

Міністерство охорони здоров'я
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
кафедра клінічної імунології та алергології

АУТОІМУННІ ХВОРОБИ: Сучасні методи імунодіагностики



- **AIX** – багатосистемні імунозалежні запальні хвороби, в основі яких лежить локальне і системне пошкодження тканини різних органів, причиною якого є утворення ауто-АТ та /або клонів Т-л проти власних АГ
- На AIX хворіють 5-7% населення земної кулі, частіше жінки
- AIX маніфестують у молодому віці через вплив статевих гормонів на тимус, Т- і В-лімфоцити, Мо/МФ
- Ауто-АТ до РФ і нуклеарного фактору - виявляються в здорових осіб похилого віку (після 70 р.) – у 60% осіб

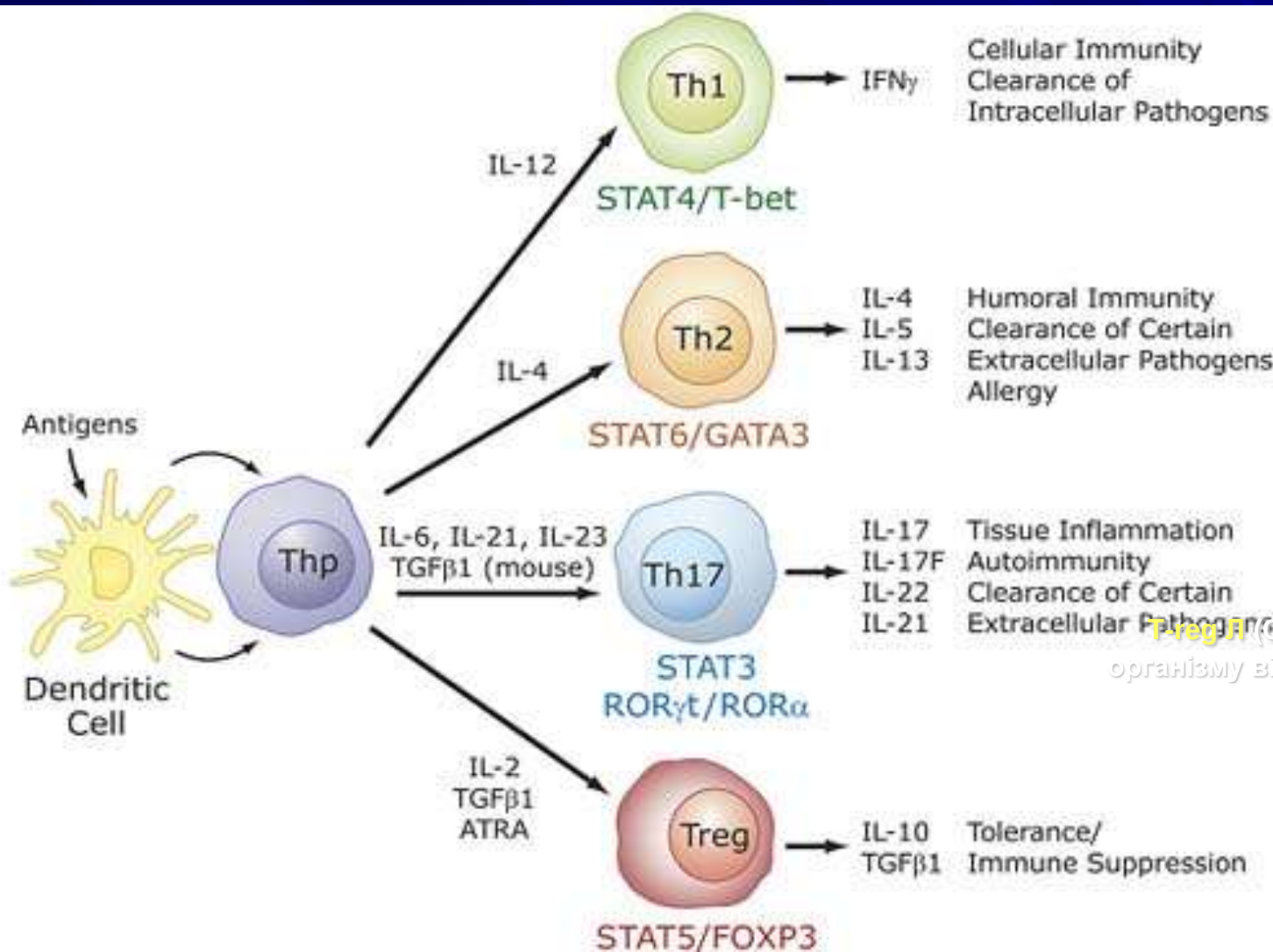
ПОШИРНІСТЬ АІХ

	Типові хвороби	Популяційна частота
ЧАСТІ	Аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, псоріаз	0,1-1%
РІДКІ	СЧВ, ЦД 1 типу, РС, гломерулонефрити, целіакія, вітіліго	0,001-0,0001%
РІДКІСНІ	Хвороба Аддісона, с-м Гудпасчера, с-м Гійєна-Барре	менше 0,0001%

ІМУННА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

- здатність ІС не формувати імунну відповідь проти власних тканин, тобто не реагувати з аутоантигенами (self-антигенами)
- імунна толерантність розвивається в ембріональному та ранньому постнатальному періоді

МЕХАНІЗМИ САМОТОЛЕРАНТНОСТІ



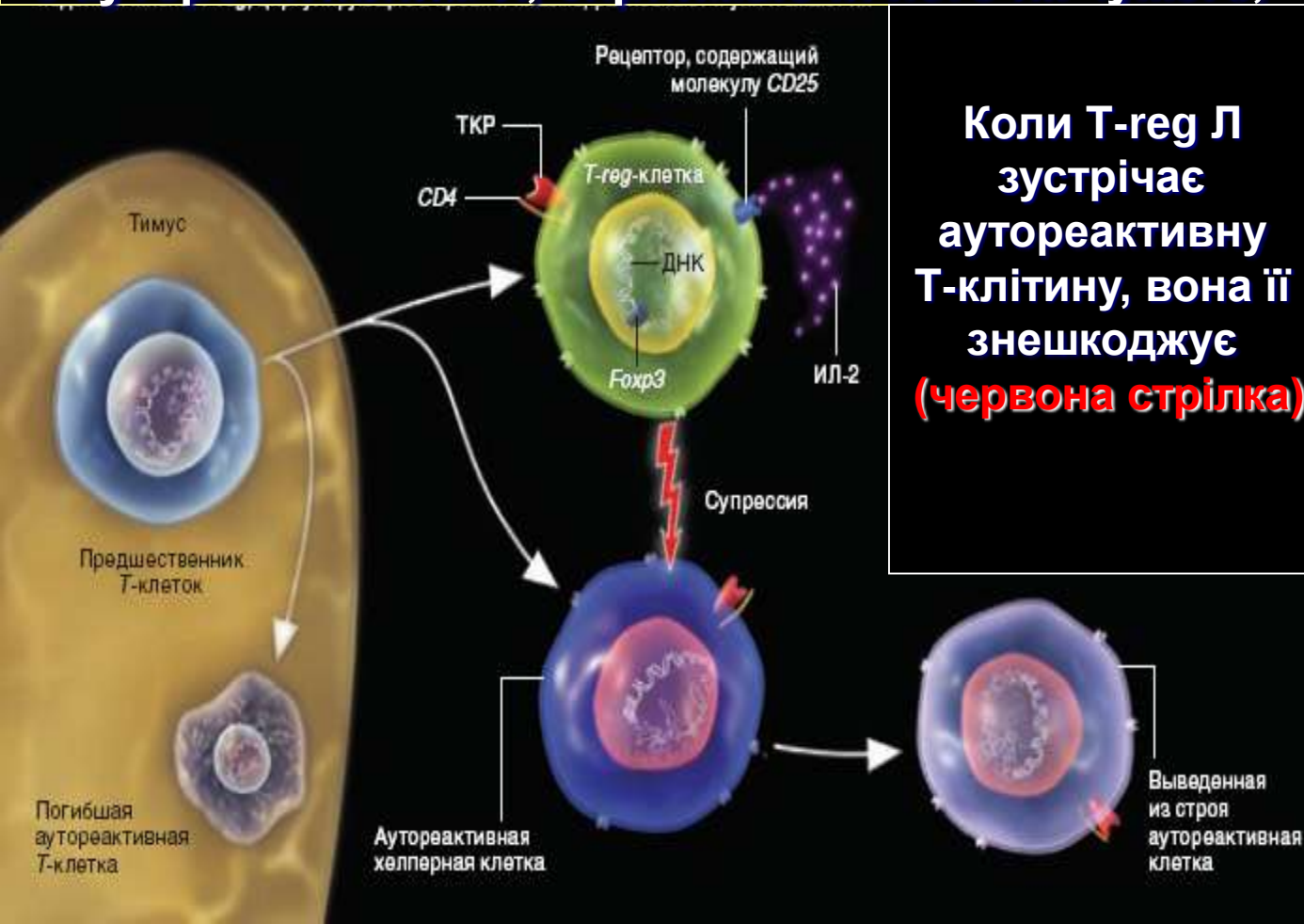
**T-reg
лімфоцити
нагадують
Т-хелпери:**

