**Болести зглобова и мишића, срца и плућа**

Механизми имунолошког система су одговорни за патогенезу многих реуматолошких болести. Углавном су симптоми ових болести инфламација мишића и зглобова, али се понекад могу јавити и мултисистемски поремећаји, налчешће обољења коже, плућа и бубрега.

Болести, које се обично називају болестима везивног ткива, а биће разматране у овом поглављу, су: Системски еритемски лупус, Реуматоидни артитис, Дерматомиозитис, склеродерма и неке форме васкулитиса. Болести везивног ткива се углавном повезују са орган-неспецифичном продукцијом антитела, посебно анти-нуклеарним антителима (антителима специфичним за компоненте једра). Ова аутоантитела нису нужно директно одговорна за оштећење мишића или зглобова, али су од велики помоћи за дијагнозу и даљу прогнозу болести.

**Системски еритемски лупус**

**Етиопатогенеза**

Системски еритемски лупус (СЛЕ) је хронична системска болест непознате етиологије коју карактерише повећан титар анти-нуклеарних антитела у серуму. Болест се чешће јавља код млађих особа (млађих од 30 година) и чешће код жена (жене: мушкарци 10:1).

Иако је етиологија непозната, сматра се да су за настанак системског еритемског лупуса одговорни **генетска предиспозиција и фактори спољашње средине**.

Већи ризик за обољевање од СЛЕ имају пацијенти на чијим ћелијама су експримирани HLA-DR2, HLA-DR3 гени, а размтара се и улога гена са тзв. HLA III региона у патогенези СЛЕ.

Показана је корелација обољевања од СЛЕ са мутацијама гена за молекуле одговорне за спровођење сигнала са рецептора до једра, односно за унутарћелијску сигнализацију: IRF5, STAT4, BLK киназа.

**Поремећај уклањања имуних комплекса**, односно дефицијенција појединих протеина система комплемент: C1q, C1r, C2, C4 повећава ризик за обољевање од СЛЕ. То се посебно односи на дефицијенцију C1q компоненте јер у случају недостатка C1q ризик за обољевање од СЛЕ износи100%, што је потврђено и на C1q дефицијентним (,,нокаут“) мишевима. Уз то, код СЛЕ пацијената уочен је повећан титар аутоантитела против C1q компоненте што може узроковати дефицијенцију C1q протеина. Код пацијената оболелих од СЛЕ метаболизам имуних комплекса је поремећен што резултира њиховом израженом депозицијом у ткиву и последичном инфламацијом.

Излагање **UV** светлости сунчевих зрака је познат предиспонирајући фактор за настанак клиничких манифестација СЛЕ. UV зраци узрокују апоптозу кератиноцита, експримирају се аутоантигени (тзв. Ro, La антигени) на мембрани оштећених ћелија, њих уочавају ћелије имунског система и покреће се имунски одговор.

Чињеница да се СЛЕ и 10 пута чешће јавља код жена него код мушкараца указује на могући значај хормона у патогенези ове болести. Међу њима, посебно значајан је **естроген** јер је показано на експерименталним моделима да блокада естрогена узрокује побољшање, а апликација естрогена доводи до егзацербације болести. Ипак, механизам којим естроген утиче на патогенезу СЛЕ је и даље непознат.

Неки лекови (procainamid, hydrazin, phenitoin, итд) могу узроковати тзв. лековима индукован системски еритемски лупус који највероватније настаје након формирања коњугата између лекова и сопствених антигена чиме се стварају услови за препознавање својих антигена као страних, односно јавља се аутоимунска реакција. Особе са урођеним поремећајем ензима одговорних за ацетилацију ових лекова чешће обољевају од СЛЕ.

Постоје две хипотезе (слика 1) које указују на могући узрок настанка системског лупуса:

1. Поремећај уклањања апоптотично измењених ћелија као важан механизам у настанку системског лупуса (тзв. **,,хипотеза чишћења**”)

Наследна или стечена дефицијенција C1q и С4 протеина, који се везују за апоптотичне ћелије и важни су у процесу њиховог улањања, узрокује настанак системског лупуса. Уз то, и дефицијенција пентаксина (Ц реактивног протеина и серумског амилоид П протеина) који се везују за ДНК фрагменте или друге компоненте нуклеозома, такође узрокује појаву симптома карактеристичних за системски лупус.

Неуспешно уклањање апоптотичних ћелија (услед дефицијенције пентаксина и протеина система комплемент) омогућава презентацију аутоантигена из апоптотичних ћелија ауторееактивним В и Т лимфоцитима. Иначе, ови аутоантигени се нормално деградирају унутар ћелије. Али, током настанка лупуса они се јављају на површини апоптотичних телашаца и постају видљиви аутореактивним В и Т лимфоцитима као и ћелијама неспецифичне имуности.

2. Поремећај у процесу сазревања В лимфоцита као важан механизам у настанку системског лупуса (тзв.,,**хипотеза толеранције**”)

Током сазревања В лимфоцита, стромалне ћелије костне сржи презентују аутоантигене посредством C1q и С4 протеина. Незрели В лимфоцити који јаким афинитетом препознају сопствене антигене мењају рецептор (,,receptor editing”), па ако поново јаким афинитетом препознају аутоантигене умиру апоптозом. У условима дефицијенције C1q и С4 протеина механизам презентација аутоантигена је поремећен што узрокује спречавање делеције клонова аутореактивних В лимфоцита.

Исти механизам може бити одговоран и за поремећај у процесу периферне толеранције В лимфоцита (онемогућена презентација аутоантигена на стромалним ћелијама слезине услед дефицијенције C1q и С4 протеина).

Постоји хипотеза која указује на **значај** (за сада непознате) **вирусне инфекције** у настанку системског лупуса (слика 2).Вирус препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије, ове ћелије се активирају и продукују IFN alpha под чијим утицајем се у костној сржи убрзано синтетишу полиморфонуклеари и мобилишу се незреле форме леукоцита. Уз то, мијелоидне дендритичне ћелије препознају аутоантигене из апоптотичних телашаца, обрађују их и презентују аутореактивним В и Т лимфоцитима. Аутореактивни В лимфоцити продукују аутоантитела која се везују за аутоантигене формирајући имунске комплексе. Имунски комплекси се депонују у зидовима ситних и средњих крвних судова, као и на местима високе филтрације (бубрег, синовија згловова). Активирају се макрофаги, мастоцити (који Fc рецепторима препознају Fc фрагменте аутоантитела која су везала аутоантигене) и продукују цитокине и хемокине узрокујући инфламацију.

Хемокини на место инфламације привлаче леукоците ,,мобилисане” из костне сржи.

У имунопатогенези СЛЕ централно место заузима **присуство анти-нуклеарних антитела**, **формирање и депозиција имунских комплекса**.

**Механизми другог и трећег типа преосетљивости** најодговорнији су за патолошке промене у системског лупусу (слика 3). Аутоантигене препознају аутореактивни В лимфоцити, презентују антигене Т лимфоцитима, пролиферишу, ,,мењају класе” антитела. Аутоантитела препознају аутоантигене и формирају имунске комплексе. Имунски комплекси депонују се у зиду малих и средњих крвних судова, као и на местима филтрације (бубрег, синовија зглобова) активира се систем комплемент, Fc рецептори макрофага, мастоцита, ове ћелије продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и долази до инфламације. Такође, масовна депозиција имунских комплекса и њихово неуклањање може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда што може узроковати исхемију ткива и органа.

Присуство бројних анти-нуклеарних антитела указује на неспецифичну поликлоналну активацију В ћелија. Аутоантитела су усмерена углавном против молекула одговорних за транскрипцију и транслацију и показују све већи афинитет како болест напредује што указује на перзистентно присуство антигена. Поједине студије указују да је **нуклеозом**, који садржи ДНК и хистоне, прва и ,,главна” мета ауто-антитела која се по мишљењу бројних аутора стварају неколико година пре појаве првих симптома.

