**ГАСТРОИНТЕНСТИНАЛНЕ И ХЕПАТОБИЛИЈАРНЕ БОЛЕСТИ И БОЛЕСТИ БУБРЕГА**

**ГАСТРОИНТЕНСТИНАЛНЕ И ХЕПАТОБИЛИЈАРНЕ БОЛЕСТИ**

**Гастроинтестинални тракт** (**ГИТ**) је највећи орган имунског система. Преко 90% свих контаката са микроорганизмима дешава се на слузници ГИТ-а и преко 400 врста бактерија живи у ГИТ-у. ГИТ је заштићен неколицином неспецифичних механизама.

Епителне ћелије формирају важну физичку баријеру, тесним везама између ћелија и брзим животним циклусима (24-96 сати). Свако оштећење епителне баријере резултује миграцијом суседних ћелија које прекривају оштећену површину - реституција. Кисели рН желуца представља хемијску баријеру продору микроорганизама. Пролазак микроорганизама кроз ову баријеру чест је код пацијената са ахлорхидријом код атрофичног гастритиса. Било каква промена нормалне микрофлоре ГИТ-а може омогућити „ширење“ патогена.

**Лимфно ткиво гастроинтестиналног тракта** (енгл. **GALT**: *gut associated limphoid tissue*) чине Пајерове плоче и дифузно дистрибуирани лимфоцити (слика 1).

**Пајерове плоче** су прекривене специјализованим епителом (епител придружен фоликулима). Међу епителним ћелијама налазе се и **М ћелије** (од енгл. *microfold*: ћелије са ,,набораном мембраном”), епителне ћелије специјализоване за транспорт микроорганизама из лумена црева до Т и В лимфоцита. У Пајеровим плочама налазе се и специјализовани В и помагачки Тh (од енгл. T *helper*) лимфоцити. **Тh лимфоцити** посредством продукције TGF-β узрокују промену класе антитела В лимфоцита, односно подстичу продукцију IgA антитела. **В лимфоцити** који секретују превасходно **IgA** антитела мигрирају из Пајерових плоча, кроз лимфатике и мезентеричне лимфне чворове, до *ductus thoracicuss*-а и улазе у циркулацију. Из циркулације се враћају у ламину проприју, где сазревају у плазмоците који секретују IgA антитела. IgA антитело које је у тзв. секретованој форми присутно у лумену црева је димер кога чине 2 молекула IgA и спајајући Ј ланац (од енгл. *Joining*). IgA неутралишу вирусе, бактерије и токсине, и спречавају адхеренцију патогених микроорганизама за епител.

**Интраепителни Т лимфоцити** експримирају HML1 (од енгл. *human mucosal lymphocyte antigen* 1, означен и као CD103) лиганд за Е-кадхерин, који им омогућује интраепително задржавање. Интраепителне Т лимфоците чине три популације ћелија. Највећу популацију чине CD8+ лимфоцити који експримирају γδ Т-ћелијски рецептор, за разлику од Т лимфоцита периферне крви који доминантно експримирају αβ Т-ћелијски рецептор. Међу интраепителним Т лимфоцитима постоји и популација која експримира αβ Т-ћелијски рецептор, док трећу популацију чине они који експримирају и CD4 и CD8 корецептор.

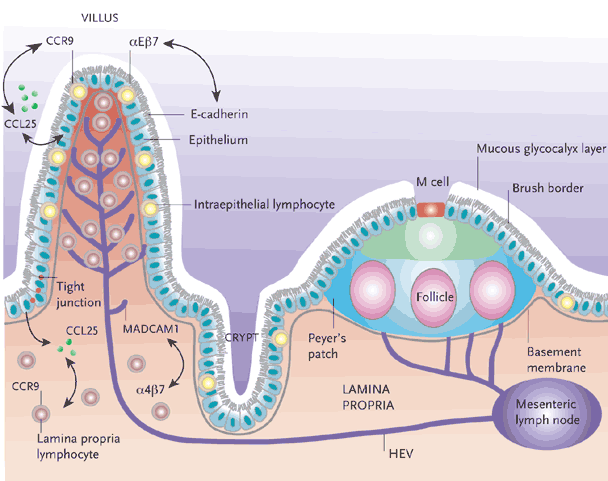
**Лимфоцити присутни у ламини проприји** експримирају α4β7 интегрин (лиганд за MadCam1) и хемокински рецептор CCR9 који им омогућавају долазак у ламину проприју. Међу њима доминирају Т лимфоцити (4:1 у односу на В лимфоците). Ови Т лимфоцити слабије пролиферишу након стимулације ТCR, али продукују велике количине цитокина: TNF-α, IFN-γ, IL-4, IL-2.

Ингестија антигена може да покрене локални или системски имунски одговор, или оралну толеранцију (посебан облик нереаговања на антиген).

**Локални имунски одговор** на антиген у ГИТ-у може настати независно од системског. На пример, имунизација против полио вируса оралном атенуисаном Сејбиновом вакцином даје бољу заштиту од Салкове вакцине (субкутано убризгавање мртвих узрочника), иако обе вакцине индукују секрецију и IgG и IgA антитела. Локално продукована IgA антитела, карактеристична само за оралну вакцину, блокирају везивање вируса за епител и улазак у циркулацију. Једина предност мртве вакцине јесте безбедност. Атенуисан, али ипак жив вирус у Сејбиновој вакцини, може да изазове полимијелитис код имунокомпромитованих особа.

Велики број макромолекула се абсорбује из ГИТ-а у портну и системску циркулацију. Фагоцити у јетри (Купферове ћелије) уништавају многе од ових антигена, али многи прођу кроз јетру и индукују системску продукцију антитела, углавном у слезини.

Јединствена способност имунског система у слузници ГИТ-а јесте спречавање имунског одговора на антигене хране - **орална толеранција**.

