

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

АУТОИММУНИТЕТ –

активация «приобретенного» иммунитета (аберагантный ответ дендритных клеток, Т и В лимфоцитов) в первичных и вторичных иммунных органах, ведущая 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
 - Ингибиция 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 вирус 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

<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">• МПА – микроскопический полиангит	<ul style="list-style-type: none">• Не известна	<ul style="list-style-type: none">• Микроциркуляторное русло (капилляры, венулы, артериолы), полиморфноклеточные инфильтраты, с преобладанием нейтрофилов.	<ul style="list-style-type: none">• 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.



АПОПТОЗ:

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

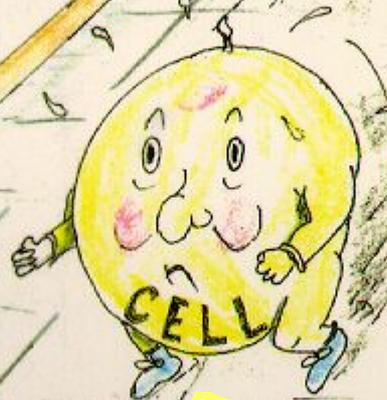
Защитные факторы:
факторы роста

PROLIFERATION

Пролиферация

APOPTOSIS

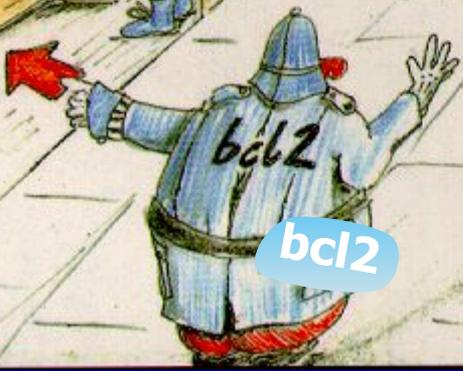
АПОПТОЗ



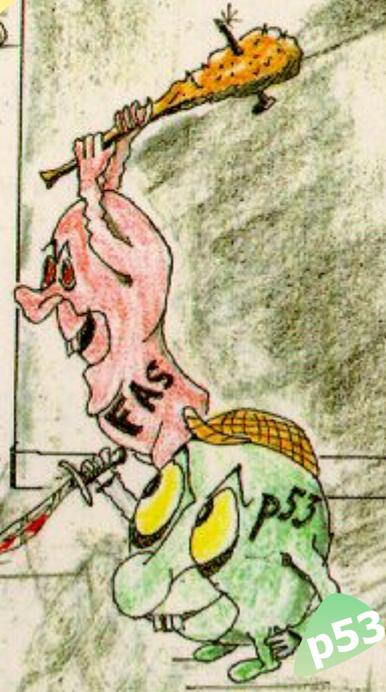
клетка



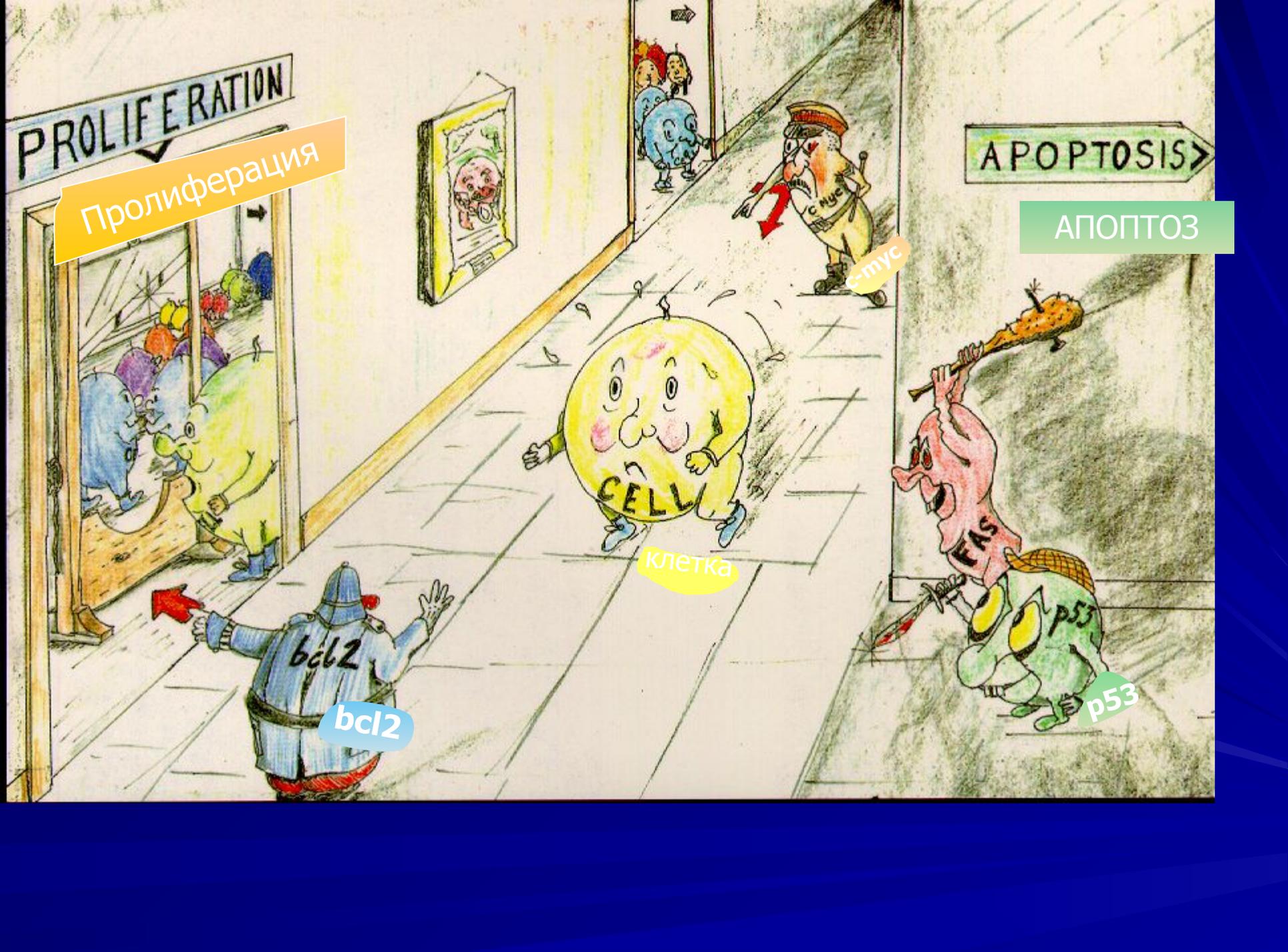
c-myc

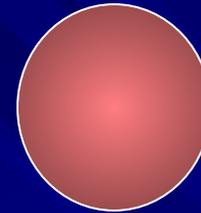
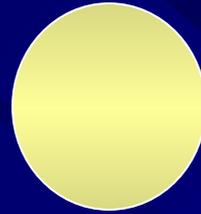
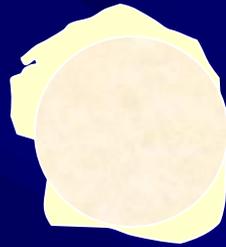
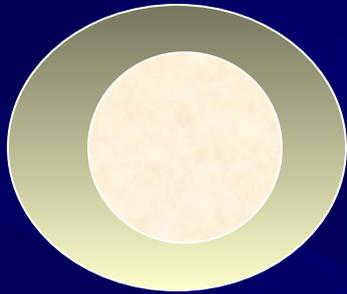


bcl2

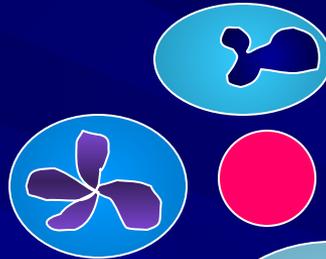
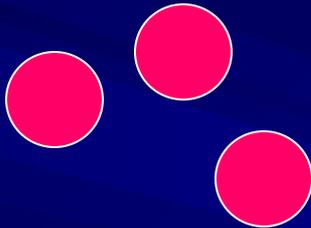


