

И.А.Новикова С.А.Ходулева

# **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

*Допущено*

*Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия*

*для студентов учреждений высшего образования  
по специальностям*

*«Медико-диагностическое дело», «Лечебное дело»*



Минск

«Адукацыя і выхаванне»

2024

УДК 616-097-07/-08(075.8)  
ББК 52я73  
Н73

Рецензенты: кафедра клинической лабораторной диагностики и иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук *С.В. Лелевич*); профессор кафедры доктор медицинских наук, профессор *С.А. Лялик*; заведующий кафедрой пропедевтики УО «Белорусский государственный медицинский университет» доктор медицинских наук, профессор *Э.А. Доценко*

**Новикова, И. А.**

Н73 Аутоиммунные заболевания : диагностика и принципы терапии : учебное пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск : Адукацыя і выхаванне, 2024. — 272 с.: ил.  
ISBN 978-985-599-932-5.

Представлены сведения о механизмах формирования, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний с учетом современных научных достижений.

Для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям «Медико-диагностическое дело», «Лечебное дело», может быть полезно аспирантам, слушателям образовательных программ дополнительного образования взрослых, преподавателям учреждений высшего образования по направлению образования «Здравоохранение», врачам различных специальностей.

УДК 616-097-07/-08(075.8)  
ББК 52я73

Учебное издание

**Новикова Ирина Александровна**  
**Ходулева Светлана Александровна**

## **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

Учебное пособие

Редактор *О.И. Голденкова*. Художественный редактор *Т.Ю. Таран*.  
Компьютерная верстка *Ю.Н. Трусевич*. Корректор *О.И. Голденкова*.

Подписано в печать 12.08.2024. Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 17,0. Уч.-изд. л. 16,0. Тираж 300 экз. Заказ

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Адукацыя і выхаванне”».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №1/19 от 02.08.2013. Ул. Будённого, 21, 220070, г. Минск.

Республиканское унитарное предприятие «Издательский центр Белорусского государственного университета». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 2/63 от 19.03.2014.  
Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.

*Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.*

ISBN 978-985-599-932-5 © Новикова И.А., Ходулева С.А., 2024

© Оформление. Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Адукацыя і выхаванне”», 2024

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – антиген  
АГМ – антитела к гладкой мускулатуре  
АД – артериальное давление  
АИГ – аутоиммунный гепатит  
АИЗ – аутоиммунные заболевания  
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия  
АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АМА – антимитохондриальные антитела  
АН – аутоиммунная нейтропения  
АНА – антиядерные антитела  
АПК – антигенпредставляющая клетка  
АСЛ-О – антистрептолизин-О  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АТ – антитела  
АутоАГ – аутоантиген  
АутоАТ – аутоантитело  
АФЛА – антифосфолипидные антитела  
АФС – антифосфолипидный синдром  
Ах – ацетилхолин  
АХЗ – анемия хронического заболевания  
АхР – ацетилхолиновый рецептор  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БК – болезнь Крона  
БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
ВА – волчаночный антикоагулянт  
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГКС – глюкокортикостероиды  
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания  
ДМ – дерматомиозит  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПП – дезамидированные пептиды глинаина  
ДС – диагностическая специфичность  
ДЧ – диагностическая чувствительность  
ЖДА – железодефицитная анемия  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИЛ – интерлейкин  
ИТП – иммунная тромбоцитопения  
ИТТ – инсулинотолерантный тест  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН – интерферон  
КДЛ – клиничко-диагностическая лаборатория  
КМ – костный мозг  
КТ – компьютерная томография  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МАТ – моноклональные антитела  
МНО – международное нормализованное отношение  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НИФ – непрямая иммунофлуоресценция  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки  
ОРЛ – острая ревматическая лихорадка  
ПБЦ – первичный билиарный цирроз  
ПМ – полимиозит  
ПСХ – первичный склерозирующий холангит  
РА – ревматоидный артрит  
РИА – радиоиммунный анализ  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
РС – рассеянный склероз  
РФ – ревматоидный фактор  
СВ – системные васкулиты  
СД – сахарный диабет  
СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани  
СКВ – системная красная волчанка  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРП – С-реактивный протеин  
СС – системный склероз  
ТПО – тиреопероксидаза  
тТГ (tTG) – тканевая трансглутаминаза  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТФРβ – трансформирующий фактор роста бета  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФЛ – фосфолипиды