**Клиничка слика**

У клиничкој слици системског еритемског лупуса доминирају кожне промене, васкулитиси, промене у функцији бубрега (lupus nephritis), централног нервног система (CNS lupus), мада се може јавити поремећај било којег органа.

Најчешћа манифестације је артритис или артралгија. Скоро сви пацијенти оболели од СЛЕ имају обољења зглобова и кожне промене док половина или чак и две трећине њих имају удружене поремећаје респираторног, неуролошког хематопоетског или урогениталног система (слика 4).

**Промене на кожи** углавном се прве уочавају. Најчешће након дугог излагања сунцу јавља се карактеристичан ритематозни раш ( у виду ,,лептира”) на лицу. Уз то, пацијенти се обично жале на алопецију (губитак длака), а од клиничких знакова присутне су мукокутане улцерације (на оралној и гениталној мукози),

атрофија и хипо или хиперпигментација коже.

**Васкулитис**, малих и средњих крвних судова је једна од најчешћих клинчких манифестација СЛЕ. Често се може јавити инфламација у пределу *a. centralis retinae* што може узроковати настанак слепила тог ока. Као последица поремећаја периферне васкуларизације, *Raynaud-ов* феномен се може јавити код пацијената са СЛЕ. Уз то, облитерација ситних крвних судова у централном нервном систему или костима може узроковати појаву церебро-васкуларних поремећаја односно развој аваскуларне некрозе кости. Облитерација крвних судова настаје као последица тромбозе, а услед присуства антикоагулантних и антифосфолипидних антитела. Често су ови симтоми удружени са појавом анти-кардиолипинских антитела и лажно позитивним тестом на сифилис.

Као најчешћи симптоми СЛЕ јављају се **поремећаји локомоторног система**: болови у зглобовима (углавном захваћен вћи број зглобова-полиартралгија), симетричан артритис и мијалгије. Због чињенице да се ови симптоми јављају и код оболелих од реуматоидног артритиса неопходно је поставити диференцијалну дијагнозу између ове две болести. Реуматоидни артритис се обично јавља код особа старијих од 40 година, а СЛЕ код млађих од 40 година. Присуство ерозивног артритиса са деформитетима, уз реуматоидне нодуле је карактеристика Реуматоидног артритиса (РА), док се не-ерозивни симетричан артритис јавља код оболелих од СЛЕ. Ипак, за диференцијалну дијагнозу су посебно значајни лабораторијски параметри. Реуматоидни фактор је присутан у око 30% пацијената са СЛЕ и око 70% оболелих од РА. Супротно, антинукеларна и анти-ds DNA антитела су присутна код 99% пацијената оболих од лупуса, док су присутна у мање од 30% пацијената са РА. С реактивни протеин је повећан код оболелих од РА, а нормалан код особа са СЛЕ (слика 5).

**Обољење бубрега** током СЛЕ полази кроз 5 фаза: мезангијални гломерулонефритис, фокални гломерулонефритис, дифузни пролиферативни гломерулонефритис, мембранозни гломерулонефритис и склерозирајући гломерулонефритис који се сви међусобно разликују по патохистолошким налазима биоптата и клиничком сликом (у одмаклом стадијуму присуство протеинурије, едема нефротског типа).

**Лупус ЦНС-а** се карактерише променама понашања (депресија, конвулзије, главобоље, периферни неуритис).

Током СЛЕ јављају се и **поремећаји респираторног система** (плеурална ефузија, алвеоларне хеморагије), **полисерозитис** (плеуритис, перикардитис), **кардиоваскуларног система** (миокардитис, аритмије).Ипак, иако се плеуритис или перикардитис јавља често код пацијената са СЛЕ, обично је реч о благој симптоматологији и ретко (код око 10%) пацијената се развија дифузна интерстицијална обољења плућа. Услед васкулитиса у цревима може се јавити и абдоминални бол, дијареја, хеморагије, као симптоми обољења **дигестивног тракта.**

Готово код свих пацијената оболелих од СЛЕ региструје се повећан титар аутоантитела специфичних на поједине компоненте нуклеуса: анти-нуклеарна антитела (**АНА**), укључујући и **анти-ds DNA антитела**. Међутим, уколико симптоми и клинички знаци указују на СЛЕ, а налаз АНА је негативан, дијагноза СЛЕ се свакако не може искључити. Треба напоменути да је низак титар АНА могуће наћи и у крви здравих особа. Ипак, налаз анти-ds DNA антитела, уз позитивну симптоматологију, јасно указује на СЛЕ.

Код пацијената оболелих од СЛЕ могу се наћи и следећа анти-нуклеарна антитела: аnti-RNP (ribonucleoprotein), аnti-SSA; аnti-SSB (срећу се и код Сјогреновог синдрома), аnti-Jo1 (срећу се и код Полимиозитиса ), аnti-Scl70 (срећу се и код Склеродерме ), аnti-centromerna (срећу се и код Склеродерме).

Поред АНА у циркулацији пацијената оболелих од СЛЕ могу се наћи и антиеритроцитна и антитромбоцитна антитела, антифосфолипидна антитела, антицитоплазматска антитела (анти-митохондријална, анти-рибозомална, анти-лизозомална). Ова аутоантитела узрок су појаве анемија, тромбоцитопенија, облитерације ситних крвних судова и последичних исхемијских болести (најчешће ЦНС-а и костију: цереброваскуларни поремећаји и аваскуларна некроза кости) које се често срећу код оболелих од СЛЕ.

**Дијагноза:**

Да би се поставила дијагноза системског еритемског лупуса неопходно је да се код пацијента уочи најмање 4 од наведених симптома или знака:

1. Тачкасти раш на кожи или промена типа ,,лептира" на лицу
2. Дискоидни раш на кожи
3. Фотосензитивност
4. Улцерације у усној дупљи
5. Не-ерозовни артритис
6. Серозитис (плеуритис/ перикардитис)
7. Поремећај функције бубрега
8. Поремећај функције ЦНС-а
9. Хемолитичка анемија/ леукопенија/ лимфопенија/ тромбоцитопенија
10. Антинуклеарна/ аnti-dsDNA/ антифосфолипидна/ антицитоплазматска антитела

Све пацијенте који имају неки од наведених симптома неопходно је тестирати на присуство АНА, посебно на аnti-dsDNA.

Најчешћи параметри лабораторијске анализе крви пацијената са СЛЕ показује нормоцитнау, нормохромну анемију, леукопенија или тромбоцитопенију уз убрзану седиментацију. Анализа урина најчешће открива хематурију, протеинурију или присуство леукоцита у мокраћи, у зависности од прогресије лупус нефритиса.

**Терапија:**

Клиничка слика СЛЕ може варирати од благе, умерене до теже. Болест је прогредирајућа и мора се благовремено дијагностиковати и адекватно лечити. Анти-маларици (*Chloroquine, Hydrochloroquine*) се користе за лечење кожних промена, док се примена кортикостероида (Pronison), нестероидних анти-инфламаторних лекова (лечење артритиса) и имуносупресива (*Cyclophosphamide, Metotrexat, Azathioprine*) користи у терапији системских обољења пацијената са СЛЕ.

Примена тзв. биолошке терапије: моноклонских анти-В антитела (rituximab) је такође показала известан успех у лечењу пацијената са СЛЕ.

Уз то, пацијенти треба да избегавају излагање сунчевим зрацима, стресу, лековима и другим факторима који могу да узрокују егзацербацију болести. Клинички ток болести обавезно треба пратити, анализом титра АНА, аnti-dsDNA, С3, С4, С реактивног протеина. Титар аnti-dsDNA обично претходи егзацербацији болести, док пад серумског С4, а затим и С3 може бити први показатељ обољења бубрега, чак и 6 месеци пре појаве првих симптома оштећења гломерула.

**Реуматоидни артритис**

**Етиопатогенеза:**

Реуматоидни артритис (РА) је хронична, системска инфламаторна болест која се најчешће манифестује запаљењем синовије зглобова.