T-reg (CD4⁺ CD25⁺) забезпечують б
організму від власної ІС – знищують ау

МЕХАНІЗМИ САМОТОЛЕРАНТНОСТІ

T-reg - мають ТКР, який зв'язується

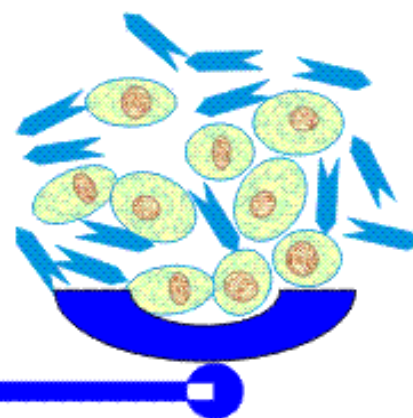
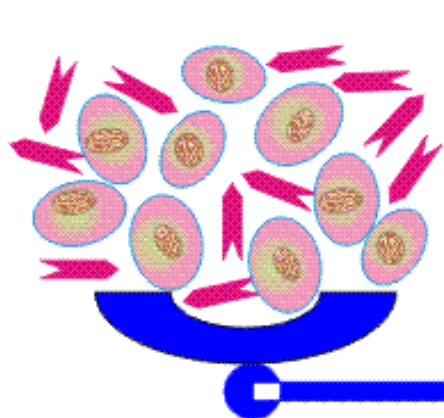
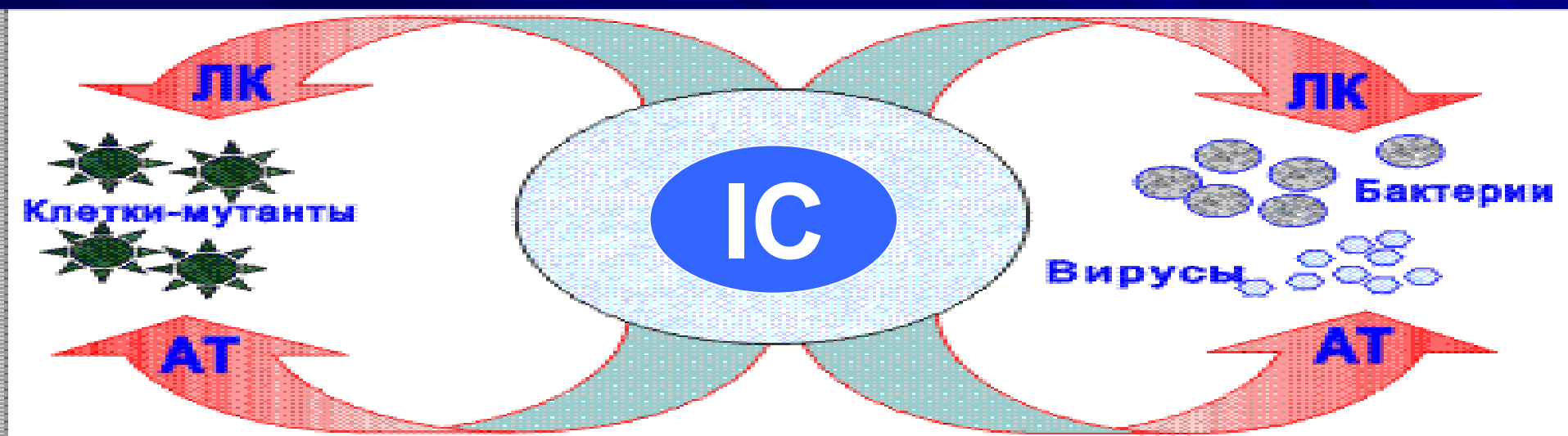
з аутореактивним Л, сприймаючи його як чужого;



Коли T-reg Л зустрічає аутореактивну Т-клітину, вона її знешкоджує (червона стрілка)

T-reg Л

- **CD25** – рецептор ІЛ-2, який активує T-reg Л
- містять білок **Foxp3**, який пригнічує активність інших Т-л



Збільшення
рівня
аутоімунних
Л і АТ →
посилення
контролю
над
аутоімунними
процесами

- **AI реакції** – корисні, безперервні, спостерігаються в нормі, скеровані на знищення відмираючих і хворих клітин, збудників інфекцій
- **Аутоімунний синдром** – нестійкий патологічний процес, який перебігає з характерними лабораторними змінами:
 - гіпер**га**глобулінемія
 - гіперімунокомплексемія (↑ ЦІК)
 - підвищений рівень активованих лімфоцитів
 - гіпокомplementемія
 - нетривалі клінічні симптоми аутоагресії
 - завершується видужанням або розвитком АІХ

ЕТІОЛОГІЯ

- Етіологію АІХ розглядають з точки зору **мультифакторної концепції** аутоімунноагресії
- **тригерні фактори:**
 - інфекційні збудники
 - Психоемоційні
 - Ендокринні
 - шкідливі фактори довкілля
- **генетична схильність** організму до порушення імунної регуляції

ТЕОРІЇ РОЗВИТКУ АІХ

1. **Теорія заборонених клонів** (відсутність елімінації аутореактивних лімфоцитів в тимусі й кістковому мозку)
2. **Порушення імунологічної регуляції** (дисбаланс ЦК, Тх1/Тх2, ↓CD8, ↑CD4)
3. **Поліклональна активація В-лімфоцитів** (активують В-л антибіотики, протигрибкові препарати, віруси, бактерії, ферменти, ендо- та екзотоксини)
4. **Теорія забар'єрних антигенів** (імунологічно привілейовані органи: мозок, орган зору, яєчка, щ.з., матка/плід)
5. **Теорія молекулярної мімікрії** (подібність АГ збудника до АГ людини)

ТЕОРІЇ ФОРМУВАННЯ АІХ

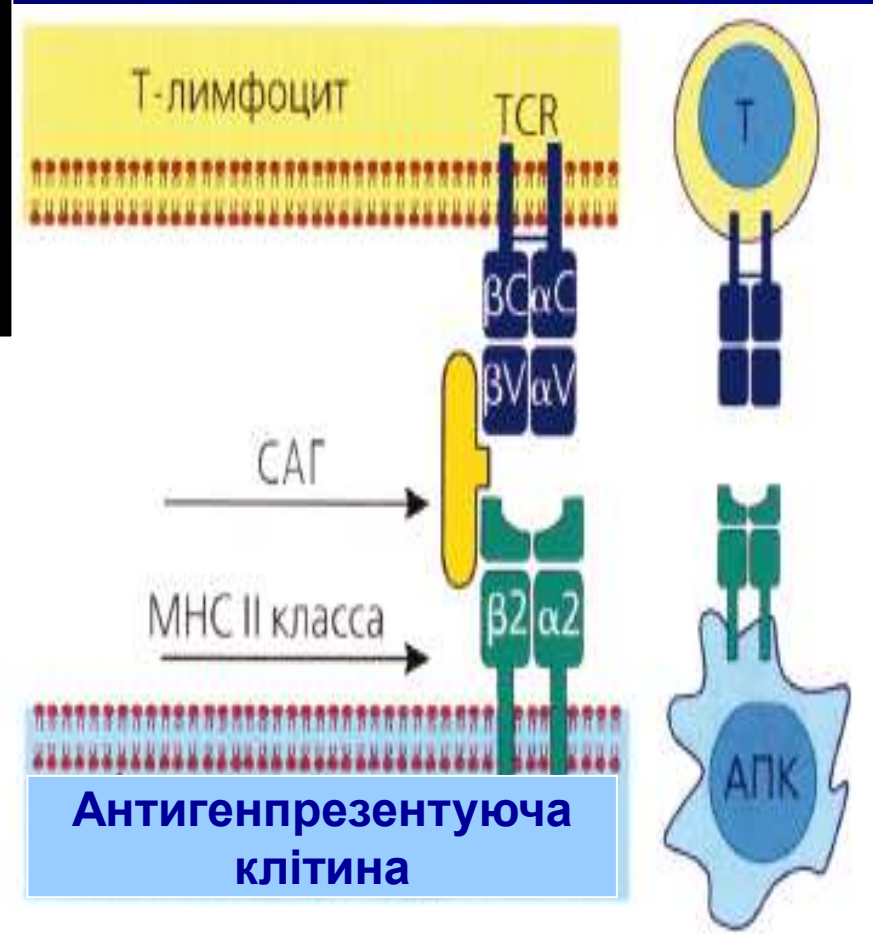
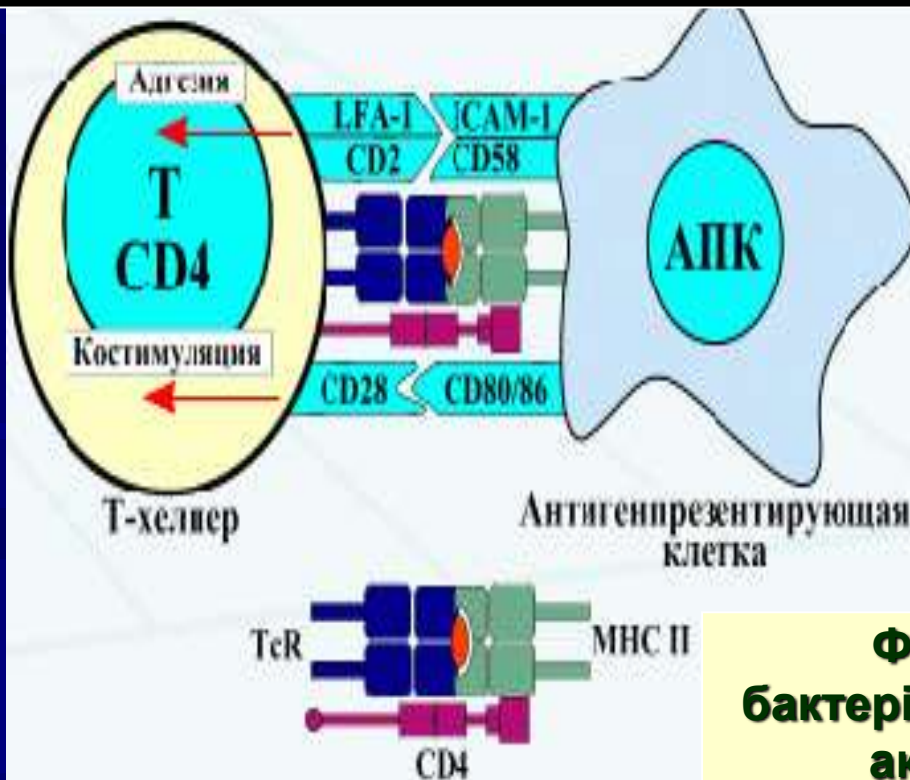
6. **Ідіотип-антиідіотипічної взаємодії**
(регуляція ІС здійснюється через анти-Ig, порушення ідіотип (Ig)- антиідіотип (АТ- Ig) – причина АІХ)
7. **Формування АІХ під впливом суперантигену**
8. **Теорія генетичної схильності**