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЦНС – центральная нервная система  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭОП – эндокринная офтальмопатия  
ЯК – язвенный колит  
ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibody – антитела к цитоплазме нейтрофилов  
anti-GBM – glomerular basement membrane antibody – антитела к базальной мембране клубочков  
anti-MCV – mutated citrullinated vimentin – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину  
anti-LKM – liver-kidney-autoantibodies – антитела к микросомальному антигену печени и почек  
anti-CCP – cyclic citrullinated peptide – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
CD – cluster designation – кластер дифференцировки  
ENA – extractable nuclear antigen – экстрагируемый ядерный антиген  
HLA – human leucocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены  
Ig – иммуноглобулин  
LE-клетки – Lupus Erythematosus cells – клетки красной волчанки  
NK – Nature killer – естественный киллер  
RNP – ribonucleoprotein – рибонуклеопротеин  
SLA-AT – soluble liver antigen – антитела к растворимому антигену печени  
T-reg – T-регуляторные клетки  
TCR – T-cell receptor – T-клеточный рецептор  
EMA – anti-endomysial antibodies – антитела к эндомизию

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебном пособии представлены сведения о механизмах формирования, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний. За последнее время отечественными и зарубежными учеными были достигнуты значительные успехи в области познания иммунных механизмов повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях, усовершенствованы методы иммунодиагностики, молекулярно-генетические исследования, широкое распространение получили методы биологической терапии. Авторы включили эти новейшие достижения в данное издание.

Учебное пособие сформирует у студентов цельное представление о данной группе заболеваний с точки зрения общности механизмов иммунного воспаления. Это позволит выработать у будущих врачей умение заподозрить аутоиммунное заболевание по наличию определенных клинических признаков и спланировать тактику обследования и лечения.

Материал книги освещает ряд вопросов программы по клинической лабораторной диагностике для студентов медико-диагностических факультетов и программы по внутренним болезням для студентов лечебных факультетов. Учебное пособие состоит из 9 глав. Первая глава содержит современные сведения о механизмах формирования аутоиммунного процесса, общих принципах диагностики и лечения, а остальные главы пособия посвящены конкретным нозологическим вариантам аутоиммунного заболевания. По каждой нозологической форме сформулированы и представлены основные диагностические критерии и направления терапии на основании современных клинических протоколов диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

Все критические замечания и пожелания в адрес книги будут приняты авторами с благодарностью.

*Авторы*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аутоиммунными называют заболевания, в основе развития которых лежит распознавание нативных компонентов собственных тканей и формирование самоподдерживающейся патологической иммунной реакции.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ), по данным различных авторов, составляют до 20% от всех форм терапевтической патологии. В последние 10 лет наблюдается рост АИЗ у пациентов различных возрастных групп. К наиболее часто встречающимся (до 8% популяции) относятся аутоиммунный тиреоидит (АИТ), ревматоидный артрит (РА), псориаз, АИЗ желудка. Женщины страдают АИЗ чаще мужчин, что связано прежде всего с особенностями их гормонального статуса.

Известно, что в здоровом организме в процессе онтогенеза происходит формирование толерантности иммунной системы к собственным тканям, т.е. иммунный ответ на собственные антигены (АГ) «запрещен». Механизмы формирования ауто толерантности разнообразны (отрицательная селекция Т- и В-лимфоцитов на этапе лимфопоэза, существование забарьерных тканей, анергия аутореактивных Т-клеток на этапе иммуногенеза, действие иммуносупрессивных факторов и Т-лимфоцитов со свойствами супрессоров, например, Т-reg и др.).