******

**Слика 1.** Лимфно ткиво гастроинтестиналног тракта (GALT: *gut associated limphoid tissue*)

**Атрофични гастритис и пернициозна анемија**

Слузница желуца садржи неколико типова ћелија: паријеталне ћелије које продукују киселину и унутрашњи фактор, главне ћелије које продукују пепсиноген, епителне ћелије, мукусне ћелије и ендокрине ћелије. **Атрофични гастритис** који настаје услед инфламације желудачне слузнице је често обољење које карактерише атрофија желудачне слузнице и оштећење паријеталних ћелија. Постоје два типа атрофичног гастритиса:

* **Тип А** - аутоимунски (среће се у комбинацији са другим аутоимунским болестима: аутоимуснким тироидитисима, Хашимото тироидитисом, Дијабетесом тип 1, Адисоновом болешћу, Витилигом, Мијастенијом гравис);
* **Тип В** - настаје услед инфекције чији је изазивач *Helicobacter pylori*.

**Пернициозна анемија** је мегалобластна анемија која настаје услед малапсорпције витамина В12, као последица недостатка или дисфункције унутрашњег фактора (енгл. *Intrinsic factor*, IF) кога продукују паријеталне ћелије желудачне слузнице, те се среће код пацијената оболелих од атрофичног гастритиса. Симптоми који указују на пернициозну анемију су:

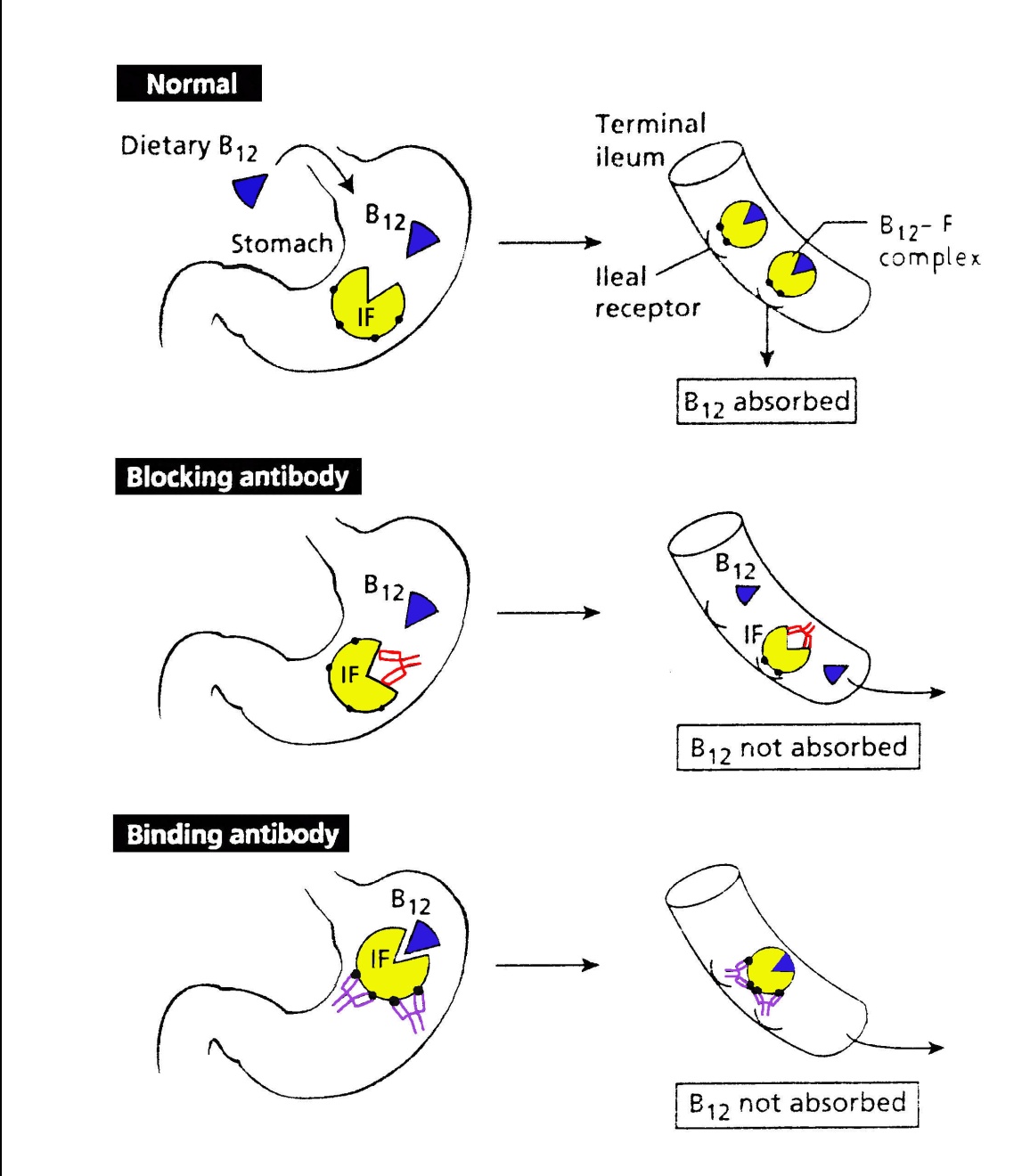
* умор, поспаност
* отежано дисање, диспнеја
* парестезије (трњење, боцкање, мравињање)
* сув језик

***Имунопатогенеза аутоимунског гастритиса***. Узрок аутоимунског атрофичног гастритиса је и даље непознат. Студије на мишјим експерименталним моделима указују на значај Тh1 лимфоцита. Иако су код 90% пацијената оболелих од атрофичног гастритиса уочена аутоантитела на протонску пумпу паријеталних ћелија (тзв. **GPC Abs,** од енгл. *gastric parietal cell antibodies*), антиген протонске пумпе за који су ова антитела специфична није експримиран на површини паријеталних ћелија, па је значај **GPC Abs** у имунопатогенези гастритиса и даље дискутабилан. Ипак, GPC Abs се могу наћи код готово свих пацијената оболелих од аутоимунског гастритиса и представљају користан скрининг тест. Како су GPC Abs присутна и код других болести, дијагноза зависи од налаза антитела на унутрашњи фактор.

***Имунопатогенеза пернициозне анемије*.** Унутрашњи фактор (IF) је гликопротеин кога продукују паријеталне ћелије желуца. Великим афинитетом са везује за витамим В12, присутан у храни. Комплекс В12-IF одлази у илеум одакле са абсорбује везивањем унутрашњег фактора за рецептор. Малапсорпција витамина В12 код пацијената са пернициозном анемијом последица је дефицијенције унутрашњег фактора.

