних сумок веде до атрофії і випадання волосся.



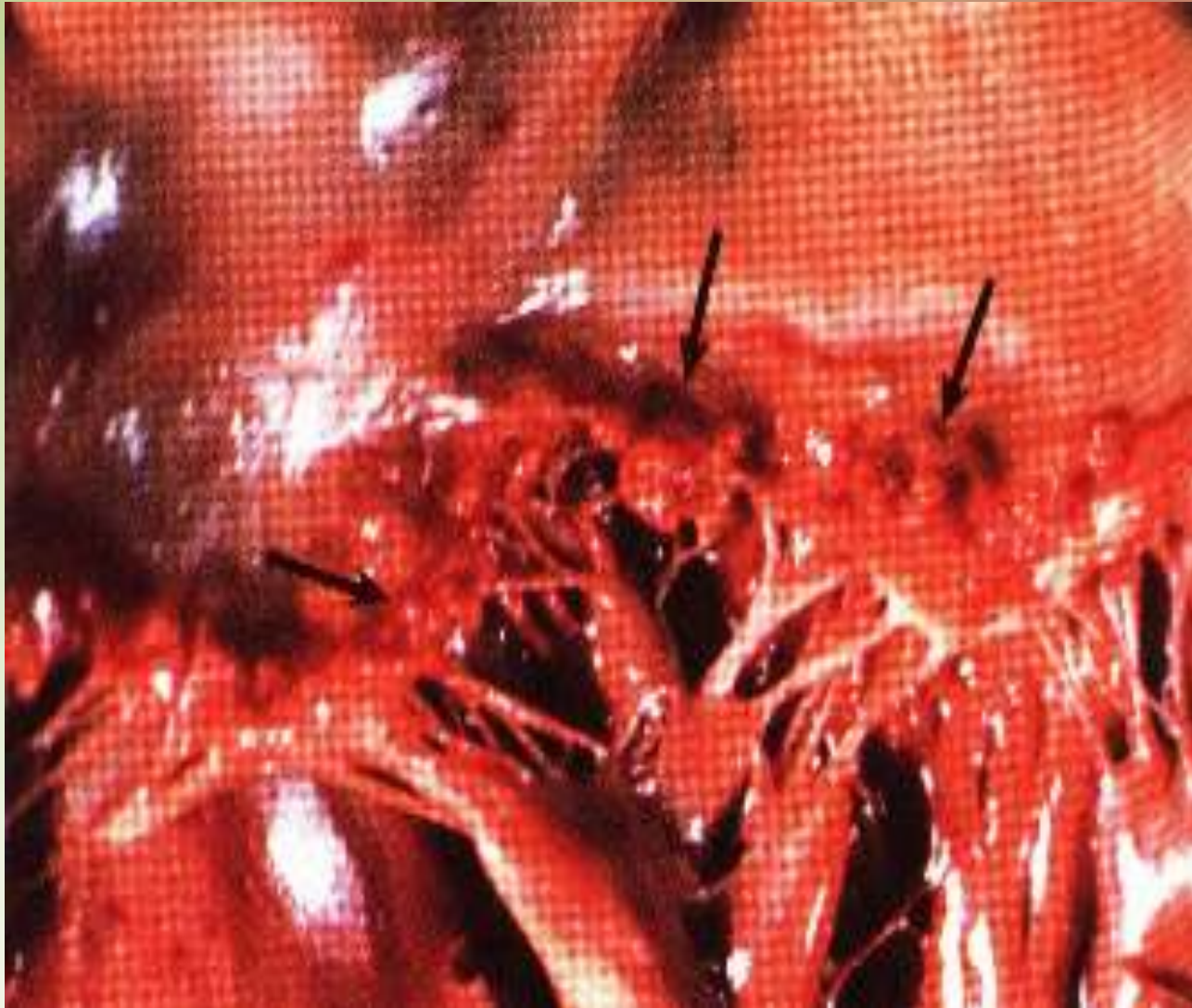
Ураження серозних оболонок спостерігається у 90 % хворих. Особливо часто пошкоджуються плевра, перикард, рідше – очеревина. Клінічні прояви – біль, шум тертя перикарда, плеври, очеревини над ділянкою селезінки і печінки.

Пошкоджуються в основному **дрібні суглоби** кистей, променезап'ясткові, гомілковостопні. При біопсії синовіальної оболонки виявляється гострий або підгострий синовіт з бідною клітинною реакцією, вираженою патологією ядер і гематоксиліновими тільцями. У суглобовому хрящі і кістковій тканині епіфізів відзначаються дистрофічні зміни хондроцитів і остеоцитів, аж до некрозу, розвинулися їх деформація.

Ураження серцево-судинної системи надто характерне для СЧВ (біля 50 % хворих). При люпус-кардиті пошкоджуються всі оболонки серця (рідко водночас); реєструється запалення окремих оболонок або їхнє послідовне втягнення у процес.