p53

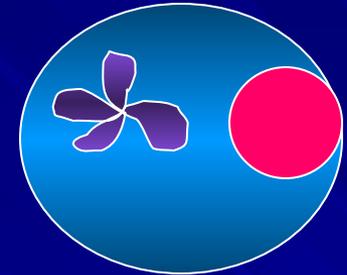




К562-
 круглые гомогенные
 гематоксилиновые тельца

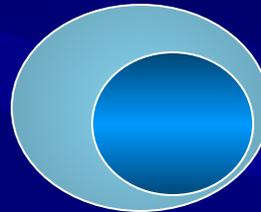


розетка

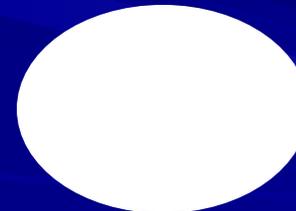


LE-клетка

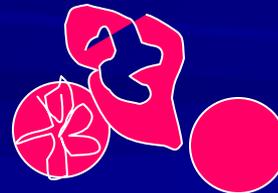
**Нативная
 ДНК**

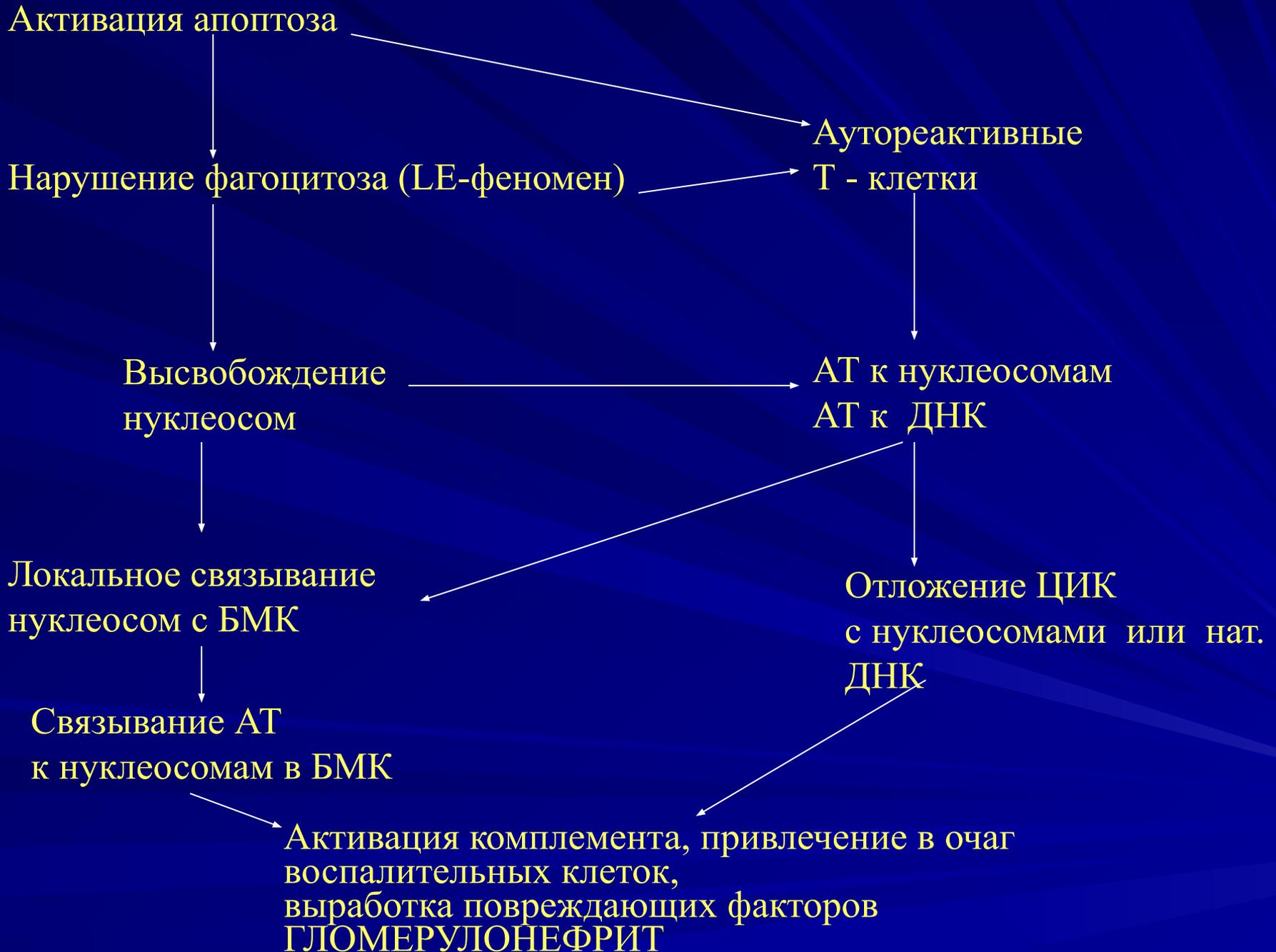


**Денатуриро-
 ванная ДНК**



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.

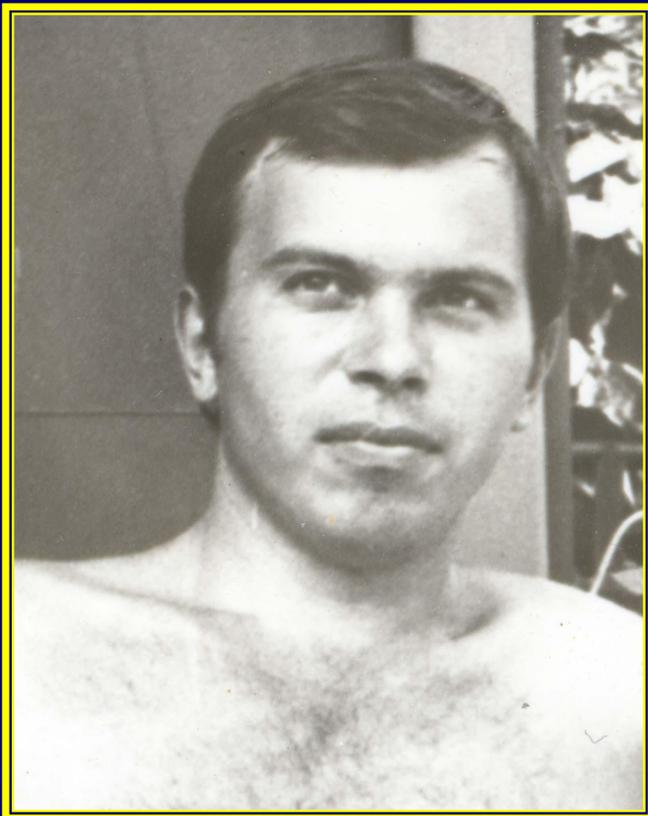
Частота кардиальной патологии при артериите Такаясу