У основи болести су инфламација и деструкција паријеталних ћелија које секретују унутрашњи фактор. Прогресивна деструкција паријеталних ћелија узрокује смањену продукцију унутрашњег фактора. Тежина оштећења желуца корелира са степеном смањења секреције унутрашњег фактора.

Такође, код пацијената са пернициозном анемијом аутоантитела се везују за унутрашњи фактор на месту предвиђеном за везивање витамина В12 чиме блокирају везивање унутрашњег фактора за витамин В12 (тзв. **блокирајућа антитела,** енгл. *blocking antibodies*) (слика 2). Постоје и аутоантитела која се везују за комплекс унутрашњи фактор - витамин В12 и блокирају његову апсорпцију у танком цреву (тзв. **везујућа антитела,** енгл. *binding antibodies*). Везујућа антитела се ретко јављају без блокирајућих. Иако су IF антитела чешће детектована у желудачном соку него у серуму пацијената са пернициозном анемијом, много чешће се тестира серум.



**Слика 2.** Аутоантитела на унутрашњи фактор

**Глутен-сензитивна ентеропатија - целијачна болест**

Целијачна болест или глутен-сензитивна ентеропатија је аутоимунска болест која се јавља **услед сензибилизације на глијадин/глутен** (присутан у житарицама: пшеници, јечму, ражи, зоби) код генетски предиспонираних особа (особа на чијим антиген-презентујућим ћелијама су експримирани **HLA-DQ2** и **HLA-DQ8** молекули). Целијачна болест је најчешћа међу Европљанима, а ретка у Кини, Африци и Карипским острвима. Болест карактерише хронично запаљење мукозе танког црева и следствена атрофија вила, малабсорпција и коначно разне екстраинтестиналне манифестације.

Хистолошки налаз код нелечених пацијената је губитак микровила на слузници танког црева, интраепителна инфилтрација Т лимфоцита (доминирају γδ T лимфоцити), а у ламини проприји су присутни плазмоцити, активирани CD4+ T лимфоцити, макрофаги, мастоцити, базофили.

***Имунопатогенеза***. У патогенези целијачне болети значајна су два фактора: излагање глутену и генетска предиспозиција. У основи болести је активација глутен-специфичних CD4+ Th1 лимфоцита посредством антиген-презентујућих ћелија које експримирају HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 молекуле. CD4+ Th1 лимфоцити продукују проинфламацијске цитокине (доминантно TNF-α и IFN-γ) за које се сматра да узрокују активацију макрофага, атрофију вила и хиперплазију крипти. Активирају се и В лимфоцити који продукују антитела на глијадин/глутен. Пацијенти продукују IgA и IgG аутоантитела специфична за трансглутаминазу 2А (ендомизијална антитела), ензим који модификује глутенски протеин глијадин. Трансглутаминаза је ензим укључен у унакрсну презентацију протеина богатих глутамином, као што је глијадин, и сматра се важним у патогенези болести. Ова антитела настају када В лимфоцити специфични за трансглутаминазу ендоцитују трансглутаминазу ковалентно повезану са глијадином и онда презентују глијадин помагачким Т лимфоцитима, који фацилитирају анти-трансглутамински хуморални одговор. Није познато како ова антитела доприносе развоју болести, али представљају сензитивне дијагностичке маркере болести.

Поред CD4+ лимфоцита, CD8+ цитотоксички Т лимфоцити убијају интестиналне епителне ћелије и, такође, доприносе развоју целијакије, иако нису специфични за глијадин. Глијадин стимулише епителне ћелије да секретују IL-15, који индукује експресију активационих рецептора NKG2D на цитотоксичким Т лимфоцитима. Глијадин, такође, индукује експресију лиганада за NKG2D (MICA, MICB) на интестиналним епителним ћелијама.

Главни симптоми болести су малабсорпција и дијареја, а може се јавити и асимптоматски. За дијагнозу целијачне болести значајна је хистолошка потврда након биопсије. Имунолошки тестови су веома значајни и базирани су на детекцији:

* антитела на глутен**/**глијадин
* антитела на ензим ткивну трансглутаминазу (ендомизијална антитела)

Целијачна болест се сматра премалигним стањем, јер се повезује са Т ћелијским лимфомима, карциномима јејунума, једњака и ларинкса. Такође, може бити удружена и са другим аутоимунским болестима (*Dermatitis herpetiformis*, дијабетес тип 1, Адисонова болест, реуматоидни артритис, системски еритемски лупус, ...)

Терапија болести је дијета без глутена.

***Crohn*-ова болест и улцерозни колитис**

*Crohn*-ова болест и улцерозни колитис су идиопатске инфламацијске болести црева (енгл. *Inflammatory bowel disease*, IBD) које карактеришу периоди релапса и ремисије. Код пацијената оболелих од улцерозног колитиса инфламација је присутна доминантно у пределу слузнице колона (понекад и у танком цреву, мада ретко), док се код пацијената оболелих од *Crohn*-ове болести инфламација (углавном сегметног и трансмуралног типа) може видети у свим деловима дигестивног тракта (од усне дупље до ануса), мада се најчешће среће у танком и дебелом цреву.

Хистолошки се ове две болести разликују. Инфламација читавог зида црева код *Crohn*-ове болести укључује лимфоците, плазмоците и еозинофиле и формирање гранулома. Код улцерозног колитиса, мукоза је инфилтрисана неутрофилима, плазмоцитима и еозинофилима.

Постоје бројни докази који указују на то да су ови поремећаји последица дефекта у регулацији имунског одговора на коменсалне микроорганизме у дигестивном тракту, код генетски предиспониране особе. У етиопатогенези *Crohn*-ове болести и улцерозног колитиса важни су: наслеђе (генетска предиспозиција, мутација NOD2 (енгл *nitric oxide dismutase*) гена, микроорганизми присутни у лумену црева, фактори спољашње средине (дуван, стрес, употреба нестероидних анти-инфламацијских лекова, итд...), поремећај имунског одговора. Запаљење интестиналне слузнице настаје због имунског одговора на бактеријску флору у ГИТ-у у генетски предиспонираних пацијената. Оштећена епителна баријера узрокује сталан продор микроорганизама и њихову интензивну фагоцитозу. Постоје многобројни докази да генетски фактори доприносе патогенези *Crohn*-ове болести, али да имају значајнију улогу код улцерозног колитиса.