8. Теорія формування АІХ під впливом суперантигену

Суперантиген =

АПК+ HLA 2 +ТКР+CD4+АГ

- відсутній процесінг
- стимулює в 1тис.-10тис. раз більше утворення аутоімунних Т-ЦТЛ



Функцію супер-АГ (САГ) виконують бактерії, віруси, які викликають одномоментну активацію більше 20% Т-лімфоцитів

9. Теорія генетичної схильності (DR2, DR3, DR4, DR5), частіше в жінок АСОЦІАЦІЯ HLA з AIX

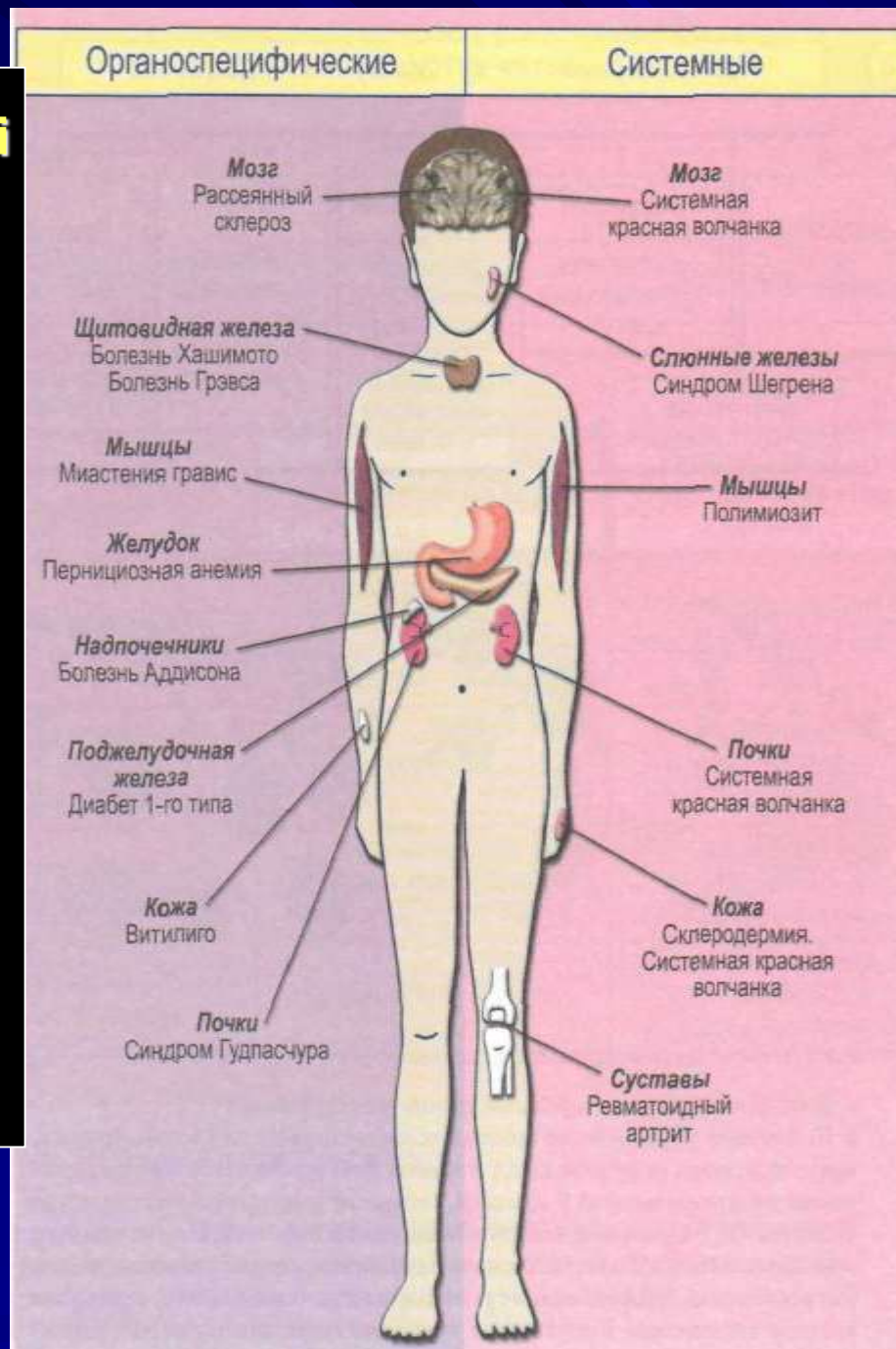
РА	DR1,DR2,DR4, Dw4, Dw14, Dw15, DQw2, B27
СЧВ	DR2,DR3,DQw1,2, B35
Анкілозуючий спондиліт	B27
ССД	DR5
Синдром Чардж-Стросса	Dw4, DQ
Хвороба Такаясу	B3, B52, DR3,DR4
Вузликовий поліартеріїт	DR2,DR3
Гранульоматоз Вегенера	DR13,DR6

КЛАСИФКАЦІЯ АІХ

1. **Органоспецифічні** (авто АТ/Т-ЦТЛ до АГ одного органу, це забар'єрні АГ, до яких в нормі існує толерантність)
2. **Органонеспецифічні** (до тканин різних органів, формуються на тлі існуючої толерантності – РА, СЧВ, ССД)
3. **Змішані**

Органоспецифічні

- **miastenia gravis**
- **розсіяний склероз**
- тиреоїдит
- Хашимото
- Хвороба Грейвса
- **інсулін-залежний ЦД**
- **аутоімунний орхіт**
- **хвороба Аддісона (гіпокортицизм)**
- **аутоімунна перніціозна анемія**
- **аутоімунна гемолітична анемія**
- **тромбоцитопенія**
- **симпатична офтальмія**
- Синдром Гудпасчера



Органо-неспецифічні

- СЧВ
- РА
- синдром Шегрена
- ССД
- запальні міопатії (дерматоміозит, поліміозит тощо)

ПАТОГЕНЕЗ

Механізми розвитку АІХ:

- *клітинний*
- *гуморальний*
- *змішаний*

Компоненти ІС (Т-ЦТЛ, АТ, ЦІК) запускають механізми деструкції власних клітин, ініціюючи імунологічне запалення

Розвиток АІХ відбувається за відомими типами імунологічного пошкодження тканин

I тип - анафілактичний, IgE-залежний

II тип - цитолітичний

III тип - імунокомплексний

IV тип - клітинно-опосередкований сповільненого типу

V тип - стимулюючий/блокуючий

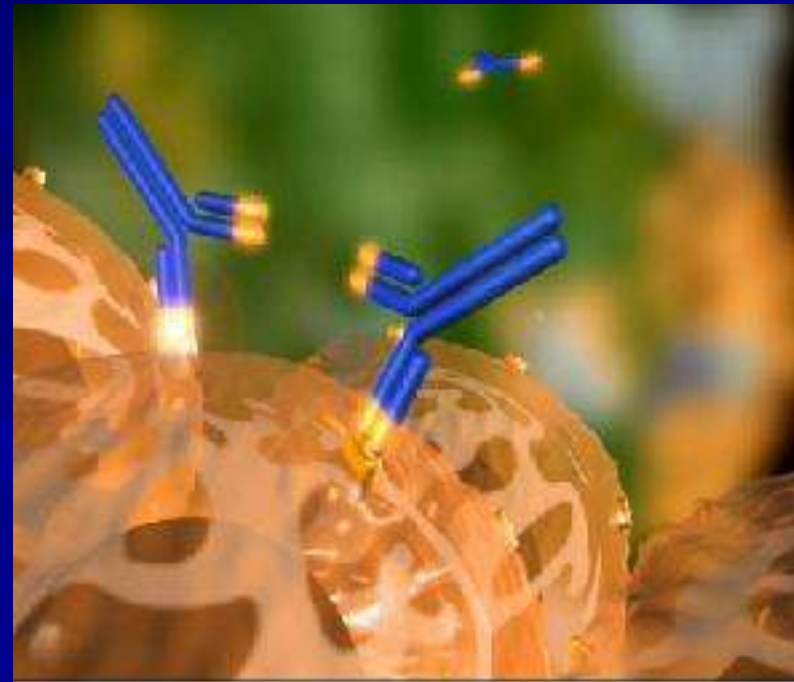
VI тип - антитілозалежна клітинна цитотоксичність