Перикардит – найчастіша ознака СЧВ.

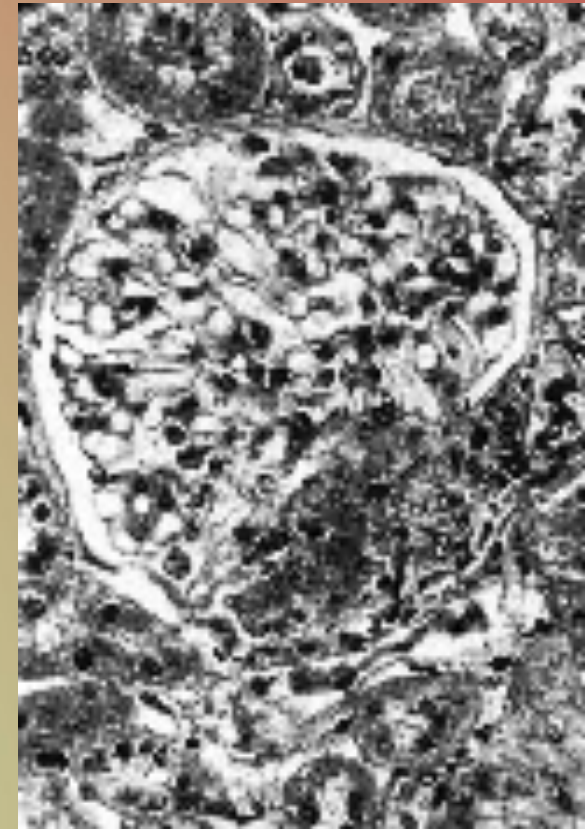
Асептичний бородавчастий ендокардит Лібмана-Сакса



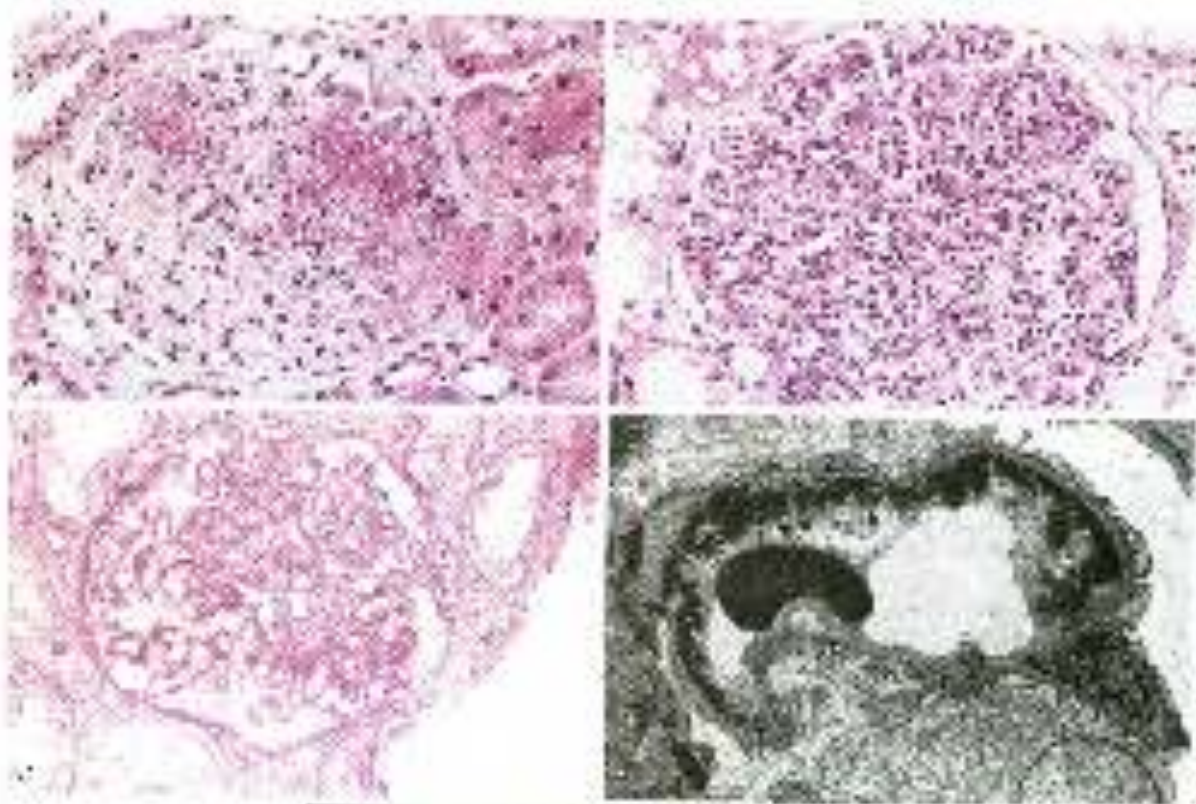
- Характеризується накладенням тромбоцитарних мас не тільки по краю клапана, але і на його поверхні, а також в місцях переходу клапанного ендокардита в пристінковий.
- Мікроскопічна картина ендокардиту при СЧВ характеризується дистрофією і загибеллю ендотелію та утворенням на поверхні рожевої безструктурної маси з домішками ядерного детриту або наявністю тромботичних мас, які містять велику кількість фібрину.
- Відзначається той чи інший ступінь склерозу пристінкового клапанного ендокарда, інколи з формуванням недостатності мітрального клапана, який діагностується в клініці.
- **Міокардит** при СЧВ здебільшого носить вогнищевий характер, в інфільтратах містяться гістіоцити, мононуклеари, плазматичні клітини, інколи лейкоцити.