На основу присуства реуматоидног фактора (RF:аутоантитело специфично за Fc регион IgG) у серуму пацијената, реуматоидни артритис се класификује као:

(1) **серопозитиван реуматоидни артритис**: среће се код око 70% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса. Код ових пацијената се у серуму може дијагностиковати RF. овај облик РА има лошу прогнозу и најчешће је реч о системском обољењу, где је захвеаћен већи број система органа.

(2) **серонегативан реуматоидни артритис**: среће се код око 30% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса: у серуму се не може дијагностиковати RF, има бољу прогнозу у односу на серопозитиван РА.

Етиологија РА је непозната, али се сматра да важну улогу у настанку болести има **генетска предиспозиција** (експресија MHC молекула II класе: DR4, DR1 корелира са симптомима болести код Европљана) и **инфективни агенс** (parvovirus, Epstein-Barr virus, mycoplasma, mycobacteria), мада ни за један од ових микроорганизама није потврђено да је заиста узрочник настанка РА. Поједини алели MHC молекула II класе (HLA-DRB1\*0101, 0401, 0404), чија ескпресија високо корелира са манифестацијом реуматоидног артритиса, имају заједничку секвенцу од 5 аминокиселина у DRβ лаанцу, у делу који је одговоран за презентацију пептида Т лимфоцитима, те се ова секвенца сматра важном у настанку артритиса. Ова секвенца је позната и као **,,заједнички епитоп (енгл. shared epitope)"**. Уколико особа наследи ,,заједнички епитоп“ од оба родитеља велика је вероватноћа да ће развити тежу форму РА.

Иако је улога **естроген**а у настанку и прогресији реуматоидног артритиса и даље дискутабилна, чињеница је да се ова болест чешће јавља код жена (2:1) у односу на мушкарце. Од осталих симптома, пушење представља фактор ризика (не много значајан), затим је примећено да се болест чешће јавља у пост-парталном периоду и да негативно корелира са употребом оралних контрацептива.

Имунолошке анализе синовије пацијената оболелих од РА указују да ова болест настаје као последица аутоимунске реакције на антиген присутан у зглобу. Природа самог имунског одговора као и антиген су и даље непознати. У имунопатогенези реуматоидног артритиса централно место заузимају Т лимфоцити, макрофаги и TNF alpha, мада се у последње време све више указује на значај В лимфоцита за настанак ове болести (слика 6). Активираних Т лимфоцита и плазмоцита има у оболелим зглобовима, болест слабије прогредира након примене имуносупресива који смањују број Т лимфоцита (циклоспорин), или код прогресије HIV инфекције.

Све ове ефекторске ћелије активирају се на присуство, до сада непознатог, аутоантигена експримираног у зглобовима. Поједине студије указују на улогу колагена тип 2 као потенцијалног аутоантигена важног за настанак реуматоидног артритиса.

Активирани макрофаги продукују про-инфламаторне цитокине TNF alpha, IL-1, IL-6, IL-12 и хемокине који омогућавају инфлукс неутрофила и лимфоцита у инфламирани зглоб. CD4+Th1 лимфоцити продукују IFN gamma којим додатно активирају макрофаге. Под утицајем TNF alpha и IL-1 активирају се хондроцити да продукују матрикс металопротеиназе које разарају ткиво, а фибробласти пролиферишу и облитеришу зглобну шупљину.

TNF alpha се сматра кључним цитокином у патогенези РА. Механизмом позитивне повратне спреге TNF alpha идукује повећану продукцију про-инфламаторних цитокина у макрофагима (TNF alpha, IL-1, IL-6, IL-12), подстиче продукцију слободних радикала и матрикс-металопротеиназа, утиче на повећану експресију селектина на ендотелним ћелијама и повећану продукцију хемокина омогућавајући инфлукс леукоцита у инфламирани зглог. Експериментално је показано да до погоршања, егзацербације болести долази у условима прекомерне продукције или експресије TNF-а, а клиничке студије су показале да блокада TNF-а доприноси значајном клиничком побољшању оболелих од РА. Про-инфламаторни цитокини подстичу и ангиогенезу у зглобу, јављају се венуле са високим ендотелом, високо специјализоване за ,,прихватање” лимфоцита из циркулације. На овим ендотелним ћелијама су експримирани бројни адхезиони молекули који омогућавају масовни инфлукс леукоцита. Као резултат насталог запаљења, у инфламираним зглобовима пацијената оболелих од реуматоидног артритиса присутна је тзв. ,,супа про-инфламаторних цитокина”, активирани макрофаги, Т и В лимфоцити, неутрофили.

Ипак, треба напоменути и да постоје поједине студије које минимизирају значај CD4+Th1 лимфоцита у патогенези РА јер су у оболелој синовији интерлеукин 2 и IFN gamma (које продукују CD4+T лимфоцити) присутни у значајно мањој мери у односу на TNF alpha, IL-1, IL-6 (које продукују макрофаги). Ови резултати посебно потенцирају могућу улогу антитела и протеина система комплемент у активацији макрофага у РА. Томе у прилог иде и налаз аутоантитела специфичних за аминокиселину цитрулин (Anti-CCP antibodies) која су у високом титру уочена код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса (нарочито код пацијената са прогресивним обликом болести), као и системска болест која се среће код серопозитивних (RF+) пацијената, што све указују на значај активације В лимфоцита за настанак и прогресију РА. Даље, примена тзв. биолошке терапије: моноклонских анти-В антитела (rituximab) је такође показала извесно побољшање клиничког стања пацијената оболелих од РА. Постоје и подаци који указују да протеини система комплемент, депоновани у оболелој синовији, директно активирају макрофаге преко њихових Fc рецептора и покрећу инфламацију у зглобу.

**Клиничка слика:**

Болест најчешће почиње **инфламацијом ситних зглобова шака и стопала** и јутарњом укоченошћу. Пацијенти се често жале да не могу да обављају свакодневне јутарње активности. **Јутарња укоченост** у зависности од прогресије болести траје различито (од 15 минута до сат времена). Кожа изнад зглобова је црвена, упаљења, јављају се отоци око зглобова, њихова ограничена покретљивост, бол и губитак функције. Прогресију болести карактерише **полиартралгија и полиартритис**: захваћеност већег броја зглобова (чак и већих зглобова: коленског, зглоба рамена, ...) као и деструкција зглобних површина уз појаву деформитета.

Код оболелих од РА се уочавају и **субкутани реуматоидни нодули**, најчешће локализовани око олекранона и у пределу метакарпофалангеалног зглоба.

Пацијенти са серопозитивним РА могу имати и **екстра-артикуларне манифестације** (серозитис (плеуритис, ендокардитис, перикардитис), амилоидозу, фиброзу у плућима, васкулитис (настао депозијим имунских комплекса), неуропатију (узроковану васкулитисом периферних нерава), Фелтијев синдром (неутропенија и спленомегалија). Као последица хроничне болести или њене прогресије могу се јавити: анемија, губитак апетита и губитак тежине,благо повећана телесна температура, прогресија атеросклерозе, појава инфекција.

Посебан клинички ентитет је **јувенилни артритис**: реуматоидни артритис који се јавља код деце млађе од 16 година. Као и реуматоидни артритис и јувенилни артритис може **бити серонегативан (RF-) и серопозитиван (RF+)** у зависности од присуства RF у серуму. Непознате је етиологије, али се сматра да важну улогу има генетска предиспозиција (HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-B27) и инфективни агенс (непознат). Посебна форма болести је тзв. ,,**Still’’-oва болест** (системска болест која се манифестује код старијих пацијената) Имунопатогенеза одговара имунопатогенези реуматоидног артритиса.

Постоје олигоартикуларна и полиартикуларна форма болести:

(1) **Олигоартикуларна форма** јувенилног артритиса се карактерише инфламацијом 1- 4 зглоба, с тим да су најчешће инфламирани зглоб ручја или колена и присутним иридоциклитисом (иритис, увеитис)

(2) Током **полиартикуларног јувенилног артритиса** инфламиран је већи број зглобова (више од 5 зглобова), доминантно су захваћени ситни зглобови шака и стопала, а пацијенти се обично жале и на укочен врат.