В дійсності в реалізації певної хвороби приймають участь кілька реакцій (наприклад, при анафілаксії – 1 і 3; при медикаментозній алергії – 1,2,3,4)

II тип – цитолітичний:

руйнування клітин АТ IgG до клітинних АГ за участю КК (або за участю МФ, НК, К-клітин)

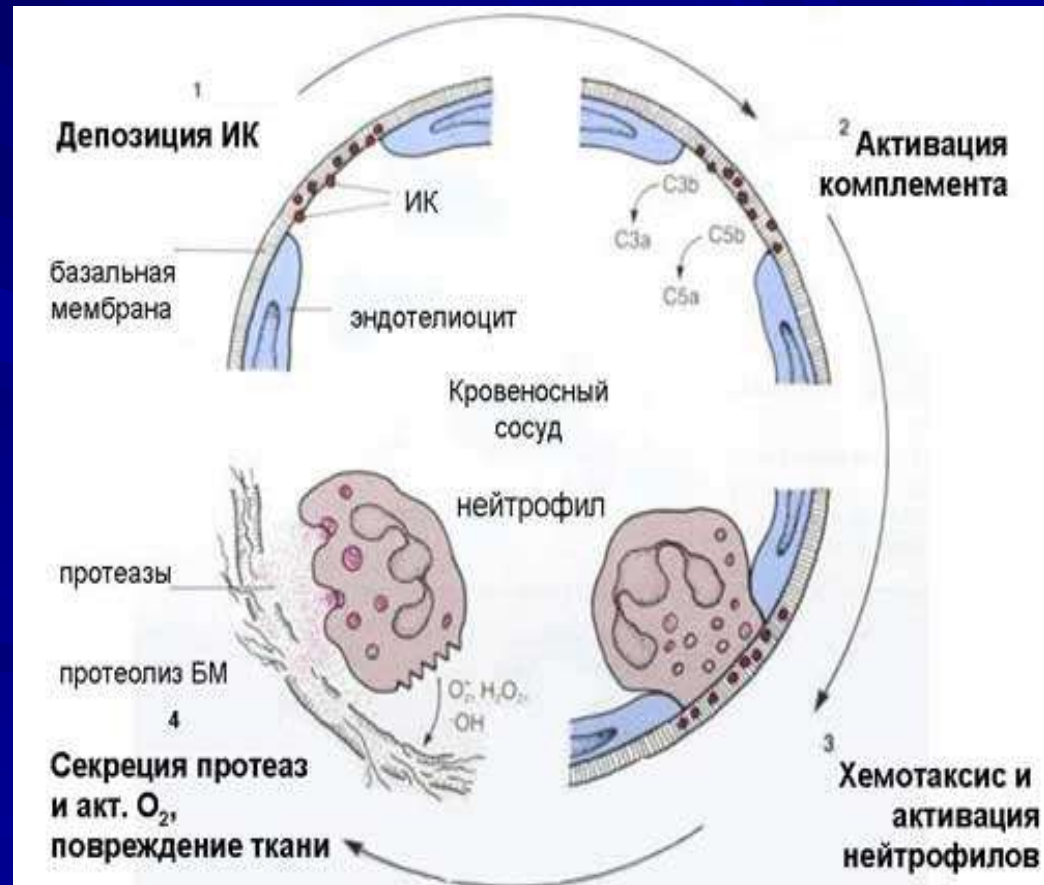
- Аутоімунні гемолітичні анемії
- Аутоімунні тромбоцитопенії
- Синдром Гудпасчера (гломерулонефрит, геморагії в легенях; АТ до базальних мембран)
- Вульгарна міхурчатка (відшарування епідермісу)



III тип-імунокомплексний

- швидкість розвитку години-дні
- ЦІК (IgG, IgM, IgA + КК, Н, Мо/МФ, лізосомальні ферменти)

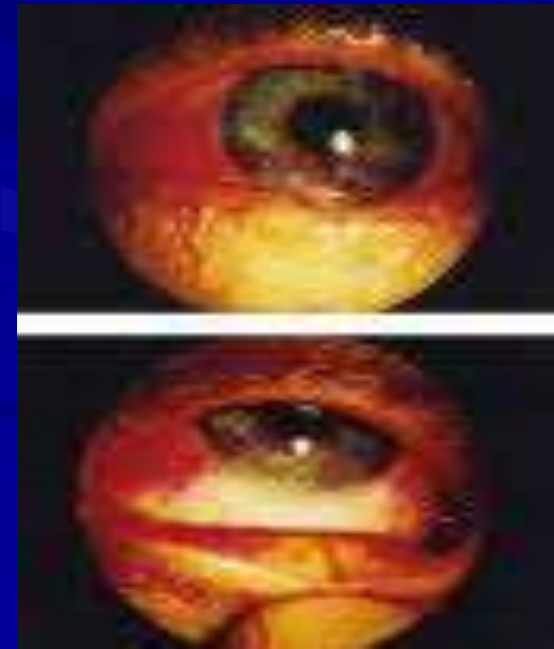
- гломерулонефрит
- СЧВ) (васкуліти і нефрит)
- РА
- Васкуліти
- кріоглобулінемія



IV тип

клітинно-опосередкований

- Інсулінозалежний ЦД 1
типу (руйнування β -клітин CD8i/або Th1)
- Розсіяний склероз (Th1-
опосередковане запалення мозку,
ауто-АГ – основний протеїн мієліну,
протеоліпідний протеїн-нервової
тканини)
- Синдром Шегрена (**ауто-АГ** –
невідомий; кератокон'юнктивіт,
ксеростома; руйнування слюзових і
слинних залоз)



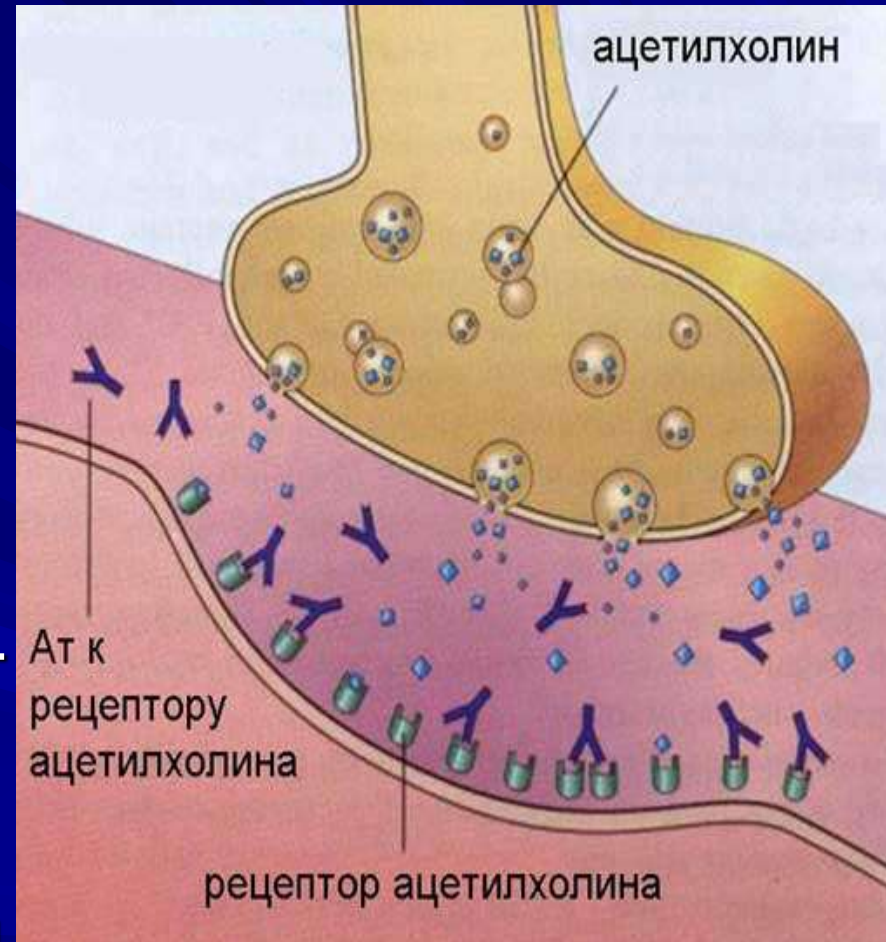
V тип- стимулюючий/блокуючий (антитіло-залежні функціональні реакції)

двоякі АТ, які прикріплюються до рецепторів:

- 1) блокують
- 2) стимулюють

■ Приклади:

