МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

на тему: **«Лабораторні методи діагностики аутоімунних захворювань»**

Виконав: здобувач другого (магістерського) рівня вищої освіти, курсу 2, групи 04-24-090 IV факультету, за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» Коваль Софія Михайлівна

Керівник д.мед.н., професор В.Д. Бабаджан

Рецензент: д.мед.н., професор П.Г. Кравчун

Харків – 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 3

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАГАЛЬНЕ ПОНЯТТЯ ЩОДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ПАТОГЕНЕУ ТА ЗАГАЛЬНИХ ПІДХОДІВ ДІАГНОСТИКИ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 7

1.1 Класифікація та клінічні маніфестації аутоімунних хвороб 7

1.2 Патогенез аутоімунних захворювань 15

1.3 Загальні підходи до діагностики аутоімунних захворювань 19

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (АЗ) 25

2.1 Методи кількісного визначення молекулярних маркерів АЗ 25

2.2 Методи визначення антитіл при АЗ 31

2.3 Інші методики діагностики АЗ 36

2.4 Нові технології та старі дилеми в діагностиці аутоімунних захворювань 51

ВИСНОВКИ 58

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 61

ДОДАТКИ 65

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АА – Алопеція ареата

АЗ/АІЗ – Аутоімунні захворювання

АІГ – Аутоімунний гепатит

АНА – Антинуклеарні антитіла

АНЦА – Антитіла до нейтрофільних цитоплазматичних антигенів

АСЛО – Антистрептолізин-О

АФЛ – Антитіла до фосфоліпідів

АЦЦП – Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду

ГА – Гемолітична анемія

ГІБП – Генно-інженерні біологічні препарати

ЗЗК – Запальні захворювання кишечника

ІФА – Імуноферментний аналіз

МГ – Міастенія гревіс

нРІФ – Непряма реакція імунофлюоресценції

ПБХ – Первинний біліарний холангіт

ПКТ – Прокальцитонін

ПСХ – Первинний склерозуючий холангіт

РА – Ревматоїдний артрит

РЗ – Ревматичні захворювання

РС – Розсіяний склероз

РФ – Ревматоїдний фактор

САРЗ – Системні аутоімунні ревматичні захворювання

СЗСТ – Системне захворювання сполучної тканини

СРБ – С-реактивний білок

СС – Системна склеродермія

СЧВ – Системний червоний вовчак

СШ – Синдром Шагрена

ТХ – Тиреоїдит Хашимото

ФНП – Фактор некрозу пухлин

ЦД – Цукровий діабет

ШОЕ – Швидкість осідання еритроцитів

ADCC – антитіло-залежна клітинна цитотоксичність (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)

AIHA – аутоімунна гемолітична анемія (Autoimmune Hemolytic Anemia)

AIH – автоімунний гепатит (Autoimmune Hepatitis)

AITD – аутоімунні захворювання щитоподібної залози (Autoimmune Thyroid Diseases)

ANA – антиядерні антитіла (Antinuclear Antibodies)

anti-dsDNA – антитіла до дволанцюгової ДНК (Anti–Double-Stranded DNA Antibodies)

anti-Sm – антитіла до білка Сміта (Anti-Smith Protein Antibodies)

ACPA / anti-CCP – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies)

CRP – С-реактивний білок (C-Reactive Protein)

DC – дендритні клітини (Dendritic Cells)

EBV – вірус Епштейна–Барр (Epstein–Barr Virus)

ENA – екстраговані ядерні антигени (Extractable Nuclear Antigens)

ESR – швидкість осідання еритроцитів (Erythrocyte Sedimentation Rate)

GD – хвороба Грейвса (Graves' Disease)

HT – тиреоїдит Хашимото (Hashimoto's Thyroiditis)

IBD – запальні захворювання кишечника (Inflammatory Bowel Disease)

IFN – інтерферон (Interferon)

IL – інтерлейкін (Interleukin)

MG – міастенія (Myasthenia Gravis)

MS – розсіяний склероз (Multiple Sclerosis)

PCNA – антитіла до ядерного антигену проліферуючих клітин (Proliferating Cell Nuclear Antigen)

p-ANCA – перинуклеарні антицитоплазматичні антитіла нейтрофілів (Perinuclear Anti–Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

PP – первинно-прогресуючий (Primary Progressive)

PR – прогресуючо-рецидивуючий (Progressive-Relapsing)

PRR – рецептори розпізнавання зразків (Pattern Recognition Receptors)

RR – рецидивно-ремітуючий (Relapsing-Remitting)

SAA – сироватковий амілоїд (Serum Amyloid A)

sIL-2R – рецептор до інтерлейкіну-2 (Soluble Interleukin-2 Receptor)