Ураження нирок (вовчаковий нефрит, люпус-нефрит)

- Класичний імунотоксичний екстра- та інтракапілярний гломерулонефрит, спостерігається у 50 % випадків.
- Типовий вовчаковий нефрит характеризується феноменом «дротяних петель», відкладенням фібриноїду в петлях клубочків, гіаліновими тромбами, формуванням гематоксилінових тілець.
- В канальцях, особливо звивистих, виявляють різний ступінь дистрофії, в просвіті – циліндри з базофільним відтінком.
- У стромі – лімфоїдноклітинні і плазмоклітинні інфільтрати.

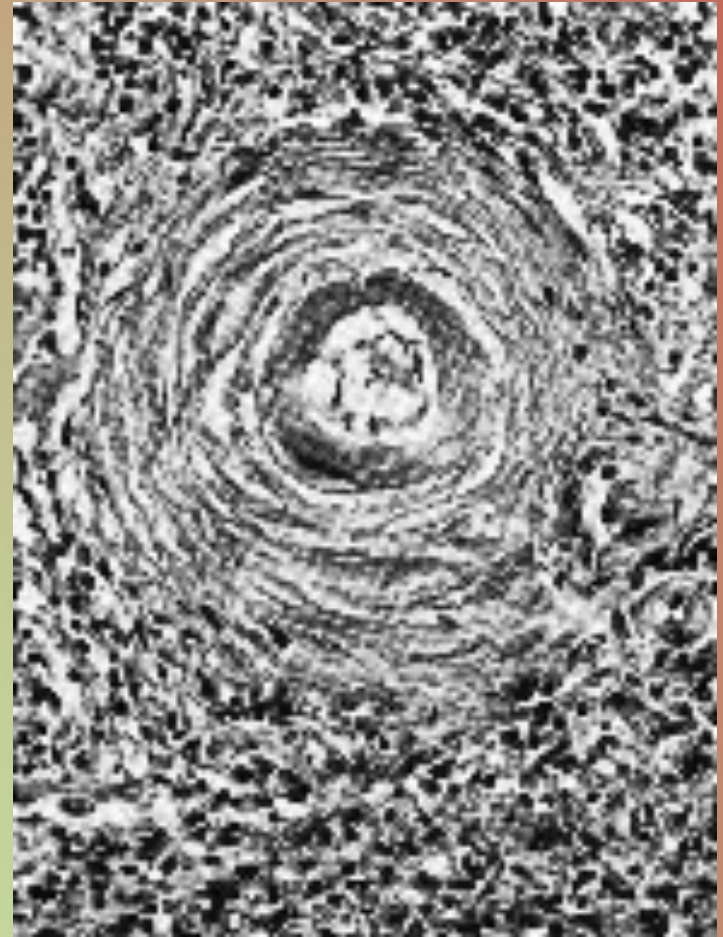


Вовчаковий нефрит



Ураження селезінки і лімфатичних вузлів

- відзначається генералізована лімфаденопатія, збільшення селезінки і печінки.
- патогномонічні зміни в селезінці, які виражаються в атрофії лімфоїдних фолікулів, вираженій плазматизації, розвитку концентричних *периваскулярних склерозів* (феномен „цибулинної лушпайки”).



Критерії класифікації СЧВ

[illegible]

