

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

АУТОИММУНИТЕТ –

активация «приобременного» иммунитета (аберагантный ответ дендритных клеток, Т и В лимфоцитов) в первичных и вторичных иммунных органах, ведущих к нарушению толерантности и развитию иммунных реакций против нативных белков (аутоантигенов) собственных тканей.

АУТОВОСПАЛЕНИЕ -

Воспалительная реакция, связанная локальными тканевыми факторами, ведущими к активации «врожденного» иммунитета и развитию тканевого повреждения

Возможные механизмы аутоиммунных заболеваний

- *Связанные с инфекцией*
- Молекулярная мимикрия инфекционных агентов и собственных антигенов
- Гиперчувствительность к антигенам персистирующих микроорганизмов
- Иммунная активация

СПЕКТР АУТОАНТИТЕЛ

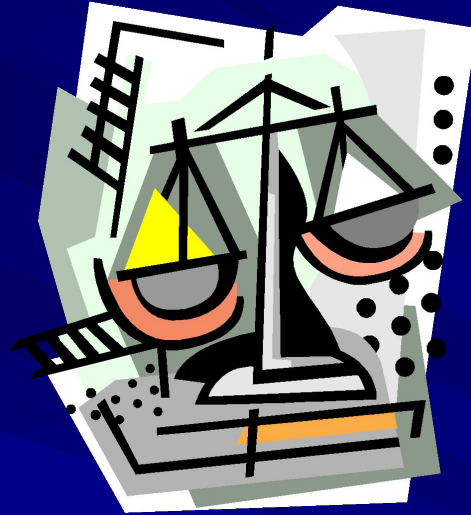
- РФ, АЦЦП, АНА, АФЛ, АНЦА

СПЕКТР воспалительных маркеров

- Лейкоцитоз
- Анемия хронических и острых состояний
- Тромбоцитоз
- Повышение СОЭ
- С-реактивный протеин
- SAA
- Фибриноген, ферритин
- ПКТ

СПЕКТР ЦИТОКИНОВ

- ФНО – а
- р ФНО Р1
- ИЛ -1
- ИЛ1 р
- ИЛ-2
- ИЛ – 2р
- ИЛ -6,4,8, 10, 15, 17, 18, 23, ИФН, VEGF
- Р CD 40L
- Хемокины
- нептерин



Провоспалительные
цитокины Ил1. 6. 7
12.16.17.18 ФНО α
ИФ γ

Антивоспалительные
Ил-4.6.10.11.13 тфр β

ОСНОВНЫЕ ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- Поражение сосудов, связанное с образованием ИК
- Геморрагический васкулит
- Криоглобулинемический васкулит
- Системная красная волчанка
- Сывороточная болезнь
При инфекционном эндокардите
- Паранеопластический синдром

системные заболевания

Серологический анализ

ANCA

Анти-БМК

ИК

Без системных проявлений

Системный некротизирующий васкулит

Легочный некротизирующий гранулематоз

С легочным кровотечением

Без легочного кровотечения

Анти-ДНК

Анти-стрептококковые антитела

Криоглобулины

Другие

Идиопатический ГН с "полудуниями"

МПА

Гранулематоз Вегенера

Синдром Гудпасчера

Анти-БМК-ГН

СКВ

Постстрептококковый ГН

Криоглобулинемический ГН

Другие ИК-ГН

ГН, ассоциированный с ANCA

ГН, обусловленный анти-БМК

ГН, вызванный ИК

Оценка активности воспаления и степени повреждения органов

- *Определение циркулирующих аутоантител* - уточнение диагноза, контроль лечения
- *Маркеры воспаления* – уточнение степени активности заболевания, контроль лечения

ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- *Определение циркулирующих аутоантител*
- Антитела к базальным мембранам (с-м Гудпасчура)
- Антитела к кардиолипину (АФС)
- Антитела Jo-1 (АТ к гистидил-тРНК-синтетазе) – (полимиозит)
- Антитела к окисленным липопротеинам НП - атеросклероз

СПЕКТР АНТИТЕЛ

- **антифосфолипидные антитела**
 - определение аКЛ методом ELISA
 - IgG > 23 GPL
 - IgM > 26 MPL
- **волчаночный антикоагулянт-**
определение косвенными методами по
удлинению времени свертывания в
фосфолипидзависимых
коагуляционных тестах
 - Каолиновое время свертывания
 - Ингибция тканевого
тромбопластина

СПЕКТР АНТИТЕЛ

ANCA – антинейтрофильные
цитоплазматические аутоантитела:

- Цитоплазматические (c-ANCA)- направленные против протеиназы-3 в азурофильных гранулах лейкоцитов
- Периферические (p-ANCA)- направленные против множества антигенов лейкоцитов, включая миелопероксидазу (MPO), лактоферрин и др.