SP – вторинно-прогресуючий (Secondary Progressive)

T1D – цукровий діабет 1 типу (Type 1 Diabetes)

Tfh – фолікулярні Т-хелпери (Follicular T Helper Cells)

TGF – трансформуючий фактор росту (Transforming Growth Factor)

TNF – фактор некрозу пухлини (Tumor Necrosis Factor)

Tregs – регуляторні Т-клітини (Regulatory T Cells)

ВСТУП

Аутоімунні захворювання становлять одну з найскладніших проблем сучасної медицини, оскільки їхня поширеність невпинно зростає, а патогенез залишається багатофакторним і не до кінця вивченим. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 5–8 % населення світу страждає на різні форми аутоімунних патологій, серед яких найпоширенішими є ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, аутоімунний тиреоїдит, розсіяний склероз тощо. Їхньою спільною ознакою є порушення толерантності імунної системи, коли організм починає сприймати власні клітини та тканини як чужорідні.

Ефективна діагностика таких станів є надзвичайно важливою, адже раннє виявлення аутоімунних процесів дозволяє своєчасно розпочати терапію, запобігти незворотним змінам у тканинах та покращити прогноз для пацієнта. Визначальну роль у цьому процесі відіграють лабораторні методи, які дають змогу ідентифікувати аутоантитіла, оцінити активність імунної відповіді, виявити маркери запалення та пошкодження органів. Сучасні технології – такі як імуноферментний аналіз (ІФА), імуноблотинг, імунофлуоресценція, проточна цитометрія – забезпечують високоточне виявлення навіть мінімальних змін у функціонуванні імунної системи.

Наукова новизна дослідження полягає у систематизації сучасних лабораторних методів діагностики аутоімунних захворювань, визначенні їх діагностичної цінності та можливостей комбінованого застосування для підвищення точності результатів.

Мета роботи – узагальнити та проаналізувати сучасні лабораторні методи діагностики аутоімунних захворювань, визначити їх ефективність, інформативність і роль у клінічній практиці.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі **завдання:**

1. Розкрити сутність і загальні поняття щодо аутоімунних захворювань людського організму.
2. Проаналізувати патогенетичні механізми розвитку аутоімунних процесів.

3. Розглянути загальні підходи до діагностики аутоімунних захворювань, що застосовуються у медичній практиці.
4. Дослідити сучасні лабораторні методи кількісного визначення молекулярних маркерів аутоімунних захворювань.
5. Розкрити методики визначення специфічних антитіл при аутоімунних патологіях та оцінити їх діагностичну значущість.
6. Проаналізувати інші лабораторні методики, що застосовуються у виявленні та моніторингу аутоімунних процесів.
7. Висвітлити новітні технології та актуальні проблеми («старі дилеми») у діагностиці аутоімунних захворювань.

Об'єкт дослідження: аутоімунні захворювання людини як медико-біологічне явище.

Предмет дослідження: лабораторні методи діагностики аутоімунних процесів.

Методи дослідження: аналітичний, системний, порівняльний та узагальнюючий аналіз наукових джерел, що висвітлюють сучасний стан лабораторної діагностики аутоімунних патологій.

Практичне значення роботи полягає у можливості використання отриманих результатів для вдосконалення діагностичних алгоритмів, підвищення ефективності клінічної практики та покращення підготовки фахівців у галузі лабораторної медицини.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАГАЛЬНЕ ПОНЯТТЯ ЩОДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ПАТОГЕНЕУ ТА ЗАГАЛЬНИХ ПІДХОДІВ ДІАГНОСТИКИ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1 Класифікація та клінічні маніфестації аутоімунних хвороб

В даний час автоімунні захворювання не мають єдиної системи класифікації, але зазвичай класифікуються за ступенем ураження тканин на системні та органоспецифічні типи. Системні автоімунні захворювання, такі як системний червоний вовчак та синдром Шагрена, супроводжуються ураженням декількох органів внаслідок поширеної імунної дисрегуляції, тоді як органоспецифічні варіанти, такі як тиреоїдит Хашимото (ТХ) та міастенія гревіс (МГ), переважно уражують конкретні органи або залози. Клінічно ці захворювання також класифікуються за їхніми основними анатомічними мішенями, такими як сполучна тканина (наприклад, РА та СЧВ), екзокринні залози, шкіра (наприклад, псоріаз), травна система (наприклад, виразковий коліт та аутоімунний гепатит АІГ), ендокринну систему (наприклад, цукровий діабет 1 типу ЦД1 та хронічний тиреоїдит), гематологічну систему (наприклад, аутоімунну гемолітичну анемію), нервово-м'язову систему (наприклад, розсіяний склероз РС) та сечовидільну систему (наприклад, гломерулонефрит). Хоча в цьому огляді використовується анатомічна класифікація для систематичного представлення клінічних проявів аутоімунних захворювань, багато аутоімунних захворювань не обмежуються одним анатомічним місцем через характерне ураження декількох тканин. Типовими прикладами є СЧВ та СС, які зазвичай проявляються у вигляді мультисистемної патології, що вражає різні системи органів [1].