Современными исследованиями показано, что в здоровом организме имеются Т- и В-лимфоциты с антигенраспознающими рецепторами «для своего», т.е. присутствие аутореактивных клонов лимфоцитов и аутоантител (аутоАТ) не означает наличия патологического процесса. Так, у здорового человека в низких титрах имеются естественные антитела (АТ) против различных эндогенных субстанций (аутологических иммуноглобулинов, ДНК, белков цитоскелета, сывороточного альбумина, фосфолипидов, ганглиозидов, пептидов и т.д.). Они участвуют в регуляции иммунного ответа, а также осуществляют выведение из организма дефектных, стареющих клеток и продуктов их распада. Однако при совокупности определенных условий данный физиологический механизм выходит из-под контроля и становится участником патогенеза АИЗ.

## 1.1. Этиология и патогенез

Аутоиммунные процессы развиваются при нарушении механизмов развития и поддержания аутоотолерантности. Основными причинами срыва аутоотолерантности являются следующие.

***Нарушение элиминации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов на этапе лимфопозза.*** При созревании Т- и В-лимфоцитов в центральных органах иммунной системы (тимус и костный мозг) предусмотрена элиминация тех из них, которые способны взаимодействовать с аутоантигенами (аутоАГ) (процесс называется отрицательная селекция). При нарушении взаимодействия с клетками, представляющими аутоАГ (дендритные или эпителиальные клетки), или в связи с отсутствием самого аутоАГ (как в случае с забарьерными органами) такой летальный сигнал не реализуется, и аутореактивные лимфоциты выходят в периферические лимфоидные органы. Следует, однако, отметить, что их активность на периферии подавляется другими механизмами поддержания аутоотолерантности. Поэтому лимфоциты, избегнувшие на этапе лимфопозза отрицательной селекции, как самостоятельный фактор редко служат основой аутоиммунной патологии.

***Нарушение изоляции АГ.*** Известно, что некоторые органы (половые железы, ткани глаза, мозга, щитовидной железы) являются иммунологически привилегированными от иммунной системы. Они имеют гистогематические барьеры и не представляют органоспецифические аутоАГ в лимфоидные органы для индукции толерантности. Поэтому центральная и периферическая толерантность к этим тканям не формируется, а в случае повреждения гистогематического барьера (воспалительный процесс, травма и др.) на них развивается иммунный ответ как на чужеродные АГ.

***Нарушение механизмов регуляции иммунного ответа.*** В норме при индукции иммунного ответа одновременно включаются супрессорные механизмы, сдерживающие иммунный ответ и обеспечивающие его прекращение после элиминации АГ. Особо важное значение в обеспечении такой отрицательной регуляции имеют гормоны супрессивного действия (кортикостероиды), цитокины (трансформирующий фактор роста (ТФРβ), ИЛ-10), специализированные популяции лимфоцитов.

В настоящее время доказано существование регуляторных субпопуляций Т-клеток, обладающих супрессорной активностью. Это в первую очередь Th3, маркерным цитокином которых является ТФРβ; Т-регуляторы 1, продуцирующие ИЛ-10, а также естественные регуляторные лимфоциты (так называемые Т-reg), имеющие фенотип  $CD3^+4^+25^{\text{bright}}Foxp3^+127^-$ .



ТФРβ продуцируется не только Th3, но и другими клетками (фагоциты, В-лимфоциты), является антагонистом ФНОα. Оказывает противовоспалительный эффект, подавляя синтез ФНО и других провоспалительных цитокинов, снижает экспрессию HLA-АГ на клетках, подавляет цитотоксическую активность макрофагов. Считается, что синтез ТФРβ абсолютно необходим для завершения воспалительного процесса и предотвращения неограниченного деструктивного действия иммунной системы.

Т-регуляторы 1 – Т-лимфоциты с супрессорной активностью, продуцирующие большие количества IL-10. Хорошо известна способность этого цитокина супрессировать функциональную активность макрофагов.

Т-рег играют ключевую роль в супрессии иммунных реакций и поддержании толерантности к ауто- и аллоАГ, что позволяет рассматривать их как «профессиональные» супрессорные клетки.