*Етиологија*. Дефектна експресија молекула, као што су дефензини, је узрок повећане инвазије коменсалних бактерија кроз епител гастроинтестиналног тракта. Такође, полиморфизам гена за NOD2 повезан је са *Crohn*-овом болести. Мутација NOD2 гена на 16.-ом хромозому повезана је са готово петином случајева *Crohn*-ове болести. Експресија рецептора NOD2 карактеристична је за моноците. NOD2 представља интрацитоплазматски рецептор за молекулске обрасце коменсалних бактерија у ГИТ-у. Услед мутације гена за NOD2 настаје поремећај у елиминацији фагоцитованих бактерија. Макрофаги слабије елиминишу фагоцитоване микроорганизме и слабије презентују антигене Т лимфоцитима чиме је ослабљен стечени Т ћелијски имунски одговор. Још један од етиолошких фактора је и поремећај тесних веза између епителних ћелија, што такође омогућава продор микроорганизама. Поремећај аутофагије у Панетовим ћелијама редукује секрецију лизозима и дефензина у лумен ГИТ-а.

Као одговор на продор микроорганизама, Т лимфоцити продукују велику количину проинфламацијских цитокина TNF-α, IFN-γ, IL-12 што узрокује снажну инфламацију у цревима и индукује продукцију матрикс металопротеиназа одговорних за деструкцију ткива. Th17 имунски одговор игра значајну улогу у патогенези инфламацијских болести црева. Полиморфизам гена за рецептор за IL-23 повезан је са повећаним ризиком за настанак болести. Подсећамо, IL-23 је неопходан за диференцијацију и одржавање Th17 лимфоцита.

IL-10 игра заштитну улогу у патогенези инфламацијске болести црева, обзиром да се симптоми карактеристични за *Crohn-*ову болест спонтано јављају код IL-10 *knockout* мишева (мишева којима је уклоњен ген за IL-10). Уз то, код експерименталних модела је уочено да регулаторни T лимфоцити превенирају колитис продукцијом TGF-β и IL-10. У патогенези улцерозног колитиса важну улогу играју и NKT ћелије које оштећују епителне ћелије што резултира улцерацијом слузокоже црева. Антиген-презентујуће ћелије из ламине пропријепрезентују антигене NKT ћелијама посредством CD1 молекула. Активиране NKT ћелијеили испољавају директно цитотоксично дејство на епителне ћелије слузнице црева или продукују IL-13 који оштећује тесне везе између епителних ћелија нарушавајући интегритет епителне баријере.

У главне симптоме *Crohn-ове* болести спадају:

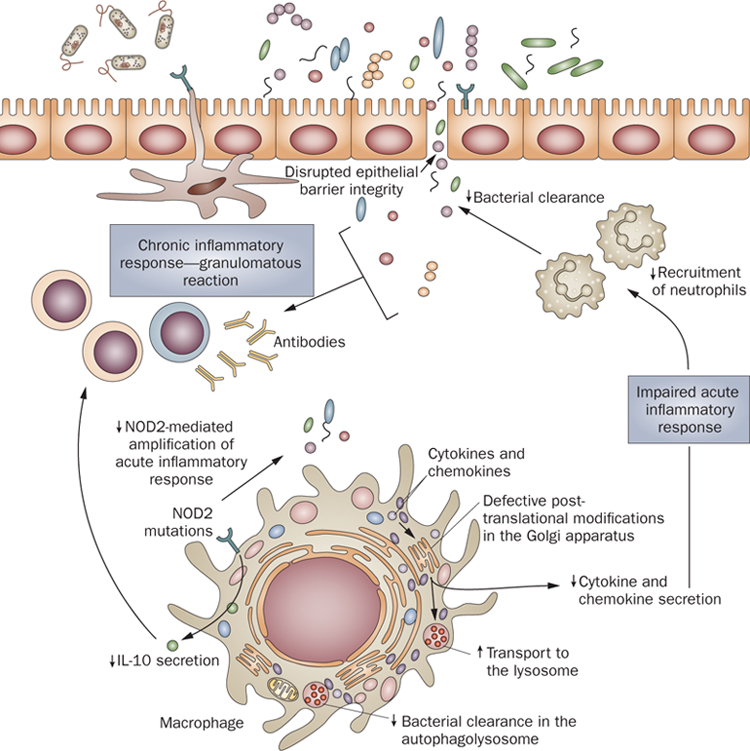
* јак абдоминални бол
* дијареја (са или без крви)
* флатуленција
* могућа фистулизација суседних органа

док у симптомеулцерозног колитиса спадају:

* + абдоминални бол
  + дијареја (углавном доста крви и слузи)
  + губитак телесне тежине

*Дијагноза*. Када *Crohn*-ова болест захвати само дебело црево треба је разликовати од улцерозног колитиса и других болести које захватају дебело црево: туберкулоза, лимфоцитни или колагенозни колитис, стања која настају као последица дуготрајне употребе нестероидних антиинфламацијских лекова. Дијагноза *Crohn*-ове болести и улцерозног колитиса поставља се на основу ендоскопије, биопсије и радиологије. Имунолошки тестови се ретко користе у рутинској дијагностици. Ипак, антитела на ANCA (неутрофилни цитоплазматски антиген) детектују се у пацијената са инфламацијским болестима црева, превасходно са улцерозним колитисом.

*Терапија*. Разумевање патогенезе *Crohn-ове* болести омогућило је нов терапијски приступ. Моноклонска анти-TNF-α антитела (*infliximab*) делују анти-инфламацијски и представљају безбедан и ефикасан третман резистентних форми или тешких форми болести са фистулизацијама. 50-65% пацијената одреагује позитивно на терапију *infliximab*-ом и 20-30% уђе у ремисију. Анти-α4β7 антитела блокирају улазак Т лимфоцита и њихово задржавање у ламини проприји. У терапији се користе и анти-инфламацијски агенси сулфасалазин, кортикостероиди и антиметаболити.