Сполучна тканина

Ревматоїднй артрит (РА) – це хронічне системне запальне захворювання, яке патологічно характеризується симетричним і постійним поліартикулярним болем, що супроводжується хронічним запаленням синовіальних мембран і утворенням судинного пануса. РА призводить до руйнування хрящів і кісток, а

також до запалення суглобів, що спричиняє деформацію суглобів і втрату їх функціональних можливостей. Крім того, системне запалення може спричинити ураження інших органів і негативно вплинути на якість життя пацієнтів [2, 3].

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це гетерогенне системне аутоімунне захворювання, що характеризується широким спектром клінічних проявів, що ускладнює як його оцінку, так і лікування . Пацієнти з СЧВ виробляють велику кількість аутоантитіл, що потенційно впливає на багато органів і систем . Згідно з клінічною оцінкою та діагностичними критеріями, встановленими Міжнародною асоціацією клінік з вивчення системного червоного вовчака, клінічні прояви СЧВ можуть включати гострий шкірний вовчак, хронічний шкірний вовчак, виразки в ротовій порожнині або носі, алопецію без рубців, артрит, серозит, нефрит, гемолітичну анемію (ГА) та неврологічні розлади, такі як судоми [4, 5].

Екзокринні залози

Синдром Шагрена (СШ) – це хронічне захворювання, яке в першу чергу вражає екзокринні залози, зокрема слинну та слізну залози. Крім того, можуть бути уражені носова порожнина, верхні дихальні шляхи та жіночі статеві органи. Клінічно початкові симптоми проявляються у вигляді сухості в роті та очах. Через зменшення вироблення слини пацієнти відчувають дисфагію, зміну смакових відчуттів, печіння в роті, утруднення безперервного мовлення та бажання прокидатися вночі, щоб випити води. У осіб із СШ частіше трапляються інфекції ротової порожнини, гінгівіт і карієс зубів, і вони часто скаржаться на такі симптоми, як сухість, свербіж, біль і світлобоязнь в очах, які схильні до інфекцій. Крім того, у хворих часто спостерігається набряк привушних залоз. Окрім залоз, СШ уражає шкіру, суглоби, легені, нирки, м'язи та нерви. Це може призвести до ряду клінічних проявів, включаючи васкуліт, феномен Рейно, артрит, артралгію, інтерстиціальну пневмонію, сухість трахеобронхіального дерева, інтерстиціальний нефрит, лімфому, міалгію, нейрозапалення та геміплегію [6].

Шкіра

Псоріаз, який зазвичай називають псоріазом вульгарним, є хронічним запальним захворюванням шкіри . Він класифікується на п'ять різних клінічних підтипів: бляшковий, краплеподібний, інверсний, пустульозний та еритродермічний. Бляшковий псоріаз, найпоширеніший підтип, характеризується чітко вираженими червоними бляшками, що супроводжуються свербінням, на тулубі, кінцівках і шкірі голови, з декількома шарами сріблясто-білих лусочок [7]. Краплеподібний псоріаз проявляється у вигляді невеликих гострих еритематозних плям, які зазвичай викликаються інфекціями бета-гемолітичним стрептококом групи А і переважно вражають дітей та підлітків. Приблизно у третини пацієнтів з краплеподібним псоріазом згодом розвивається бляшковий псоріаз. Інверсний псоріаз вражає складки шкіри, такі як пахвина, вульва та пахви, що призводить до легкої ерозії еритеми. Пустульозний псоріаз відрізняється наявністю щільних, стерильних пустул на поверхні шкіри . Еритродермічний псоріаз, найрідкісніший тип псоріазу, часто виникає внаслідок тривалого застосування глюкокортикоїдів і супроводжується тяжкими симптомами, включаючи поширену еритему. Псоріаз асоціюється з низкою супутніх захворювань, включаючи псоріатичний артрит, ожиріння та метаболічний синдром [8].