**Дијагноза и терапија:**

Реуматоидни артритис се најчешће јавља у узрасту 25-55 година, два пута чешће код жена. **Дијагноза** се поставља на основу клиничке слике (доминантан налаз билатерални симетрични артритис најчешће ситних зглобова шака и стопала) и лабораторисјких параметара. Лабораторијске анализе најчешће откривају нормоцитну или микроцитна анемију, убрзану седиментацију, пораст С-реактивног протеина са или без присуства реуматоидног фактора у серуму. (реуматоидни фактор не мора увек да буде присутан (само код серопозитивног артритиса)).

Диференцијално дијагностички увек треба посумњати на СЛЕ. Разлике у клиничкој слици и лабораторијским налазима између ове две болести су претходно дискутовани.

**Лечење РА** подразумева примену имуносупресива (најчешће метотрексат, MTX), нестероидних анти-инфламатпрних лекова и кортикостероида (Pronison). У последње време се експериментално, али и клинички примењује тзв. ,,биолошка терапија” која подразумева примену антитела усмерених против проинфламаторних цитокина или молекула селективно експримираних на ефекторским ћелијама важних у имунопатогенези реуматоидног артритиса. Иако су први резултати примене ,,биолошке терапије” охрабрујући, овај терапијски приступ захтева посебан опрез како код избора лека, дозе, нежељених ефеката, тако и због могућег ,,rebound effect-a” након прекида терапије.

Терапија јувенилног артритиса одговара терапији реуматоидног артритиса, али се доза прилагођена узрасту.

**Серонегативни спондилоартритиси**

Хроничне болести непознате етиологије које карактерише: инфламација у пределу кичме (припоји мишића, паравертебрално најчешће), инфламација периферних зглобова (чешће унилатерално захваћени велики зглобови) и одсуство реуматоидног фактора у серуму.

У ове болести се убрајају: Анкилозирајући спондилитис, Рајтеров синдром, псоријатични и ентеропатски артритис.

**Анкилозирајући спондилитис** је хронична инфламаторна болест која пре свега захвата кичму и сакроилијачне зглобове. Најчешће се јавља код млађих мушкараца (15-30 година). За настанак ове болести важна је генетска предиспозиција, односно експресија HLA-B27 гена. Сматра се да овај молекул или током склапања у ендоплазматском молекулу или касније преузима неки ,,аритрогени” антиген који презентује Т лимфоцитима, активира их и покреће аутоимунски одговор. Око 95% пацијената оболелих од анкилозирајућег спондилитиса је позитивно на HLA-B27 због чега се при постављању дијагнозе млађи мушкарци тестирају на присуство овог гена. Позитиван налаз потврђује дијагнозу, али негативан налаз никако не значи да болест није присутна.

Поред генетске предисппозиције, поједине студије су указивале на могућност инфекције као ,,окидача” за настанак ове болести, нарочита пажња била је усмeрeнa кa бактеријама из рода Bacteroides.

Међу цитокинима, централно место у патогенези ове болести заузима TNF alpha, одговоран за локалну паравертебралну инфламацију. Након инфламације под дејством матрикс металопротеиназа и катепсина долази до ерозије кости, формирања синдезмофита и ,,окоштавања” кичменог стуба (доминантно у лумбо-сакралном делу) што узрокује ограничену покретљивост, бол (слика 7).

Дијагноза се поставља на основу клиничке слике (бол у лумбалном и сакроилијачном делу кичме, укоченост и ограничена покретљивост тог дела кичме, пацијент не може да се савије и дохвати своје ножне прсте, уочљив је ригидитет паравертебралне мускулатуре), радиографије кичменог стуба (код оболелих кичмени стуб има изглед ,,бамбусовог штапа” због окоштавања). За потврду дијагнозе, ради се и генотипизација на присуство HLA-B27 гена.

Болест је прогресивна, а у лечењу се користи физикална терапија, хирушко уклањање синдезмофита, а у последње време (експериментално и клинички) и анти-TNF биолошка терапија.

**Рајтеров синдром**

Рајтеров синдром је хронична инфламаторна болест коју карактерише артритис (често унилатералан, најчешће захваћен зглоб колена), уретритис, коњуктивитис и увеитис. Чешће се јавља код мушкараца (3:1) у односу на жене. Чешћи је код мушкараца млађих од 40 година.

Поред наведене симптоматологије, код оболелих од Рајтеровог синдрома могу се јавити и бурзитис и тендинитис у пределу Ахилове тетиве, улцерације у усној дупљи и промене на полним органима.

Сматра се да у етиологији важну улогу има генетска предиспозиција (експресија HLA-B27 гена, јер је 80% оболелих позитивно за овај ген) и инфективни агенс (Chlamydia trachomatis, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia). Од свих серонегативних спондилоартритиса, Рајтеров синдром је најбољи пример везе између инфекције и настанака аутоимунске болести везивног ткива. Иако вијабилних бактерија нема у инфламираном ткиву пацијената оболелих од Рајтеровог синдрома, антигени и ДНК ових бактерија су уочени у инфламираним зглобовима, као и Т лимфоцити специфични за ове антигене.

Т ћелијски имунски одговор је важан за патогенезу болести.

Терапија подразумева интра-артикулару инјекцију кортикостероида, анти-инфламаторних лекова и примену физикалне терапије. Примена антибиотика није значајна за лечење Рајтеровог синдрома.

Углавном болест добро пролази након терапије, мада се код око 20% оболелих (углавном HLA-B27+пацијенти) јавља хронична инфламација периферних зглобова и кичменог стуба. Рајтеров синдром се може јавити и код пацијената оболелих од HIV-a.

**Псоријатични артритис** је серонегатовна спондилоартропатија која се јавља код пацијената оболелих од псоријазе. Псоријаза обично претходи појави артритиса (претходи и неколико година). У ретким случајевима када артритис претходи псоријази, тешко је поставити дијагнозу псоријатичног артритиса. Тада је од велике помоћи анамнестички податак да је неки члан уже породице боловао од псоријазе. Прве псоријатичне промене се могу уочити на ноктима, појава дактилитиса. Псоријатични артритис карактерише инфламација периферних зглобова. Примена анти-TNF биолошке терапије је показала ефекат.

**Ентеропатски артритис**

Око 20% пацијената са улцерозним колитисом развија благи инфламаторни серонегативни артритис, ентеропатски артритис који захвата периферне зглобове. Око 5% пацијената оболелих од анкилозирајућег спондилитиса има улцеративни колитис и Кронову болест. Чињеница да већина пацијената оболелих од ентеропатског артритиса експримира HLA-B27 ген и има сличну клиничку слику са другим серонегативним спондилоартропатијама, указује на исти имунопатогенетски механизам важан за развој свих ових болести.

**Остале болести везивног ткива**

**Сјогренов синдром**

Сјогренов синдром је хронична инфламаторна болест коју карактерише поремећај секреције сузних и пљувачних жлезди услед лимфоцитне инфилтрације и деструкције њиховог паренхима. У основи Сјогреновог синдрома је аутоимунска деструкција сузних, пљувачних жлезди, али и жлезди респираторног тракта и вагине.

Чешће обољевају жене. Болест обично има веома благу симптоматологију па често прође и незапажено и сматра се да има сличну учесталост као СЛЕ.

Сјогренов синдром може бити примарни и секундарни Сјогренов синдром (удружен са другим аутоимунским болестима, најчешће са Системским лупусом, Склеродермом, Реуматоидним артритисом).

Етиологија непозната, сматра се да је важна генетска предиспозиција (експресија HLA-A1, B8, DR3 гена) и вирусна инфекција (сумња се на ретровирус).