В целом ослабление супрессорных механизмов создает условия для развития патологической реакции на нормальные тканевые АГ с образованием аутореактивных Т-лимфоцитов и аутоАГ, которые обуславливают иммунное поражение тканей. Считается, что для возникновения аутоиммунной агрессии должен быть нарушен не один, а несколько элементов супрессорной сети.

Важную роль в формировании АИЗ может играть нарушение естественных механизмов апоптоза. Известно, что апоптоз представляет собой физиологический путь отмирания и утилизации клеток макроорганизма и не сопровождается развитием воспалительных процессов в тканях. В то же время избыточный апоптоз (например, при АИЗ) провоцирует некрозоподобный путь гибели клеток (так называемый вторичный некроз) и способствует формированию иммунного воспаления.

Значительный вклад вносят и нарушения в системе Toll-подобных рецепторов (рецепторы врожденного иммунитета), стимуляция которых приводит к индукции иммунных реакций против собственных антигенов на фоне неспецифического воспаления с последующей активацией адаптивного иммунного ответа.

***Инфекции различной этиологии.*** Считается, что инфекционные агенты запускают процессы аутоиммунизации за счет следующих основных механизмов.

***Наличие перекрестно-реагирующих АГ с клетками собственных тканей (антигенная мимикрия).*** Наличие общих или перекрестно-реагирующих эпитопов с компонентами макроорганизма является эволюционным приспособлением микроорганизмов. Известно, что в норме Т-лимфоциты при распознавании чужеродных эпитопов на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК) активируются

только при условии получения второго – костимулирующего сигнала от АПК (B7 на поверхности АПК – CD28 на Т-клетках) (рис. 1.1, а). При распознавании аутоАГ в связи с отсутствием костимулирующего сигнала формируется иммунологическая толерантность (рис. 1.1, б).

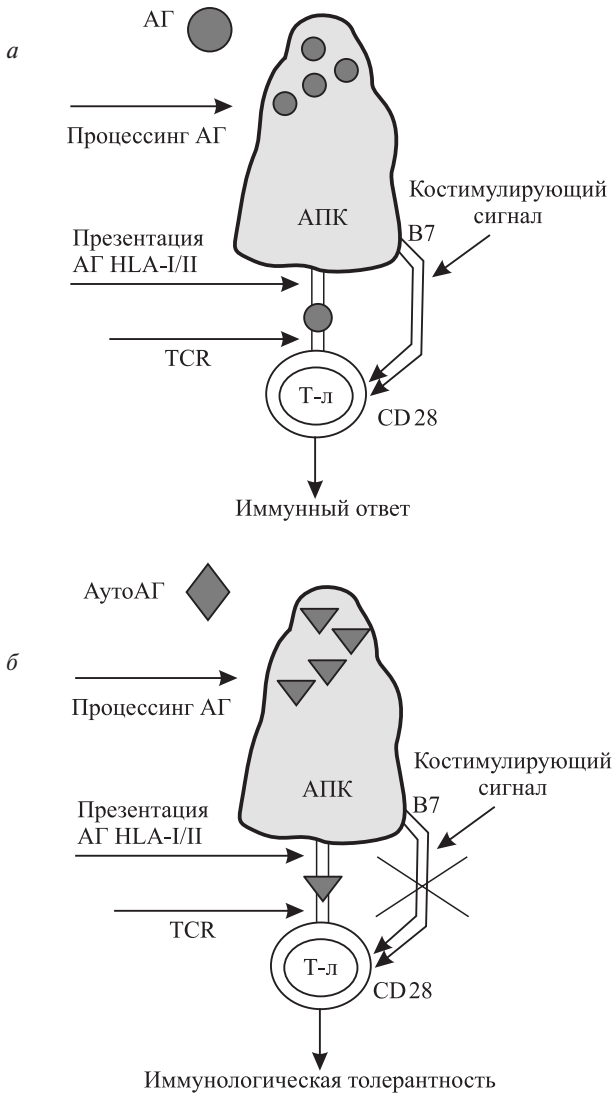


Рис. 1.1. Механизм реагирования на чужеродные АГ (а) и аутоАГ (б)

Процессинг – это подготовка АГ к распознаванию Т-лимфоцитами; он заключается в расщеплении АГ на пептидные фрагменты с последующим комплексированием с молекулами HLA и представлением на поверхности АПК.