Склеродермія є найбільш смертельним ревматичним захворюванням. Воно класифікується на кілька підтипів, включаючи дифузну склеродермію; обмежену склеродермію; склеродермію без ураження шкіри; синдроми перекриття (які виникають одночасно з іншими ревматологічними захворюваннями); та синдром кальцинозу, феномен Рейно, дискінезію стравоходу, склеродактилію та телеангіектазії (CREST) . Ранні симптоми включають відчуття стягнутості шкіри, свербіж, феномен Рейно, артрит та м'язовий біль. Ураження шкіри проходять три фази: запальну, склеротичну та атрофічну. У пацієнтів із склеродермією найчастіше уражається система органів травлення. Пацієнти часто скаржаться на такі симптоми, як рефлюкс, здуття живота, запор, діарея та нетримання сечі. Крім того, у пацієнтів із склеродермією часто зустрічається

легеневий фіброз . Інші органи, включаючи серце, нирки та щитовидну залозу, також уражаються при склеродермії [6].

Алопеція ареата (АА) – це тимчасова форма випадіння волосся без рубців, яка не супроводжується постійним пошкодженням волосяних фолікулів. Клінічно АА характеризується круглими або овальними ділянками раптового випадіння волосся, які зазвичай розташовані на шкірі голови. Цей стан виникає, коли імунна система атакує волосяні фолікули, що призводить до запалення [9].

Травна система

Аутоімунні захворювання печінки – це група хронічних захворювань печінки, спричинених порушеннями імунної функції організму. До них належать аутоімунний гепатит (АІГ), первинний біліарний холангіт (ПБХ), первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) та перехресні синдроми. Кожен тип аутоімунного захворювання печінки має свої клінічні прояви та різний ступінь патологічного ураження печінки. АІГ характеризується такими симптомами, як втома, нудота, біль у животі та втрата апетиту, що супроводжуються значною жовтяницею. Він може прогресувати і призвести до цирозу та печінкової недостатності . Часто захворювання має підступний початок, і пацієнти протягом тривалого часу не відчувають жодних симптомів. У пацієнтів з гострими проявами може розвинутися гостра печінкова недостатність . ПБХ – це хронічне холестатичне захворювання печінки, яке проявляється негнійним ураженням дрібних жовчних проток у печінці та пошкодженням портальних ділянок. У деяких випадках пацієнти мають неспецифічні симптоми, такі як втома та свербіж шкіри. ПБХ може прогресувати до портальної гіпертензії, фіброзу печінки та цирозу . ПСХ викликає запалення та фіброз внутрішньопечінкових та позапечінкових жовчних проток, що призводить до стриктур жовчних проток та холестазу. Крім того, вона асоціюється із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК). На пізніх стадіях у пацієнтів з ПСХ спостерігаються ознаки декомпенсованого цирозу, включаючи портальну гіпертензію та печінкову недостатність. Ризик рецидиву є високим навіть після трансплантації печінки. Крім того, пацієнти з ПСХ мають вищий ризик розвитку холангіокарциноми та колоректального раку [10].

Автоімунний гастрит АІГ – це хронічне запальне захворювання, яке призводить до дисфункції шлунка, порушення всмоктування вітаміну В12 і заліза та перніціозної анемії (яка є причиною основних симптомів АІГ) . Крім того, дефіцит вітаміну В12 впливає на шлунково-кишкову та нервову системи, що призводить до таких симптомів, як діарея, глосит, периферична нейропатія, слабкість, втрата пам'яті та сплутаність свідомості . Нестача шлункової кислоти також сприяє уповільненню випорожнення шлунка, що збільшує ризик шлунково-кишкових інфекцій . На пізніх стадіях АІГ характеризується атрофією слизової оболонки шлунка та підвищеним ризиком розвитку новоутворень шлунка [11].

Запальні захворювання кишечника – це аутоімунні ідіопатичні запальні захворювання кишечника, яке клінічно характеризуються такими симптомами, як біль у животі, діарея, кров у калі та втрата ваги. ЗЗК в першу чергу вражає клубову кишку, пряму кишку та товсту кишку. Основними формами є виразковий коліт та хвороба Крона . Виразковий коліт вражає пряму кишку, запалення обмежується слизовою оболонкою та підслизовою оболонкою, часто супроводжується запаленням та абсцесами крипт. На відміну від цього, хвороба Крона може вражати будь-яку частину травної системи, однак найчастіше уражає кінцеву частину клубової кишки. Гістологічно вона характеризується потовщенням підслизової оболонки, трансматуральним запаленням, тріщинними виразками та гранульомами. Ускладнення включають фіброз-індуковані стриктури та обструкцію кишечника, а також підвищений ризик колоректального раку . Крім того, пацієнти з ЗЗК мають різні позакишкові прояви, включаючи очні захворювання, такі як увеїт і склерит; ураження шкіри та слизових оболонок, такі як вузликова еритема та гангренозна піодермія; артрит; низьку кісткову масу та остеопороз; захворювання печінки та підшлункової залози, такі як ПСХ, неалкогольна жирова хвороба печінки та гострий панкреатит; а також тромбоз ворітної вени [12].