Имунопатогенеза: Вирус препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије, активирају се и продукују IFNα који узрокује апоптозу епителних ћелија сузних и пљувачних жлезди. На апоптотским телашцима експримирани су SS/A, SS/B антигени и рибонуклеопротеин. Плазмацитоидне дендритичне ћелије активирају CD4+Th1 лимфоците који активирају В лимфоците специфичне за SS/A, SS/B антигене и рибонуклеопротеин и продукују аутоантитела на ове антигене. Аутоантитела се везују за антигене, формирају имунске комплексе које FcIIa рецепторима препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије и као одговор додатно продукују IFNα што формира ,,зачарани круг” (слика 8).

У клиничкој слици доминира: xerostomia (сувоћа усне дупље), отежано гутање, сув и избраздан језик, каријес, суви кератокоњуктивитис (*кeratoconjuctivitis sicca)*, фотофобија, пецкање у оку, могуће су повремене епистаксе, дисфонија, трахеобронхитис, пнеумонија, не-ерозивни артритис.

Дијагноза се поставља Ширмеровим тестом секреције суза и биопсијом пљувачне жлезде. Ширмеров тест се изводи тако што се стерилни филтер папир залепи испод доњег очног капка. Уколико особа не продукује сузе у року од 5 минута (филтер паиир је сув), уз претходно описану симптоматологију, поставља се дијагноза Сјогреновог синдрома. Потврда дијагнозе врши се анализом биоптата пљувачне жлезде (најчешће малих пљувачних жлезди усана). Код Сјогреновог синдрома уочава се изражен лимфоцитни инфилтрат. Фенотипизацијом ћелија показано је да су доминантно присутни CD4+Th лимфоцити, а да су МНС молекули II класе експримирани на преосталим ћелијама жлезданог ткива.

Терапија подразумева одржавање хигијене усне дупље уз употребу вештачких суза, с обзиром да је деструктивни инфламаторни процес оштетио већину жлезданог ткива. Уколико је Сјогренов синдром удружен са артралгијама, примењују се и нестероидни анти-инфламаторни лекови. У узнапредовалој болести, пацијенти се лече кортикостероидима и имуносупресивима.

Болест има добру прогнозу, мада постоји и повећан ризик за обољевање од В ћелијског лимфома.

**Polyarteritis nodosa**

Polyarteritis nodosa је инфламаторно обољење мишићног слоја најчешће средњих и малих артерија који настаје услед имунског одговора на непознати антиген. Инфламација је праћена фибриноидним променама и инфилтарцијом полиморфонуклеарних леукоцита што резултира облитерацијом лумена крвних судова и бројним анеуризмама. Степен захваћености артерија варира, а патолошке промене су обично дисконтинуиране (,,скоковите“).

Поједине студије указују на значај вируса хепатитиса В (HBV) за настанак ове болести. Ипак мали проценат оболелих је позитиван на HBV антиген.

Иако је етиопатогенеза непозната, сматра се да болест изазива непознати ,,страни“ антиген. Након уласка антигена у организам активира се систем комплемент. Имунски комплекси се инкорпорирају у зид крвног суда, долази до инфламације, леукоцити инфилтришу мишићни слој артерије, јавља се оток, задебљање, а онда и анеуризма крвног суда која може резултирати или руптуром и хеморагијом или исхемијом органа који исхрањује инфламирана артерија.

Симптоми варирјау у зависности од артерије која је инфламирана. Најчешће се болест манифестује мијалгијама (у 95% оболелих), губитком тежине, оштећењем периферних нерава (периферна неуропатија, mononeuritis multiplex), мада се може јавити и малигна хипертензија уз поремећај бубрежне функције, инфаркт миокарда, мождани удар, исхемија црева (слика 9).

Лабораторијски налаз обично показује убрзану седиментацију, повећан С реактивни протеин, низак хемоглобин, леукоцитозу са еозинофилијом. Важан дијагностички параметар може бити присуство артериоралних анеуризми (посебно артериоле бубрега у око 50% пацијенјата), хипертензија без примарног обољења гломерула.

Терапија подразумева примену кортикостероида и циклофосфамида у тежим случајевима.

**Полимиозитис и дерматомиозитис**

Примарни полиомиозитис је хронична инфламаторна болест мишића, док се дерматомиозитис дефинише као хронична инфламаторна болест коже и мишића.

Етиологија обе болести је непозната, а сматра се да важну улогу за настанак полимиозитиса и дерматомиозитиса има генетска предиспозиција и инфективни агенс. Сумња се да је узрочник Coxsackie virus, с обзиром да се пролазни миозитис јавља код акутне инфекције овим вирусом.

Имунопатогенеза полимиозитиса указује на значај аутоимунске реакције посредоване Т лимфоцитима. За оштећење мишића у полимиозитису одговорни су аутореактивни цитотоксични CD8+ T лимфоцити који препознају (до сада непознат) аутоантиген ексримиран на мишићним ћелијама MHC молекулима I класе, након чега CD8+ T лимфоцити перфоринима и гранзимима оштећују мишићне ћелије. Услед активације CD8+ T лимфоцита, као и под дејством IFNα кога продукују плазмацитоидне дендритичне ћелије активиране вирусом, активирају се унутарћелисјки сигнални путеви у миоцитима резултирајући активацијом транскрипцијског фактора NFkB. Мноштво нових MHC молекула I класе које представљају нове аутоантигене експримирају се на мембрани миоцита што омогућава ,,де ново” активацију цитотоксичних CD8+ T лимфоцита и прогресију болести.

У имунопатогенези дерматомиозитиса важна је активација и периваскуларна инфилтрација CD4+T лимфоцита и В ћелија. Формирани имунски комплекси (аутоантитела: аутоантигени) депонују се у микроваскулатури и узрокују инфламацију.

Симптоми и знаци полимиозитиса и дерматомиозитиса су последица оштећења мишића и васкулитиса. Јавља се мишићна слабост и то најпре веома често у проксималним мишићима екстремитета (брз умор након чучњева, склекова или пењања уз неколико степеника). Болест има лошу прогнозу ако су оштећени мишићи респираторне мускулатуре и дигестивног тракта (први симптоми дисфагија и дисфонија). Еритематозни раш и ливидне папуле на дорзалним странама фаланга прстију руку, Гортронов знак указују на дерматомиозитис.

Обавезно треба посумњати и на малигнитет, јер је полимиозитис често удружен са малигним обољењима (карциномима дигестивног тракта, оваријума, плућа, лимфомима). Сматра се да нека од ових малигних болести може бити покретач аутоимунске реакције и последичне деструкције мишићног ткива.

Дијагноза се поставља на основу клиничке слике, пораста мишићних ензима у крви (*glutamic-oxaloacetic transaminase, creatine phosphokinase, aldolase*) и на основу миопатских промена на електромиографији. Биопсија оболелог мишића која показује оштећење миоцита уз лимфоцитну инфилтрацију потврђује дијагнозу. Налаз аутоантитела за ензим *histydil s RNA syntetase*: **Anti-Jo1 At** указује на полимиозитис и дерматомиозитис, али се може срести и код Склеродерме, плућне фиброзе и СЛЕ.

Терапија подразумева примену кортикостероида (Pronison) и имуносупресива (Azathioprin, MTX, Cyclosporin).

**Склеродерма**

Склеродерма је хронична инфламаторна болест непознате етиологије коју карактерише пораст стварања и депоновања колагена.

Четири пута се чешће се јавља код жена, најчешће у узрасту 45-65 година.

Етиологија је непозната, али постоји јасна корелација између експресије HLA-DR52a гена и развоја плућне фиброзе у пацијената оболелих од склеродерме. Показано је да HLA-DR52a+ пацијенти имају 17 пута већи ризик за обољевање од плућне фиброзе. Поједине студије су показале да контакт са хемикалијом винил хлоридом може узроковати настанак склеродерме. Интересантно је да постоје географске области у којима се склеродерма чешће јавља, иако је етиолошки фактор и даље непознат. Сличност у патогенези склеродерме и реакције калем против домаћина утицао је на постављање тзв.микрохимеризам хипотезе за настанак склеродерме. По овој хипотези, склеродерма се јавља као имунолошка реакција одбацивања усмерена ка усађеним ћелијама фетуса које у циркулацији и ситним крвним судовима могу бити присутни деценијама након порођаја.

