Дифференциальный диагноз ДБСТ

А.А. Попов

Частота некоторых аутоиммунных заболеваний

Заболевание	Частота	Пол (ж:м)
ССД, ДМ/ПМ	*	3:1
Ревматоидный артрит	***	3:1
СКВ	**	9:1
Аутоиммунная гемолитическая анемия	*	2:1
Сахарный диабет 1 типа	***	1:1
Первичный билиарный цирроз	*	9:1
Рассеянный склероз	***	2:1
*Примечание: * - < 1:10 000, ** - < 1:1000, *** - > 1: 1000*		

Общие признаки системных заболеваний соединительной ткани

- Преимущественное поражение женщин
- Отсутствие конкретного этиологического фактора
- Полиорганная симптоматика
- Выработка широкого спектра аутоантител
- Прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз при отсутствии терапии

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

- СКВ – хроническое полисиндромное заболевание преимущественно молодых женщин и девушек, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием аутоиммуного и иммунокомплексного хронического воспаления (*Насонова В.А.)*

СКВ: заболеваемость, распространенность и прогноз

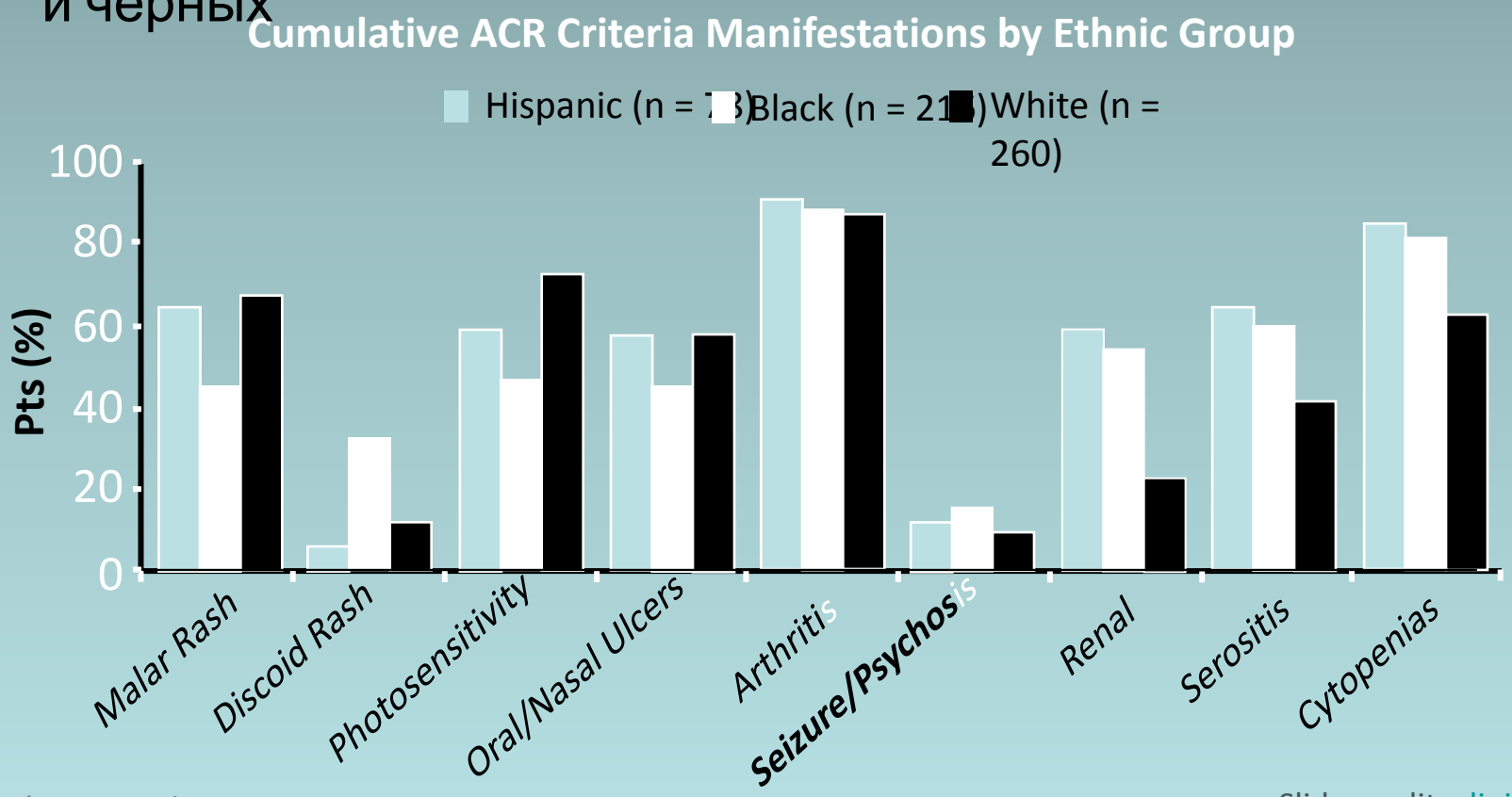
- Анализ популяционных регистров CA, GA, MI, NY
  - заболеваемость: 4.6-5.6/100,000 pt-yrs
  - распространенность: 62.2-84.8/100,000 pt-yrs
- заболеваемость, распространенность и прогноз различны в этнических популяциях: черные > латиноамериканцы и азиаты > белых
  - М:Ж ~ 9:1 (90% женщины)

Dall'Era M, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1996-2005. Lim SS, et al. Arthritis Rheumatol. 2014;66:357-368.
Somers EC, et al. Arthritis Rheumatol. 2014;66:369-378. Izmirly PM, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69:2006-2017.

Slide credit: clinicaloptions.c

Клинические проявления различаются в разных этносах

- PROFILE: cohort study of US pts with SLE (N = 568)
- Почки, гематология, серозиты чаще у латиноамерикаицев и черных



Alarcón GS, et al. Lupus. 2002;11:95-101.

Slide credit: clinicaloptions.c

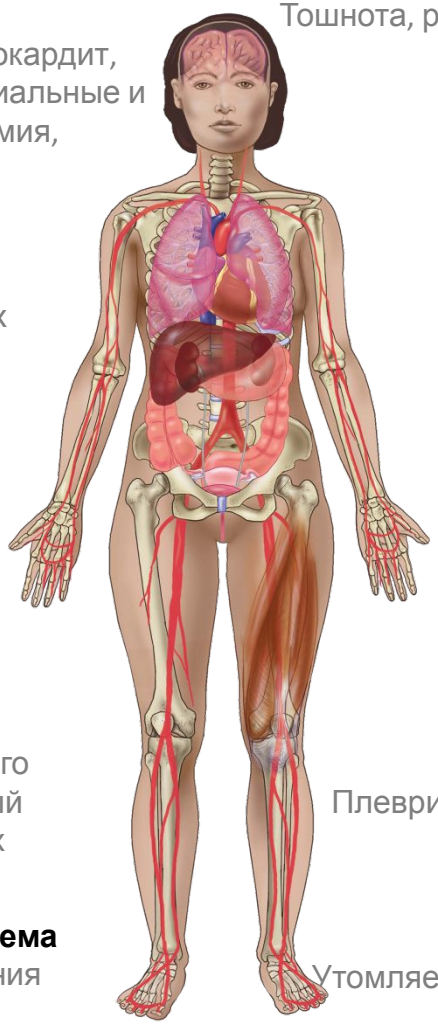
Разнообразие клинических проявлений СКВ

Сердечно-сосудистая система и кроветворение
Перикардит, эндокардит, миокардит, атеросклероз, васкулит, артериальные и венозные тромбозы, анемия, тромбоцитопения

Система пищеварения
Тошнота, рвота, боль в животе, увеличение печени

Иммунная система
Спленомегалия, лейкопения, лимфаденопатия

Кожа и слизистые оболочки
Фотосенсибилизация, поражения слизистых оболочек, алопеция, синдром Рейно, пурпура, крапивница



Почки
Гематурия, протеинурия, цилиндрурия, нефротический синдром

Опорно-двигательный аппарат
Артрит, боли в суставах, миозит

Нервная система
Психоз, судороги, синдром органического поражения головного мозга, поперечный миелит, нейропати ичерепномозговых нервов, периферические нейропатии

Система дыхания
Плеврит, поражение легочной паренхимы, легочная гипертензия

Репродуктивная система
Акушерские осложнения

Общие симптомы
Утомляемость, потеря веса, лихорадка

Система органов
Клинические проявления СКВ

Courtesy of Dr. Novikau

ACR Ad Hoc Committee on SLE Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1785–1796.

Разнообразие клинических проявлений СКВ и нежелательных эффектов препаратов стандартной терапии

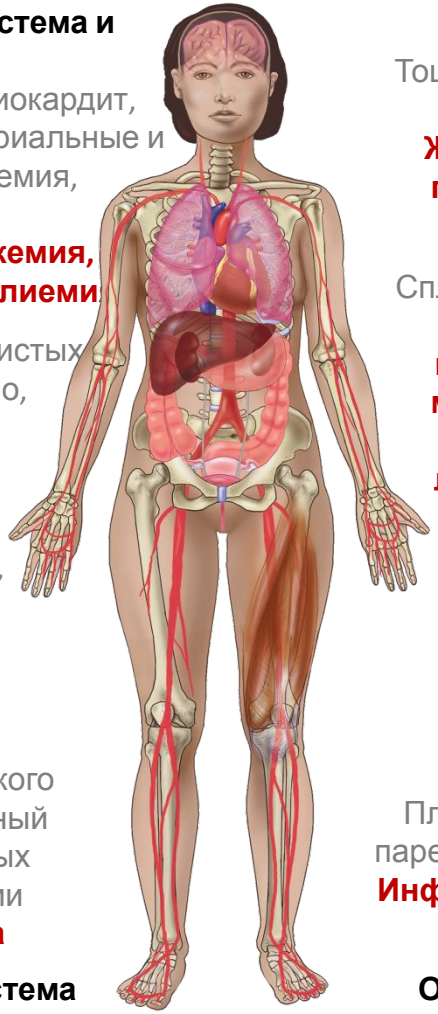
Сердечно-сосудистая система и кроветворение
Перикардит, эндокардит, миокардит, атеросклероз, васкулит, артериальные и венозные тромбозы, анемия, тромбоцитопения
Гипертензия, гипергликемия, гиперлипидемия, гипокалиемия

Кожа и слизистые оболочки
Фотосенсибилизация, поражения слизистых оболочек, алопеция, синдром Рейно, пурпура, крапивница,
Гиперпигментация

Почки
Гематурия, протеинурия, цилиндрурия, нефротический синдром
Нефротоксичность, геморрагический цистит

Нервная система
Психоз, судороги, синдром органического поражения головного мозга, поперечный миелит, нейропати ичерепномозговых нервов, периферические нейропатии
Повреждение макулы, катаракта

Репродуктивная система
Акушерские осложнения
Вторичное бесплодие



Система пищеварения
Тошнота, рвота, боль в животе, увеличение печени
Желудочно-кишечное кровотечение, гепатотоксичность, фиброз/цирроз печени

Иммунная система
Спленомегалия, лейкопения, лимфаденопатия
Инфекции, иммуносупрессия, миелопролиферативные заболевания, миелосупрессия, миелопролиферация, злокачественные опухоли, лимфопролиферативные заболевания

Опорно-двигательный аппарат
Артрит, боли в суставах, миозит
Остеопороз, асептический некроз, мышечная атрофия

Система дыхания
Плеврит, поражение легочной паренхимы, легочная гипертензия
Инфильтраты в легких, фиброз

Общие симптомы
Утомляемость, потеря веса, лихорадка
Увеличение массы тела, задержка жидкости

Система органов
Клинические проявления СКВ
Токсичность стандартной терапии

Courtesy of Dr. Novikau

ACR Ad Hoc Committee on SLE Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1785–1796.