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

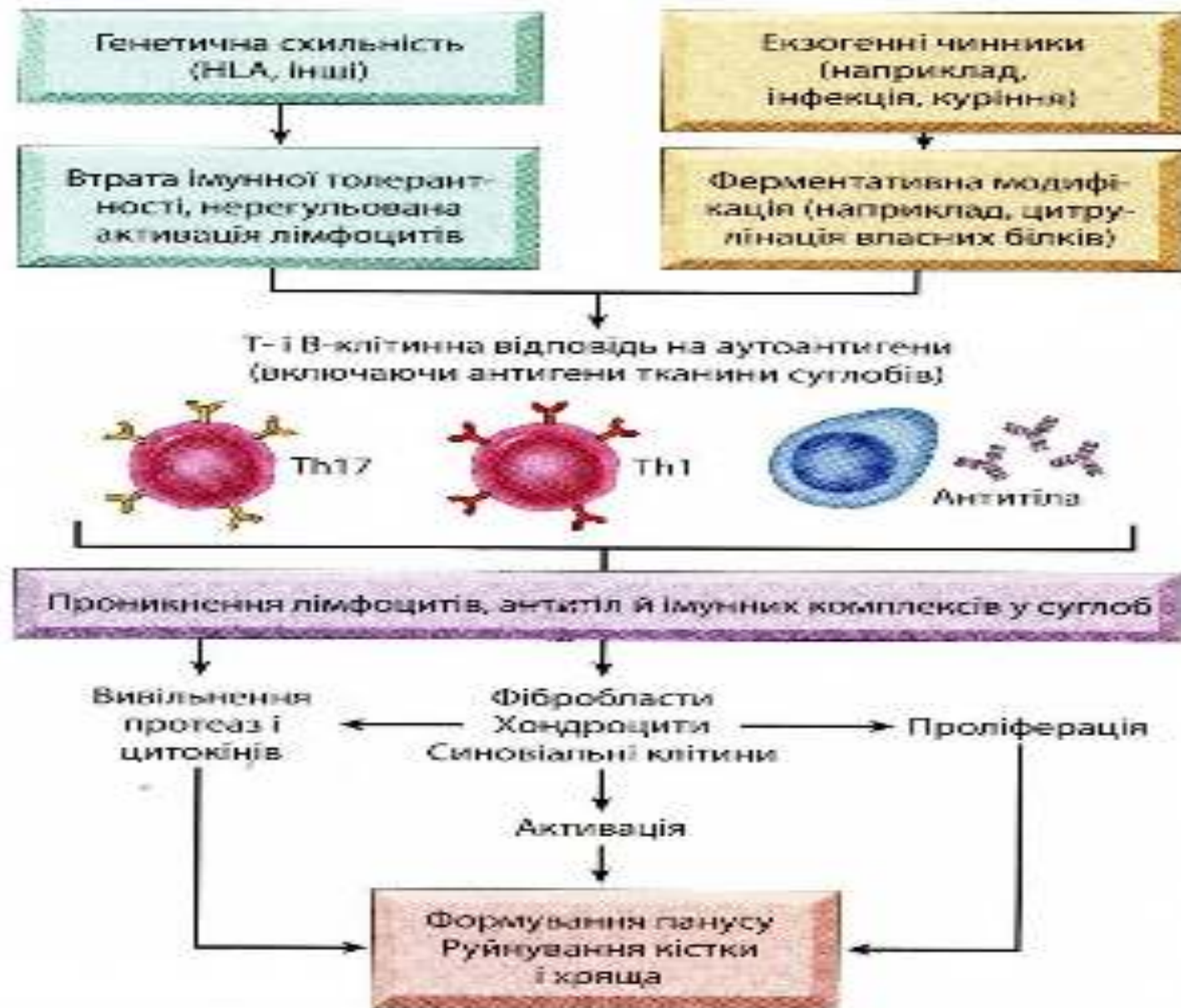
- Хронічне системне сполучнотканинне захворювання з прогресуючим ураженням здебільшого периферичних (синовіальних) суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту.
- РА реєструється у всіх країнах світу і всіх клімато-географічних зонах з частотою від 0,6 до 1,3 %. Повсюдно частіше нездужають жінки (3-4:1).

Етіологія і патогенез

- ❖ Ураження СТ (здебільшого суглобів) є наслідком імунопатологічних процесів (аутоагресії).
- ❖ Причиною імунокомплексного ураження при РА вважають порушення регулювання імунної відповіді внаслідок дисбалансу функції Т- і В-лімфоцитів, що призводить до:

- активації В-лімфоцитів і неконтрольованого синтезу плазматичними клітинами антитіл – IgG).
- IgG при РА змінений, володіє аутореактивністю, внаслідок чого проти нього виробляються антитіла класів IgG і IgM (**ревматоїдний фактор**).
- При взаємодії ревматоїдного фактору і IgG утворюються імунні комплекси, які запускають низку ланцюгових реакцій.

Патогенез РА



Патоморфологія

Патологічний процес розвивається здебільшого в суглобах і навколосуглобових тканинах. Запальний процес в синовіальній оболонці набуває хронічного характеру і супроводжується руйнуванням хряща з наступним розвитком фіброзного і кісткового анкілозу. Процес має стадійний характер.