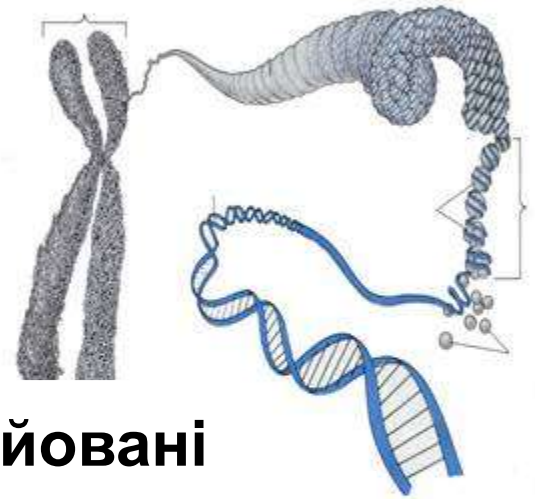
- **блокуючі** АТ до рецепторів ацетилхоліну - *miastenia gravis*; до рецепторів ниркових канальців – гіперпаратиреоїдизм через $\downarrow \text{Ca}$; АТ до 17-гідроксилази (х-ба Аддісона)
- **стимулюючі** АТ до рецепторів тіреотропного гормону – хвороба Грейвса (дифузний тіреотоксичний зоб); до рецептору АКТГ наднирників (хвороба Кушинга і в 50% - інші ендокринопатії)



АУТОАНТИТІЛА УТВОРЮЮТЬСЯ ДО:

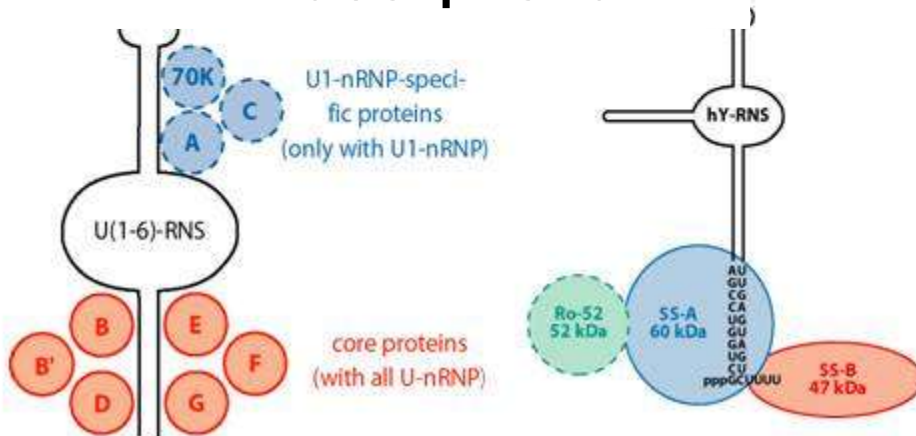
1. АГ тканин
2. Субклітинних структур (мембрани, цитоплазми, мітохондрій, ядра тощо)
3. Білків (альбумінів, глобулінів, їхніх комплексів з органічними речовинами), гормонів
4. Клітинних рецепторів і диференційних АГ (інсулінові, тіреотропні);
 - цитоплазматичних АГ (ДНК)
 - до Ig, Fc- і Fab-фрагменту Ig, денатурованого IgG
 - до кардіоліпіну
 - до ліпоптеїдів (АТ+ліпопротеїд=активний АГ→ атеросклероз)

ОСНОВНІ АНТИГЕНИ АНТИНУКЛЕАРНИХ АНТИТІЛ

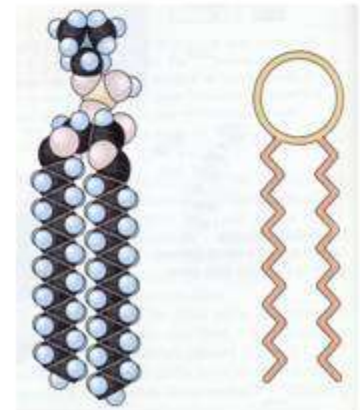


ДНК-асоційовані

РНК-асоційовані



Мембрано-асоційовані



ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АІХ

1. АІХ супроводжуються розвитком пухлин в першу чергу - лімфоїдної тканини (*ЛГМ, ХМЛ, П, мієломна хвороба, мет в кістки, рак легень, бронхів*); чим більша тривалість хвороби – тим більший ризик злоякісних новоутворів
2. Розвиток ВІД (частіше за Т-клітинним типом)
3. Розвиваються частіше в осіб похилого віку
4. Частіше в жінок (СЧВ)
5. **Хронічний перебіг** (прогресуючий/рецидивуючий)
6. АІХ: первинні та вторинні (*при хронічному пієлонефриті, простатиті тощо*)

Клінічна симптоматика

■ Суглоби - артралгії, артрити



Остеоартрит
(последняя стадия)



Клінічна симптоматика

- **Серце** - міокардит, ендокардит, перикардит, порушення ритму серця, серцева недостатність
- **НС** - неврити, полінейропатія, мієлополірадикулонеурит, цереброваскуліти, синдром хронічної втоми
- **Кров** - аутоімунна тромбоцитопенія, гемолітична анемія, аутоімунна лейкопенія, нейтропенія

Клінічна симптоматика

Шкіра і слизові оболонки

- еритема
- генералізований макуло-папулярний висип на шкірі обличчя
- капілярити
- сітчатє ліведо
- мармурова шкіра
- підшкірні та ревматоїдні вузлики
- некрози шкіри і слизових оболонок
- алопеція
- вітіліго

Клінічна симптоматика

- **Очі** - іридоцикліт, сухий кератокон'юнктивіт, передній і задній увеїт
- **Нирки** – імунокомплексний або дифузний гломерулонефрит, амілоїдоз нирок
- **Легені** - пневмонії, плеврит, легенева гіпертензія, пневмофіброз
- **М'язи** - міалгії, поліміозит,
- **Судини** - кріоглобулінемічна пурпура, продуктивний і деструктивний васкуліт, некротичний васкуліт, тромбози

Клінічна симптоматика

- Гіпертермія, лімфаденопатія, спленомегалія
- ШКК - гіпотонія стравоходу, езофагіт, холецистохолангіт, гепатомегалія, гепатит
- Ендокринна та статева системи - тиреоїдит, вторинна галакторея, дизменорея, аднексит, орхіт

ДІАГНОСТИКА АІХ

↑ ШОЕ:

(↑ фібриногену, СРП → ↑ аглютинації еритроцитів)

- Оцінка загострення/ремісія
- Оцінка стадії,
- Оцінка активності
- Оцінка ефективності лікування

С-РЕАКТИВНИЙ ПРОТЕЇН (СРП)

чим ↑ ШОЕ, тим ↑ СРП

за виключенням:

- 1) СРП ↑ навіть при невеликому асептичному ураженні, ШОЕ - N;
- 2) ШОЕ↑ СРП- N – **можливо** при вірусних інфекціях, тяжкій інтоксикації, деяких формах хронічного артрити

МЕЖІ ЗБІЛЬШЕННЯ СРП

Норма/незначне збільшення (4-10мг/л)	Помірне збільшення (10-100 мг/л)	Значне збільшення (100-300 мг/л)
■ фізичне навантаження ■ Вагітність ■ Нестабільна стенокардія	■ Інфаркт міокарда ■ Пухлини ■ Панкреатит ■ ХЗСТ, РА	■ Бактерійні інфекції (сепсис) ■ Травми ■ Системні васкуліти

Ревматоїдний фактор (РФ)

ауто-АТ IgM до Fc-фрагменту IgG

- у низьких титрах (1:80) виявляється у **здорових - 5%, у 30-60% - осіб похилого віку**
- у періоді ремісії титр РФ ↓, але не нормалізується
- **↑РФ** – тяжкий прогресуючий РА з позасуглобовими проявами, СВ, СШ (через 3-6 міс. від початку)
- при всіх АІХ з ураженням суглобів, хронічних хворобах печінки, ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті
- часто виявляється лише в синовіальній рідині

ДІАГНОСТИКА АІХ

- **Дослідження комплементу** (активація КК → до утворення медіаторів запалення, опсонинів, МАК)
 - ↓ КК – система ще не активувалася
 - ↓ хоча би одного з КК – спадкова/набута недостатність КК (швидкість активації КК висока: через 1-2 дні – нормалізація)
 - ↓ частіше при СЧВ, СВ
 - N/↑ КК: псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт, с-м Рейтера, артрити при хронічних хворобах ШКК
 - С3 (альтернативний) і С4 (класичний): ↑С3 – при загостренні, ↑С4 – при хронічному перебігу

ДІАГНОСТИКА АІХ

- **Кріоглобуліни** – імуноглобуліни сироватки, які преципітують при температурі нижче 37°C, визначають *(поліклональні АТ)* в сироватці при СВ, СЧВ, вузликовому периартеріїті, СШ, гепатитах *(особливо HCV)*, мієломна хвороба і х-ба Вальденстрема *(моноклональні АТ)*, хронічних інфекціях, саркоїдозі тощо
- **Проба Кумбса** – в її основі здатність АТ- IgG і С3b аглютинувати еритроцити *(аутоімунних і медикаментозній гемолітичних анеміях)*

ДІАГНОСТИКА АІХ

- Дослідження синовіальної рідини
з визначенням клітинного складу, рівня білку, глюкози, цитокінів, кристалів уратів, сечової кислоти (подагра)
- Біопсія шкіри, м'язів
- Артроскопія з біопсією
- Протеїнограма (гіпер-γ-глобулінемія)
- ЦІК, компонент (КАСК, С1, С2, С3, С4)

ДІАГНОСТИКА АІХ

- Лімфограма (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56)
- Визначення числа активованих лімфоцитів (CD25, CD95, CD71, CD69↑)
- Дослідження антигенів HLA
- Визначення ауто-АТ

АНТИНУКЛЕАРНІ АНТИТІЛА (ANA)