При инфекциях, вызванных микроорганизмами, имеющими перекрестно-реагирующие АГ (т.е. эпитопы, сходные с аутоэпитопами), происходит активация АПК с формированием костимулирующего сигнала на Т-хелперы и последующей их стимуляцией. В результате этого одновременно с развитием протективного антиинфекционного иммунитета может развиваться аутоиммунный ответ. В последующем активированные аутореактивные Т-лимфоциты уже не нуждаются во внешнем стимуле и способны реагировать с аутоэпитопами на поверхности собственных клеток. При этом следует учитывать, что аутоиммунное воспаление не может нормальным образом остановиться, так как аутоАГ постоянно присутствует в организме.

*Поликлональная активация лимфоидных клеток микробными суперантигенами.* Известно, что АГ некоторых микроорганизмов (например, стафилококков, стрептококков, микоплазм и др.) проявляют свойства суперантигенов – способность вызывать активацию клонов Т-лимфоцитов в очень низких дозах. Суперантигены, минуя этап внутриклеточного процессинга, могут прямо связывать молекулы HLA на поверхности АПК клеток вне антигенсвязывающего участка. Этот комплекс затем перекрестно взаимодействует с Т-клеточным рецептором, приводя к поликлональной Т-клеточной активации (до 20% от всех Т-клеток), тогда как взаимодействие с обычными АГ способно активировать лишь менее 0,1% Т-клеток.

*Деструкция тканей патогеном с последующим распознаванием тканевых АГ АПК.* Современными исследованиями показано, что повреждение тканей макроорганизма является общей основой для запуска иммунных реакций, при этом в качестве адьювантных субстанций (усиливающих иммунный ответ) выступают продукты разрушения собственных клеток и тканей. Это своеобразный «сигнал опасности» (danger signal), на который реагирует иммунная система. Увеличение содержания таких молекул при одновременной несостоятельности супрессорных факторов провоцирует формирование хронического иммунного воспаления.

*Индукция синтеза провоспалительных цитокинов.* Инфекционно-воспалительные процессы, как известно, сопровождаются повышением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО и др.). Они, в свою очередь, способны увеличивать экспрессию на клетках

тканей молекул HLA-II, что потенциально создает условия для инициации иммунного ответа на собственные АГ.

**Генетическая предрасположенность.** Результаты исследований на близнецах, а также данные об ассоциации различных АИЗ с хромосомными aberrациями убеждают в том, что предрасположенность к АИЗ является генетически детерминированной. При этом генетические факторы определяют не только общую готовность к развитию гиперреактивности на собственные АГ, но и тот орган, против которого преимущественно направлен иммунный ответ. Так, у родственников пациентов с тиреоидитом Хашимото частота обнаружения и уровень титров антитиреоидных аутоАТ выше, чем в норме. Аналогичная закономерность выявлена и для пернициозной анемии.

Доказательством роли генетических факторов служит ассоциация практически всех АИЗ с определенными гаплотипами HLA (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Связь между АИЗ и системой HLA

Заболевание	Гаплотип HLA
Системная красная волчанка	A1, B7, B8, B8, B18, C4A, C4B, DR2, DR3, DR7, DQ2, DQ3
Ревматоидный артрит	DR4
Системная склеродермия	DR3, DR5, A1, B8
Синдром Шегрена	DR3, B8, DW2, DW3
Дерматополимиозит	HLA-B8, DR3
Аутоиммунный гепатит	HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4
Миастения	B8, DR3, реже A2, B7, DR2
Рассеянный склероз	DR2
Аутоиммунный тиреоидит	DR3, DR5, DR8
Инсулинзависимый сахарный диабет	DQ A1, DQ B1, DR B1
Болезнь Грейвса	DR3, B8

HLA (human leucocyte antigens) – главный комплекс гистосовместимости у людей. Представлен более чем 150 АГ, которые кодируются комплексом генов, расположенных на 6-й хромосоме. У всех клеток определенного организма система HLA тождественна, поэтому HLA называют «иммунным паспортом индивида». HLA-АГ играют важную роль в функционировании иммунной системы, участвуя в презентации АГ и общей регуляции иммунного ответа.