Основна патолошка промена је депозиција колагена у ткиву, најчешће око крвних судова који су обично измењени, облитерисаног лумена, док инфламације у њима обично нема.

Склеродерма се сматра за аутоимунску болест посредовану Т лимфоцитима. У имунопатогенези склеродерме важну улогу имају CD4+T лимфоцити, макрофаги и фибробласти. Након оштећења ендотела, на месту повреде су присутни леукоцити и ћелије које учествују у репарацији..

Долази до активације и пролиферације фибробласта услед цитокина (IL-1, TGF beta) које продукују макрофаги, CD4+T лимфоцити. Активирани фибробласти се под утицајем TGF beta, диференцирају у миофибробласте. Продукује се велика количина колагена тип 1 и 3 који се депонује у ткиву узроковајући фиброзу.

Уз то, активирају се и аутореактивни В лимфоцити који продукују аутоантитела. Од антинуклеарних антитела, **анти-центромерна антитела** се јављају **у локализованој форми** болести док је налаз аутоантитела на топоизомеразу, тзв. **anti Scl70** антитела карактеристика теже, **системске болести**. Налаз ових антитела помаже у постављању дијагнозе и може бити важан прогностички фактор, али је њихов значај у имунопатогенези и даље нејасан и дискутабилан.

Постоје две клиничке форме болести: локализована болест или CREST синдром и системска болест или системска склероза.

**CREST синдром** карактерише: калциноза (**C**alcinosis), **R**aynaud phenomenon, поремећај функције једњака, (**E**sophageal dismotility), склеродактилија (**S**clerodactilia), теленгијектазије (**T**elangiectasias).

Системска склерозу карактеришу кожне промене (сува, затегнута кожа) као и промене на системима органа. Најчешће су захваћени респираторни систем (може се јавити интестицијална фиброза плућа и плућна хипертензија које витално угрожавају пацијента), кардиоваскуларни систем (фиброза миокарда, аритмија, перикардитис, васкулитис), локомоторни систем (артралгије, артритис, миозитис) и гастроинтестинални систем (дисфагија, малапсорпција, хипомотилитет црева, опстипација).

Дијагноза се поставља на основу клиничке слике, налаза ауто-антитела (за одговарајућу форму болести). Биоптат коже може бити користан за потврду дијагнозе.

Лечење Raynaud-ов феномена подразумева примену блокатора калцијумових канала и примену АСЕ инхибитора, док се у лечењу системске склерозе користе кортикостероиди, нестероидни антиинфламаторни лекови и имуносупресиви. Имуносупресиви немају велики значај у лечењу кожних промена, али су важни за терапију плућне фиброзе. Ипак, посебна пажња се данас поклања истраживањима усмереним на терапијску примену инхибитора TGF beta.

**Имунска основа обољења респираторног тракта**

Антиген улази у респираторни тракт путем ваздуха, удисањам, или путем циркулације. Микроорганизми који уђу у респираторни систем могу да буду уништени путем локалних механизама одбране, или да опстану у плућима, узрокујући штетне последице (као што су бронхиекстазе или фиброза), а могу и да нападну системску циркулацију узрокујући септикемију. С обзиром на то да сва крв са десне стране плућа пролази кроз плућни капиларни систем, респираторни тракт је такође изложен утицају циркулишућих микроорганизама, имунокомплексима, и токсичним супстанцама доспелих са удаљених локација у организму.

Респираторни тракт се може грубо поделити на два анатомска, функционалан и патолошка дела: дисајни путеви (од носа до крајнјих бронхиола) и на ваздушни простор (или алвеоле). Ваздушни путеви су заштићени од микроорганизама унесених удисањем, и других потенцијално штетних честица путем многобројних механичких фактора ојачаних солубилним антимикробним протеинима и брзом мобилизацијом неутрофила и осталих инфламаторних ћелија. Продор микроорганизама у ваздушне путеве спречавају плућни сурфактант, алвеоларни макрофаги и лимфно ткиво повезано са бронхијама (тзв. Bronchial associated lymphoid tissue-BALT) које реагује на присуство перзистенцтни инфекција. Ту су присутни лимфни фоликули, В лимфоции, ана ивицама су смештени и Т лимфоцити. Интеракцијом активираних Т и В лимфоцита стварају се IgA антитела која играју важну улогу у одбрани слузнице респираторног тракта.

**Саркоидоза**

Саркоидоза је мултисистемско грануломатозно обољење које се најчешће јавља код млађих особа и изузетно ретко могу обољевати особе старије од 40 година.

Етиологија саркоидозе је непозната. Поједине студије указују на генетску предисппозицију (веза са експресијом HLA-DR3 гена) и са инфективним агенсом (микобактерије се сматрају потенцијалним етиолошкима агенсом за настанак саркоидозе због сличних патолошких промена које се срећу у саркоидози и туберкулози).

У имунопатологији саркоидозе важну улогу има Т ћелијски имунски одговор, посредован CD4+Th1 лимфоцитима и макрофагима. Антиген је непознат. Познато је да веће присуство IL-12, кога продукују макрофаги, доводи до прогресије болести и повезује се са тежом клиничком сликом. Поред макрофага и CD4+Th1 лимфоцита, и В лимфоцити су важни у патогенези саркоидозе, на шта указује присутво антитела. Код пацијената који имају блажу клиничку слику показано је да ћелије плућа продукују већу количину имуносупресивног цитокина TGF-beta чиме се значајно супримири активност макрофага и последична инфламација.

Клинички постоје два облика: акутна саркоидоза и саркоидоза са подмуклим почетком. Акутну саркоидозу карактерише еритема нодозум са или без артралгија. Поред ових симптома, често су присутни и грозница, малаксалост, иритис, а на радиографији се може уочити билатерална хиларна лимфаденопатија и инфламаторни инфилтрати у плућима. Најчешће се јавља у земљама Скандинавије и у Великој Британији.

Међутим, саркоидоза са подмуклим почетком се среће и 10 пута чешће, и то углавном међу становницима Африке и Кариба. Ову форму карактерише изражен алвеолитис који узрокује отежано дисање, на радиографији се уочава хилусна лимфаденопатија и изражен инфилтрат у плућима, а у каснијим фазама се јавља и фиброза. Хиперкалцемија са хиперкалциуријом, предњи увеитис, лезије на кожи (еритема нодозум), лимфаденопатија и оштећење јетре (углавном без клиничких симптома) карактеришу ову форму саркоидозе.

Дијагноза се поставља на основу клиничке слике, радиографије и евентуално биопсије. Раније се потврда саркоидозе радила Квеимовим тестом који је данас напуштен. У овом тесту, тзв, Квеимов антиген изолован из слезине оболелих пацијената, се апликује интрадермално пацијенту и 6 недеља касније ради се биопсија и хистолошка анализа узорка ткива у који је инјектиран антиген. Развој гранулома потврђује дијагнозу саркоидозе.

Диференцијално дијагностички треба разликовати саркоидозу од туберкулозе. Код оболелих од саркоидозе, Mantoux тест је негативан, али постаје позитиван након терапије или када је саркоидоза у ремисији. Имунолошка основа овог феномена није позната. Диференцијално дијагностички треба искључити и хиперкалцемију насталу услед неконтролисане синтезе витамина Д.

Блажи клинички облици имају добру прогнозу, док узнапредовале форме саркоидозе обавезно треба лечити применом кортикостероида.

**Идиопатска интерстицијална пнеумонија**

Идиопатска интерстицијална пнеумонија представља групу обољења коју карактерише различит степен инфламације и фиброзе плућног паренхима.

Најчешће се јавља у узрасту између 40 и 50 година.