**Слика 3.** Имунопатогенеза *Crohn*-ове болести и улцерозног колитиса

****

**Слика 4.** Неке од разлика између *Crohn*-ове болеси и улцерозног колитиса

**Аутоимунски хепатитис**

Аутоимунски хепатитис је чешћи код жена, 6:1 у односу на мушкарце. Јавља се код млађих жена најчешће уз већ постојеће аутоимунске поремећаје, као што су хемолитичка анемија, дијабетес, тиреоидитис, гломерулонефритис... Непознат је узрок, вероватно инфективни агенс и генетска предиспозиција (експресија HLA-DR3, HLA-DR4 молекула на хепатоцитима). Чест је налаз аутоантитела против актина глатких мишића (енгл. *anti-smooth muscle antibodies,* ASMA) и анти-нуклеарних антитела (енгл. *anti-nuclear antibodies,* ANA), анти-микрозомалних антитела јетре и бубрега (енгл. *antibodies to liver and kidney microsomes*, *anti*-LKM). Оштећење јетре је последица активације целуларне имуности. Аберантна експресија МНС молекула на хепатоцитима олакшава експресију нормалних антигена ћелијске мембране хепатоцита антиген-презентујућим ћелијама које индукују клонску експанзију аутореактивних Т лимфоцита који инфилтрирају јетру. Дијагноза се поставља налазом аутоантитела (ANA, ASMA, *anti*–LKM), хипергамаглобулинемије, повeћаних вредности ензима AST и ALT, повећаног серумског билирубина и хипоалбуминемије. У терапији се примењује преднизолон и азатиоприм.

**Примарни аутоимунски холангитис**

Примарни аутоимунски холангитис je хронична инфламацијска болест јетре непознате етиологије праћена деструкцијом жучних путева, која се компликује фиброзом и цирозом. Карактерише је висок ниво антимитохондријалних антитела (АMA) и имунским механизмима узроковано оштећење малих и средњих интрахепатичних жучних путева.

*Етиологија.*Примарни аутоимунски холангитис је аутоимунска болест која се развија код генетски предиспонираних особа изложених факторима околине. Постојале су бројне тешкоће у разумевању етиологије и патогенезе јер је болест хронична, веома дуго асимптоматска или са непрепознатим симптомима, тако да није било могуће испитати почетне фазе патогенезе. У последњих неколико година су развијени експериментални модели за проучавање болести. Мишеви развијау болест која се манифестује серолошким, биохемијским и хистолошким карактеристикама које су сличне болести код људи.

У развоју болести важну улогу игра апоптоза епителних билијарних ћелија што објашњава усмереност имунског одговора само на јетру. Уочена је значајна удруженост примарног аутоимунског холангитиса и одређених алела гена за IL-12A, IL-12RB2, и STAT4, а значај IL-12 у патогенези болести, као круцијалног цитокина, је потврђен у експерименталним моделима. Фактори околине који су удружени са чешћом појавом болести су пушење, честе уринарне инфекције, употреба лака за нокте. Сматра се да у етиологији важну улогу играју инфективни агенси (хламидија или ретровируси) и генетска предиспозиција.

*Патогенеза.*Сопствене протеине модификоване ксенобиотицима или протеине бактерија на које се унакрсно развија имунски одговор на сопствено, преузимају антиген-презентујуће ћелије мукозе које активирају аутореактивне Т и В лимфоците. Активирани В лимфоцити секретују антитела IgG и IgA специфична за пируват дехидрогеназу PDC-E2. IgA улазе у лумен жучних каналића трансцитозом билијарних епителних ћелија у којима интерреагују са митохондријама (са PDC-E2) и активирају апоптозу холангиоцита. Из апоптотичних холангиоцита се ослобађа PDC-E2 који у склопу апоптотских телашаца преузимају суседни холангиоцити и експримирају на својој луминалној страни. У инфламацијској средини билијарне епителне ћелије експримирају и MHC II и B7-1 и B7-2 молекуле што омогућава одржавање инфламације. Апоптозом ослобођен аутоантиген приказан на површини суседне ћелије се означава као апотоп. Нормални холангиоцити експримирају Bcl2 и отпорнији су на апоптозу у односу на ћелије које облажу веће жучне путеве, али деплеција глутатиона индукована ћелијским стресом у холангиоцитима редукује експресију Bcl2 и смањује критични ниво индукције апоптозе. Тако се додатно појачава експресија аутоантигена што утиче на развој хроничног инфламацијског процеса.

Апоптоза холангиоцита се дешава рано у развоју болести и вероватно игра улогу у започињању али и амплификацији аутоимунског процеса. Интактни PDC-E2 ослобођен из апоптотичних ћелија формира имунске комплексе са циркулишућим AMA IgG антителима. Ови имунски комплекси појачавају апоптозу, директни цитопатогени ефекат Т лимфоцита и узрокују појаву хистолошких знакова примарног аутоимунског холангитиса.

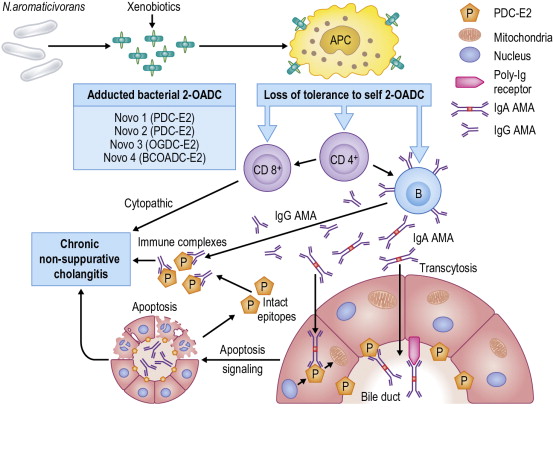


Схема 1. Имунопатогенеза примарног аутоимунског холангитиса

У портним просторима се развија инфилтрат са присутним цитолитичким ћелијама CD8+ и NK ћелијама, CD4+ лимфоцитима, NKT ћелијама, еозинофилима који је праћена оштећењем билијарних епителних ћелија. Оштећење билијарних епителних ћелија је углавном узроковано активацијом TNF, CD40 и Fas рецептора. Инфламација се шири кроз лобуле и лимфоцити долазе у контакт са хепатоцитима што изазива њихову дегенерацију и апоптозу. Апоптозу билијарних епителних ћелија прати компензаторна пролиферација. Смрт хепатоцита индукује експанзију прогениторских ћелија које продукују медијаторе који привлаче и активирају фибробласте различитог порекла што на крају резултира фиброзом јетре.