Ендокринна система

Цукровий діабет 1 типу (T1D), який характеризується руйнуванням β-клітин підшлункової залози та недостатнім виробленням інсуліну, переважно вражає дітей і підлітків . Несвоєчасне лікування або неналежне ведення захворювання може призвести до затримки розвитку дитини. У пацієнтів спостерігається підвищений рівень глюкози в крові, а також симптоми поліурії, полідипсії, поліфагії та зниження маси тіла.

До гострих ускладнень T1D належать діабетичний кетоацидоз, гіпоглікемія та інфекційні процеси. Крім того, неправильне використання інсулінових ін'єкцій може призвести до хронічних ускладнень, таких як ураження суглобів, катаракта та остеопороз. Хронічні ускладнення, серед яких макро- та мікросудинні патології, а також нейропатії, є основними причинами інвалідизації та смертності, пов'язаними з діабетом [13].

Аутоімунні захворювання щитоподібної залози (AITD) охоплюють групу патологій, при яких імунна система атакує антигени щитоподібної залози, що призводить до лімфоцитарної інфільтрації її тканини. Найпоширенішими формами AITD є хвороба Грейвса (GD) та тиреоїдит Хашимото (HT). GD, також відома як токсичний дифузний зоб, характеризується гіпертиреозом, спричиненим утворенням патологічних антитіл, які активують рецептори тиреотропного гормону, викликаючи гіперплазію щитоподібної залози. Однак у невеликої частки пацієнтів із GD спостерігається порушення функції щитоподібної залози.

Симптоми GD включають гіпертиреоз, муцинозний набряк шкіри, розлади репродуктивної системи та офтальмопатію Грейвса . Остання є важливим позатиреоїдним проявом, що характеризується вираженим екзофтальмом, світлобоязню, болем і ураженнями кон'юнктиви чи рогівки.
На противагу цьому, при HT імунна система атакує фолікулярні клітини щитоподібної залози, що призводить до гіпотиреозу. Клінічно HT проявляється збільшенням, ущільненням і сіруватим відтінком щитоподібної залози, яка здавлює шию та ускладнює мовлення, дихання й ковтання. Додаткові симптоми

включають закреп, псевдообструкцію, кишкову непрохідність, сухість, жовтушність і потовщення шкіри, м’язовий біль і спазми, а також анемію [14].

Гематологічна система

Аутоімунна гемолітична анемія (AIHA) є типом анемії, спричиненої дисфункцією імунної системи, коли утворюються антитіла та/або комплемент проти власних еритроцитів, що зв’язуються з антигенами мембрани еритроцитів і прискорюють їх руйнування. Переважно спостерігається хронічний позасудинний гемоліз із повільним початком, частіше у дорослих жінок. Захворювання характеризується анемією, жовтяницею та спленомегалією. У третини пацієнтів спостерігаються анемія та жовтяниця, у більш ніж половини – легка або помірна спленомегалія, а в третини – гепатомегалія [15].

Нейром’язова система

Розсіяний склероз (MS) – це аутоімунне захворювання, основною характеристикою якого є запальні демієлінізуючі ураження білої речовини центральної нервової системи. У пацієнтів із MS утворюються демієлінізуючі бляшки у перивентрикулярній білій речовині, зорових нервах, спинному мозку, стовбурі головного мозку та мозочку.

Клінічно MS проявляється м’язовою слабкістю, невритом зорового нерва, ністагмом, сенсорними порушеннями та дисфункцією сечового міхура. За характером перебігу Національне товариство розсіяного склерозу США поділяє MS на чотири типи: рецидивно-ремітуючий (RR), вторинно-прогресуючий (SP), первинно-прогресуючий (PP) і прогресуючо-рецидивуючий (PR) .

Тип RR характеризується рецидивами на початкових стадіях із подальшими періодами ремісії. З часом у багатьох пацієнтів із тривалим перебігом RR відбувається перехід у тип SP, при якому стан поступово погіршується без ремісій. Тип PP зазвичай розвивається у середньому або пізньому віці та призводить до поступової втрати функцій. Тип PR зустрічається відносно рідко й подібний до PP, але супроводжується гострими рецидивами [6].