Етиологија непозната. Сматра се да генетска предиспозиција нема утицај на настанак ове болести, већ да кључну улогу имају фактори спољашње средине, пре свега инхалација пиљевине, метала, прашине, дуванског дима, мада постоје и студије које указују на могућу улогу Epstain-Barr у патогенези идиопатске интерстицијалне пнеумоније.

Сматра се да је идиопатска интерстицијална пнеумонија аутоимунска болест. На то указује низ параметара: све форме интерстицијалне пнеумоније се срећу код пацијената са аутоимунским болестима везивног ткива (РА, системска склероза), присуство антинуклеарних антитела (код 50% пацијената) и реуматоидног фактора (ретко), у бронхолавеоларној течности има лимфоцита (15%) и активираних макрофага који често садрже ингестиране имунске комплексе. Хистолошки се уочава присутво CD4+ и CD8+ Т лимфоцити (CD4+ ћелија има значајно више), алвеоларне епителне ћелије експримирају МНС молекуле II класе, а уочава се депозиција имуноглобулина и имунских комплекса.

Идиопатска интерстицијална пнеумонија карактерише отежано дисање, недостатак даха, сув кашаљ. Аускултаторно се чују фини пукоти дифузно у плућима.

Дијагноза се поставља искључивањем дијагнозе алергијског алвеолитиса и других болести које карактерише фиброза плућа. Дијагноза се најчешће поставља након хистолошки, након урађене биопсије. Радиографија и компјутеризована томографија може помоћи у постављању дијагнозе (изглед стакласте сенке на плућима).

**Идиопатска фиброза плућа** је најчешћа и најозбиљнија форма идиопатске интерстицијалне пнеумоније. Најчешће се клинички манифестује подмуклом прогресијом са отежаним дисањем и губитком даха. Има веома лошу прогнозу, од постављања дијагнозе до леталног исхода пролази 3-5 година.

Радиографски и компјутеризованом томографијом уочавају се поља фиброзе, најчешће базално, без изгледа ,,стакласте сенке“. Хистологија указује на изражену фиброзу, алвеоле су оштећене, плућа имају изглед саћа како болест прогредира. Идиопатска фиброза плућа се често назива и **честа интерстицијална пнеумонија**.

Сматра се да су CD4+Th2 лимфоцити одговорни за настанак фиброзе у плућима, механизмом сличним настанку фиброзе у склеродерми.

Ипак, интересантно је да терапија имуносупресивима обично није ефикасна. Експериментално је показано да примена IFN gamma може узроковати смањену активацију CD4+Th2 лимфоцита, смањену продукцију цитокина, што доводи до резолуције фиброзе у плућима, мада још увек недостају велике клиничке студије да потврде ове индикације.

**Неспецифична интерстицијална пнеумонија** је посебан ентитет идиопатске интерстицијалне пнеумоније. Карактерише се радиографски и присуством ,,стакласте сенке“ на плућима, слабијом фиброзом, бољим одговором на терапију имуносупресивима и знатно бољом прогнозом у односу на идиопатску фиброзу плућа.

**Wegener-ова грануломатоза**

Wegener-ова грануломатоза је некротизирајући грануломатозни васкулитис са честом манифестацијом у плућима. Пулмонарни васкулитис узрокује инфламацију алвеола, али неретко и фиброзу у плућима.

Антитела специфична за цитоплазматске антигене неутрофила (енгл. neutrophil cytoplasmatic antigen сANCA) се детектују код око 90% оболелих од акутне Wegener-ове грануломатозе, и код око 40% пацијената у ремисији. сANCA у Wegener-овој грануломатози су специфичне за цитоплазматски ензим протеиназа 3. Присутво сANCA у спутуму и бронхоалвеоларној течности се такође среће код оболелих од Wegener-ове грануломатозе.

Иако су симптоми најчешће присутни, болест може бити и асимптоматска, а присуство нодула у плућима се може случајно открити након урађене радиографије (која се врло често ради из других разлога).

Симптоматологија може бити локална, у плућима (формирање гранулома у плућима, назофаринксу, параназалним синусима), али може бити и системска (услед васкулитиса осталих органа: гломерулонефритис, васкулитис коже, кератокоњуктивитис и полиартралгије) (слика 10).

Дијагноза се поставља на основу клиничке слике и хистолошког налаза некротизирајућег васкулитиса и гранулома. Назална биопсија се често ради, али је често потребно урадити и биопсију плућа. Уколико постоје симптоми гломерулонефритиса, ради се и биопсија бубрега. Уз то, присуство сANCA и повећане вредности С реактивног протеина помажу у дијагнози ове болести.

Терапија Wegener-ове грануломатозе подразумева примену преднизолона и циклофосфамида што узрокује ремисију болести у око 90% случајева, а 50% оболелих улази у ремисију која траје дуже од 5 година. Нелечена Wegener-ове грануломатоза је обично фатална.

**Имунолошке болести срца и великих крвних судова**

Имунолошке болести срца и великих крвних судова се обично класификују на основу анатомске локализације.

**Перикардитис**

Инфламација перикарда углавном се манифестије болом уз хемодинамске поремећаје (перикардијална ефузија и перикардијална фиброза). Перикард је структурно сличан са плеуром и обично су и плеура и перикард истовремено захваћени инфламацијом, најчешће у склопу системских болести везивног ткива (рецимо код оболелих од РА и СЛЕ). Међутим, веома често перикардитис не узрокује никакве симптоме и евидентира се на аутопсији. Свега код око 10% оболелих од РА се јављају симптоми перикардитиса.

**Миокардитис**

Миокардитис се најчешће манифестује аритмијама и другим абнормалностима срчаног ритма насталим услед поремећаја у спровођењу импулса у срцу.

Најчешће настаје као последица неке инфекције. Пример је Шагасова болест коју узрокује Trypanosoma cruzi. Са изузетком Borrelia-e burgdorferi и Лајмске борелиозе у којој борелија директно инвадира миокард, код реуматске грознице и других бактеријама изазваних миокардитиса, обољење настаје индиректно. Међу вирусима, најчешћи узрочник пролазног миокардитиса је Coxsackie вирус, а имунски одговор је посредован Т лимфоцитима.

Аутоимунски миокардитис настаје као последица ослобађања секвестрираних антигена из оштећених кардиомиоцита (аналогно симпатичној офталмији након повреде ока). Среће се 1-2 недеље након инфаркта миокарда или након оерација на срцу.

**Ендокардитис**

Ендокардитис, посредан имунским механизмима се најчешће среће као последица реуматске грознице. Манифестује се поремећајем функције срчаних залистака, а понекад и стенозом или формирањем емболуса који онда облитеришу неки од већих крвних судова.

Оштећена валвула ремети нормалан проток крви, који онда постаје турбулентан што додатно доприноси оштећењу залистака и омогућава повећану пропустљивост за бактерије и друге микроорганизме чиме настаје инфективни ендокардитис.

**Инфективни ендокардитис** може се манифестовати као изузетно деструктивна болест која разара срчане залиске (пример инфекције Staphylococcus aureus-om), али се много чешће манифестује субакутним током, формирањем имунских комплекса који се таложе у ситним крвним судовима узрокујући гломерулонефритис, артритис и васкулитис.

**Васкулитис коронарних артерија** се среће код неких системских болести везивног ткива (полиартеритис нодоза, артеритис џиновских ћелија), али је свакако најзначајнија клиничка манифестација **Kawasakiсиндрома**.

Узрок је непознат, али неке студије сугеришу на могућу улогу бактеријских суперантигена у патогенези Kawasaki синдрома. Томе у прилог иде чињеница да клиничкој манифестацији Kawasaki синдрома обично претходи инфекција, најчешће системска (грозница, малаксалост, велики број неутрофила у периферној крви, пораст С реактивног протеина), након чега се јављају отоци на екстремитетима који указују на срчано обољење.

Дијагноза се обично поставља ехокардиографијом на којој се уочавају васкулитис или анеуризматска проширења коронарних артерија.