- Визначення ауто-АТ : метод непрямой імунофлюоресценції, ІФА
- **антинуклеарних антитіл (ANA)** – ауто-АТ, до структур клітинного ядра;
- у 95% **“+”** – при СЧВ (через 3 міс. від початку хвороби); осіб похилого віку, медикаментозному СЧВ;
- **не вказують** на активність процесу та ефективність лікування

АУТОАНТИТІЛА до нативної ДНК

- Характерні для СЧВ-нефриту
- Менш інформативні, ніж ANA

Володіють наступними перевагами:

1. більш специфічні для СЧВ
2. за їх титром визначають ризик і тяжкість СЧВ

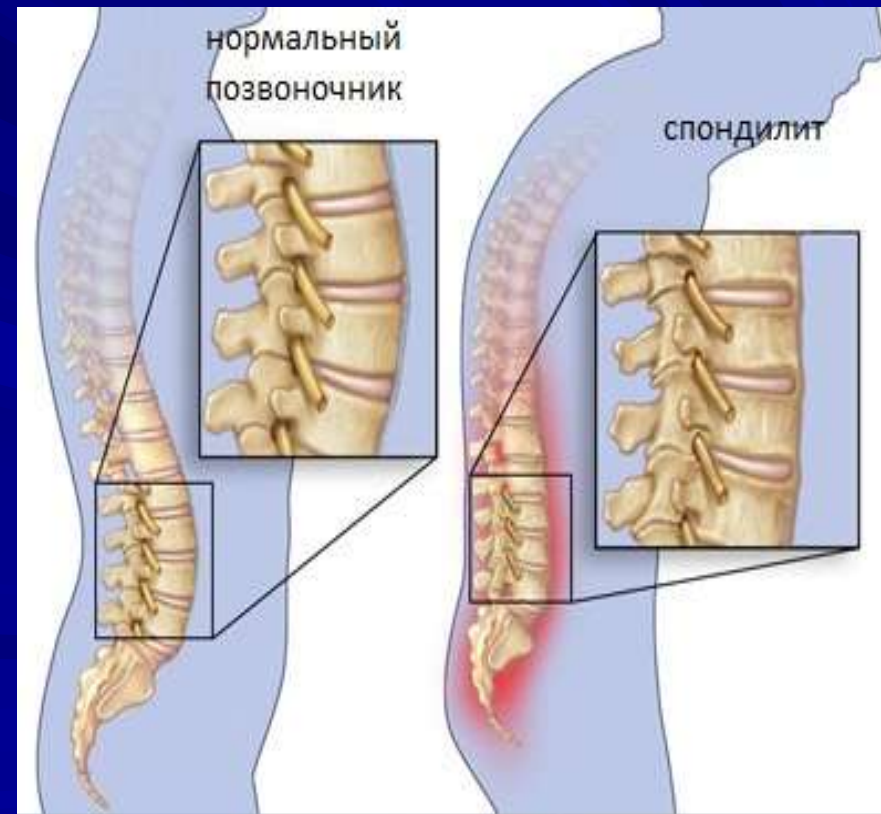
АНТИГЕНИ HLA-B27

Анкілозуючий спондиліт	95%
Синдром Рейно	80%
Спондилоартропатія недиференційована	70%
Артрит при ураженні ШКК	25%
Псоріатичний артрит	25%
Реактивний артрит	20-80%
норма	8-10%

СЕРОНЕГАТИВНІ СПОНДИЛОАРТРОПАТІЇ

це група захворювань з проявами
саркоїдеїту й артриту на тлі РФ(-):

1. Кісткові розростання
в місці прикріплення
зв'язок та сухожилля
2. Ураження органу зору
та кишки
3. Пневмосклероз
4. Більшість хворих
– носії HLA-B27



АНКІЛОЗУЮЧИЙ СПОНДИЛІТ

Хвороба Бехтєрєва

- ураження міжхребцевих дисків і зв'язок в поперековому, шийному й грудному відділах хребта, крижово-здухвинних суглобах

- Саркоїлеїт (біль, скутість в хребті)
- Периферичний артрит – рідко (у 25%): плечовий, кульшовий, лобковий симфіз, грудина
- Аортит (висхідний відділ аорти)
- Передній увеїт, катаракта (25%)
- Пневмосклероз (верхівки легені)
- Амілоїдоз нирок



АНТИГЕНИ HLA-DR4

- Тяжкий перебіг РА з позасуглобовими проявами
- Несприятливий прогноз
- Хворі з **HLA-DR4 (+)** потребують більш інтенсивного лікування

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ



ВАЖЛИВІСТЬ РАННОЇ ДІАГНОСТИКИ!!!
РФ у 20% хворих (-)

Ранній РА

**Розгорнута
стадія**

**Кінцева
стадія**

- деструкція суглобів
- інвалідизація
- передчасна смерть

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

- **↑ ауто-АТ → руйнування хряща, деформація суглобів**
- **Серологічні маркери:**
 - **РФ (80%);**
 - **ANA (30%);**
 - **Анти-ССР (циклічний цитруліновий пептид -70%);**
 - **рANCA (50%);**
 - **АТ до віментину (Sa-АГ) до (30%)**
- **Діагностика:** ↑ ШОЕ, ↑ СРП, ↑ ЦІК, ↑ γ-фракція, ↑ IgG, HLA-DR4, Rt-графія, активізаційні маркери Л (CD71, CD25, CDHLA DR, CD95)



Системний червоний вовчак



- ↑ АТ-dsДНК (80%)
- ↑ ANA (95%)
- ↑ АТ до тромбоцитів (60%)
- ↑ Кріоголобуліни (60%)
- ↑ АТ до Ro/La АГ (30%)
- ↑ АТ до фосфоліпідів (30-40%)
- ↑ РФ (30%, низькі титри)
- ↑ ШОЕ (65%)
- ↓ С3 і С4 компонентів комплементу (60%)
- Лейкопенія (45%)
- Вовчаковий антикоагулянт (20%)
- Хибно (+) RW
- ↑ СРП
- Протеїнурія (30%)
- Біопсія шкіри (відкладення IgG, С3, С4 – 75%)

Системний червоний вовчак



Дискоїдний СЧВ:

- Фоточутливість
- Бляшки
- Гіпопігментація
- алопеція;
- АТ- **SS-A (Ro)**/SS-B (La)

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

- У 95% хворих - ANA
- у 50% хворих - гіпергамглобулінемія
- У 25% хворих РФ (у низькому титрі)
- анемія (залізодефіцитна, фолієво- та B12-дефіцитна, АІГА)
- Специфічні АТ:
 - до Центромера - у 60 - 80%
 - ядерної ДНК-топоізомерази Scl-70 - 20-40%
 - АТ до РНК-полімераза I, II і III - у 20 - 30%



Клінічні прояви ССД	Акроскле- ротична форма, %	Дифузна форма, %
Синдром Рейно	95–100%	90-95%
Потовщення шкіри	98%	100%
Звапнення підшкірної клітковини	50%	10%
Телеангіектазії	85 %	40 %
Артралгія, артрит	40 %	70 %
Міопатія	5 %	50 %
Порушення моторики стравоходу	80 %	80 %
Пневмосклероз	35 %	40 %
Легенева гіпертензія	< 10 %	< 1 %
Серцева недостатність	< 1 %	30 %
Нирковий склеродермічний криз	< 1%	15 %

ХВОРОБА РЕЙНО

У 95%

випадків перший і єдиний прояв ССД

Причини СР:

- вплив холоду (*попереднє відмороження*)
- емоційні стреси
- хвороби крові (*кріоглобулінемія, АІГА з холодowymi антитілами*)
- професійні (*вібрація, контакт з вінілхлоридом*)
- ліки
- нейрогенні

Клініка СР:

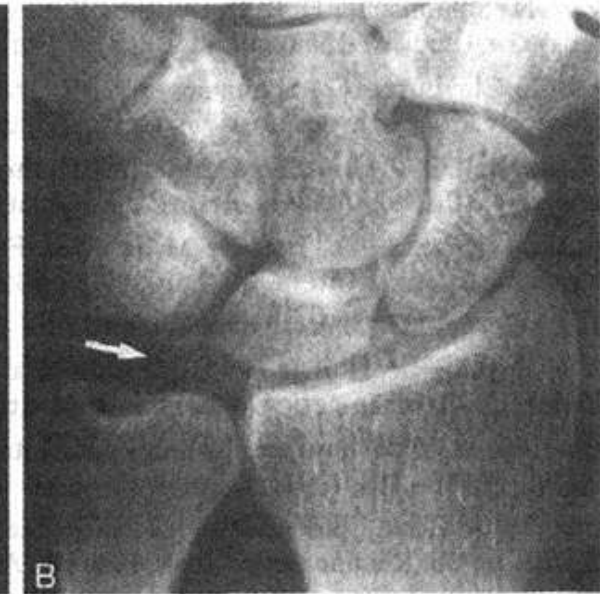
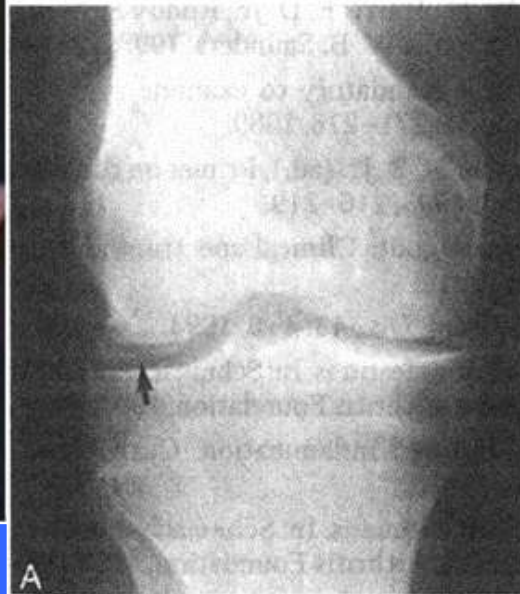
- спазм судину вигляді побіління, посиніння з наступним почервонінням пальців рук, рідше ніг, кінчика носа, підборіддя, мочок вух
- відчуття оніміння, холоду,
- повзання мурашок, біль,
- тривалість хвилини-години