Міастенія (MG) – це аутоімунне захворювання, що характеризується порушенням передачі імпульсів у нервово-м’язовому з’єднанні. Це відбувається тоді, коли антитіла зв’язуються з ацетилхоліновими рецепторами або іншими спорідненими молекулами на постсинаптичній мембрані, що порушує нормальну передачу сигналу та спричиняє часткову або генералізовану слабкість скелетних м’язів і швидку стомлюваність [6].

Основними м’язами, які уражаються при MG, є окорухові, булбарні, кінцівкові та аксіальні. Приблизно 60 % пацієнтів спочатку мають симптоми, такі як птоз або диплопія, які з часом можуть прогресувати до очної форми MG . Крім того, у хворих на MG спостерігаються труднощі при ковтанні та жуванні, слабкість кінцівок і дихальні розлади . На ранніх стадіях у більшості пацієнтів виявляється гіперплазія тимусу, яка може переходити в його атрофію або тимому. Тому тимектомія часто використовується як метод полегшення симптомів у таких пацієнтів .

Близько 15 % осіб із MG мають супутні аутоімунні патології, зокрема тиреоїдит та системний червоний вовчак (СЧВ) .

Сечова система

Гломерулонефрит – це гетерогенна група захворювань, що характеризуються клінічними проявами, такими як гематурія, протеїнурія, гіпертензія, набряки, олігурія та різні ступені порушення функції нирок. Патологічно він характеризується запаленням клубочків і підвищеною клітинністю, що може призводити до вторинного ураження нирок .

Залежно від патогенетичних механізмів гломерулонефрит поділяють на кілька типів: імунокомплексний гломерулонефрит, гломерулонефрит, асоційований із антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, антибазально-мембранний гломерулонефрит, С3-гломерулопатію та гломерулонефрит, пов’язаний із моноклональними імуноглобулінами . За винятком гломерулонефриту, пов’язаного з моноклональними імуноглобулінами, усі підтипи цього захворювання супроводжуються різним ступенем аутоімунної дисфункції.

Гломерулонефрит також класифікують за клінічним типом . Найпоширенішою формою є гострий гломерулонефрит, спричинений стрептококовою інфекцією, що найчастіше зустрічається серед дітей, які проживають у регіонах із низьким рівнем санітарії.

До ускладнень гломерулонефриту належать тяжке венозне переповнення, серцева недостатність, гіпертензивна енцефалопатія та гостра ниркова недостатність [16].

1.2 Патогенез аутоімунних захворювань

Аутоімунні захворювання виникають унаслідок хибного розпізнавання та атаки власних антигенів імунною системою, що є результатом порушення імунної толерантності – фізіологічного механізму захисту, який забезпечується центральними та периферичними механізмами толерантності.
У нормальних умовах імунна система розрізняє «своє» і «чуже» завдяки багаторівневому регуляторному процесу, що включає клональну елімінацію самореактивних лімфоцитів у тимусі та кістковому мозку, а також пригнічення їх активності регуляторними Т-клітинами (Tregs) у периферичних тканинах.

Однак поєднання генетичної схильності, впливу факторів довкілля та дисбалансу імунорегуляції створює так звану «потрійну атаку», яка руйнує ці механізми толерантності. Унаслідок цього з’являються самореактивні Т- та В-клітини, активуються запальні каскади, що призводить до незворотного пошкодження тканин і формування аутоімунних патологій [17].

Таким чином, аутоімунні захворювання розвиваються через комбінацію генетичної схильності, зовнішніх впливів та порушення імунної рівноваги.

Генетична схильність є базовим ризиковим фактором: поліморфізми у генах головного комплексу гістосумісності (HLA/MHC), зокрема HLA-DR4 при ревматоїдному артриті, змінюють презентацію власних антигенів і підвищують ймовірність активації самореактивних Т-клітин. Неголовні гени, такі як PTPN22 (регулює сигнальні шляхи лімфоцитів) і STAT4 (модулює інтерферонові відповіді), додатково порушують роботу імунних контрольних точок . У

сукупності ці генетичні варіанти знижують поріг імунної регуляції, але самі по собі рідко спричиняють розвиток аутоімунітету.

Серед зовнішніх чинників найважливішими є патогени, такі як вірус Епштейна-Барр (EBV) і Streptococcus pyogenes, які сприяють аутоімунним процесам через молекулярну мімікрію (наприклад, ядерний антиген EBV-1 перехресно реагує з аутоантигенами, пов'язаними з вовчаком) або через побічну активацію під час ушкодження тканин . Куріння також є відомим фактором ризику.

Хімічні агенти – пил діоксиду кремнію, ртуть, а також лікарські препарати (зокрема, прокаїнамід) – викликають оксидативний стрес, модифікують білки власного організму у неоантигени або порушують епігенетичну регуляцію генів, що контролюють імунну відповідь [18].