*Клиничка слика*. Болест се клинички манифестује симптомима који укључују умор и пруритус, док се физикалним прегледом налази хиперпигментација коже, хепатоспленомегалија. Последње стадијуме болести карактерише цироза јетре: асцитес, хепатична енцефалопатија и крварење из горњег дела дигестивног тракта. Болест је често удружена са другим аутоимунским болестима, најчешће *Sjögren*-овим синдромом, *Raynaud*-овом болешћу, аутоимунским тироидитисима, склеродермом и системским лупусом.

*Дијагноза*. Дијагноза примарног аутоимунског холангитиса се поставља на основу присуства барем две од наведне три карактеристике: 1. детектабилна АМА антитела у серуму (титар >1:40); 2. повећање концентрације ензима који указују на холестазу (алкална фосфатаза), дуже од 6 месеци, и 3. позитиван хистолошки налаз јетре. У серуму пацијената као дијагностички показатељ обољења (неважан за патогенезу болести) доминира висок титар анти-митохондријалних антитела (АМА). Ова антитела се сензитивним дијагностичким методама детектују у скоро 100% оболелих. AMA су специфична за E2 компоненту пируват дехидрогеназе, PDC-E2. Доминантни епитоп aутоантигена садржи липоичну киселину ковалентно везану за лизин.

Хистолошки се према класификацији *Ludwig*-а и сарадника уочава четири стадијума РВС. Стадијум I карактерише портна инфламација са доминантно лимфоплазмоцитним инфилтратом што резултује губљењем септалних и интерлобуларних жучних каналића (дијаметра <100μm). У овом стадијуму налаз облитерације каналића и налаз гранулома (који могу да се нађу у свим сатдијумима) указује на РВС. У стадијуму II се јавља перипортна инфламација и знаци холангитиса, грануломи и изразита пролиферација дуктулуса. Стадијум III карактерише септална фиброза са дуктопенијом (више од половине видљивих интерлобуларних жучних путева је изгубљено). Стадијум IV одговара типичној фибрози. Налаз еозинофила у портном систему је налаз специфичан за PBC.

*Терапија*. Терапија је обично симптоматска. Неколико клиничких студија је показало да урзодезоксихолна киселина побољшава функцију јетре и смањује ризик од варикса једњака и цирозе. Трансплантација јетре је индикована у терминалном стадијуму болести.

**БОЛЕСТИ БУБРЕГА**

У основи обољења бубрега постоји оштећење гломерула, тубула или интерстицијалног ткива. Имунски систем учествује у патогенези већине гломерулонефритиса (оштећења гломерула), као и у неким облицима тубулоинтерстицијалног нефритиса (оштећења тубула и интерстицијума бубрега), мада прецизни имунопатолошки механизми још увек нису довољно познати.

**Структура гломерула**

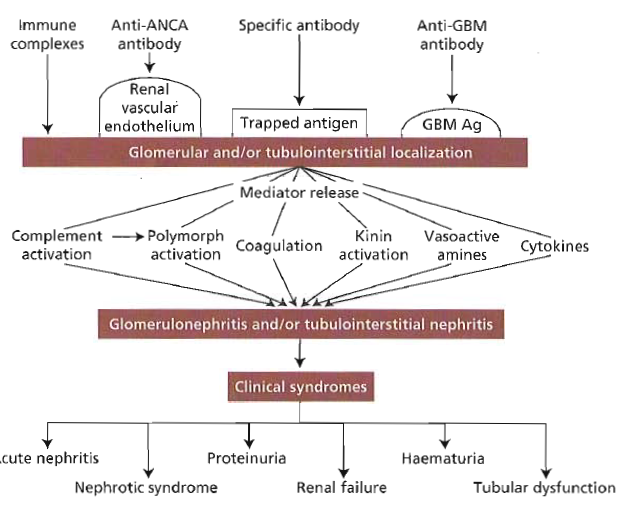
**Гломерул** је јединствен **сплет капилара**. Крвни судови који улазе у гломеруле деле се на ситне капиларе са веома танким зидовима. Зид капилара функционише као филтер и састоји се од три слоја: унитрашњи слој ендотелних ћелија, спољашњи слој епителних ћелија (уринарни простор) а између њих је гломеруларна базална мембрана. Цитоплазма **ендотелних ћелија** гради танак слој који је перфориран **фенестрама** чији је дијаметар много већи од макромолекула плазме. Ови отвори омогућавају да крв из капилара дође у директан контакт са гломеруларном базалном мембраном. **Гломеруларна базална мембрана** има јединствену структуру коју чине изоформе ламинина, колаген тип IV и протеогликани. Сви ови молекули су **негативно наелектрисани** тако да омогућавају филтрацију протеина плазме која зависи од наелектрисања. **Епителне ћелије** или **подоцити** су смештени око капилара. Ове ћелије су фагоцити и садрже бројне дебеле продужетке који се делимично уграђују у спољашњи слој базалне мембране. Између дебелих продужетака подоцита је танка мембрана (**уска дијафрагма**) која је важна у одржавању баријере и спречава пролазак протеина плазме. Код здравих људи сматра се да су подоцити важни у спречавању протеинурије. Структурно оштећење уске дијафрагме услед протеинурије предиспонира апоптозу подоцита. **Мезенгијум**, централни део ткива у гломерулима, чине мезенгијалне ћелије које су одвојене обимним матриксом. Овај мезенгијални простор хвата и уклања велике молекуле (имунске комплексе). Мезенгијални матрикс се дренира у лимфне судове бубрега.

**Имунски механизми у патогенези гломерулонефритиса**

Сматра се да је гломерулонефритис имунско обољење које настаје на најмање 2 начина:

* **депоновањем циркулишућих имунских комплекса** у гломерулима (нефритис који је посредован имунским комплексима)
* **реаговањем циркулишућих антитела са антигенима** који су део гломеруларне базалне мембране (нефритис који је посредован антителима усмереним на гломеруларну базалну мембрану). Ови антигени на која реагују антитела могу бити или заробљени у базалној мембрани или представљају саставну компоненту васкуларног ендотела бубрега.