Найбільш характерним для синдрому Рейно – побіління шкіри пальців





Синдром Рейно



А. Хондрокальциноз колінного суглобу

В. Кальциноз променево-зап'ястного суглобу



склеродактілія



телеангіоектази

ХВОРОБА ШЕГРЕНА



Хвороба Шегрена

(2-х стороннє запалення слинних залоз)

ОСНОВНІ ОЗНАКИ

- сухість кон'юнктиви, слизової рота
- лімфоцитарна інфільтрація слинних залоз
- генотипом HLA DQ-A1/DQ-B1
- ↑ рівень естрогенів → стимуляція В-л → ↓ їх апоптозу
- мікрохімеризм (наявність Y хромосоми у жінок)
- інфікованість EBV, HCV

• Ауто-АТ:

- A/Ro (SS-A/Ro- Robent)),
- B/La (SS-B/La - РНК

ДЕРМАТОМІОЗИТ

**тяжке прогресуюче ХЗСТ
з ураженням:**

- скелетних і гладеньких м'язів, (слабкість, біль, атрофія)
- Шкіри (еритема, набряк, фоточутливість, фіолетові висипання, білянігтьові телеангієктазії)
- сухість слизових, лущення шкіри дононей
- Ураження дрібних судин внутрішніх органів (легені, серце, нирки, ендокринні залози)
- Синдром зап'ястного каналу: набряк, біль, зниження чутливості I—III пальцях кистей



Папули Гуттрона
(плоскі червоні/фіолетові папули над суглобами)

У 25-30% шкірний синдром відсутній - це поліміозит

ДІАГНОСТИКА ДЕРМАТОМІОЗИТУ

- Кров: ↑ КФК, ↑ альдолази, ↑ креатиніна, ↑ РФ (у 50% хворих)
- Сеча: ↑ міоглобін
- Біопсія м'язів
- Rt-графічні зміни
- Ауто-АТ до :
 - аміноацилсинтетази тРНК - анти-Jo-1 (поліміозит)
 - Mi-2 (білково-ядерний комплекс) - у 40-50%
 - Anti-PM-SCL (IgG) –
поліміозит - 50-90%
дерматоміозитах - 20%



Синдромом Шарпа

- Ураження суглобів
- Ураження м'язів
- Ураження шкіри
(телеангіектазії, еритема, гіпо- або гіперпігментація)
- алопеція
- Синдром Рейно (85 %)
- ↑ селезінки, печінки
- Ауто- АТ до ядерних структур
- ↑ АСТ
- ↑ креатинфосфокінази

ХЗСТ = ССД + СЧВ +
дерматополиміозит
в основі: імунні і
генетичні чинники



СИНДРОМ РЕЙТЕРА

1. артрит
2. кон'юнктивіт
3. неспецифічний уретрит
(частіше хламідійний)



СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ

■ Васкуліти з ураженням крупних судин:

1. Аортоартеріт (хвороба Такаясу)
2. Гігантоклітинний артеріт і ревматична поліміалгія

■ Васкуліти з ураженням дрібних і середніх судин:

1. Вузликовий периартеріт
2. Синдром Чардж-Стросса
3. Гранульоматоз Вегенера
4. Васкуліт при ревматоїдному артриті
5. Хвороба Кавасакі
6. Хвороба Бехчета
7. Рецидивуючий поліхондрит

■ Васкуліти з ураженням дрібних судин

1. Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейн-Геноха)
2. Есенціальна змішана кріоглобулінемія
3. Уртикарний васкуліт

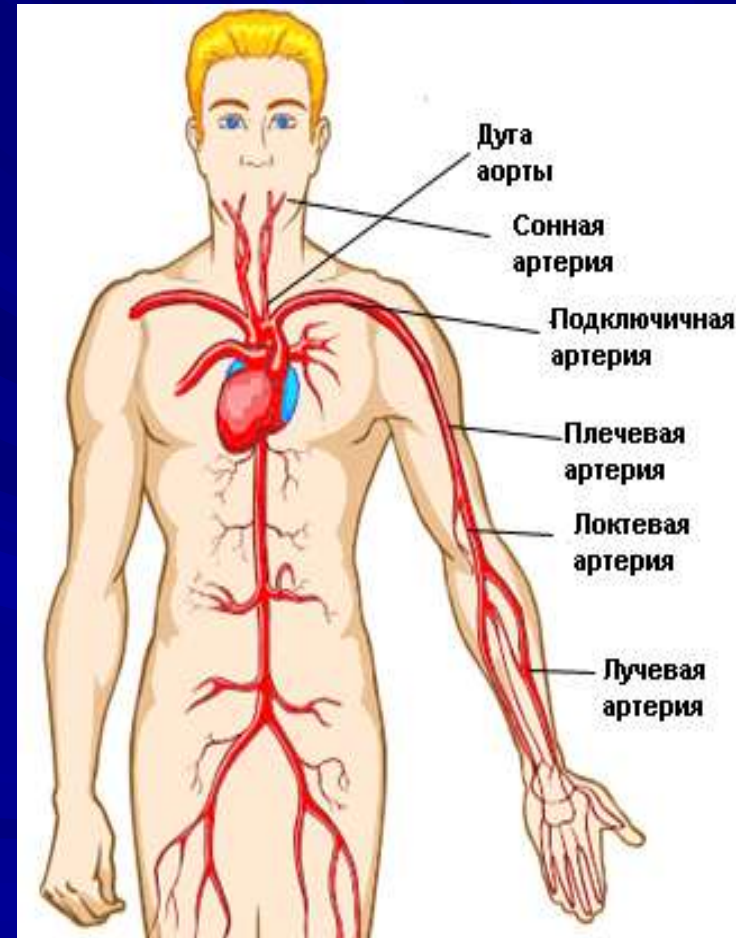
ДІАГНОСТИКА ВАСКУЛІТІВ

Великих судин (запальні)	ШОЕ, СРП, АТ- ендотелію
Середніх судин (гранульоматозні)	Антинейтрофільні –АТ (АНЦА)
Дрібних судин (імунокомплексні)	Кріоглобуліни, АТ до С1q, ↑ЦІК, ↑РФ, ↓С3,С4

ВАСКУЛІТИ З УРАЖЕННЯМ КРУПНИХ СУДИН:

1. Аортоартеріїт (хвороба Такаясу, хвороба відсутності пульсу)

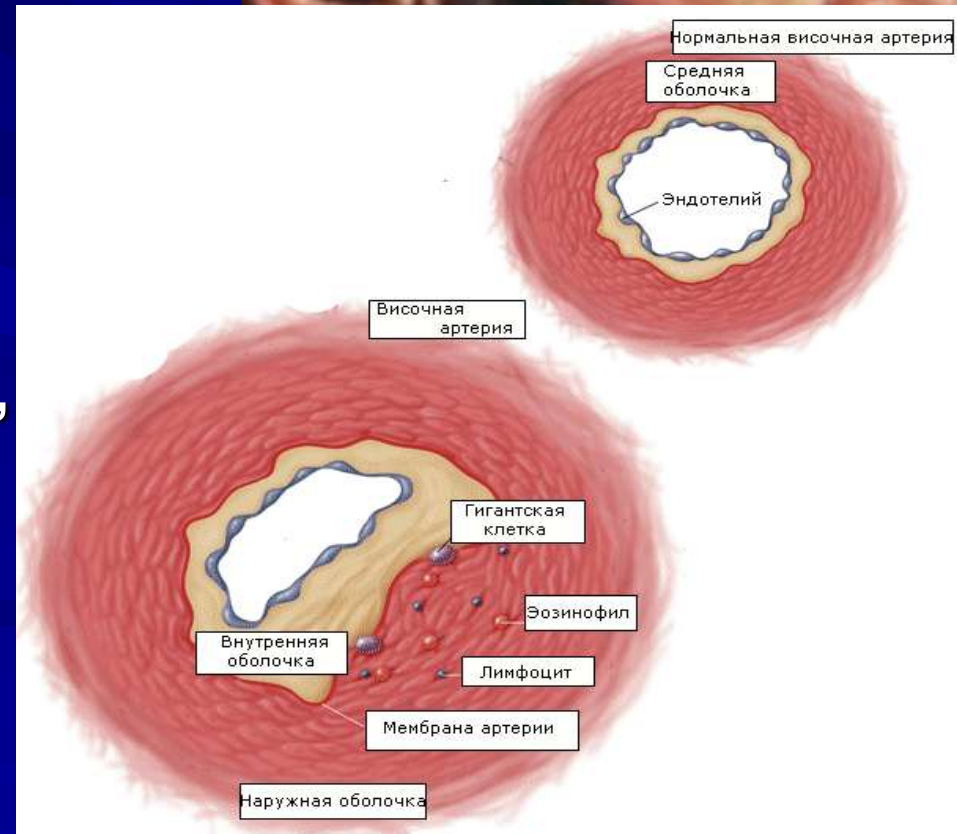
- Задишка, тахікардія, кашель, пітливість, слабкість
- ішемічний біль жувальних м'язів
- випадання волосся
- виразки слизової носа, роту
- запаморочення (помилково ГРВІ, грип)
- Специфічні лабораторні ознаки відсутні, ↑ШОЕ