Ультрафіолетове випромінювання, гормональні коливання (наприклад, естроген-залежні загострення вовчака) та хронічний стрес підсилюють ці ефекти, спричиняючи дисбаланс цитокінів (підвищення рівня IL-6 і TNF-α) і зниження супресорної здатності Treg-клітин [9].

Взаємодія генетичних і зовнішніх факторів порушує імунний гомеостаз. Регуляторні Т-клітини, що контролюють активність самореактивних лімфоцитів, зменшуються кількісно або втрачають функціональність. Натомість дендритні клітини (DC) і В-клітини набувають про-запального фенотипу, створюючи сприятливе мікросередовище для руйнування толерантності. Такі системні зсуви знаменують перехід від передклінічної схильності до активного аутоімунного процесу, що готує імунну систему до неконтрольованого запалення та цілеспрямованого пошкодження тканин.

Патогенетична прогресія при аутоімунних захворюваннях

Розвиток аутоімунних патологій включає каскад патогенетичних подій, що виходять за межі початкового порушення імунної толерантності. Хоча генетичні й екологічні фактори лише «підготовлюють ґрунт» для аутоімунітету, клінічні прояви зумовлюються трьома взаємопов'язаними процесами:

1. Утворенням патогенних аутоантитіл,
2. Дисрегуляцією цитокінових мереж,
3. Незворотним пошкодженням тканин.

Ці фази часто співіснують і взаємно підсилюють одна одну, формуючи самопідтримувальні цикли запалення і пошкодження, характерні для хронічних аутоімунних хвороб. Конкретні патологічні наслідки залежать від того, які молекулярні та клітинні шляхи переважають, що пояснює клінічну різноманітність навіть при схожих механізмах розвитку [5].

Утворення аутоантитіл

Аутоантитіла мають як фізіологічну, так і патологічну роль. У нормі поліреактивні аутоантитіла, які продукують В-клітини, допомагають очищати організм від клітинного детриту та мікробних компонентів . Однак при аутоімунних захворюваннях втрата толерантності призводить до утворення високоафінних патогенних аутоантитіл (наприклад, анти-двоспіральної ДНК anti-dsDNA при системному червоному вовчаку або антицитрулінових антитіл ACPA при ревматоїдному артриті) шляхом соматичної гіпермутації та рекомбінації класів імуноглобулінів.

Присутність аутоантитіл сама по собі не завжди прогнозує розвиток захворювання – їхня патогенність залежить від супутніх запальних сигналів. Наприклад, при цукровому діабеті 1 типу лише частина дітей з безсимптомними IgG-аутоантитілами розвиває клінічні прояви хвороби.

Цитокіновий шторм починається з дисрегуляції вроджених імунних клітин.

Рецептори розпізнавання зразків (PRR) на макрофагах і дендритних клітинах реагують на молекули, що вивільняються під час клітинного стресу або загибелі, що спричиняє надлишкову продукцію про-запальних цитокінів – IL-6, TNF-α та інтерферонів I типу [18].

Наприклад, при СЧВ нейтрофільні позаклітинні пастки, що містять власну ДНК і антимікробні білки, стимулюють стійке утворення IFN і подальшу генерацію аутоантитіл.

Адаптивний імунітет підсилює цитокіновий каскад за участі спеціалізованих Т-клітинних субпопуляцій.

Клітини Th17, диференційовані під дією IL-6 та TGF-β, продукують IL-17, який стимулює рекрутування й активацію нейтрофілів . Фолікулярні Т-хелпери (Tfh) через продукцію IL-21 підтримують самореактивні В-клітини у гермінативних центрах, сприяючи утворенню високоафінних аутоантитіл [9].

Координація між вродженим і адаптивним імунітетом створює самопідтримувальне запальне середовище, що просуває прогресію хвороби.

IL-6 є типовим прикладом плеїотропного цитокіну при аутоімунних процесах. Через активацію шляху JAK–STAT він сприяє диференціації Th17-клітин, стимулює В-клітинний синтез антитіл та гострофазову відповідь печінки. При ревматоїдному артриті синовіальні фібробласти одночасно є джерелом IL-6 і його мішенню, створюючи аутокринне коло, що підтримує хронічне запалення суглобів [5].

Аналогічно, інтерферони I типу відіграють ключову роль у СЧВ, активуючи сотні генів, стимульованих IFN, які посилюють імунну активацію та продукцію аутоантитіл.