1 стадія

- характеризується підвищенням судинно-тканинної проникності, набряком, повнокров'ям
- наявне мукоїдне набухання, випотіванням фібрину і розвиток осередків фібриноїду.
- в судинах картина продуктивних васкулітів, тромбоваскулітів з переважним ураженням венул.
- відзначається гіперплазія ворсин синовії. Проліферуючі синовіоцити інколи палісадоподібно розташовані у відношенні накладень фібрину.
- десквамація ворсин з утворенням внутрішньосуглобових зліпків — “рисові тільця”

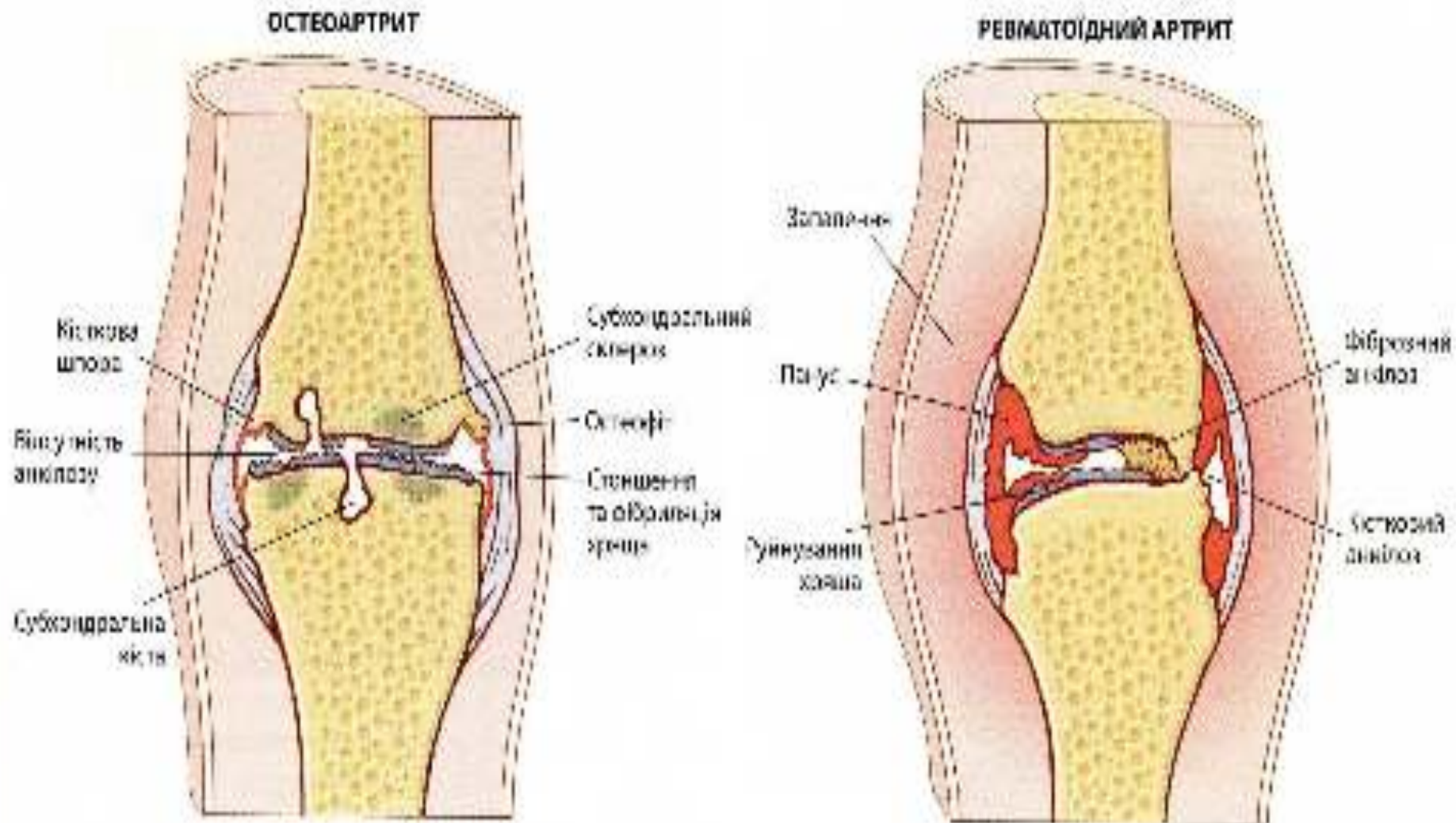
2 стадія

- характеризується розростанням грануляційної тканини в субсиновіальному шарі, багатому на судини, лімфоїдні і плазматичні клітини.
- Грануляційна тканина, яка росте з боку країв синовіальної оболонки, наповзає на хрящ у вигляді паннуса (шмата).
- Хрящ руйнується з утворенням узур, тріщин і секвестрів, які занурюються в субхондральну кістку.
- **Макроскопічно** відзначається **сухість**, зернистість хрящової поверхні, жовтизна, інколи повне руйнування суглобових поверхонь.