циркулирующие иммунные КОМПЛЕКСЫ

- С антигенами ядерных фрагментов (СКВ)
- С иммуноглобулином А (геморрагический васкулит, б-нь Берже)
- С криоглобулинами IgMк + IgGанти HCV (СКГ)
- С инфекционными антигенами (ПБЭ)

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Специфические лабораторные маркеры

Аутоантитела:

- АНФ а- нат. ДНК, - СКВ, аутоиммунные гепатит, б-нь Шегрена
- ANCA - ГВ, МПА
- Анти-БМК – синдром Гудпасчура
- Антимитохондриальные (антиJ) - ПОЛИМИОЗИТ

Системные васкулиты –
гетерогенная группа
заболеваний, основным
морфологическим признаком
которых является воспаление
сосудистой стенки и некроз
сосудистой стенки, приводящий
к ишемическим изменениям
органов и тканей

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Гранулематозные

- Височный артериит
- Артериит Такаясу
- Гранулематоз Вегенера
- С-м Черга -Страусса

Негранулематозные

- Узелковый периартериит
- Болезнь Кавасаки
- Пурпура Шенляйн-Геноха
- Кожный цитопластический васкулит
- Криоглобулинемический васкулит
- СКВ

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Неспецифические симптомы

- Слабость
- Лихорадка; ночные поты
- Артралгии, миалгии
- Потеря массы тела

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Неспецифические лабораторные данные

- анемия
- Лейкоцитоз (иногда с эозинофилией)
- ↑ СОЭ
- С-реактивный белок

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Специфические лабораторные данные

ANCA – антинейтрофильные

цитоплазматические аутоантитела:

- Цитоплазматические (с-ANCA)- направленные против протеиназы-3 в азурофильных гранулах лейкоцитов
- Периферические (р-ANCA)- направленные против множества антигенов лейкоцитов, включая миелопероксидазу (MPO), лактоферрин и др.

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

| <ul style="list-style-type: none">• Нозологическая форма | <ul style="list-style-type: none">• Этиология | <ul style="list-style-type: none">• морфология | <ul style="list-style-type: none">• Клиника• (Критерии АРА) |
|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Синдром Гудпасчур а | <ul style="list-style-type: none">• Не известна | <ul style="list-style-type: none">• | <ul style="list-style-type: none">• М>Ж, легочно-почечный синдром без системного васкулита, антитела к БМК |

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

| <ul style="list-style-type: none">• Нозологическая форма | <ul style="list-style-type: none">• Этиология | <ul style="list-style-type: none">• морфология | <ul style="list-style-type: none">• Клиника• (Критерии АРА) |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• УП – классический узелковый периартериит;• (Kussmaul, Maier• 1866г.) | <ul style="list-style-type: none">• Вирус гепатита В–30-90%• С-5% | <ul style="list-style-type: none">• Некротизирующий панартериит артерий среднего и мелкого калибра, аневризмы артерий, полиморфно-клеточные инфильтраты, очагово-сегментарные | <ul style="list-style-type: none">• М>Ж, лихорадка, АГ, миалгии, орхит, сетчатое ливедо, корона-риит, полиневрит асимметричный,• абдоминальный синдром, поражение почек с ↑ сыв. креатинина, ЦРВ |

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

| <ul style="list-style-type: none">• Нозологическая форма | <ul style="list-style-type: none">• Этиология | <ul style="list-style-type: none">• морфология | <ul style="list-style-type: none">• Клиника• (Критерии АРА) |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• УП – астматический узелковый периартериит;• (J. Churg., L. Strauss 1951г.) | <ul style="list-style-type: none">• Лекарства вирусы гепатита В и С | <ul style="list-style-type: none">• Мелкие артериолы и венулы, некротизирующие гранулемы (экстравааскулярные), полиморфно-клеточные инфильтраты, с преобладанием эозинофилов | <ul style="list-style-type: none">• Ж>М, лихорадка, гиперэозинофильная бронхиальная астма, полиневрит асимметричный,• абдоминальный синдром, поражение почек,• сердца |