ВАСКУЛІТИ З УРАЖЕННЯМ КРУПНИХ СУДИН:

Гігантоклітинний артерит і ревматична поліміалгія

- Уражається гілки сонної артерії (**скронева**: х-ба Хортона, очна, ниркова, підключична, а. чепця)
- набряк, почервоніння, біль за ходом а. скроневої, ішемічний біль жувальних м'язів, атрофія скроневих м'язів та м'язів язика, однобічний біль голови, диплопія і біль в оці, нечіткість зору, сліпота



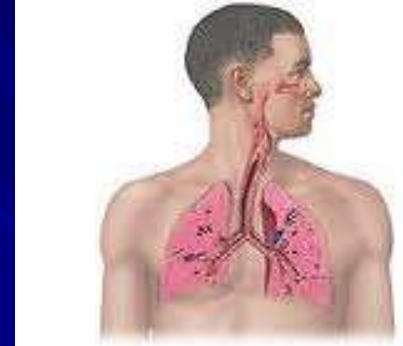
ВАСКУЛІТИ З УРАЖЕННЯМ ДРІБНИХ І СЕРЕДНІХ СУДИН:

СИНДРОМ ЧАРДЖ-СТРОССА

- еозинофільний гранульоматозний ангіїт, васкуліт середніх судин
- алергічний риніт
- бронхіальна астма (початок)
- гіпереозинофілія
- ураження серця, нирок, шкіри, ЦНС
- переважають симптоми системного васкуліту
- **Ауто-АТ:** p-ANCA, c-ANCA



ВАСКУЛІТИ З УРАЖЕННЯМ ДРІБНИХ І СЕРЕДНІХ СУДИН:



Гранульоматоз Вегенера

1. Некротичне гранульоматозне запалення дихальних шляхів (виразково- некротичний риніт: гнійно-кров'янисті виділення, сухі кірки, кровотечі з носу; сідлоподібний ніс)
2. Некротичний васкуліт легень та інших органів (шкіра, серце, НС)
3. Некротичний гломерулонефрит
4. Специфічні аутоантитіла: антинейтрофільні цитоплазматичні ауто-АТ (с-ANCA)

Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА/ANCA)



ОСНОВНІ ПРИЧИНИ ІМУНОКОМПЛЕКСНИХ ВАСКУЛІТІВ

- Медикаменти (пеніциліни, сульфаніламід, алопуринол, піразолони, амінохіноліни)
- Сироваткова хвороба (сироватки, МКА, ЦК, стрептокіназа), трансплантація органів
- Інфекції (менінгокок, герпесвіруси, віруси гепатитів)
- Паранеопластичні процеси
- Системні захворювання сполучної тканини
- Пурпура Шонлейна-Геноха і ІgА-нефропатія
- Есенціальна кріоглобулінемія

ВАСКУЛІТИ З УРАЖЕННЯМ ДРІБНИХ І СЕРЕДНІХ СУДИН:

Хвороба Кавасакі

- Хворіють діти на 1-му році життя, частіше хлопчики
- Гектична гарячка не менше 5 днів
- Двобічний кон'юнктивіт
- Сухість, тріщини, гіперемія вуст, слизової роту
- Еритема, набряк, лущення шкіри долонь, підошви (особливо кінчиків пальців)
- Поліморфна висипка
- Гострий асептичний шийний лімфаденіт



КРІОГЛОБУЛІНЕМІЯ

- ЦІК, які преципітують при низькій t°
- **Склад:** моноклональні Ig і РФ
- **Клініка:** пурпура, поліневрит, артрит
- **Найчастіше:** вірусний гепатит С
- **Можливо:** парапротеїнемії, ревматичні хвороби

АІХ ПЕЧІНКИ

Аутоімунний гепатит 1 типу	АТ до гладеньких м'язів (SMA), ANA , антиактинові АТ, гіпер-γ-глобулінемія
Аутоімунний гепатит 2 типу	LKM-1 (АТ до АГ мікросом печінки і нирок і епітеліальних клітин клубочкового апарату нирок)
Аутоімунний гепатит 3 типу	Наявність SLA (АТ до розчинного печінкового АГ) при відсутності ANA, SMA, LKM-1
Первинний біліарний цироз	АТ до мітохондрій АТ проти піруват де кар бо ксилазного комплексу (PDC)

ДІАГНОСТИКА АІХ ШКК

- Гастрити А і В
- Целіакія
- Запальні хвороби кишки

ДІАГНОСТИКА гастриту А

- Основний серологічний маркер – АТ до парієтальних клітин шлунку
- Клініка:
 - атрофічний гастрит
 - низька кислотність шлункового соку
 - недостатність кардіального сфінктеру
 - В12-дефіцитна анемія
 - фунікулярний мієлоз
 - На тлі ендокринопатії (тиреоїдит Хашімото)

ДІАГНОСТИКА гастриту В

- Асоціює з *H.pylori*, АТ до якої виявляються в 30-60% населення
- Вказують на ендемічний контакт
- Титр АТ нестійкий, знижується через 6 міс. після ерадикації збудника
- *H.pylori* виявляється у 40% ворих з виразкою шлунку, у 60-70% хворих з виразкою 12 п.к.

ЦЕЛІАКІЯ

- хронічне запалення тонкої кишки з атрофією ворсинок, гіперплазією крипт, мальабсорбцією
- Непереносимість білку пшениці (глютен)
- HLA-DQ2 (95%) і HLA-DQ8, HLA-DR4 (5%)
- **АТ:** до гліадинового пептиду: IgG (95%), IgA (більш специфічний)
- **Авто-АТ:**
 - ретикуліну (у 70% до 50 од/мл)
 - ендомізія (у 100% до 80 од/мл)
 - тканинної трансглютамінази (у 100%, до 80 од/мл)

AIX

ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО каналу

Неспецифічний виразковий коліт

(дифузне хронічне
запалення з утворенням
глибоких виразок)

АТ до клітин слизової оболонки товстої кишки, АНЦА (50-80%), інфільтрація слизової клітинами, які синтезують IgG (40-50% при нормі 5-10%)

Хвороба Крона (гранульоматозний коліт)

В слизовій значна кількість IgG-лімфоцитів, специфічних до туберкуліну, лімфоцитів з рецепторами до мікобактерій паратуберкульозу

ЕНДОКРИННІ АІХ

Щитоподібна залоза	T3, T4, ТТГ, АТ – ТПО, ТГ, рецептору ТТГ
Цукровий діабет 1 типу	Зниження толерантності до глюкози, С-пептид АТ до островків Лангерганса
Хвороба Аддісона	АКТГ, альдостерон, АТ до клітин наднирників

НЕВРОЛОГІЧНІ АІХ

Розсіяний склероз	АТ до основного білка мієліну, структурних елементів мозку, олігодендроцитарних структур, гліального білку S-100
міастенія	АТ до ацетилхоліну (гіперплазія/пухлина тимусу)

Методи лікування

- базова імуносупресивна терапія (метотрексат, азатіоприн, лефлуномід, циклофосфан, циклоспорин А),
- протизапальна – НПЗП, ГКС
- імунобіологічна терапія – **МКАТ** до TNF, до рецепторів TNF пухлин), до різних адгезивних молекул клітин, до певних CD лімфоцитів, до рецепторів на лімфоцитах, АПК, до певних хемокінів, інгібіторів ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, металопротеїназ та інших
- Внутрішньовенні імуноглобуліни
- Антибактерійна, противірусна, протигрибкова, симптоматична терапія
- Плазмаферез

ВАРІАНТИ ВИКОРИСТАННЯ T-reg

- **Пригнічення T-reg для стимуляції ІКК** (меланома, рак яєників, нирок) – вводять токсин у T-reg Л, через рецептор до ІЛ-2 або МКАТ які знищують *T-reg*-клітини або блокують їх проникнення в пухлину
- **Проліферація в організмі хворого для пригнічення ІС** (разсіяний склероз, псоріаз, хвороба Крона, інсулінозалежний ЦД) – готують вакцину, яка містить компоненти *ТКР* → для стимуляції проліферації *T-reg*-клітин
- **Проліферація *in vitro* та введення в організм хворого**, реакція «трансплантат проти господаря» (ІКК пересаженого кісткового мозку атакують тканини реципієнта) - культивують *T-reg*-клітини донора з специфічними АТ і факторами росту; вводять утворену популяцію *T-reg*-клітин до пересадки кісткового мозку або під час операції (для попередження реакції відторгнення) або при загрозі реакції «трансплантат проти господаря»
- **Перераховані методи проходять клінічні випробування або знаходяться на стадії підготовки.** Вимагають особливої обережності — при передозуванні можливий розвиток АІХ
- **Труднощі:** неможливість отримання достатньої кількості T-reg-клітин