Ассоциация АИЗ с определенными АГ HLA также может рассматриваться с учетом «инфекционного» компонента патогенеза, так как именно HLA осуществляют представление АГ (в том числе и АГ микроорганизмов) для распознавания Т-лимфоцитам (см. рис. 1.1).

Общая максимально упрощенная схема патогенеза АИЗ представлена на рис. 1.2.

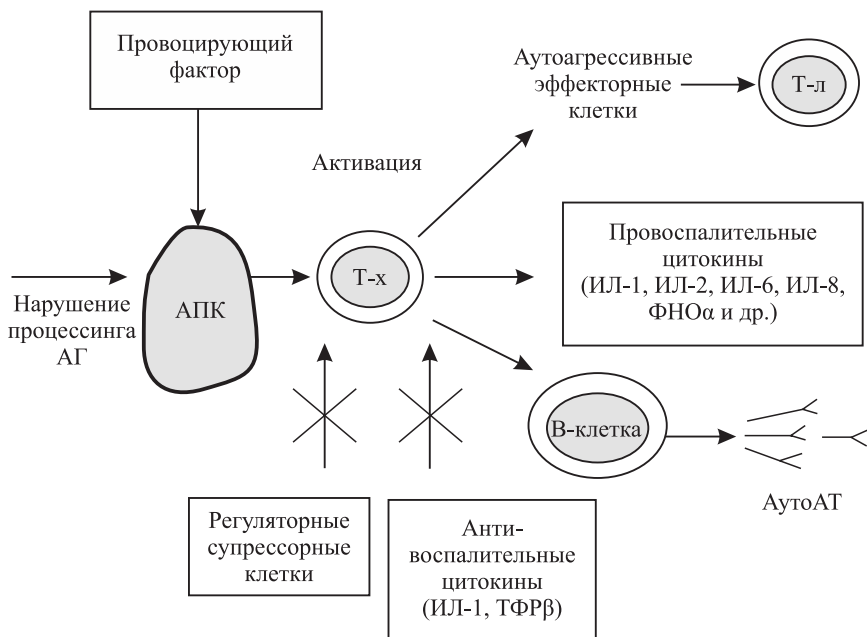


Рис. 1.2. Индукция аутоиммунного ответа.

В результате комплексного действия провоцирующих факторов происходит нарушение процессинга АГ АПК, следствием чего является активация Т-хелперов при распознавании аутоАГ. На фоне недостаточности факторов отрицательной регуляции иммунного ответа, в частности регуляторных супрессорных клеток (Т-reg), противовоспалительных цитокинов активация Т-хелперов принимает мало управляемый характер, что приводит к появлению аутоагрессивных эффекторных клеток, индуцирует активацию В-лимфоцитов и продукцию аутоАТ, повышает синтез провоспалительных цитокинов

В результате совокупного действия вышеуказанных факторов происходит активация эффекторных механизмов иммунного ответа (АТ, реакции гиперчувствительности замедленного типа, цитотоксические клетки) и формируется иммунное воспаление, которое реализуется по описанным Р. Gell и Р. Coombs механизмам повреждения тканей (иногда их называют типы аллергических реакций). Для АИЗ характерны II, III, IV типы повреждения (табл. 1.2).