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

Критерий	Определение
1. Высыпания в скуловой области	**Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся над кожей, не затрагивающая носогубные складки**
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками; со временем развиваются атрофические рубчики
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате повышенной реакции на солнечный свет

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

Критерий	Определение
1. Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся над кожей, не затрагивающая носогубные складки
2. Дискоидные высыпания	**Эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками; со временем развиваются атрофические рубчики**
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате повышенной реакции на солнечный свет

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

Критерий	Определение
1. Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся над кожей, не затрагивающая носогубные складки
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками; со временем развиваются атрофические рубчики
3. Фотосенсибилизация	**Кожные высыпания в результате повышенной реакции на солнечный свет**

Люпус-хейлит

Хейлит

Капиллярит

Центробежная эритема Биетта

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

Критерий	Определение
4. Язвы полости рта	**Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно безболезненные**
5. Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся их болезненностью, припухлостью или выпотом
6. Серозит	Плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, инструментальные доказательства) Перикардит, документированный ЭКГ, шум трения перикарда, выпот в перикарде

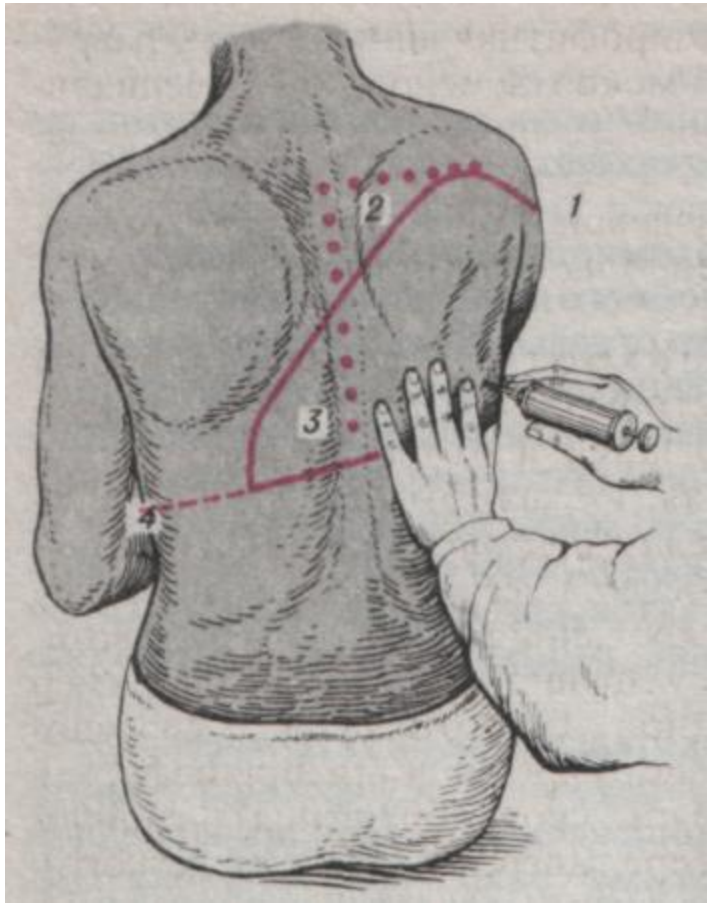
Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

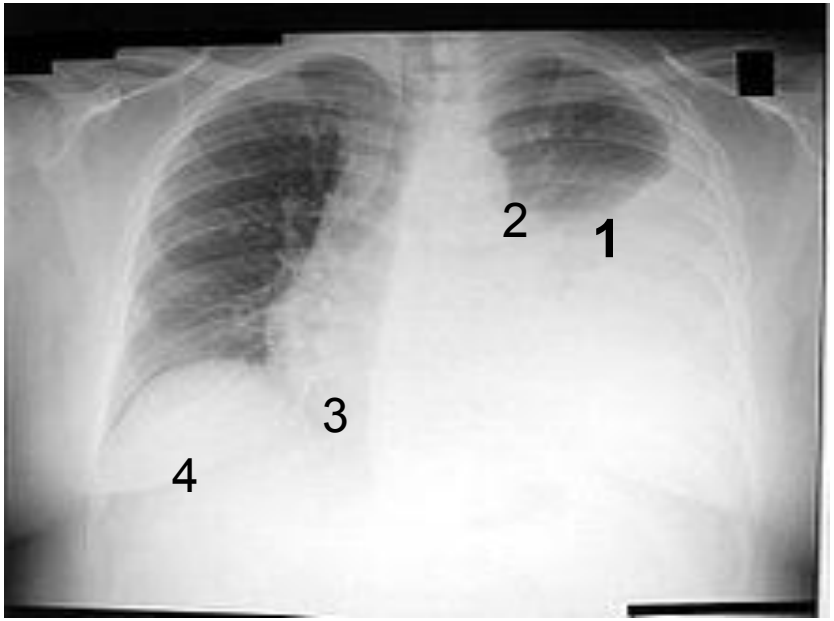
Критерий	Определение
4. Язвы полости рта	Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно безболезненные
5. Артрит	**Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся их болезненностью, припухлостью или выпотом**
6. Серозит	Плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, инструментальные доказательства) Перикардит, документированный ЭКГ, шум трения перикарда, выпот в перикарде

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

Критерий	Определение
4. Язвы полости рта	Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно безболезненные
5. Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся их болезненностью, припухлостью или выпотом
6. Серозит	**Плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, инструментальные доказательства)** **Перикардит, документированный ЭКГ, шум трения перикарда, выпот в перикарде**

Перкуторная картина экссудативного плеврита





1 – линия Дамуазо
2 – треугольник Гарленда
3 – треугольник Грокко-Раухфусса
4 – нижняя граница легких

Системная красная волчанка

На рентгенограммах органов грудной клетки:

- Уменьшение объема легких и ограничение эластичности легочной ткани
- Диффузное усиление и деформация легочного рисунка, участки очагового или сегментарного понижения пневматизации
- Дисковидные ателектазы
- Высокое стояние диафрагмы и ограничение ее подвижности
- Наличие жидкости (выпота) в плевральной полости

Волчаночный пневмонит

- хроническое воспаление с преимущественным вовлечением периваскулярной, перибронхиальной, междольковой соединительной ткани и альвеолярных перегородок :
- - гиалиноз альвеолярных мембран
  - очаговый некроз стенки альвеол с капиллярными тромбами
  - участки организующейся интерстициальной пневмонии
  - кровоизлияния и метаплазиея эпителия бронхиол
- Очаговая пневмония – частое рецидивирующее осложнение СКВ с фокальными кровотечениями, застоем крови, интерстициальныйм отеком
- дисковидные ателектазы и плеврит
- инфильтративные изменения в легких не исчезают под воздействием антибиотиков

осложнения волчаночного пневмонита и легочного васкулита

- Ателектаз
- Образование полостей буллезной эмфиземы
- Спонтанный пневмоторакс
- Поражение интерстиция легкого сопровождающееся диффузным пневмосклерозом
- Ограничением эластичности легочной ткани.

Больной 40 лет

Системная красная волчанка,

Рентгенограмма.

- Неравномерный

пневмосклероз.

- Высокое положение правого купола диафрагмы.
- Справа над диафрагмой дисковидный ателектаз.

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

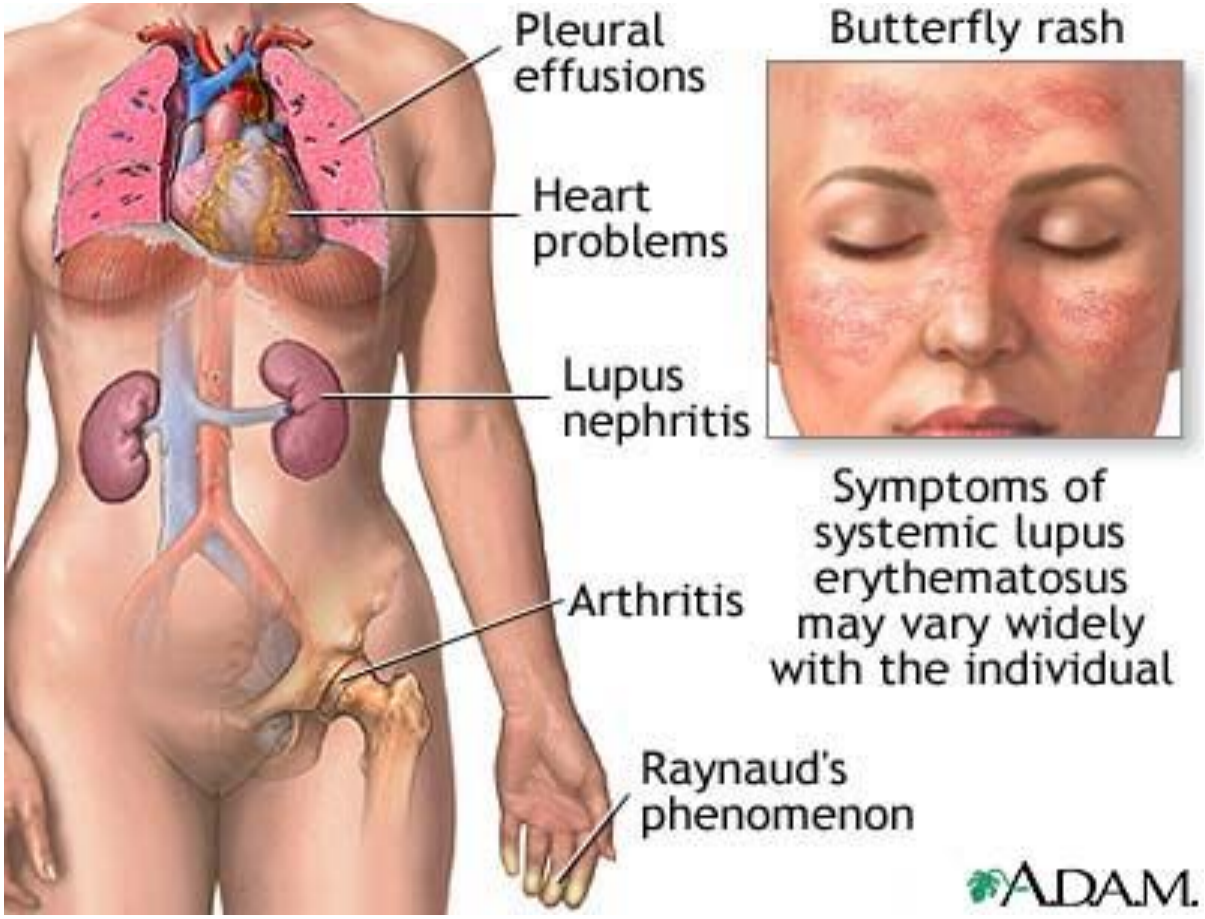
Критерий	Определение
7. Поражение почек	Стойкая протеинурия больше 0,5 г/сутки, или цилиндры (эритроцитарные, гранулярные, смешанные)
8. Неврологические нарушения	Судороги и психоз, не связанные с приемом лекарств или с метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса, приема некоторых лекарств

Диагностические критерии СКВ *(АКР, 1997)*

Критерий	Определение
9. Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия Лейкопения (<4,0), Лимфопения (<1.5 x $10^{9/л}$) Тромбоцитопения (<100 x $10^{9/л}$)
10. Иммунные нарушения	**Положительные антикардиолипиновые антитела** **Антитела к нативной ДНК** **АТ к Sm-антигену, АТ к ФЛ**
11. Антинуклеарные антитела	**Повышенные титры АНА при отсутствии приема препаратов, способных индуцировать волчаночноподобный синдром**

4 и более из 11

Поражения внутренних органов при СКВ



Поражение опорно-двигательного аппарата при СКВ

Признак	Особенности
Артралгии	▪ Встречаются у практически 100% больных ▪ Кратковременный, мигрирующий характер
Артриты	▪ При высокой активности болезни ▪ Излюбленная локализация – суставы кисти ▪ Поражение симметрично ▪ Быстрая динамика на фоне адекватной терапии
Синовиальная жидкость	Обычно прозрачная, вязкая, с небольшим количеством лейкоцитов и преобладанием мононуклеарных клеток

Поражение опорно-двигательного аппарата при СКВ

Признак	Особенности
Поражение связочного аппарата (тендиниты, тендовагиниты)	▪ Вызывают развитие преходящих сгибательных контрактур ▪ У 5% - фиброзирующий тендинит ▪ Уменьшение прочности сухожилий (разрывы) ▪ Формирование ревматоидоподобной кисти
Асептические некрозы костей	▪ Наиболее часто – головка бедренной кости (25%), редко – множественные поражения.
Поражение мышц	▪ миалгии у 35-45% больных ▪ истинный миозит встречается редко

Классификационные (!) критерии СКВ

Для диагноза СКВ:

Пациент должен иметь ≥ 4 критериев, причем иметь
≥ 1 клинического и ≥ 1 иммунологического критерия, ИЛИ
Иметь морофологически доказанный люпус-нефрит и ANA or anti-dsDNA антитела

Клинические критерии
Острое поражение кожи
Хроническая кожная волчанка
Язвы слизистых
Нерубцовая алопеция
Артрит
Серозит
Поражение почек
Нейролюпус
Гемолитическая анемия
Лейкопения
Тромбоцитопения