Након почетног оштећења гломерула, aктивирају се бројни сигнални путеви (**проинфламацијски медијатори**), како у **инфилтришућим,** тако и у **резидентним ћелијама**. Ове активиране ћелије учествују у деструктивним и у регенеративним процесима гломерула. У току ремоделирања екстрацелуларног матрикса активирају се и пролиферишу резидентне и инфилтришуће ћелије у гломерулима. Хемодинамске промене у осталим функционалним гломерулима узрокују хиперфилтрацију, интрагломеруларну хипертензију и интраваскуларно слабљење што све заједно погоршава оштећење у гломерулима. У зависности од тога које ћелије су захваћене, апоптоза може бити важна како у резолуцији оштећења, тако и у развоју ожиљног ткива у гломерулима.



**Слика 5.** Имунопатолошки механизми

**Асимптоматска хематурија - IgA нефропатија**

**IgA нефропатија** (мезенгијална IgA депозиција или Бергерова болест) је најчешћи облик примарног гломерулонефритиса код старије деце или младих адолесцената. Ово обољење карактеришу **рекурентне епизоде макроскопске хематурије** које се јављају **неколико сати или дана после инфекције горњих дисајних** **путева** (ређе после инфекције дигестивног и уринарног система или након напорног вежбања), за разлику од постстрептококног гломерулонефритиса који се јавља знатно касније од примарне инфекције. Сматра се да је IgA нефропатија тип бубрежног васкулитиса који је изазван IgA дефектом имуности слузница: понављано излагање различитим антигенима микросредине резултира снажном системском продукцијом IgA (углавном IgA1 поткласе). Тако гломеруларна оштећења могу бити резултат агрегације абнормално гликолизираних IgA1 који интерагују са мезенгијалним ћелијама. IgA нефропатија је удружена са хроничним обољењем јетре, целијачном болешћу, хипертиформним дерматитисом, као и са осталим болестима које су узроковане имунским комплексима у чији састав улази IgA.

Примењује се неспецифична терапија. Код пацијената са протеинуријом и хипертензијом обољење обично прогредира у инсуфицијенцију бубрега. Спонтана клиничка ремисија јавља се код 10% пацијената. IgA депозити у мезенгијуму се јављају у **трансплантираним бубрезима**.

**Асимптоматска хематурија - *Henoch-Schönlein* нефритис**

*Henoch-Schönlein* нефритис (*Henoch-Schönlein* пурпура или анафилактоидна пурпура) је најчешћи облик **системског васкулитиса** у коме су захваћени крвни судови различитих органа. Пик обољевања је између 4. и 10. године. Ово обољење је сезонско и обично се јавља у зимским месецима. Овај синдром карактеришу нетромбоцитопенијска **пурпура коже** (углавном око зглобова), **артралгија, абдоминални бол** и **гломерулонефритис**. Обољење бубрега је најчешће манифестација овог синдрома а бубрежна инсуфицијенција (10%) је главни узрок смрти. У терапији се примењују кортикостероиди који смањују артралгију и абдоминални бол, али немају ефекат на обољење бубрега и коже. Биопсијом бубрега детектују се депозити IgA и C3 компоненте комплемента и фибрина у гломерулима. Слично IgA нефропатији, *Henoch-Schönlein* нефритис је удружен са инфекцијама горњих дисајних путева и претпоставља се да у патогенези ове болести улогу играју **имунски комплекси** и **алтернативна активација комплемента**. Сматра се да је IgA нефропатија облик *Henoch-Schönlein* нефритиса који је ограничен на бубреге.

**Акутни гломерулонефритис - Серумска болест**

Серумска болест је **реакција преосетљивости изазвана имунским комплексима**. Настаје код особа које су примиле **ксеногени серум**. Ксеногени серум може да буде коњски серум против тетануса или против дифтерије, који делује као антиген и изазива стварање антитела (IgG и IgM) против страних протеина. Формирани солубилни имунски комплекси остају заробљени на капиларној мембрани (малих крвних судова, зглобова и гломерула бубрега) што резултира **васкулитисом, артритисом** и **гломерулонефритисом**. Бубрежна оштећења су последица регрутовања и активације **полиморфонуклеарних леукоцита у гломерулима** који ослобађају медијаторе инфламације.

**Акутни постинфективни нефритис**

**Акутни постстрептококни гломерулонефритис** је данас ретко обољење. Обично се јавља код деце узраста 2-10 година. Акутни нефритис се јавља 7-12 дана после **стрептококне инфекција ждрела** или око 3 недеље после **стрептококне инфекције коже**.

ASO титар је повећан у већини случајева после инфекције ждрела, а обично није после кожне инфекције. Само код једне трећине оболелих од акутног гломерулонефритиса постоји чврст доказ стрептококне инфекције. Серумска концентрација C3 компонете је заначајно смањена у раној фази болести и постепено се нормализује после 6-10 недеља. **Постинфективни гломерулонефритис** је 10 пута чешћи у земљама у развоју а јављају се после **паразитарних (маларија, филаријаза)** и **вирусних инфекција (хепатитис B и хепатитис C).** Код одраслих, постинфективни гломерулонефритис се јавља код имунодефицијентних и старих особа. Обично је удружен са стафилококном инфекцијом или инфекцијом изазваном *Gram*- бактеријама (различитих локализација).

**Хронични гломерулонефритис - Гломерулонефритис узрокован имунским комплексима**

Претпоставља се да су већина хроничних гломерулонефритиса последица таложења имунских комплекса. Ови имунски комплекси могу да настану услед **перзистентног присуства антигена**. Неки облици гломерулонефритиса су удружени са **одређеним HLA алелима**. Особе **са конгениталном дефицијенцијом комплемента** су подложне обољењима које су посредоване имунским комплексима (укључујући и нефритис). Класични пут активације комплемента значајно спречава формирање великих нерастворљивих имунских комплекса, док алтернативни пут раскида овакве комплексе. Поремећај било ког пута активације комплемента за последицу има депоновање имунских комплекса. Мононуклеарни-фагоцитни систем је главни механизам у уклањању имунских комплекса.