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

| <ul style="list-style-type: none">• Нозологическая форма | <ul style="list-style-type: none">• Этиология | <ul style="list-style-type: none">• морфология | <ul style="list-style-type: none">• Клиника• (Критерии АРА) |
|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ГВ – гранулематоз Вегенера | <ul style="list-style-type: none">• Инфекции (золотистый стафилококк) | <ul style="list-style-type: none">• Панваскулит артерии мелкого калибра, мелкие вены, полиморфно-клеточные инфильтраты, гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса. | <ul style="list-style-type: none">• Язвенно-некротическое поражение верхних дыхательных путей, поражение легких (инфильтраты с распадом), поражение почек |

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

| ● Нозологическая форма | ● Этиология | ● морфология | ● Клиника ● (Критерии АРА) |
|--|---------------|--|---|
| ● МПА – микроскопический полиангит | ● Не известна | ● Микроциркуляторное русло (капилляры, венулы, артериолы), полиморфноклеточные инфильтраты, с преобладанием нейтрофилов. | ● М>Ж, поражение почек, поражение легких, геморрагический альвеолит), поражение кожи, органа зрения, верхних дыхательных путей, |

Системная красная волчанка (СКВ) - наиболее частое заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, развивающееся на основе генетического несовершенства иммунной системы, характеризующееся выработкой широкого спектра аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, нарушением клеточного звена иммунитета, приводящим к развитию иммунокомплексного воспаления.

Повреждающие цитокины:
FasI, TNF

Генетические факторы →
стресс: эмоции, инсоляция,
гормональный,
вирусные инфекции,
прививки и др.



**ПОЭТАПНОЕ УПЛОТНЕНИЕ ЯДРА И
ОГРАНИЧЕНИЕ ХРОМАТИНА, СГУЩЕНИЕ
ЦИТОПЛАЗМЫ, ОБРАЗОВАНИЕ ПУЗЫРЬКОВ
В МЕМБРАНАХ, ИХ СЛИЯНИЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ
АПОПТОТИЧНЫХ ТЕЛЕЦ, ФАГОЦИТЗ СОСЕДНИМИ
КЛЕТКАМИ В СОЧЕТАНИИ С ФРАГМЕНТАЦИЕЙ ЯДЕР**