SLICC, 2012

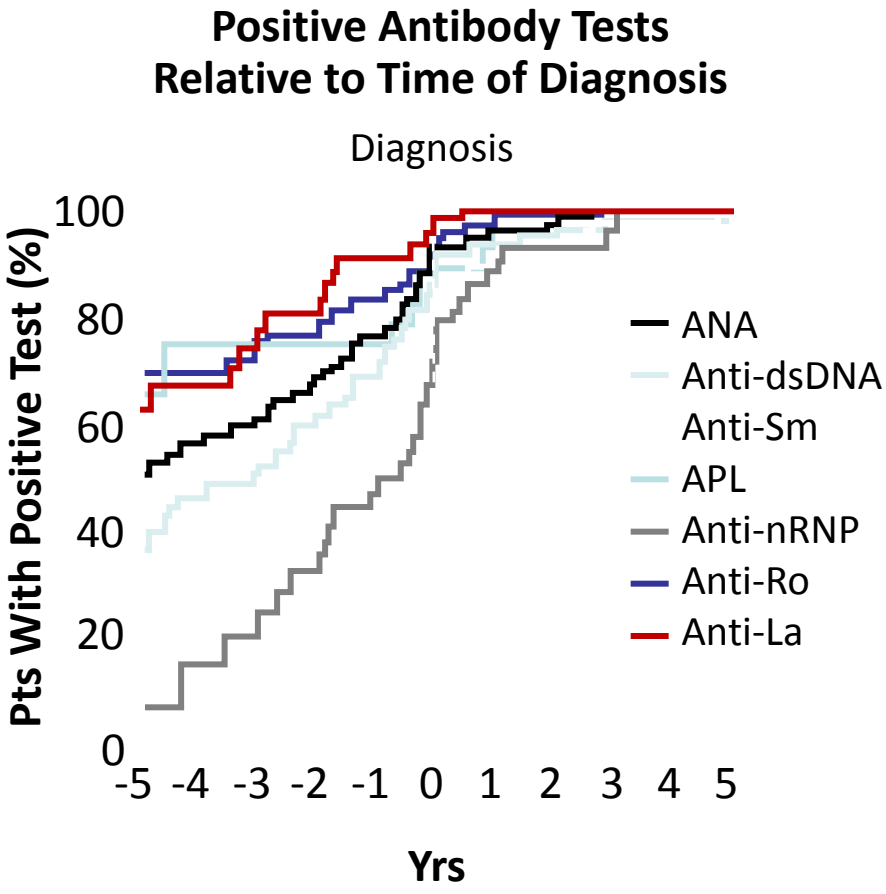
< 4 criteria

Иммунологические критерии
ANA
Anti-dsDNA
Anti-Sm
Антифосфолипидные антитела
Низкий комплемент
+ р-ция Кумбса

Petri M, et al. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-2686

Development of Autoimmunity in Pts With SLE

- Assessment of autoantibodies in US military personnel with SLE and available serum samples prior to diagnosis (N = 130)
- Key findings:
  - Autoantibodies present up to 9.4 yrs prior to clinical manifestations/ diagnosis
  - Anti-Ro and anti-La antibodies develop early prior to diagnosis; anti-Sm and anti-dsDNA antibodies develop closer to appearance of symptoms

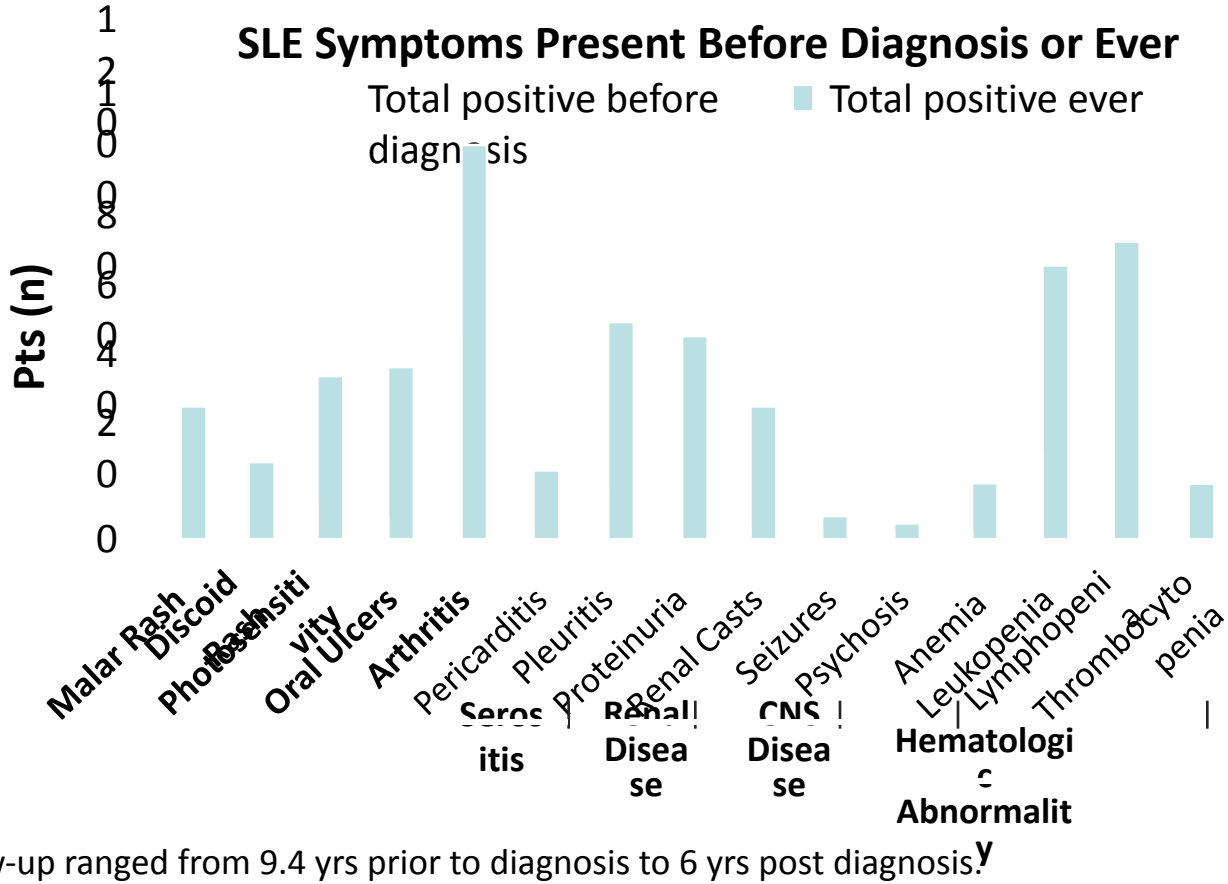


Arbuckle MR, et al. N Engl J Med. 2003;349:1526-1533.

Slide credit: clinicaloptions.c

SLE Symptoms Predate Diagnosis

- Retrospective analysis of appearance of clinical features of SLE in US military personnel with confirmed SLE (N = 130)



Length of follow-up ranged from 9.4 yrs prior to diagnosis to 6 yrs post diagnosis.

Heinlen LD, et al. Arthritis Rheum. 2007;56:2344-2351.

Slide credit: clinicaloptions.c

Дифференциальный диагноз СКВ

- Синдром лекарственной волчанки
- фибромиалгия
- Болезнь Лайма
- Болезнь Стилла взрослых
- Смешанная криоглобулинемия при гепатите С
- Системные васкулиты: УП, эозинофильный, полиангиит с гранулематозом (Вегенера)
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, вирусные артриты

Гидроксихлорохин – ключевой препарат в системной ревматологии, важнейший элемент комбинированной терапии

- Гидроксихлорохин должен назначаться всем больным СКВ в отсутствие абсолютных противопоказаний
  - Эффективен при органных поражениях, в т.ч. в комбинации с глюкокортикоидами (дерматит, артрит, серозиты, цитопении)
  - При волчаночном нефрите снижает риск рецидивов и осложнений
  - Обладает стероид-сберегающим эффектом
  - Уменьшает число инфекционных осложнений
  - Уменьшает число сердечно-сосудистых осложнений
  - Улучшает долгосрочные результаты лечения
  - Улучшает исходы беременности
- Обсуждается назначение всем с кардиорисками

АРР – Федеральные Клинические рекомендации по диагностике и лечению СКВ; 2015

Гидроксихлорохин – прием и дозировка

- Традиционно назначается в дозе 400 мг/сут (по 200 мг утром и вечером)
- Согласно инструкции дозировка при РА 400-600 мг/сут (поддерживающая 200-400 мг/сут), при СКВ 400 мг/сут (поддерживающая 200-400 мг/сут)
- **В настоящее время рекомендуется подбирать дозировку по реальной массе тела 5-6.5 мг/кг** (при дозе более 6 мг/кг выше риск ретинопатии)
  - Для подбора доза можно чередовать количество таблеток, принимаемых в день в течение недели
- Период полувыведения около 50 дней; метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов; около 25% в неизменном виде

АРР – Федеральные Клинические рекомендации по диагностике и лечению СКВ; 2015

Немедикаментозные меры

- Диета с ограничением калорийности
- Физическая активность
- Контроль веса
- Прекращение курения
- Защита от УФ-облучения
- Прием препаратов кальция и витамина Д
- Наблюдение у стоматолога
- Планирование беременности только при стойкой ремиссии
- Ограничение сульфоновых препаратов
- Ограничение эстрогеновых препаратов

АРР – Федеральные Клинические рекомендации по диагностике и лечению СКВ; 2015

Системная склеродермия

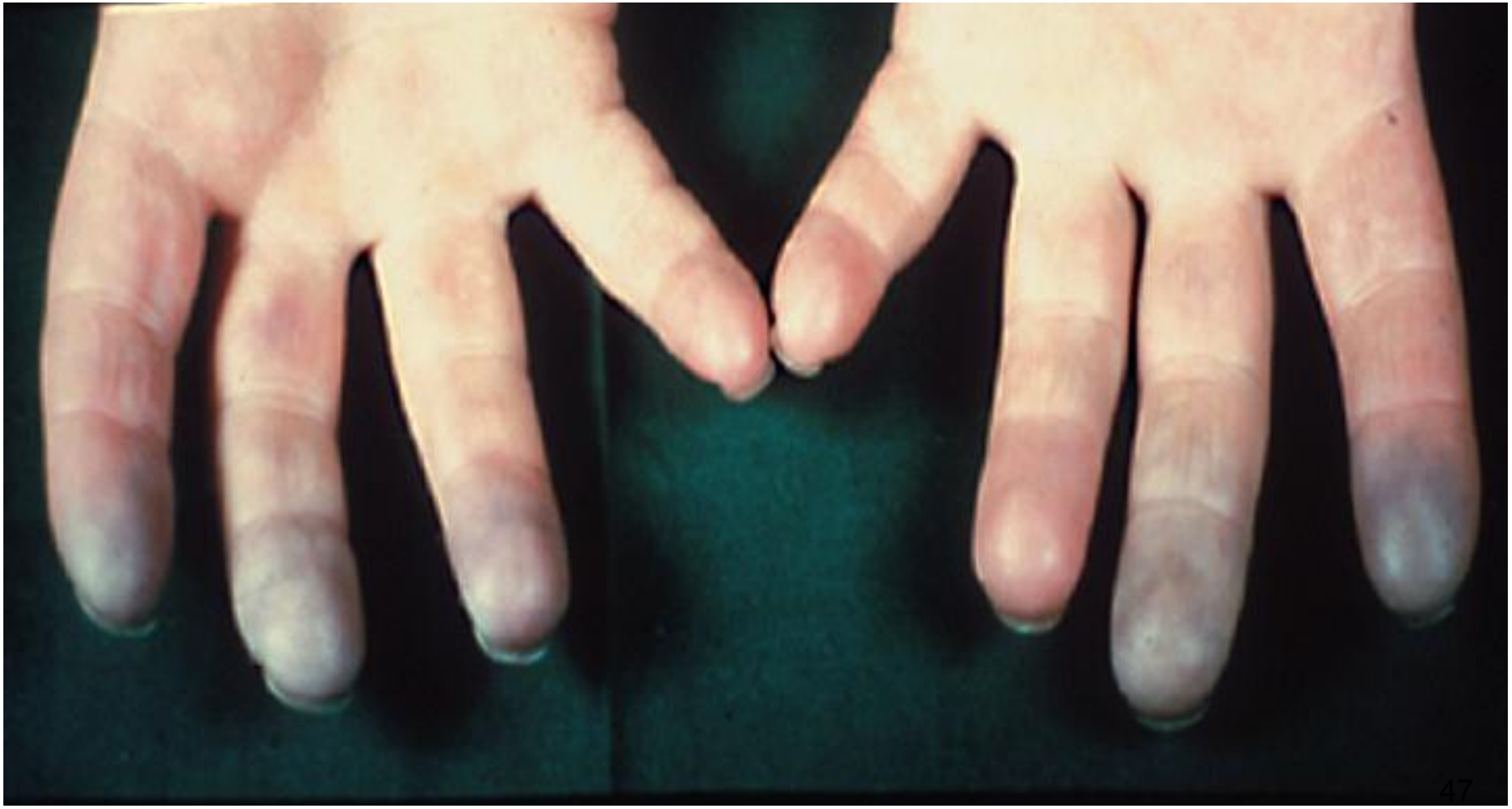
- ССД – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные проявления которого связаны с ишемией и фиброзом органов и тканей
- Заболеваемость – 20 случаев на 1 млн населения в год
- Женщины:мужчины = 6:1
- Пик заболеваемости - 4-6 декада жизни

- Характерный ранний признак ССД - синдром Рейно – преходящие эпизоды спазма сосудов дистальных отделов конечностей и дигитальных артерий под воздействием холода или при эмоциональном стрессе
- Клинически синдром Рейно проявляется четко очерченными участками изменения окраски пальцев кистей