**Главне имунске карактеристике**:

* гранулирани депозити имуноглобулина и компоненте комплемента у гломерулима
* могу се детектовати циркулишући имунски комплекси
* уклањање имунских комплекса узрокује повлачење клиничких симптома

**Табела 2.** Познати антигени који изазивају или су у јакој вези са гломерулонефритисом који је посредован имунским комплексима

|  |  |
| --- | --- |
| *антигени* | *болести* |
| *Егзогени или страни антигени:  јатрогени агенси*  *лекови, токсоиди, ксено серум* | *Серумска болест, лековима ндукована нефропатија* |
| *Инфективни агенси: Nephritogenic streptococci, Staphylococcus albus and S aureus, Corynebacterium bovis, enterococci, Streptococcus pneumoniae, Propionibacterium acnes, Klebsiella pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Treponema palllidum, Salmonella typhi, Mycoplasma pneumoniae* | *Постстрептококни гломерулонефритис, инфективни А-В шантови, ендокардитис, пнеумонија, сифилис, тифозно стање...* |
| *Паразити: Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum, Schistosoma mansoni, Echinococcus granulosus, Toxoplasma gondii* | *Malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, hydatid disease* |
| *Вируси: Hepatitis B virus, retrovirus-related antigen, measles virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus* | *Hepatitis, leukemia, sub-acute sclerosing panencephalitis, Burkitt’s lymphoma, cytomegalovirus infection* |
| *Гљивице: Candida albicans* | *Candidiasis* |
| *Јоз увек недефинисани фактори* | *Endocarditis, leprosy, kala-azar, dengue, mumps, varicella, infectious mononucleosis, Guillain-Barre syndrome, AIDS (?)* |
| *Ауто-антигени*  *Једарни антигени* | *SLE* |
| *Имуноглобулини* | *Cryoglobulinemia* |
| *Туморски антигени* | *Тумори* |
| *Тиреоглобулин* | *Thyroiditis* |

**Хронични гломерулонефритис - Лупус нефритис**

Системски еритематоидни лупус карактерише акумулација апоптотског материјала услед његовог лошег клиренса. Ово утиче на развој имунског одговора против хроматина, као и на повећану експресију и везивање антигена апоптотичног хроматина у гломерулу бубрега. Антитела усмерена на антигене апоптотичног хроматина (нарочито анти-dsDNA и анти-нуклеозом антитела) могу да формирају имунске комплексе у бубрезима или се циркулишући имунски комплекси везују или депонују у гломерулима. Таложење и/или формирање имунских комплекса на крају узрокује запаљење и ткивна оштећења. Локални фактори који такође могу повећати осетљивост ткива бубрега на оштећења су (1) антигени хроматина могу да се акумулирају у ткиву бубрега због смањене деградације хроматина посредоване DNA–азама; (2) запаљенски процеси повећавају пропустљивост крвних судова, а самим тим повећавају и дифузију аутоантигена као и солубилних и ћелијских медијатора аутоимунских реакција.

**Фулминантни гломерулонефритис- Обољење посредовано антителима усмереним на базалну мембрану гломерула**

*Goodpasture-ов синдром- рапидни прогресивни нефритис и плућна хеморагија*. Оштећења у гломерулима и у плућима су последица стварања **антитела** **на циљни антиген** (α3 ланац колагена IV) у саставу **базалне мембране гломерула** и **плућних алвеола.** Створена антитела се везују за циљни антиген и индукују активацију комплемента и протеаза што резултира деструкцијом зида капилара гломерула која узрокује протеинурију и стварање полумесечастих формација, а деструкција алвеоло-капиларног зида изазива дифузну алвеоларну хеморагију. У *Goodpasture*-овом синдрому, обољење бубрега се обично јавља једну или више година након респираторне симптоматологије. Главна карактеристика овог синдрома су хемоптизије које узрокују анемију. У спутуму су присутни макрофаги испуњени хемосидерином. Биопсијом плућа налази се интраалвеоларна хеморагија и некротизирајући алвеолитис. У 20-60% случајева обољење, узроковано антителима усмереним на базалну мембрану гломерула, се јавља **после инфекције горњих дисајних путева** или после излагања **одређеним угљоводоницима**. Ови агенси могу да оштете базалну мембрану алвеола при чему се стварају нови и снажни антигени који стимулишу продукцију аутоантитела. Алтернативно, антитела на инфективне агенсе (вирус) могу да унакрсно реагују са антигенима базалне мембране. Примењује се агресивна имуносупресивна терапија: високе дозе кортикостероида у комбинацији са циклофосфамидом.

**Акутни тубулоинтерстицијални нефритис изазван лековима**

Акутни тубулоинтерстицијални нефритис је ретка али добро препознатљива компликација која се јавља услед употребе лекова као што су β-лактамски антибиотици (метицилин, пеницилин, ампицилин), сулфонамиди, рифампицин, циметидин, антиконвулзиви, диуретици, алопуринол и различити нестероидни антиинфламацијски лекови. **Антибиотици** и **нестероидни антиинфламацијски лекови** су најчешћи **окидачи овог обољења**.

Акутни тубулоинетрстицијални нефритис се јавља око **10-15 дана од почетка терапије** и није дозно зависно обољење. Карактеришу га: **грозница, хематурија, протеинурија, артралгије** и **макулопапулозна оспа по кожи**. Код већине пацијената симптоми се комплетно повлаче неколико дана после прекида узимања лекова.

Сам механизам оштећења је непознат. У крви и ткиву је **повећан број еозинофила**. Присуство латентног периода између лечења и појаве симптома указује **на реакцију преосетљивости** углавном **посредовану Th2 лимфоцитима**. У интерстицијуму бубрега је **повећана инфилтрација CD4+ Т лимфоцитима**. Код неких пацијената могу се наћи и циркулишућа антитела специфична за базалну мембрану тубула, као и карактеристични **линеарни IgG депозити**. Због тога се претпоставља да се лекови или њихови хаптени могу везати за компоненте базалне мембране тубула што резултира формирањем нових антигена.