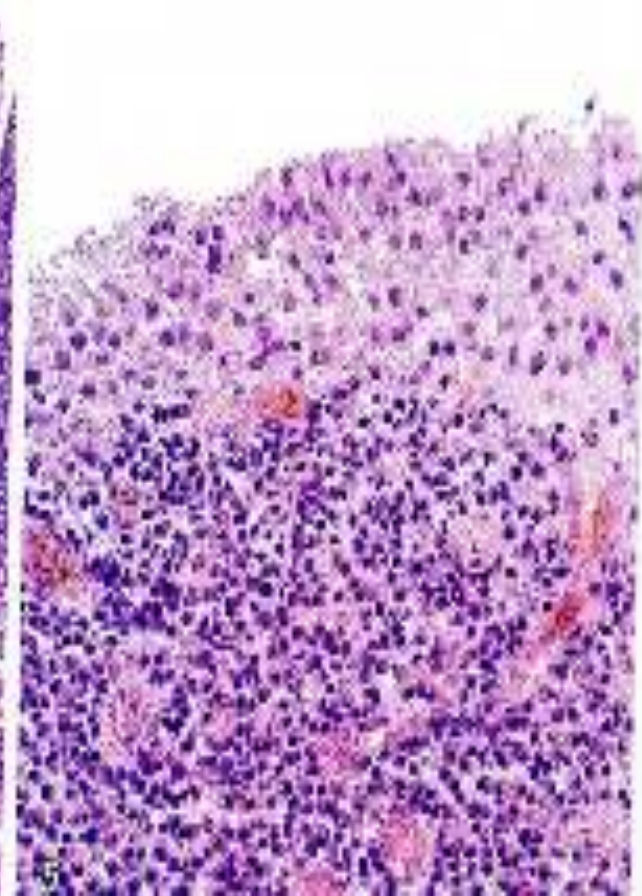
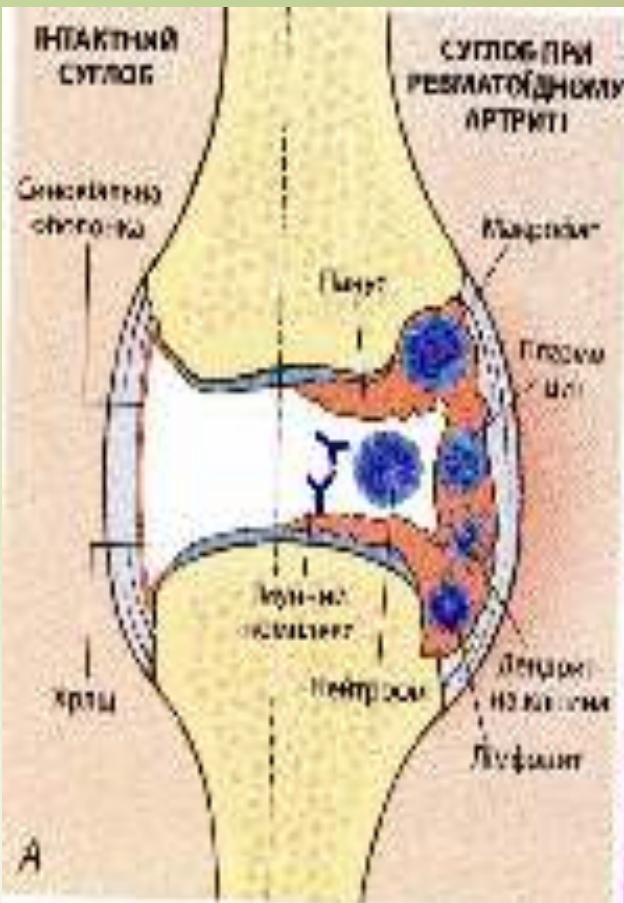
3 стадія

- дозрівання грануляційної тканини приводить до того, що пошкоджені суглобові поверхні покриваються фіброзною тканиною, зближуються.
- суглобова щілина звужується, утворюються фіброзні злуки.
- одночасне розростання кісткових балок з їх переходом з одного кінця суглоба на інший приводить до утворення фіброзно-кісткового анкілозу.