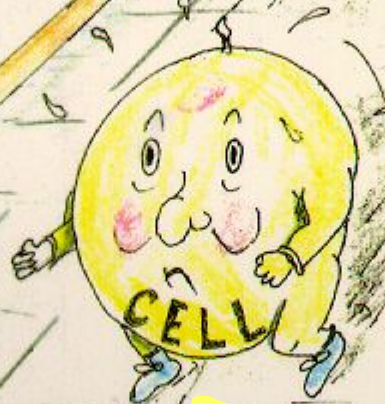
*Защитные факторы:
факторы роста*

PROLIFERATION

Пролиферация

APOPTOSIS

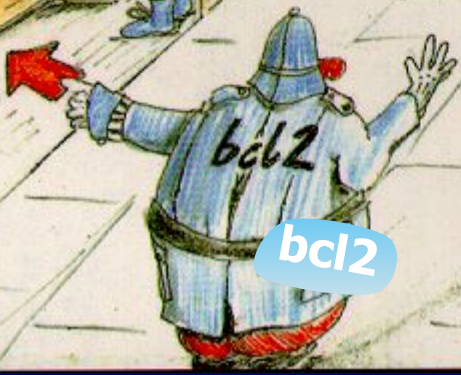
АПОПТОЗ



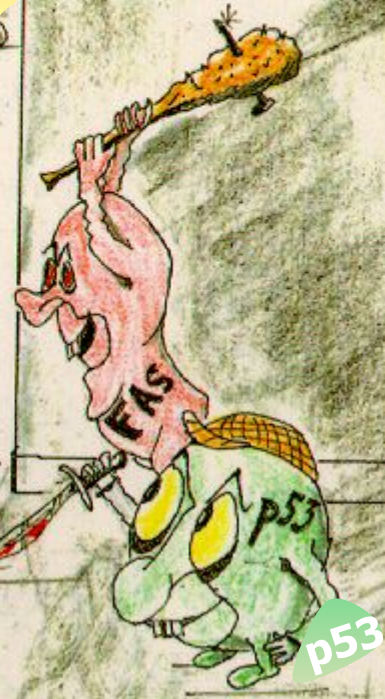
клетка



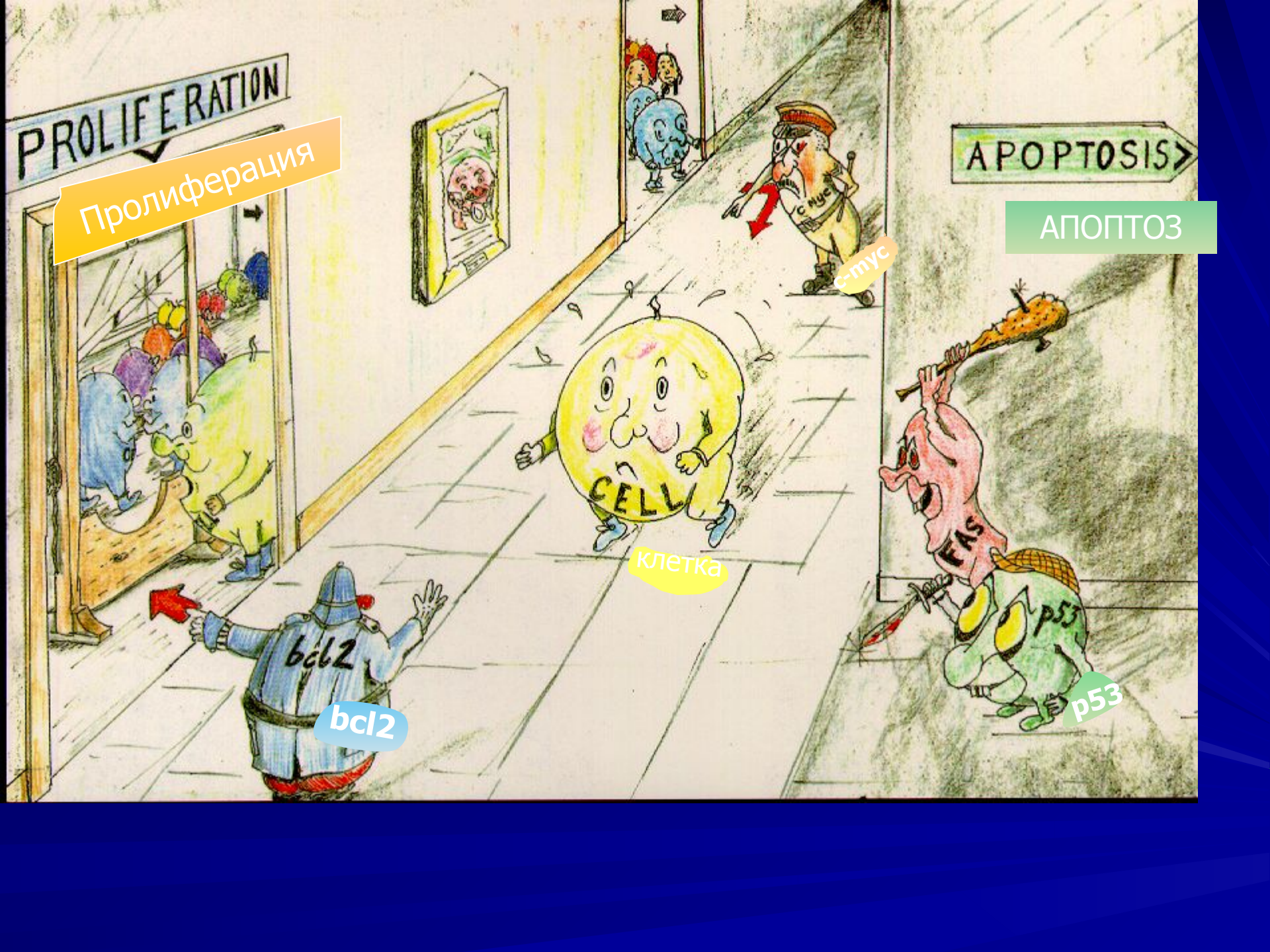
c-myc

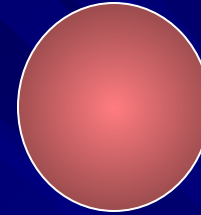
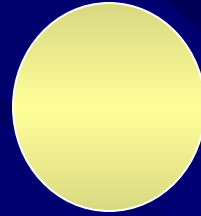
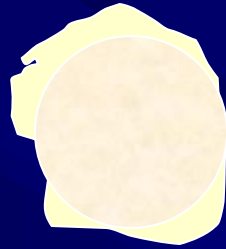
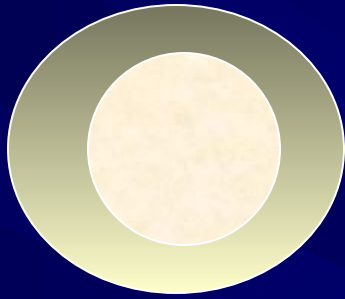