<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 %

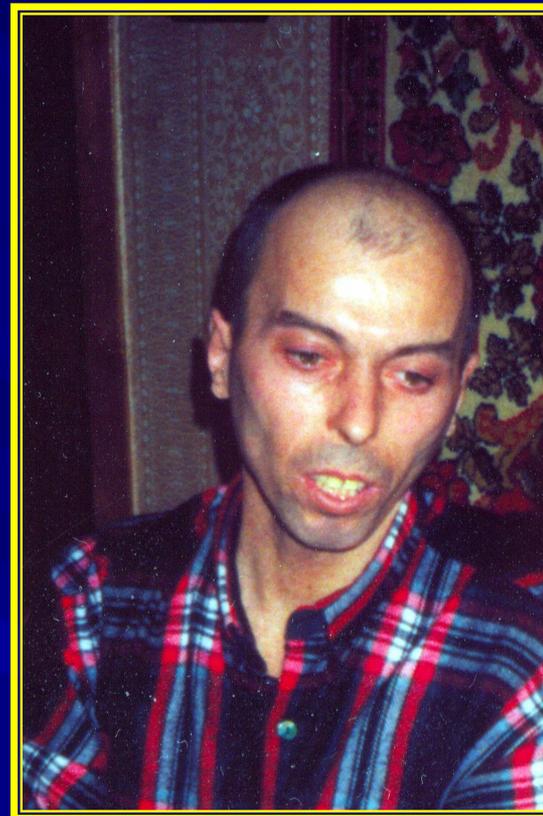
СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (ССД)

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
 - P1 MM – благоприятный прогноз (?)
 - P1 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 акроостеолиза, 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

Псориазический 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