Патофизиология синдрома Рейно

- Побледнение – начальный спазм артерии пальца *(чувство окоченения)*
- Синяя окраска – окрашивание деоксигенизированной венозной кровью
- Покраснение – реактивная гиперемия *(пульсирующая боль)*

Цианоз дистальных фаланг кистей при атаке Рейно



Наиболее специфичный признак ССД – поражение кожи

- Уплотнение кожи (склеродерма) всегда начинается с пальцев кистей. Стадийность поражения: отек, индурация, атрофия
- Симптом «кисета» - уменьшение ротовой апертуры, истончение красной каймы губ, вокруг которых формируются радиальные складки

Кожные симптомы ССД: плотный отек

Кожные симптомы ССД: «кисет»

Кожные симптомы ССД: маскообразность лица

Наиболее специфичный признак ССД – поражение кожи

- Дигитальные язвы
- Точечные участки атрофии кожи («крысиный укус»)
- Язвенные поражения кожи на участках, подвергающихся механическим воздействиям
- Сухая гангрена

Кожные симптомы ССД: дигитальные рубчики

Кожные симптомы ССД: эрозии и трещины

Кожные симптомы ССД: дигитальная язва

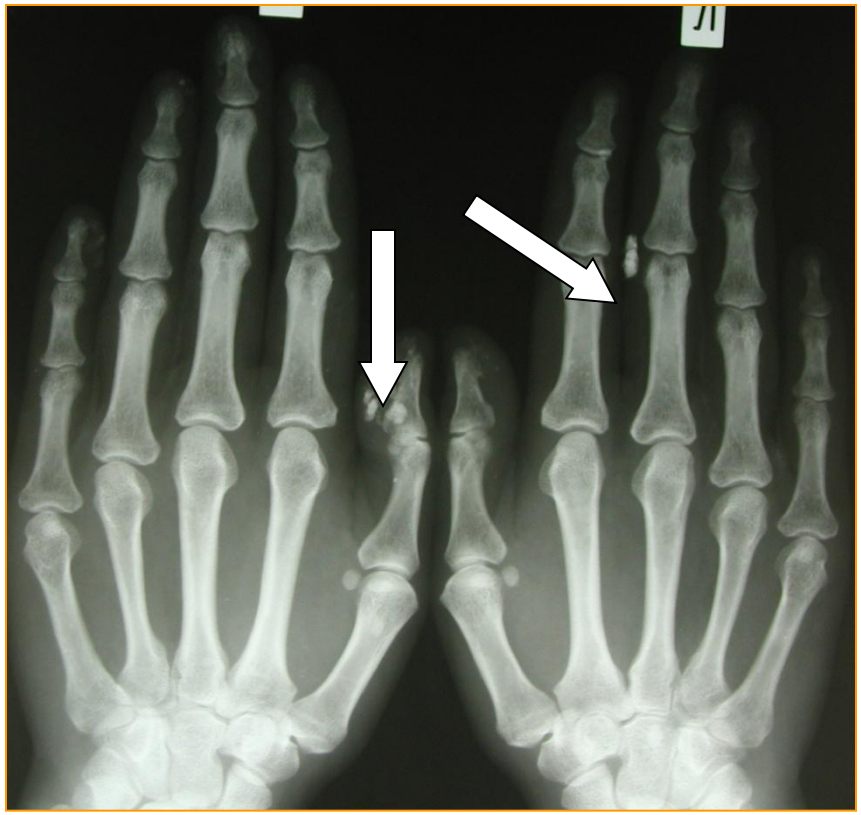
Наиболее специфичный признак ССД – поражение кожи

- Гиперпигментация – ограниченная или диффузная, с участками гипо- или депигментации («соль с перцем»)
- Телеангиоэктазии – расширенные капилляры и венулы с характерной локализацией на пальцах кистей, ладонях, лице, губах
- Кальцинаты

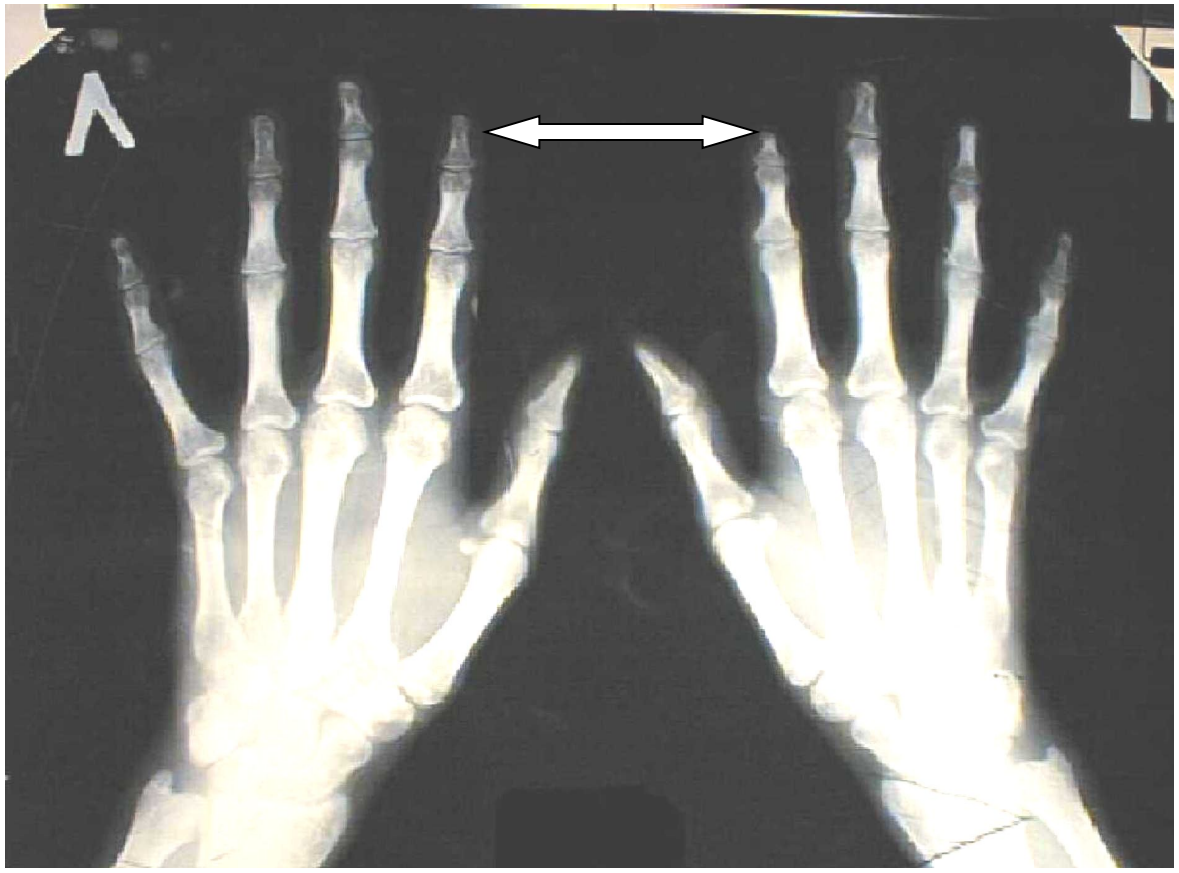
Кожные симптоы ССД: телеангиоэктазии

Кожные симптомы ССД: пойкилодермия

Подкожные кальцинаты при ССД

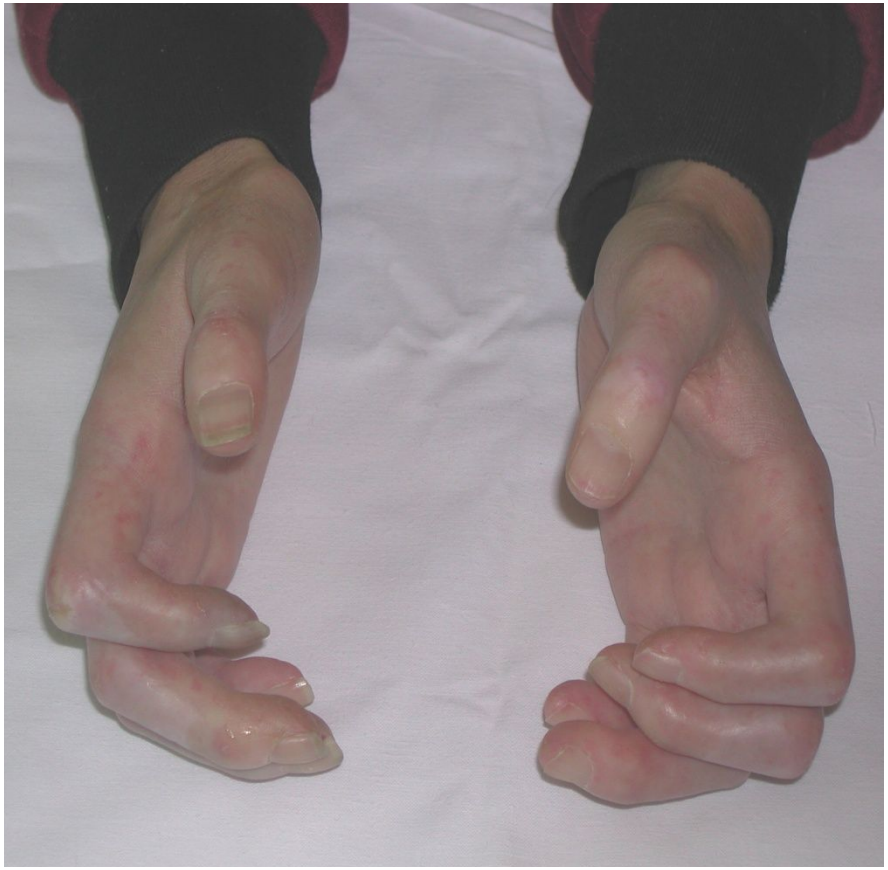


Остеолиз ногтевых фаланг кистей при ССД



Склеродактилия и контрактуры суставов кистей при ССД

Контрактуры пальцев кистей при ССД



Контрактуры крупных суставов при ССД

Частота выявления аутоантител и их связь с клиническим проявлениями ССД

Обозначение	Антиген	Частота, %	Клинические ассоциации
ACA	центромеры	30-40	Лимитированная склеродермия Первичная легочная гипертензия Начало в позднем возрасте Другие аутоиммунные болезни
Anti-topoisomerase I	Топоизомераза I	20 -30	Диффузная склродермия поражение почек интерстициальный фиброз легких Вовлечение суставов
Anti-RNA pol III	РНК-полиизомераза III	1 -10	Диффузная склеродермия Поражение почек Онкологические заболевания GAVE (gastral antral vascular ectasia)
U3RNP	Фибрилларин (рибокулеопротеин III)	< 5	Системная склеродермия
Anti-Ku	хеликаза	< 5	ССД-Оверлап-синдром Вовлечение мышц
Anti-Th/To	ядрышки	< 5	Лимитированная склеродермия Первичная легочная гипертензия
Anti-Pm-Sc		< 5	Вовлечение мышц Ранее начало Хороший прогноз

АНТИНУКЛЕАРНЫЙ ФАКТОР В ДИАГНОСТИКЕ ДБСТ

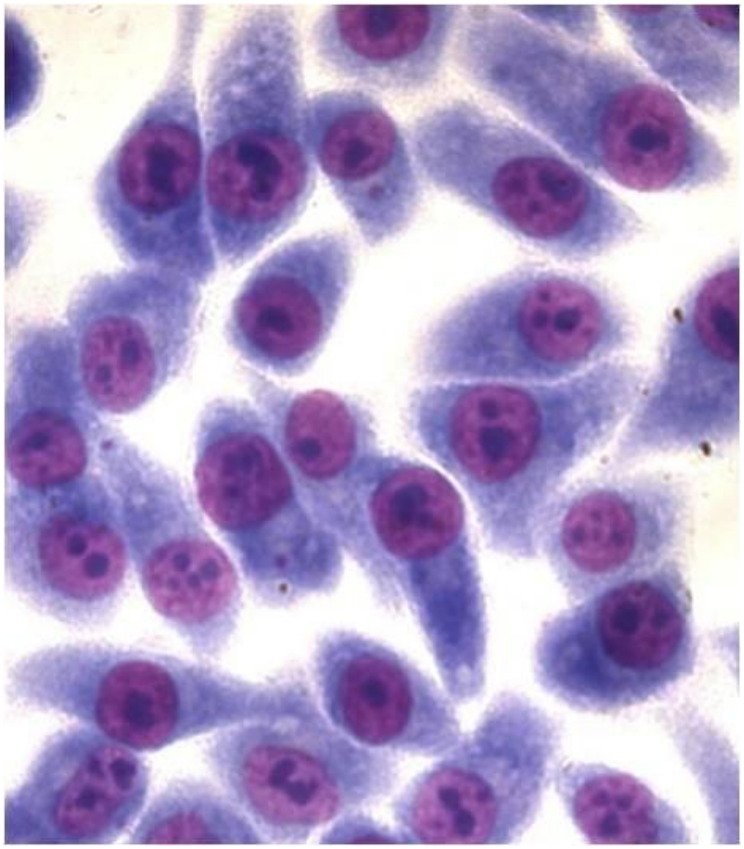
История разработки тестов для выявления антинуклеарных антител