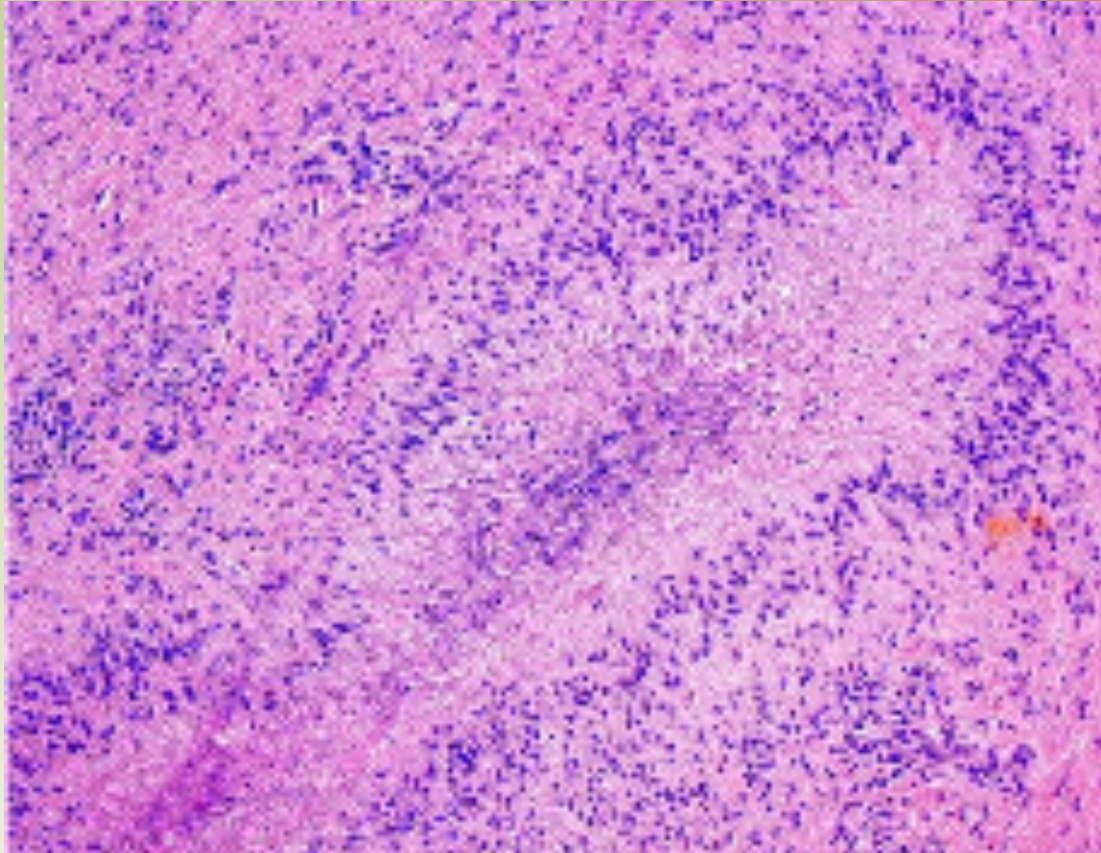
Патоморфологія



Патоморфологія



Ревматоїдний вузлик



Позасуглобові ураження

- Характерні для РА ревматоїдні вузлики являють собою обмежені осередки фібриноїдного некрозу або вони зливаються між собою і оточені великими гістіоцитами з піронінофільною цитоплазмою; інколи спостерігаються домішки гігантських багатоядерних клітин.
- Далі по периферії вузлика розташовуються лімфоїдні і плазматичні клітини, фібробласти, нейтрофіли.
- Навколо вузлика формується фіброзна капсула з новоутвореними судинами.
- Формування вузлика закінчується склерозом, часто з відкладенням солей кальцію.

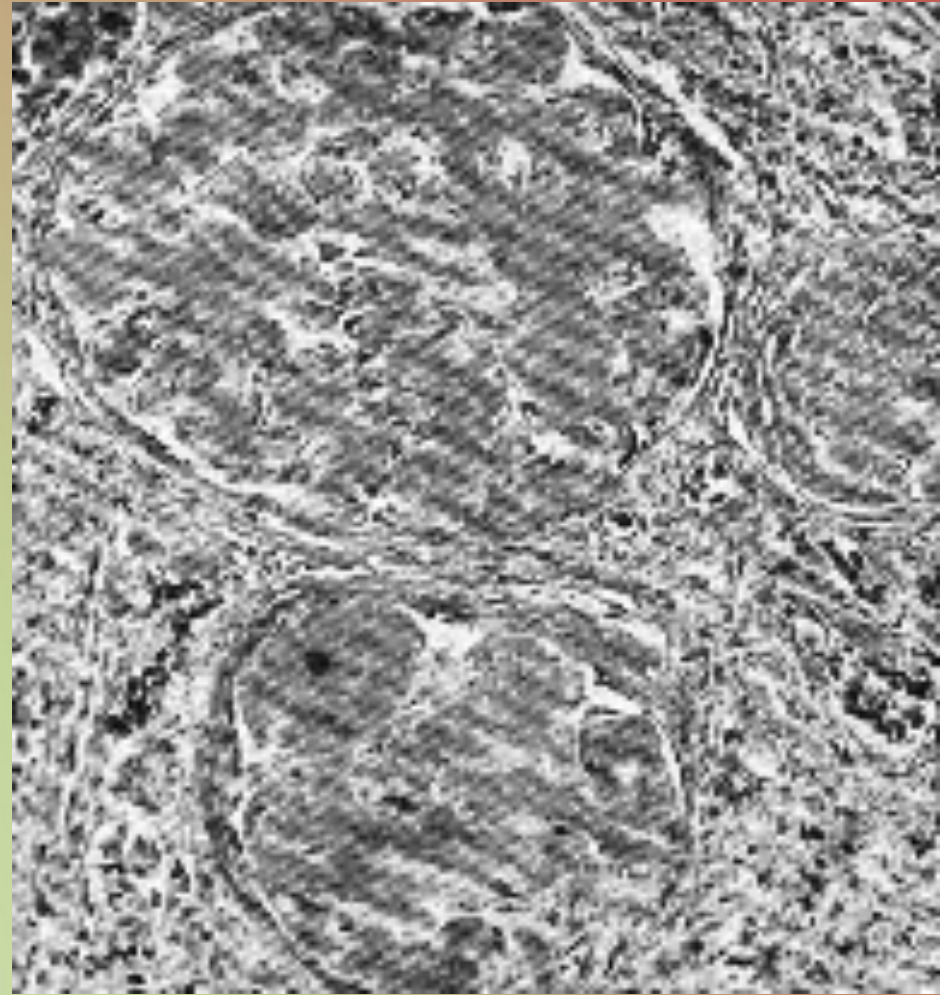
Васкуліти при РА, як і при інших РХ, мають генералізований характер і дуже поліморфні: від помірної проліферації ендотелію та інфільтрації зовнішньої оболонки до некрозу середньої оболонки судин. Уражаються судини всіх калібрів, але частіше дрібні судини шкіри, скелетної мускулатури, внутрішніх органів. Найчастішими є продуктивні васкуліти і тромбоваскуліти.