bcl2

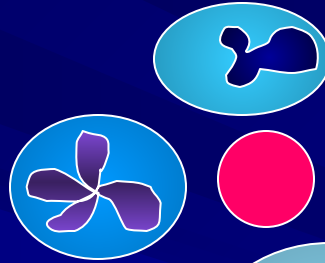
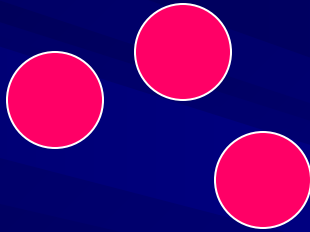


p53

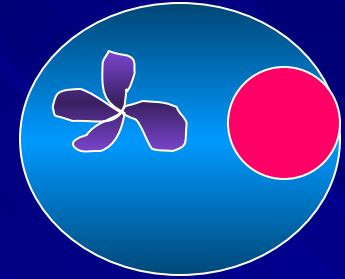




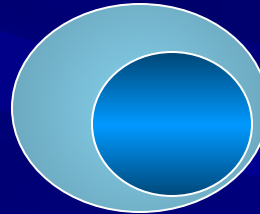
К562-
 круглые гомогенные
 гематоксилиновые тельца



розетка



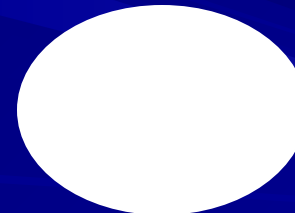
LE-клетка



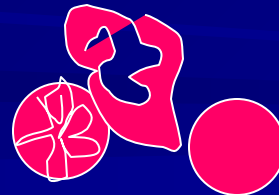
**Нативная
 ДНК**

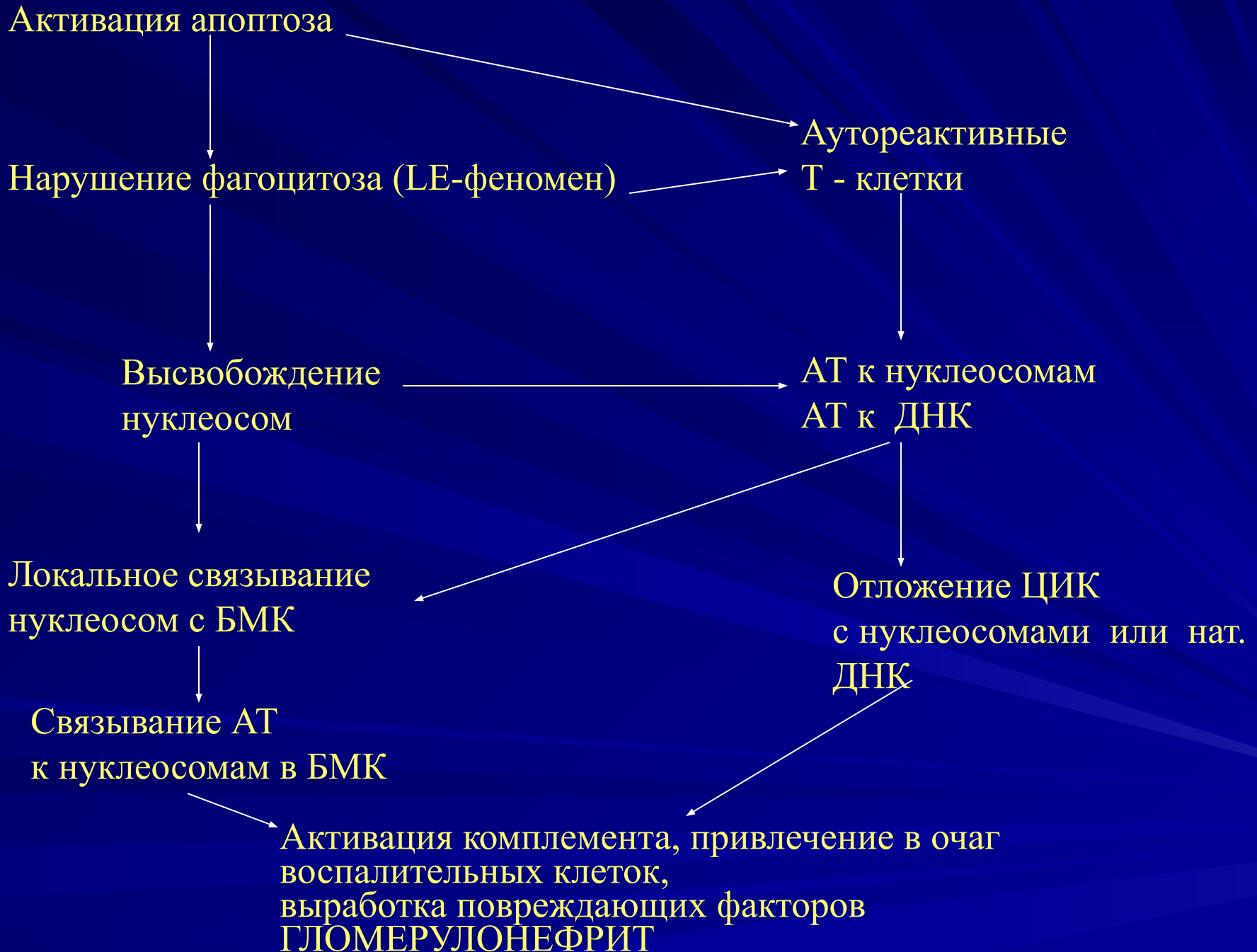


**Денатуриро-
 ванная ДНК**



Ядерные антигены





Критерии Американского Общества Ревматологов (1997г.)

- 1.Эритема лица (“бабочка”)
- 2.Дискоидная сыпь
- 3.Фоточувствительность
- 4.Хейлит, язвы полости рта, капилляриты
5. Неэрозивный артрит.
- 6.Серозит (плеврит, перикардит).
- 7.Поражение почек
- 8.Неврологические расстройства
- 9.Гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения/ лимфопения, тромбоцитопения).
10. Повышение уровня анти-Днк антител, наличие анти-Sm антител, положительные антифосфолипидные антитела (включая IgG и IgM антитела или волчаночный антикоагулянт)