- Начало XX века — «гиалиновые тельца» в цитоплазме лейкоцитов
- 1948 год Hargraves, Richmond, Morton — метод обнаружения LE-клеток invitro при длительной инкубации лейковзвеси больных СКВ
- 1951 год Lee, Michael, Vural — обнаружили сывороточный фактор, стимулирующий фагоцитоз ядер лимфоцитов лейкоцитами периферической крови
- 1957 год Holoborow, Weir, Johnson использовали метод непрямой иммунофлюоресцнеции, разработанный Coons в 1950 для выявления АНФ на криосрезах печени человека
- 1961 год Beck — использовал ткани лабораторных животных
- 1982 год Tan — использовал перевиваемую клеточную линию человека HEp-2, этот тест стал золотым стандартом выявления АНА
- 1958 год Jones — обнаружил в крови больных синдромом Шегрена фактор, способный преципитировать экстракты ядер клеток, что послужило толчком для описания большинства разновидностей антинуклеарных антител

Непрямая иммунофлюоресценция на перевиваемой клеточной линии Hep2

- Метод выявления АНФ (Tan, 1982)
- Субстрат - человеческая перевиваемая эпителиоидная клеточная линию HEp-2 (ATCC ref.no. CCL-23), полученная из аденокарциномы гортани человека
- крупные полиплоидные неороговевающие плоские эпителиоциты, образующие монослой на пластике и стекле

Клетки клеточной линии HEp-2, окрашенные гематологическим красителем



Преимущества линии HEP-2

- Сравнительная неприхотливость этой линии
- крупные ядра
- присутствие всех человеческих антигенов
- название этого показателя - «антинуклеарный фактор» (АНФ), чтобы отличить иммунофлюресцентный метод от других тестов для обнаружения АНА

Непрямая /прямая иммунофлюоресценция (нРИФ)

2-й этап

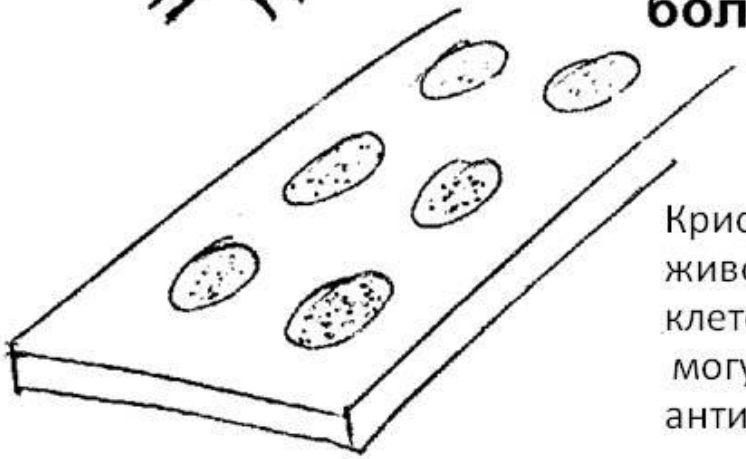
Античеловеческая сыворотка, меченная флюоресцеином

Монтирование в щелочном глицерине (pH=8,3) и флюоресцентная микроскопия

1-й этап

Аутоантитела в сыворотке больного

Серийные разведения сыворотки больного в буфере близком сыворотке крови



Криосрезы ткани лабораторных животных, клеточные линии, выделенные клеточные популяции,
могут быть нанесены очищенные антигены (spot-IFF)

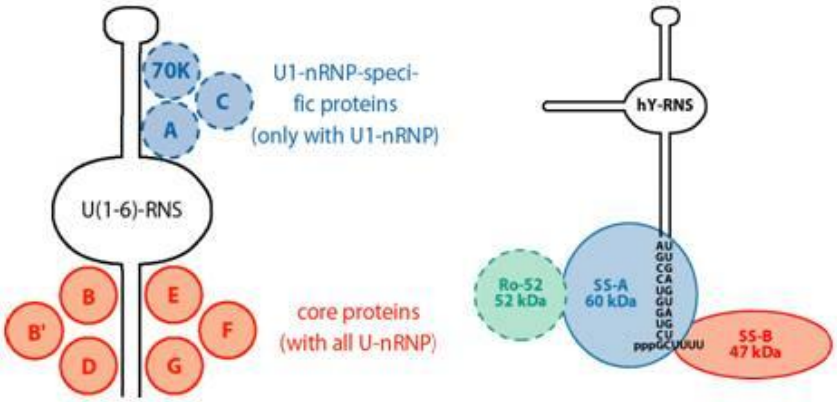
Титры антинуклеарного фактора

- Титр АНФ - последнее разведение сыворотки больного, которое обладает четкой флюоресценцией ядер клеток.
- При использовании тканей лабораторных животных диагностический титр АНФ составляет 1:8-1:10, при использовании клеточной линии HEp-2 рекомендуется использовать исходный титр 1:80. В этом случае в норме титры АНФ менее 1:160.
- При использовании титров менее 1:160 частота слабоположительных результатов у клинически-здоровых лиц составит не более 5%, и в то же время не позволит пропустить значимые титры АНА у больных ДБСТ
- Для определения конечного титра обычно используется титрование шагом х2 (1:160-1:320 - 1:640 - 1:1280 – 1:2560 – 1:5120 и т.д. Может использоваться и более грубое титрование. На фоне обострения ДБСТ обычно титры АНФ более 1:640, а при ремиссии - снижаются до 1:160-1:320.

Основные антигены антинуклеарных антител

ДНК-ассоциированные

РНК-ассоциированные



Мембрано-ассоциированные

Типы свечения ядра клетки

ОСНОВНЫЕ

- **Гомогенный** (Диффузный)
  - периферический
- **Гранулярный** (Ячеистый)
  - мелкогранулярный
  - крупногранулярный
- **Ядрышковый**
- **Центромерный**
- **Цитоплазматический**
  - рибосомальный/синтетазный
  - митохондриальный
  - цитофиламенты

РЕДКИЕ

- **Точки в ядре**
  - несколько (few nuclear dots)
  - много(many nuclear dots)
- **Антиген пролиферирующих клеток** (PCNA)
- **Митотическим клеткам**
  - веретено деления
  - центриоли

ТИП СВЕЧЕНИЯ	ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Гомогенный (Диффузный)	СКВ, нефрит, лекарственная волчанка склеродермия
периферический	Аутоиммунные заболевания печени
Мелкогранулярный	Неспецифичен, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, инфекции и онкология, норма
Крупногранулярный	Смешанное заболевание соединительной ткани
Ядрышковый	Склеродермия/Полимиозит
Центромерный	Склеродермия
Цитоплазматический	Неспецифичен, за исключением митохондриальных антител
рибосомальный/синтетазный	СКВ, полимиозит
митохондриальный	Билиарный цирроз
цитофиламенты	Аутоиммунные заболевания печени
Точки в ядре (MND/FND)	Аутоиммунные заболевания печени
PCNA	СКВ, нефрит
Веретено деления/центриоли	Неспецифичены

ИММУНОБЛОТ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ СКЛЕРОДЕРМИИ

- У 90-95% пациентов со склеродермией выявляются высокие титры антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp2
- Метод позволяет выявлять основные разновидности антинуклеарных антител при этом заболевании, включая антитела к Scl-70, CENPA,CENPB, RP11, RP155, фибрилларин, NOR90, Th/To, PM-Sc100, PM-Scl75, Ku, PDGFRи Ro-52 антигену.
- У пациентов со склеродермией при положительном результате АНФ специфичность антинуклеарных антитела при помощи иммуноблота может быть установлена в 60-85% случаев
- Отрицательный результат иммуноблота не исключает диагноза системной склеродермии

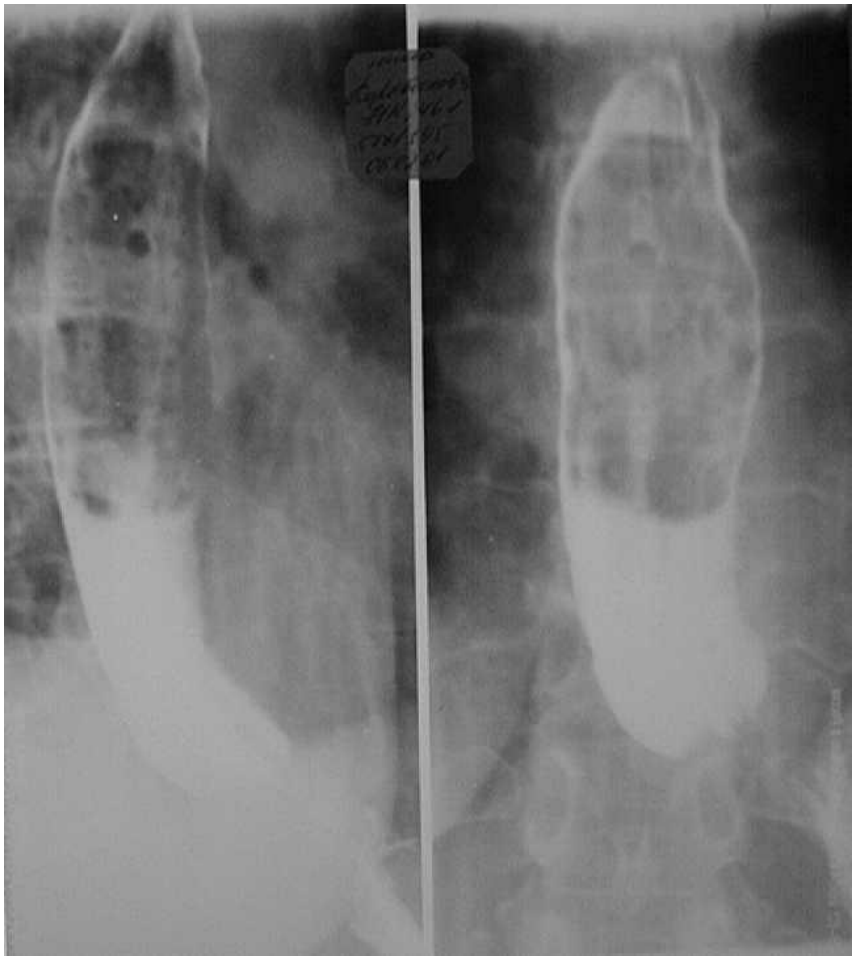
Показания к иммуноблоту

- Дифференциальная диагностика системных ревматических заболеваний;
- Подозрение на диффузную склеродермию и ее разновидности;
- Системный склероз;
- CRESTсиндром (**К**альцинаты мягких тканей, синдром **Р**ейно, **Э**зофагит, **С**клеродактилия, **Т**еланг иэктазии)
- Лимитированная и локализованная склеродермия;
- Склеродактилия;
- Синдром Рейно неуточненой этиологии;
- Фиброз легких и легочная гипертензия.

Антиген аутоантител	Значение
Scl-70	Антигеном этих антител является топоизомераза I. Основной маркер системного склероза с проксимальной склеродермией и диффузным поражением кожи и внутренних органов
CENT-A	Основной диагностический маркер одной из разновидностей диффузной склеродермии - CREST синдрома, представляющего сочетание склеродактилии, телангиэктазий, подкожных кальцинатов, синдрома Рейно и аутоиммунной фиброзирующего эзофагита. Иногда может отмечаться интерстициальное поражение легких.
CENT-B	CRESTсиндром со склеродактилией, телангиэктазиями, подкожными кальцинатами, с-мом Рейно, эзофагитом
RP11/RP155	Антитела к РНК-полимеразам указывают на высокий риск вовлечения внутренних органов, включая почки и сердце
Фибриллярин	Специфичный маркер склеродермии, обуславливает ядрышковый тип антинуклеарного фактора на клетках Hep2, при системных формах указывает на вовлечение внутренних органов
NOR90	Антиген ядрышкового типа свечения антинуклеарного фактора, специфичного для склеродермии.
Th/To	Антитела к этому антигену отмечаются при лимитированных кожных формах склеродермии, отмечается взаимосвязь с поражением легких
PM-Scl 100/75	Маркер перекрестного синдрома, сочетающего симптоматику склеродермии и полимиозита, могут встречаться при идиопатическом полимиозите. Нередко отмечается при артрите и поражении пищевода. Часто встречаются при склеродермии у детей.
Ku	Маркер сочетания склеродермии и полимиозита. Встречаются при системной красной волчанке, синдроме Шегрена и других системных ревматических заболеваниях, часто ассоциирован с полимиозитом. Сочетается с легочной гипертензией.
PDGFR	Крайне редкий, но специфичный маркер склеродермии
SS-A (Ro52)	Отмечается при различных аутоиммунных заболеваниях, чаще при системной красной волчанке и ее кожных формах, системных ревматических заболеваниях, ревматоидном артрите, аутоиммунных заболеваниях печени, инфекционных заболеваниях и т.д.