Таблица 1.2. АутоАГ и типы повреждения тканей при некоторых АИЗ

Антигены	Заболевание
<b>II тип повреждения тканей – АТ к клеточным или матричным АГ</b>	
Белки мембран эритроцитов	Аутоиммунная гемолитическая анемия
Интегрин тромбоцитов (GpIIb/IIIa)	Иммунная тромбоцитопения
Коллаген базальной мембраны клубочков почки	Синдром Гудпасчера
Рецептор для тиреотропного гормона	Болезнь Грейвса
Тиреоглобулин, микросомы	Болезнь Хашимото
Париетальные клетки желудка, внутренний фактор Кастла	Аутоиммунный гастрит
Ацетилхолиновые рецепторы	Миастения
Протеиназа-3 гранул нейтрофилов	Гранулематоз Вегенера
<b>III тип повреждения тканей – иммунокомплексный</b>	
Fc-фрагмент IgG, коллаген	Ревматоидный артрит
ДНК, гистоны, рибосомы	Системная красная волчанка
Ядерные нуклеопротеины, АГ SS-A, SS-B	Смешанные заболевания соединительной ткани
<b>IV тип повреждения тканей – опосредован Т-эффекторами (Th1, Т-киллеры)</b>	
Основной белок миелина	Рассеянный склероз
β-Клетки поджелудочной железы	Инсулинзависимый сахарный диабет

В заключение следует отметить, что, несмотря на гетерогенность механизмов развития, степени распространенности и клинических проявлений, АИЗ объединяет направленность иммунных процессов против собственных неизменных клеток и тканей.

## 1.2. Клинические признаки

Аутоиммунные заболевания условно разделяют на три основных типа:

- органоспецифические АИЗ, при которых иммунная агрессия направлена против одного или группы АГ определенного органа. Чаще всего это забарьерные ткани, врожденная толерантность к которым отсутствует. Мишенями поражения обычно становятся ЩЖ, надпочечники, желудок, поджелудочная железа, органы зрения;
- органонеспецифические (системные) АИЗ, при которых аутоиммунный ответ направлен против тканей, в значительных количествах представленных в различных органах, например в соединительной ткани. Аутоиммунизация при этом развивается на фоне ранее

существовавшей толерантности. Чаще всего поражаются кожа, почки, суставы, мышцы. К таким патологическим процессам относят системные заболевания соединительной ткани: системную красную волчанку (СКВ), РА, склеродермию и др.;

- смешанные АИЗ включают оба перечисленных механизма.

К таким заболеваниям относят первичный билиарный цирроз (ПБЦ), синдром Шегрена, язвенный колит (ЯК), глютеную энтеропатию, синдром Гудпасчера, сахарный диабет (СД) 1-го типа.

При системных АИЗ распространенность органных поражений обуславливает разнообразный характер жалоб пациентов и широкий спектр клинических проявлений. К общим жалобам относятся субфебрилитет, снижение аппетита, часто болезненность суставов, патологическая потеря массы тела (более 10% за последние 6 месяцев), слабость, повышенная утомляемость, одышка, чрезмерная потливость, кожные поражения. Достаточно часто первым клиническим проявлением многих АИЗ является синдром Рейно.

При сборе анамнеза важно уточнить наличие АИЗ у ближайших родственников, длительность имеющихся жалоб, наличие сопутствующей патологии, прием лекарственных препаратов, перенесенные накануне инфекционные заболевания (стрептококковые, герпесвирусные инфекции и др.).

При осмотре следует обратить особое внимание на изменения со стороны органов и систем, наиболее часто поражаемых при АИЗ, и системность этих поражений. Частыми признаками являются витилиго, сетчатое livedo (древовидный рисунок на коже нижних конечностей, обусловленный воспалительными изменениями венул); эритематозная, папулезная или узелковая сыпь с преимущественной локализацией вокруг суставов; припухлость, болезненность, ограничение движений в суставах. При любом аутоиммунном процессе может наблюдаться незначительное увеличение периферических лимфоузлов, умеренная гепатоспленомегалия.

Важно оценить состояние сердечно-сосудистой системы, поражение которой типично для многих АИЗ. Наблюдается клиническая симптоматика кардитов, возможно формирование пороков сердца. Развиваются васкулиты с поражением сосудов различного калибра, чаще мелких артерий. При этом именно васкулит может быть причиной разнообразной висцеральной патологии при АИЗ и ряда кожных проявлений (сетчатое livedo, геморрагическая сыпь и др.).

Практически любое системное АИЗ сопровождается патологией почек, обусловленной поражением сосудов (васкулит) и клубочков почек, канальцев и интерстиция. Симптоматика чаще соответствует хроническому гломерулонефриту (протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, снижение клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек – ХБП).