11. Положительный антинуклеарный фактор

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

В 1966г. M.Meltzer et al. описал «эссенциальную» смешанную криоглобулинемию (состоящую из иммуноглобулинов разных изотипов), которая ассоциировалась с клиническими симптомами:

- Пурпура (менее часто: крапивница, ливедо, экзантема, акронекроз, язвы нижних конечностей)
- Артралгии/артриты
- Слабость
- Гломерулонефрит

В 1933г. М. Wintrobe и М. Buell описали «необычную гиперпротеинемию» у женщины с множественной миеломой, имеющей симптомы повышенной зябкости и побеления конечностей, с наличием в крови субстанции, которая преципитировала после удаления крови из организма.

В основе криоглобулинемического синдрома лежит иммунокомплексный васкулит с поражением сосудов преимущественно малого и менее часто среднего калибра.

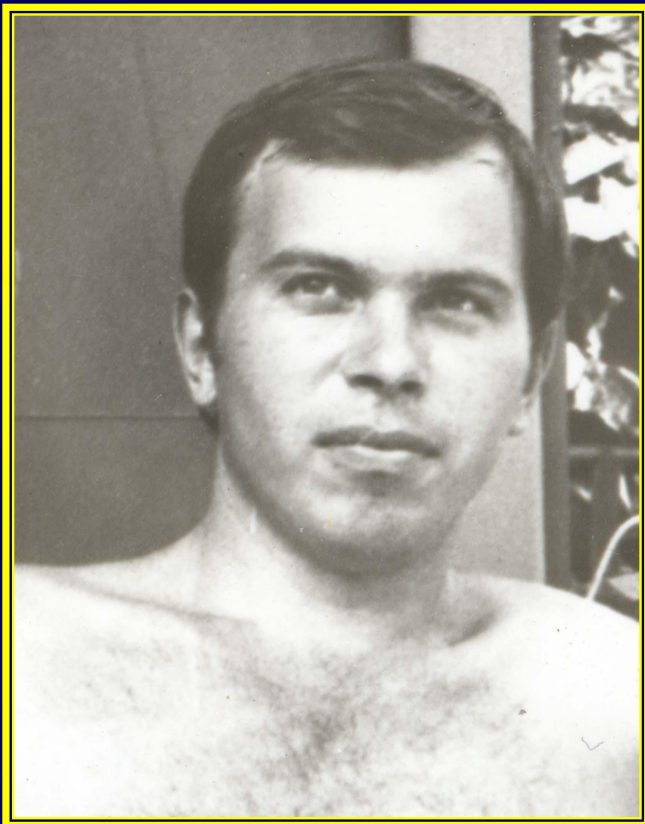
Частота кардиальной патологии при артериите Такаясу