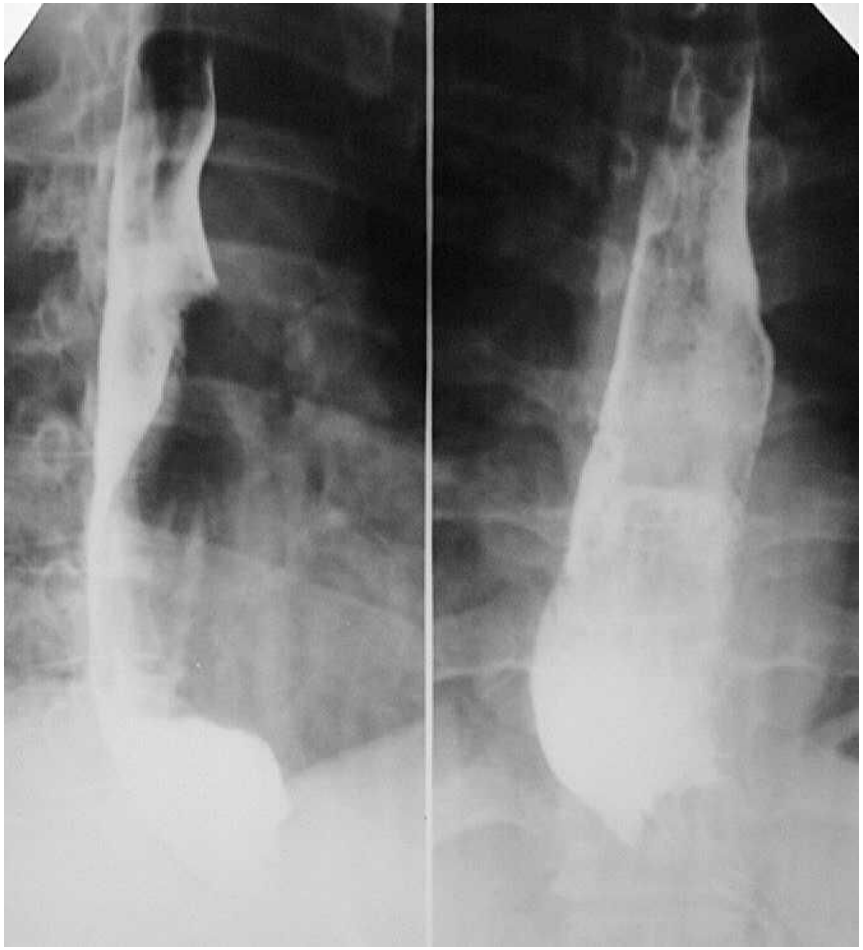
- Поражение суставов и костей (артралгии, акроостеолиз, сгибательные контрактуры, симптом трения сухожилий)
- Поражение мышц (невоспалительная фиброзная миопатия, воспалительная миопатия, атрофия мышц)
- Поражение ЖКТ (гипотония пищевода, синдром мальабсорбции, кровотечения) – 90% больных

Поражение пищевода при ССД



- Расширение просвета пищевода.
- Задержка эвакуации контраста.

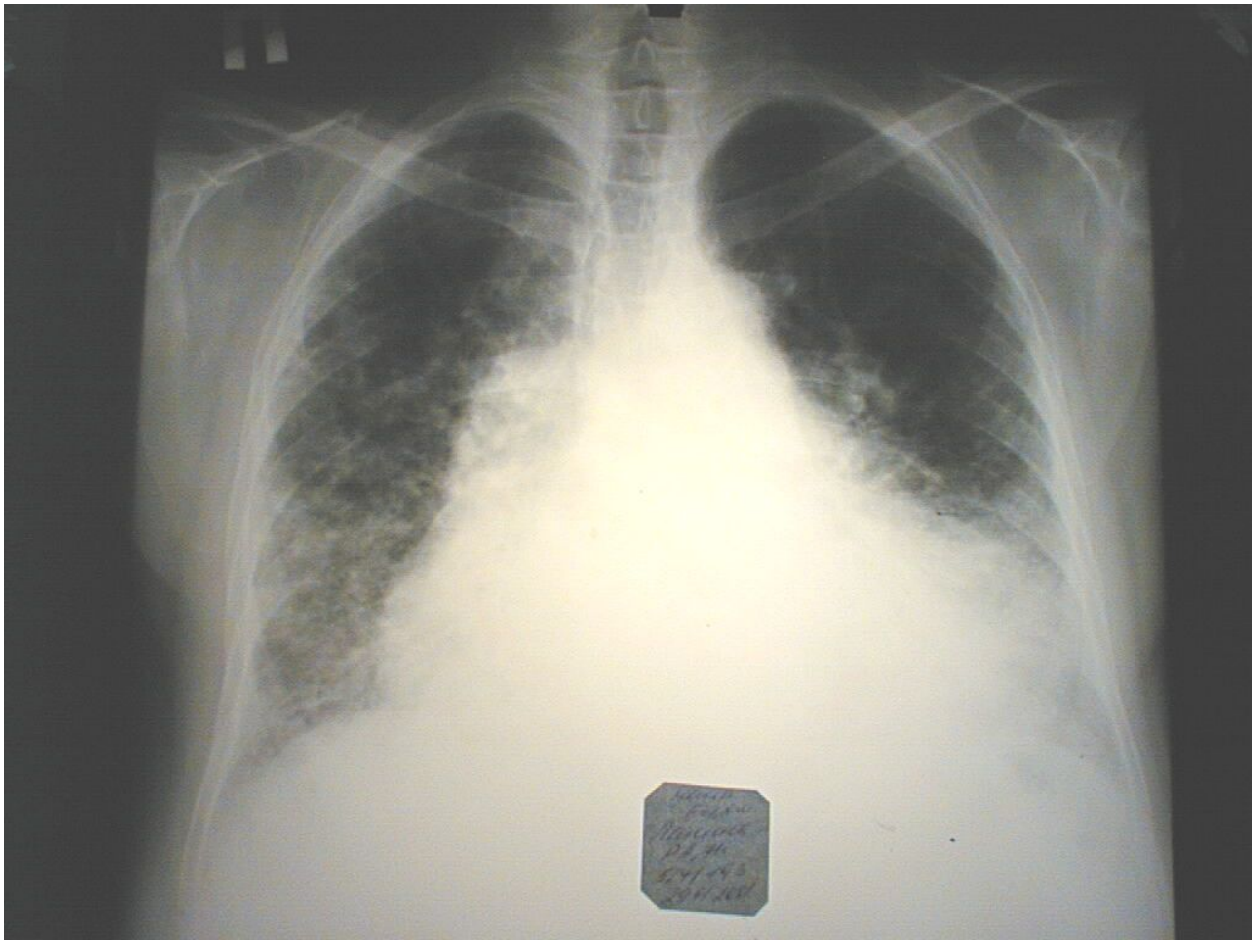
Поражение пищевода при ССД



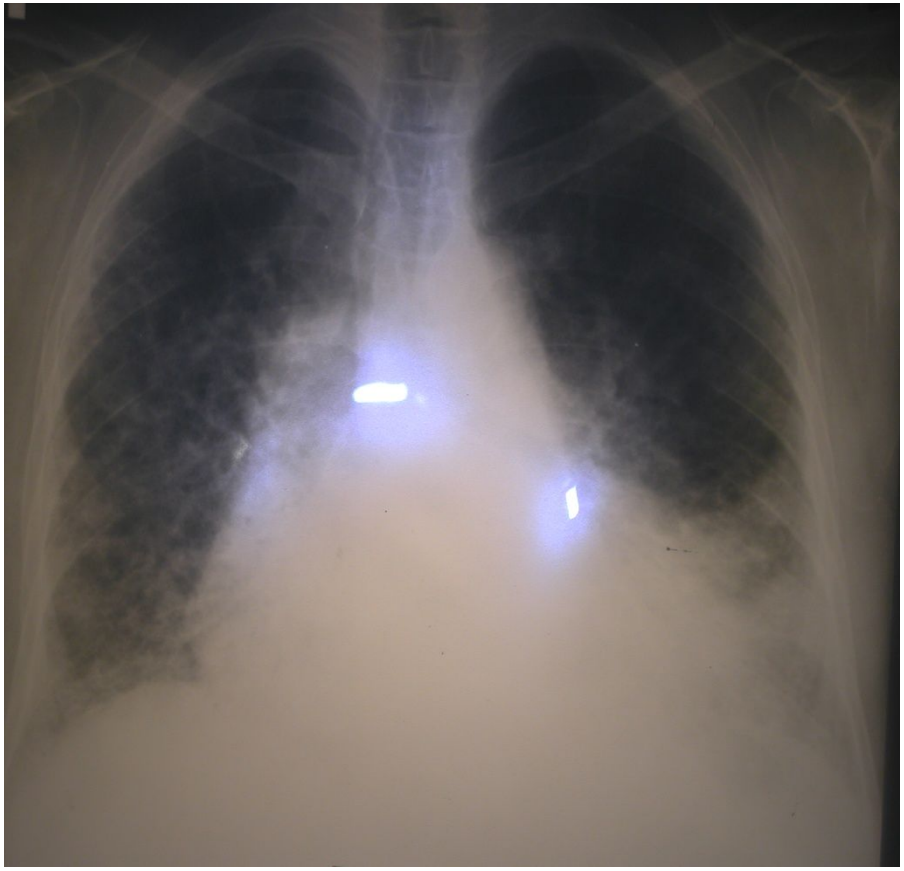
- Гипотония и дилятация пищевода.
- Формирование воздушно-бариевого столба.

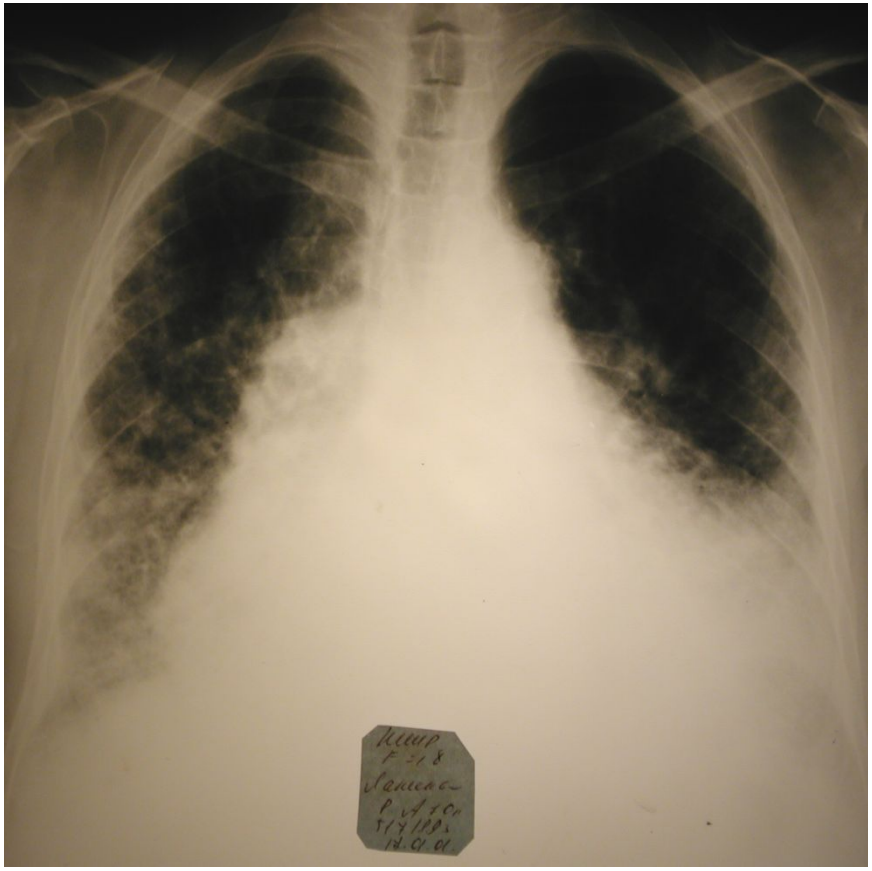
- Поражение легких – 70% (интерстициальный легочный фиброз, легочная гипертензия)
- Поражение сердца (дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводи мости, адгезивный перикардит)
- Истинная склеродермическая почка – 4-5% больных
- Полиневритический синдром, тригеминальная сенсорная невропатия (10% больных)

Фиброз легких при ССД



Прогрессирующий фиброз легких при ССД





ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ССД

- **БОЛЬШОЙ КРИТЕРИЙ** - *ПРОКСИМАЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ*

- **МАЛЫЕ КРИТЕРИИ**:
  - СКЛЕРОДАКТИЛИЯ;
  - ДИГИТАЛЬНЫЕ РУБЧИКИ; -
  ДВУХСТОРОННИЙ БАЗАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ ЛЕГКИХ.