Для системных заболеваний соединительной ткани весьма характерны полисерозиты: плеврит, перикардит, перитонит.

Клиническая симптоматика с кашлем, одышкой, цианозом, появлением влажных хрипов при аускультации может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс легких. Достаточно часто при АИЗ диагностируется интерстициальное заболевание легких, при прогрессировании которого развивается диффузный фиброз легких.

Возможно поражение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы. Наблюдаются полинейропатии с развитием вялых дистальных параличей и парезов, чувствительными нарушениями по полиневритическому типу, болями в конечностях, вегетативными расстройствами. При вовлечении в процесс головного и спинного мозга возникает очаговая неврологическая симптоматика, зависящая от локализации повреждения. При первичном повреждении мышц развиваются периферические, чаще дистальные, параличи и парезы с появлением атрофий. Указанные поражения могут сопровождаться миопатическими и миастеническими синдромами с патологической мышечной утомляемостью и диффузной слабостью.

При органоспецифических АИЗ на первый план выходит поражение определенного органа с развитием характерной клинической симптоматики.

### **1.3. Общие принципы диагностики**

Диагностика АИЗ проводится с использованием широкого спектра инструментальных и лабораторных методов исследования.

**Инструментальные исследования** (рентгенологические, методы УЗИ-диагностики, эндоскопические методы и др.) позволяют визуализировать характерные изменения пораженных органов, а также провести дифференциальную диагностику. В ряде случаев они имеют решающее значение в диагностике, например эндоскопические методы исследования при болезни Крона и ЯК, в других случаях (например, при системной склеродермии) – играют вспомогательную роль.

**Лабораторные исследования** при АИЗ используются с целью подтверждения предполагаемого клинического диагноза, характеристики активности процесса, оценки эффективности терапии, прогнозирования исходов заболевания. **Общелабораторные исследования** (общий анализ крови, рутинный биохимический анализ, исследование синовиальной жидкости и др.) используются с целью оценки функции пораженных органов и дифференциальной диагностики.



# ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ПРЕДИСЛОВИЕ .....	6
<b>ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....</b>	<b>7</b>
1.1. Этиология и патогенез .....	8
1.2. Клинические признаки .....	14
1.3. Общие принципы диагностики .....	16
1.3.1. Методы выявления аутоантител .....	19
1.3.2. Антинуклеарные антитела .....	25
1.4. Основные направления терапии .....	33
<b>ГЛАВА 2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ .....</b>	<b>37</b>
2.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит .....	37
2.2. Болезнь Грейвса .....	42
2.3. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников .....	48
2.4. Сахарный диабет .....	57
<b>ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....</b>	<b>70</b>
3.1. Миастения гравис .....	70
3.2. Рассеянный склероз .....	77
3.3. Синдром Гийена – Барре .....	87
<b>ГЛАВА 4. ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ .....</b>	<b>92</b>
4.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия .....	92
4.2. Первичная иммунная тромбоцитопения .....	101
4.3. Аутоиммунная нейтропения .....	106
4.4. Антифосфолипидный синдром .....	110

<b>ГЛАВА 5. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ</b> .....	119
5.1. Хронический аутоиммунный гастрит .....	119
5.2. Болезнь Крона .....	123
5.3. Язвенный колит .....	130
5.4. Целиакия .....	135
<b>ГЛАВА 6. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ</b> .....	144
6.1. Аутоиммунный гепатит .....	144
6.2. Первичный билиарный цирроз .....	150
6.3. Первичный склерозирующий холангит .....	157
<b>ГЛАВА 7. СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	161
7.1. Ревматоидный артрит .....	161
7.2. Системная красная волчанка .....	178
7.3. Системный склероз .....	189
7.4. Болезнь Шегрена .....	198
7.5. Дерматополимиозит .....	203
7.6. Острая ревматическая лихорадка .....	209
<b>ГЛАВА 8. СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ</b> .....	218
<b>ГЛАВА 9. СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА</b> .....	231
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	236
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	270