Ураження **серця** (ревматоїдний кардит) характеризується розвитком у сполучній тканині осередки фібриноїду, неспецифічних ексудативно-проліферативних реакцій, характерних ревматоїдних вузликів, пошкодженням м'язових волокон дистрофічного характеру, змінами судин і склерозом. За частотою ураження на першому місці знаходиться перикард, після нього міокард і ендокард.

Нирки

- ушкоджуються у 60 % випадків.
- амілоїдоз,
- гломерулонефрит (мембранозний або мембранозно-проліферативний), нефроангіосклероз,
- хронічний інтерстиціальний нефрит,
- гострий і підгострий пієліт, ангіїт.

Найчастіший прояв — **амілоїдоз**, розвиток якого зумовлений появою клону амілоїдобластів під дією тривалої антигенної стимуляції в умовах пригнічення клітинного імунітету.



Амілоїдоз може уражати також печінку, шлунково-кишковий тракт та інші внутрішні органи.

- **Ускладнення.** Підвивихи і вивихи дрібних суглобів, обмеження рухливості, фіброзні і кісткові анкілози, остеопороз, амілоїдоз нирок.

- **Смерть** часто настає від ниркової недостатності у зв'язку з амілоїдозом або від супутніх захворювань — пневмонії, туберкульозу тощо.

"Голова совершенно высохшая, одноцветная, бронзовая - ни дать ни взять икона старинного письма; нос узкий, как лезвие ножа; губ почти не видать, только зубы белеют и глаза, да из-под платка выбиваются на лоб жидкие пряди желтых волос. У подбородка, на складке одеяла, движутся, медленно перебирая пальцами, как палочками, две крошечные руки тоже бронзового цвета... Лицо не только не безобразное, даже красивое, - но страшное, необычайное... по нем, по металлическим его щекам, я вижу - силится...силится и не может расплыться улыбка"

И.С. Тургенев, "Живые мощи"

Системна склеродермія

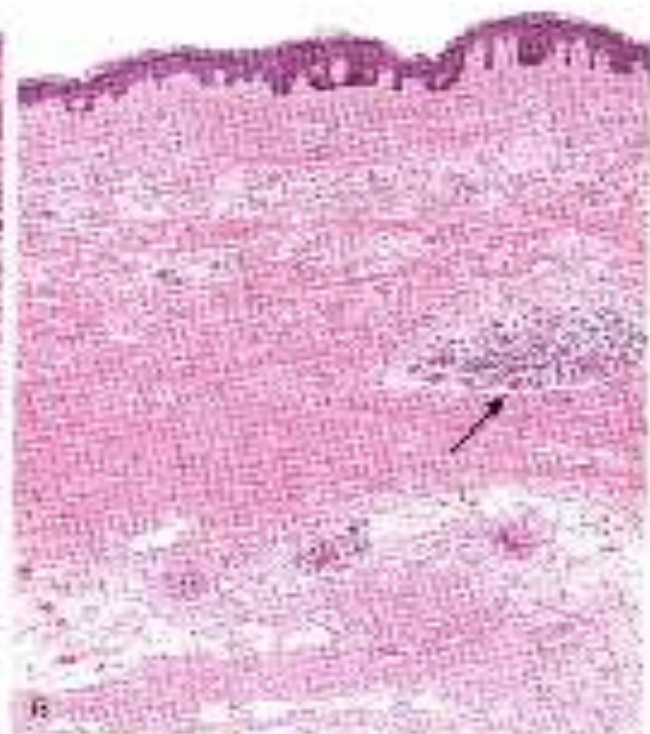
Системний склероз (син) – імунний розлад, що характеризується надмірним фіброзом тканин, облітераційним ураженням судин та ознаками аутоімунного захворювання з продукцією аутоантитіл



Патогенез системної склеродермії



Системна склеродермія





Дякую за увагу