Системная склеродермия

Systemic sclerosis

- CREST
- Поражение нижних 2/3 пищевода
- 90%
- Быстрое насыщение
- Рефлюкс
- Дисфагия
- Боль в животе

ДИФФУЗНАЯ ФОРМА ССД

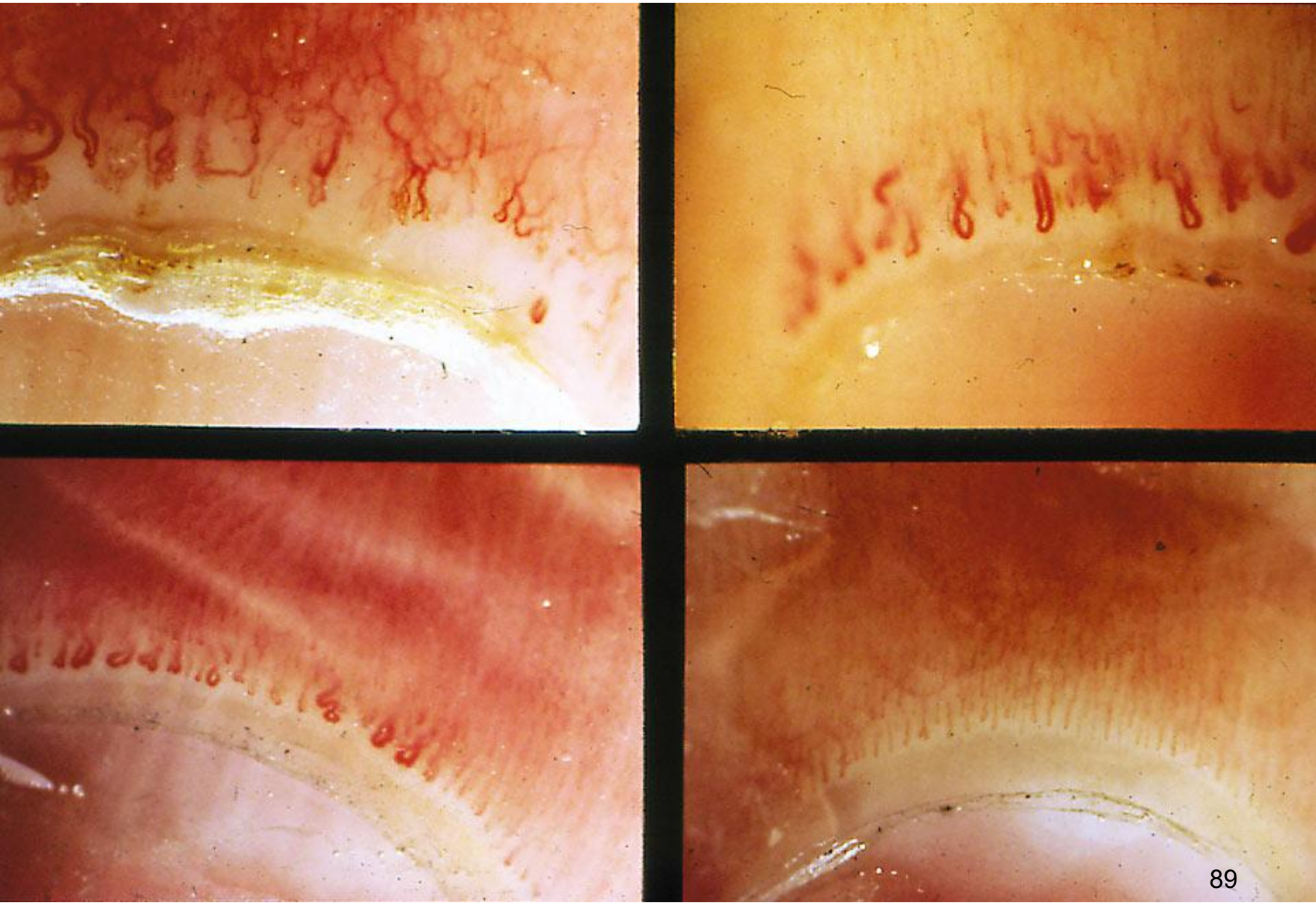
- **Развитие кожных изменений в течение одного года после появления синдрома Рейно**
- **Вовлечение кожи конечностей и туловища**
- **Пальпаторное выявление трения сухожилий**
- **Раннее развитие распространенного интерстициального фиброза легких, поражения жкт, почек и миокарда**
- **Расширение капилляров и уменьшение их количества при капилляроскопии**
- **Выявление антител к топоизомеразе - 1**

ЛИМИТИРОВАННАЯ ФОРМА ССД

- Синдром Рейно предшествует развитию других признаков болезни в течение многих лет
- Кожные изменения выявляются только на кистях, предплечьях, стопах
- Позднее развитие легочной гипертензии с или без интерстициального фиброза легких, кальцинаты, телангиэктазии, поражение жкт
- Высокая частота выявления АЦА (70-80%)
- Расширение капилляров без формирования бессосудистых полей при капилляроскопии

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ФОРМА ССД (СКЛЕРОДЕРМИЯ БЕЗ СКЛЕРОДЕРМИИ)

- Синдром Рейно есть/нет
- Отсутствует поражение кожи
- Начало болезни с проявлений легочного фиброза, острой склеродермической почки, кардиопатии, поражения жкт
- Возможно выявление антиядерных антител (антитопоизомеразы-1, АЦА, нуклеолярных)



Идиопатические воспалительные миопатии

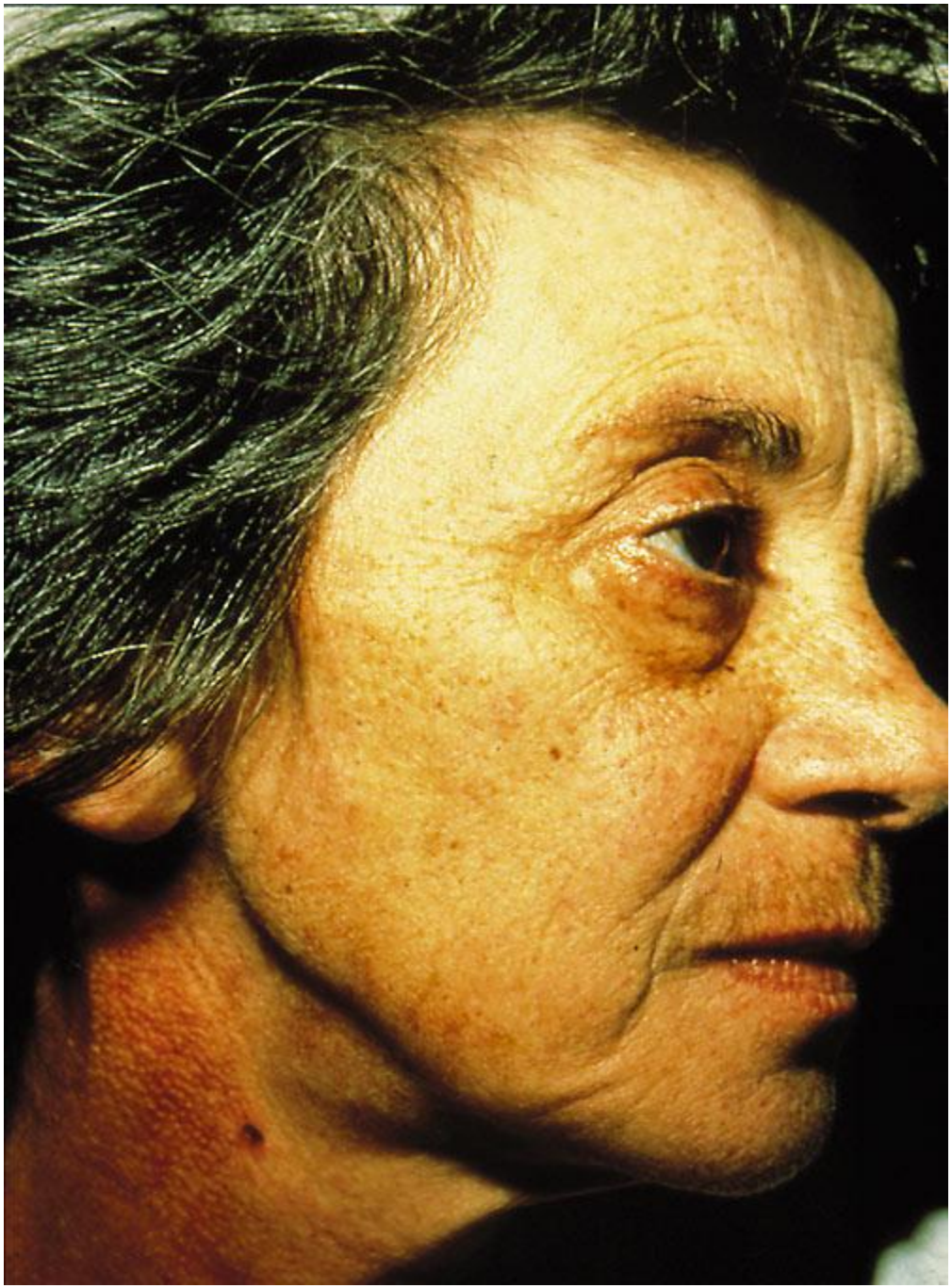
- Гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, обусловленная воспалением поперечно-полосатой мускулатуры
- Частота ИВМ в популяции – 2-10 случаев на 1 млн

Поражение мышц при ИВМ

- Симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, и мышц, участвующих в сгибании шеи
- Поражение мышц глотки, гортани и пищевода
- Миалгии, болезненность при пальпации мышц, отек мышц
- Мышечная атрофия

Поражение кожи при ИВМ

- Эритематозная («гелиотропная» сыпь) на верхних веках, скулах, зоны «декольте» и на верхней части спины («симптом шали»)
- Симптом Готтрона
- Покраснение, шелушение и трещины на коже ладоней («рука механика»)



© ACR

Поражение кожи при Идиопатических Воспалительных Миопатиях

- Гипертрофия кутикулы ногтя
- Околоногтевая эритема
- Телеангиоэктазии
- Фотодерматит, кожный зуд
- Кальциноз

Поражение внутренних органов при воспалительных миопатиях

- Легкие (экспираторная одышка, интерстициальный легочный фиброз, острый диффузный альвеолит)
- Сердце (тахикардия, аритмии)
- Феномен Рейно, петехии, сетчатое ливедо

Классификационные критерии ПМ/ДМ

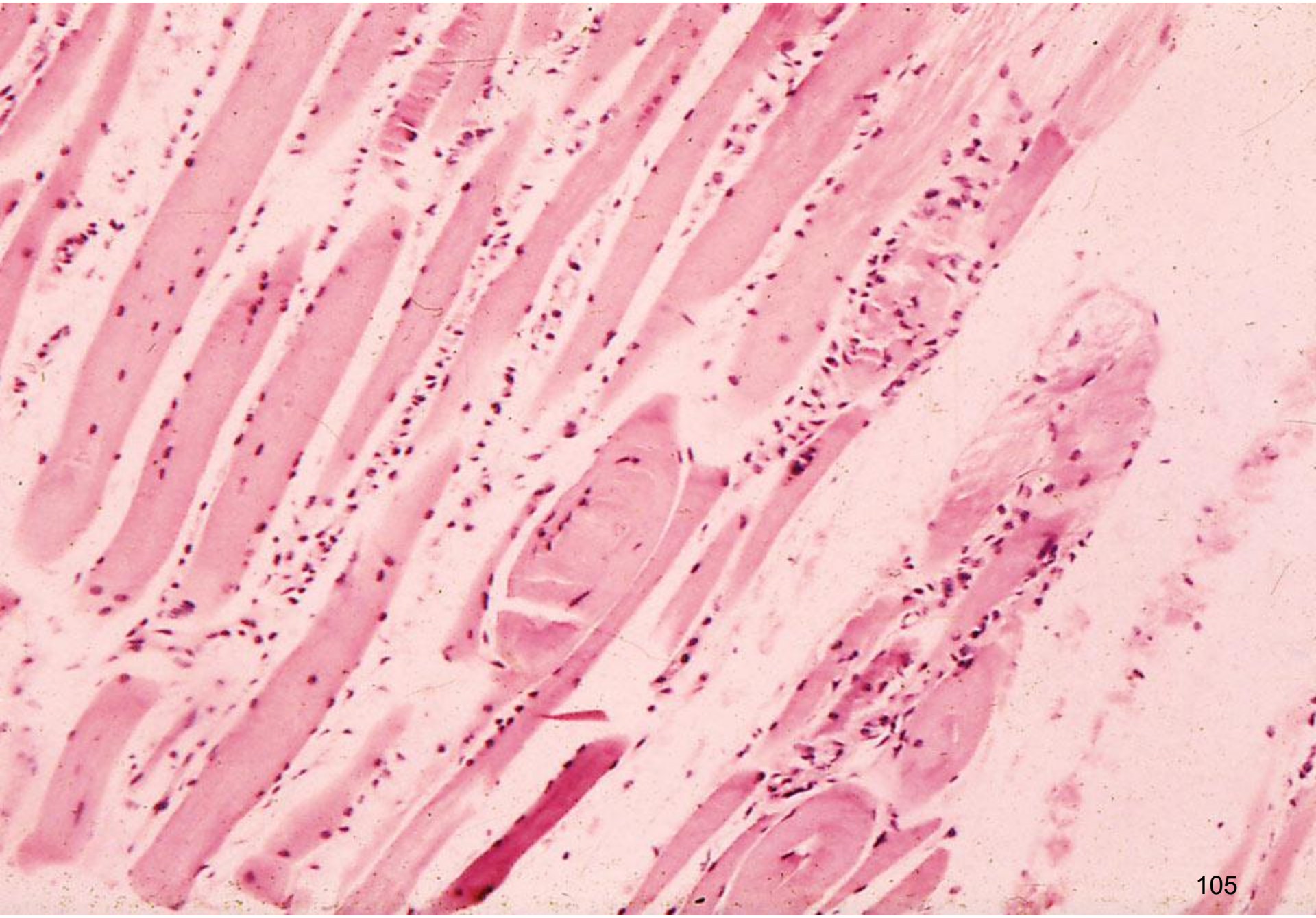
1. Поражение кожи(гелиотропная сыпь, симптом Готтрона, эритема на руках)
2. Проксимальная мышечная слабость(верхнии и нижние конечности и туловище)
3. Увеличение концентрации креатинкиназы или альдолазы в сыворотке
4. Мышечные боли при пальпации и спонтанные боли
5. Миопатические изменения на ЭМГ
6. Обнаружение антител к Jo-1
7. Недеструктивный артрит или артральгия
8. Системные проявления(лихорадка, увеличение СОЭ или С-РБ)
9. Морфологические изменения(воспалительная инфильтрация скелетной мускулатуры с дегенерацией и некрозом мышечных фибрилл, активным фагоцитозом и регенерацией)