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Клиническое проявление • • <p>Частота встречаемости по данным различных авторов</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Е.Н. Семенова, О.Г. Кривошеев 2005 (n=105) | <ul style="list-style-type: none"> • Kerr S., Claire V. 2003 (n=60) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертензия | <ul style="list-style-type: none"> • 54 % | <ul style="list-style-type: none"> • 37 % |
| <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая сердечная недостаточность | <ul style="list-style-type: none"> • 16 % | <ul style="list-style-type: none"> • 8 % |
| <ul style="list-style-type: none"> • Недостаточность аортального клапана | <ul style="list-style-type: none"> • 9 % | <ul style="list-style-type: none"> • 20 % |
| <ul style="list-style-type: none"> • Стенокардия | <ul style="list-style-type: none"> • 15 % | <ul style="list-style-type: none"> • 16 % |
| <ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт миокарда | <ul style="list-style-type: none"> • 10 % | <ul style="list-style-type: none"> • 2 % |

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (ССД)

ССД – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дегенерацией, воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи, кровеносных сосудов, скелетной мускулатуры и внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, легкие, сердце, почки).

Жирнов Н.А., 50 лет



1987 год



1995 год

Пурпура Шенлейна—Геноха

- Пурпура Шенлейна—Геноха — системный васкулит, преимущественно поражающий сосуды микроциркуляторного русла и характеризующийся отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов А. Клинически заболевание проявляется кожной геморрагической сыпью, или собственно пурпурой, в сочетании с поражением суставов, ЖКТ и почек.

Пурпура Шенлейна—Геноха

- **Эпидемиология**
- (07) Эпидемиологическое исследование, проведенное в Великобритании, показало, что заболеваемость пурпурой Шенлейна—Геноха составляет 20 человек на 100 000 населения в год, а среди детей в возрасте от 4 до 6 лет достигает 70 человек на 100 000 населения в год. Частота развития болезни не зависит от этнической принадлежности. Пурпура Шенлейна—Геноха чаще возникает у детей, чем у взрослых, а среди взрослых — чаще у лиц более молодого возраста (до 30 лет).

Пурпура Шенлейна—Геноха клиническая картина

- кожная сыпь (пурпура) — 100%;
- артропатия — 82%;
- абдоминальный синдром — 63% (в т.ч. желудочно-кишечное кровотечение — 33%);
- поражение почек — 40% (IgA - нефропатия)
- Поражение нервной системы и легких



Ранним проявлением поражения почек у больных васкулитами, ассоциированными с антителами к цитоплазме нейтрофилов, является очагово-сегментарный некроз капиллярных петель с последующим притоком мононуклеарных лейкоцитов, разрушением базальной мембраны капилляров и формированием «полулуний».

C.O.S.Savage et al., 2004

Генетические детерминанты тяжести течения ANCA-ассоциированных васкулитов

- Секреция антипротеаз
 - P_i MM – благоприятный прогноз (?)
 - P_i ZZ – неблагоприятный прогноз (?)
- Генетический полиморфизм молекулы PR3 (?)

КЛАССИФИКАЦИЯ

- I. **Инфекционные: септические, реактивные**
- II. **Иммуновоспалительные: ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии, артриты при диффузных болезнях соединительной ткани**
- III. **Дегенеративные: остеоартроз (первичный, вторичный), болезнь Форестье**
- IV. **Метаболические: подагра, псевдоподагра, охроноз, артриты при гиперпаратиреозе, гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова**
- V. **Нейрогенные: остеоартропатии при поражениях спинного мозга**
- VI. **Первичные болезни синовиальной оболочки: пигментный виллезонодулярный синовит, остеохондроматоз суставов**

Клиническая характеристика ревматоидного артрита

- Возраст больных 40-70 лет
- Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин
- Воспалительный ритм болевого синдрома
- Утренняя скованность более 45 минут
- Стойкий симметричный артрит
- Более частое поражение дистальных суставов
- Склонность к развитию деформаций суставов
- Частое развитие системных проявлений
- Воспалительные изменения крови
- Рентгенологические изменения в суставах: остеопороз эпифизов, эрозии (узур), сужение суставных поверхностей

Ревматоидный артрит: ульнарная девиация



Ревматоидный артрит: деформация по типу «шея лебедя»



Ревматоидный артрит: деформация по типу «бутоньерки»



Ревматоидный артрит: варианты деформации



Диагностические критерии ревматоидного артрита (АКР, 1987г.)