Kawasaki синдром се лечи применом високе дозе интравенских имуноглобулина (2g/kg) и аспирина. Најбољи ефекат терапије се уочава уколико је лечење започето на време, пре појаве анеуризми коронарних артерија.

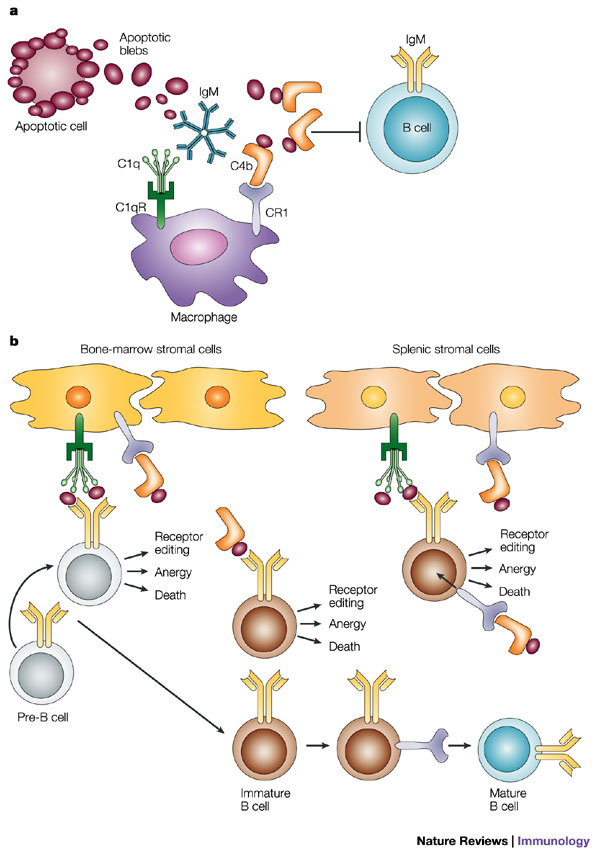
Најчешћи узрок обољења коронарних артерија је **атеросклероза.** У патогенези атеросклерозе важни су инфламација, акумулација липида и тромбоза.

Постоје студије које указују на значај имунског одговора у настанку и прогресији атеросклерозе. Сматра се да је имунски одговор у атеросклерози усмерен протин секвестираних антигена бактерија и вируса присутних у зиду артеријских крвних судова или да је аутоимунска реакција усмерена против липопротеина оштећених слободним радикалима.

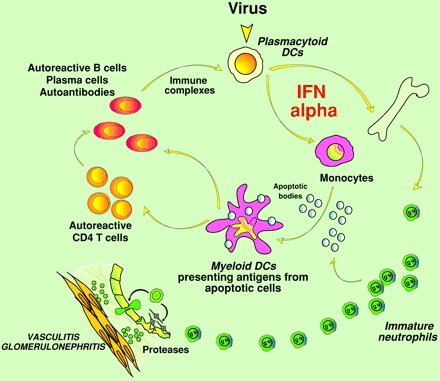
Иако нема конкретних доказа да је атеросклероза аутоимунска болест, значајно је веће учесталост настанка атеросклерозе код особа оболелих од других хроничних инфламаторних болести. Рецимо, код пацијената оболелих од СЛЕ, 50 пута је већа учесталост обољевања коронарних артерија и инфаркта миокарда у односу на здраве људе. Механизам није познат, али се сматра да цитокини продуковани током хроничне инфекције узрокују повећану експресију адхезионих и про-коагулатних молекула на ендотелним ћелијама што доприноси настанку или прогресији атеросклерозе.

**Додатак**

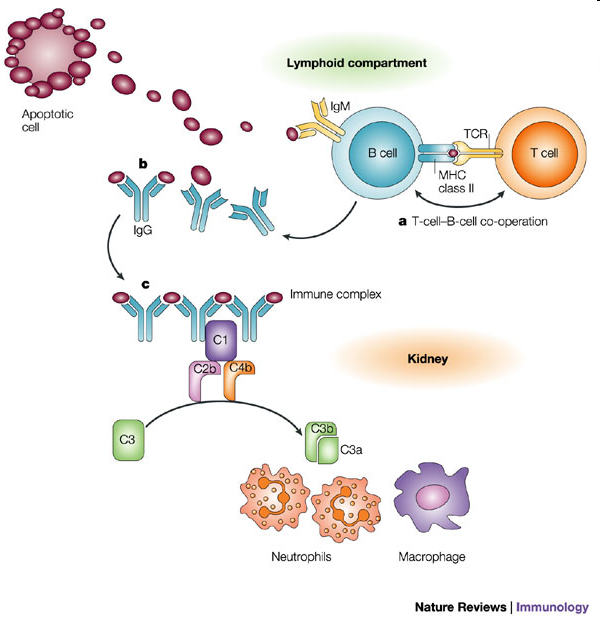
**Слика 1. Хипотезе а) ,,чишћења” и б) ,,толеранције”**



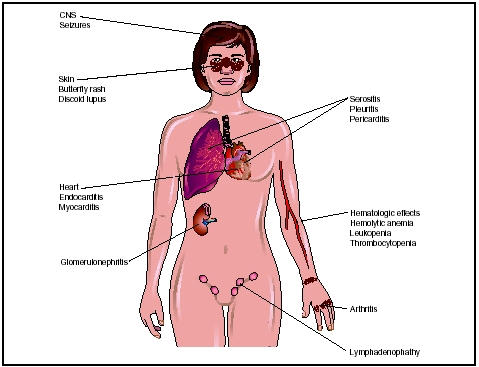
**Слика 2: Значај вирусне инфекције у настанку системског лупуса**



**Слика 3: Патогенеза Системског еритемског лупуса**



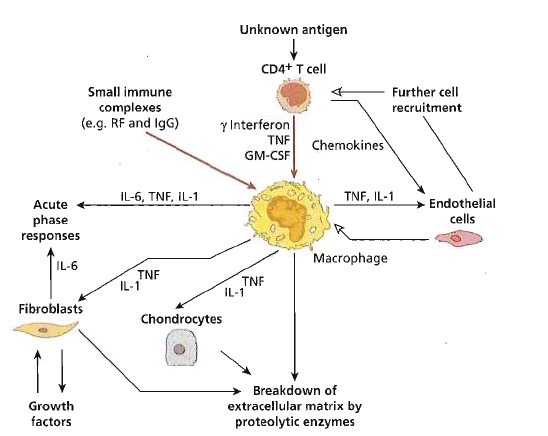
**Слика 4: Клиничка слика Системског еритемског лупуса**



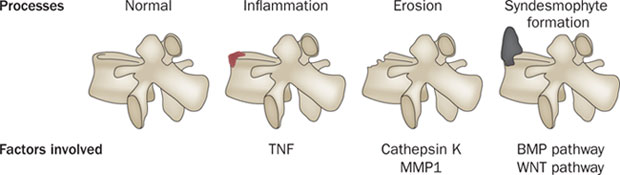
**Слика 5: Разлике између клиничке слике и лабораторисјких налаза оболелих од системског лупуса и реуматоидног артритиса**.



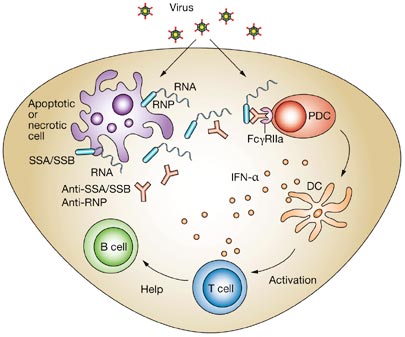
**Слика 6: Имунопатогенеза Реуматоидног артритиса**



**Слика 7: Прогресија анкилозирајућег спондилитиса**



**Слика 8: Имунопатогенеза Сјогреновог синдрома**



**Слика 9: Клиничка слика Polyarteritis nodosa**



**Слика 10: Клиничка слика Wegener-ове грануломатозе**