ДМ=1+4 из 2-9; ПМ=4 из 2-9(чувствительность 98.9%, специфичность 95.2%)

K.Tanimoto et al.,1996

Критерии диагноза ИВМ *(Bohan A., Petter J., 1975)*

- 1. Симметричная слабость мышц плечевого и тазового пояса и передних сгибателей шеи, прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев в сочетании или при отсутствии дисфагии или поражения дыхательной мускулатуры
- 2. При гистологическом исследовании – признаки некроза мышечных фибрилл 1-го и 2-го типов, фагоцитоз, регенерация с базофилией, крупные ядра и ядрышки в сарколемме, перифасциальная атрофия, вариабельность размера миофибрилл, воспалительный экссудат



Критерии диагноза ИВМ *(Bohan A., Petter J., 1975)*

- 3. Повышение сывороточной концентрации мышечных ферментов (КФК, альдолаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ)
- 4. Электромиографические изменения: короткие, мелкие полифазные моторные единицы, фибрилляции и пр.
- Дерматологические проявления

Дерматомиозит как паранеопластический синдром

- До 90% случаев ДМ/ПМ
- Раннее проявление опухоли
- Диагностический поиск – спасение жизни!

Особенности системных заболеваний соединительной ткани

	СКВ	ССД	ИВМ
Поражение кожи и слизистых	«Бабочка», ДКВ, алопеция, сетчатое ливедо, стоматит, энантема, хейлит	Склеродерма, симптом «кисета», дигитальные язвы, рубчики, кальцинаты	Гелиотропная сыпь, с-м Готтрона, с-м «шали», «рука механика»
Поражение опорно-двигатель-ного аппарата	Мигрирующий полиартрит мелких суставов кисти (неэрозивный), асептические некрозы	Артралгии, акроостеолиз, сгибательные контрактуры, симптом трения сухожилий, миопатия	Симметричная проксимальная мышечная слабость, артралгии

Особенности системных заболеваний соединительной ткани

система	СКВ	ССД	ИВМ
Легкие	Плеврит - 20-40% больных, ТЭЛА	Интерстициаль-ный легочный фиброз, ЛАГ	Интерстициаль ный легочный фиброз
Сердце	Перикардит, миокардит, эндокардит, коронариит, ИБС	Нарушения ритма и проводимости, миокардит, адгезивный перикардит	Нарушения ритма и проводимости
Почки	Нефрит – 50-70% больных	Острая склеродерми-ческая почка	Редко

система	СКВ	ССД	ИВМ
ЖКТ	Язвенная болезнь, тромбозы сосудов	Гипотония пищевода, синдром мальабсорбции, эрозии и язвы	Редко
Нервная система	Диффузные и очаговые формы	Полиневрит, тригеминальная сенсорная невропатия	Редко
Лабораторные нарушения	Цитопении, антитела к ДНК, АНФ+, АТ к кардиолипину	Гипохромная анемия, умеренное ⇑ СОЭ, АЦА, гипергаммаглобулинемия	⇑«мышечных» ферментов Jo-1

- Болезнь Шѐгрена (БШ) – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией

Критерии диагноза болезни Шегрена

1. Поражение глаз — сухой кератоконъюнктивит
2. Поражение слюнных желез — паренхимотозный сиаладенит
3. Лабораторные признаки:
   положительный ревматоидный фактор или
   положительный антинуклеарный фактор (АНФ) или
   наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител

1. Диагноз **определенной болезни Шегрена** (1 и 2) и не менее одного признака из 3 критерия, при исключении аутоиммунных заболеваний (СКВ, ССД, РА, аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний).
   .

Классификационные критерии синдрома Шёгрена (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance = SICCA, 2012)

- 1. Наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител *или* позитивный РФ и АНФ
  2. В биоптате малых слюнных желез – очаговая лимфоцитарная инфильтрация (≥ 1 фокус в 4 мм²)
  3. Сухой кератоконъюнктивит - ≥ 3 балла по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зелёным* (исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).
  Заболевание может быть классифицировано как синдром Шёгрена при соответствии двум из трёх пунктов критериев при исключении: облучения головы и шеи, HCV-инфекции, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

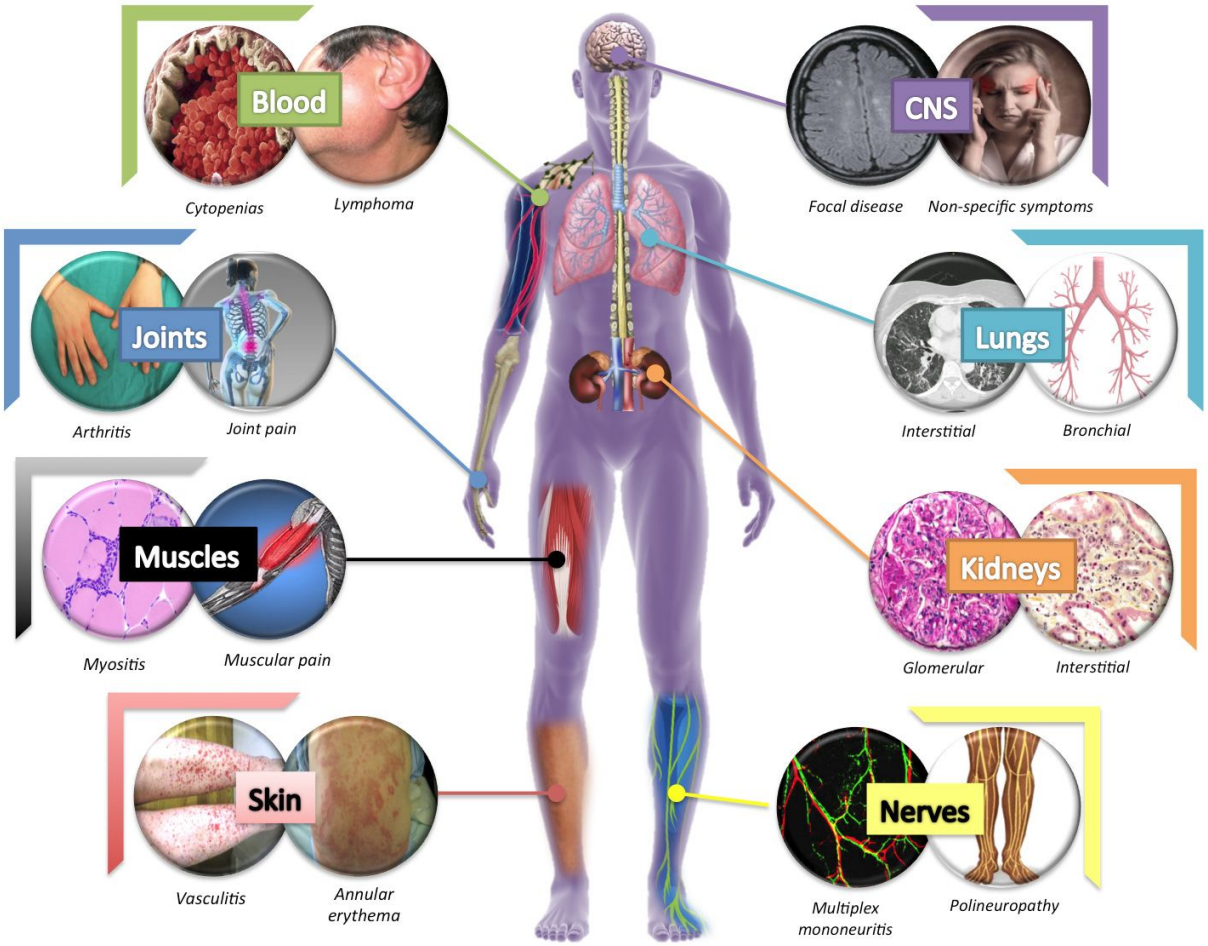
Болезнь Шегрена

ксеростомия

паротит

Source: CRI (Club Rhumatismes et Inflammation), http://www.cri-net.com)

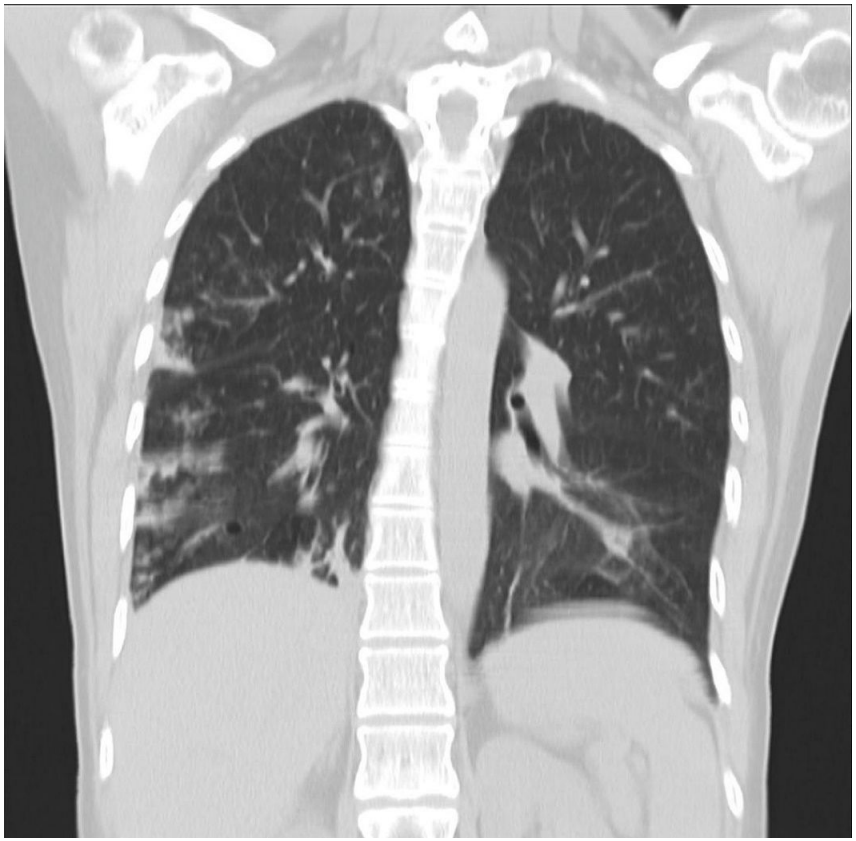
Поражение внтреннихж органов при болзени Шегрена



Кожная пурпура

Кольцевидная эритемал

Интерстициальная пневмония



Синдром Шарпа

- -аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием отдельных признаков СКВ, ССД, РА и дермато/полимиозита в сочетании с высоким титром антител к ядерному антигену U1-RNP

Дифференциальный диагноз ССД

- Диффузный эозинофильный фасциит
- Склередема Бушке
- Ограниченная склеродермия (очаговое, линейное поражение кожи и подлежащих тканей)
- Мультифокальный фиброз
- Паранеопластическая склеродермия
- Псевдосклеродермия (при врожденных или приобретенных нарушениях метаболизма)
- Синдром Вернера (прогерия взрослых)

Дифференциальный диагноз ИВМ

- Злокачественные новообразования
- Наследственные мышечные заболевания
- Эндокринные миопатии: гипотиреоз, гиперпаратиреоз, остеомаляция
- Лекарственные миопатии
- Миозиты при инфекциях: токсоплазмоз, трихинеллез, цистицеркоз

Важный паранеопластический признак

Acanthosis nigricans

Благодарю за терпение