- Утренняя скованность более 1 часа
- Артрит 3 и более групп суставов
- Артрит хотя бы одной из следующих групп суставов: проксимальные межфаланговые, пястнофаланговые, лучезапястные
- Симметричность поражения
- Наличие ревматоидных узелков
- Наличие в крови ревматоидного фактора
- Наличие рентгенологических признаков поражения суставов: остеопороз, эрозии, сужение суставной щели

Заболевания, ассоциированные с ревматоидным фактором

- **Заболевания**

- Ревматические

- **Нозологические формы**

- Ревматоидный артрит, СКВ, склеродермия, болезнь Шегрена, саркоидоз, криоглобулинемический васкулит

Серонегативные спондилоартропатии

- Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)
- Реактивные артриты (урогенные, постэнтероколитические)
- Энтерогенные артропатии в рамках болезни Крона, язвенного колита, болезни Уиппла
- Псориатический артрит
- Недифференцированный спондилоартрит
- SAPHO-синдром: синовит, акне, пустулез ладоней и подошв, грудино-ключичный гиперостоз, остеоит

Клинико-лабораторные особенности серонегативных спондилоартропатий

- Асимметричный моно/олигоартрит нижних конечностей
- Частое поражение периартикулярных тканей (энтезит ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза, большого вертела бедренной кости, седалищного бугра)
- Боли в спине воспалительного характера
- Рентгенологические признаки сакроилеита и/или анкилозирующего спондилита
- Отсутствие в крови ревматоидного фактора
- Наличие общих внесуставных признаков: поражение глаз (конъюнктивит, увеит), кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)
- Повышенная частота заболевания среди родственников больного
- Ассоциация с HLA-B27

Болезнь Бехтерева

- Преимущественно мужской пол
- Возраст больных до 40 лет
- Боли в поясничном отделе позвоночника воспалительного характера
- Асимметричный моно/олигоартрит н/конечностей
- Энтезопатии (ахиллодиния, талалгия)
- Клинические и/или рентгенологические признаки сакроилеита
- Поражение глаз (увеит)
- Семейная агрегация
- Ассоциация с HLA-B27 у 90% больных

Отличительные признаки болей в спине воспалительного характера

- Появление болей в возрасте до 40 лет
- Постепенное начало болезни
- Длительность болей более 3 месяцев
- Наличие утренней скованности
- Уменьшение болей и скованности после физических упражнений

Анкилозирующий спондилит: синдесмофиты



Симптомы поражения позвоночника и крестцовоподвздошных сочленений

- Симптомы Кушелевского (I,II,III)
- Симптом Томайера
- Симптом Шобера
- Симптом Отта
- Симптом «подбородок-грудина
- Симптом Форестье

Псориатический артрит

диагностические критерии

- Боль и припухание дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп
- «Осевое» поражение пальцев (дактилит): одновременное вовлечение всех 3-х суставов одного пальца руки или ноги с сосискообразной деформацией
- Талалгия (боли в пятках)
- Псориаз у больного или у его близких родственников
- Рентгенологические изменения в виде акроостеолита, периостальных наложений, шпор

МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ АРТРИТЫ:
ПОДАГРА

- Внезапное начало болезни
- Асимметричный моно/олигоартрит н/конечностей
- Быстрое (в течение 1-х суток) развитие местного воспаления (припухлость, гиперемия)
- Наличие подобных приступов в анамнезе
- Гиперурикемия, кристаллы уратов в синовиальной жидкости
- Тофусы
- Симптом «пробойника» на рентгенограмме

Псориатический артрит



Псориатический артрит



СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ РА

- НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП)
- КОРТИКОСТЕРОИДЫ
- ЦИТОСТАТИКИ (метотрексат, ЦФА, АЗА, колхицин)
- ПРЕПАРАТЫ СЕЛЕКТИВНО ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ (циклоsporин-А, инфликсимаб)
- 4-АМИНОХИНОЛИНОВЫЕ
- Д-пеницилламин
- ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА

- ПРОИЗВОДНЫЕ аминосалициловой кислоты (сульфасалазин и салазопиридазин)

- ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОПОРОЗА

Псориазический артрит