Пошкодження тканин

Тканинне ураження при аутоімунних захворюваннях відбувається через три основні механізми, які часто співіснують і взаємодіють:

1. Осадження імунних комплексів. Антиген-антитільні агрегати накопичуються у тканинах (наприклад, у клубочках нирок або синовіальній оболонці), активують систему комплементу й Fc-рецептори клітин вродженого імунітету, що запускає запальні каскади, рекрутує нейтрофіли та моноцити. Вивільнення активних форм кисню та протеолітичних ферментів безпосередньо руйнує тканини та підвищує проникність судин, сприяючи подальшій інфільтрації лейкоцитів.
2. Пряма клітинна цитотоксичність. Самореактивні $CD8^+$ Т-клітини розпізнають і знищують клітини-мішені через екзоцитоз цитотоксичних

гранул (перфорин/гранзим В) або взаємодію рецепторів смерті (Fas/FasL), що є основним механізмом руйнування β-клітин підшлункової залози при діабеті 1 типу. Додатково працюють антитіло-залежна клітинна цитотоксичність (ADCC) за участі NK-клітин і комплемент-опосередкований лізис, які діють паралельно.

3. Хронічне запалення та фіброз. Тривала цитокінова стимуляція, особливо через TGF-β і IL-13, активує фібробласти, що надмірно продукують компоненти позаклітинного матриксу . Це призводить до фіброзної трансформації – наприклад, утворення синовіального панусу при ревматоїдному артриті, інтерстиціального фіброзу при аутоімунному гепатиті або ущільнення шкіри при системній склеродермії. Перехід від зворотного запалення до незворотного фіброзу є критичним моментом для терапії, який контролюється TGF-β [17].

Ці механізми не є ізольованими – вони формують єдину інтегровану патогенетичну мережу. Імунні комплекси можуть ініціювати пошкодження, яке посилюється клітинною цитотоксичністю, тоді як обидва процеси підтримують хронічне запалення, що завершується фіброзом. Відносна частка кожного механізму визначає швидкість прогресування та характер ураження тканин, пояснюючи клінічну різноманітність аутоімунних хвороб [5].

1.3 Загальні підходи до діагностики аутоімунних захворювань

Діагностика автоімунних хвороб ґрунтується на мультидисциплінарному підході, який поєднує детальну клінічну оцінку, лабораторні дослідження, методи візуалізації та гістопатологічне підтвердження.

Через гетерогенність автоімунних розладів і їх часте ураження багатьох органів, для точного встановлення діагнозу необхідне поєднання виявлення специфічних біомаркерів і тестів виключення інших хвороб.

Ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд є фундаментом у діагностичному процесі автоімунних захворювань. Пацієнти часто мають неспецифічні симптоми – втому, субфебрильну температуру, втрату ваги, –

однак окремі хвороби мають характерні клінічні ознаки. Наприклад, СЧВ може проявлятись метеликоподібним висипом, фоточутливістю, артритом і ураженням нирок, тоді як РА зазвичай супроводжується симетричним набряком дрібних суглобів і ранковою скутістю. Неврологічні симптоми – втрата зору або м'язова слабкість – можуть свідчити про демієлінізуючі ураження при розсіяному склерозі. Також важливо оцінювати сімейний анамнез, попередні інфекції та прийом ліків (наприклад, медикаментозний вовчак, спричинений антиаритмічними препаратами) [17].

Лабораторні аналізи, зокрема визначення рівнів неспецифічних запальних маркерів і автоантитіл, специфічних для певних хвороб, відіграють ключову роль у діагностиці.

Біохімічні зміни відображають дисфункцію певного органа. Наприклад, підвищення печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази) свідчить про пошкодження печінкових клітин при АІГ (АІН) – автоімунному гепатиті. Постійна гіперглікемія є ознакою руйнування β-клітин підшлункової залози при ЦД1 (T1D).

Зниження рівня компонентів комплементу (C3, C4) є характерною ознакою активного нефриту при СЧВ і корелює з відкладенням імунних комплексів у нирках. Реактанти гострої фази, такі як С-реактивний білок (CRP) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, ESR), використовують для оцінки ступеня системного запалення [9]. Проте їх діагностична цінність обмежена, оскільки підвищення може спостерігатись при інфекціях, пухлинах чи інших запальних станах.

Антиядерні антитіла (ANA) мають високу чутливість (90–95%), але не є виключно специфічними для СЧВ.

Антитіла до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA) мають специфічність 96% і відображають активність захворювання, особливо при вовчаковому нефриті. Антитіла до білка Сміта (anti-Sm) хоч і мають низьку чутливість (5–30%), але є майже повністю специфічними (99%) для СЧВ.

Антинуклеосомні антитіла асоціюються з ураженням нирок, тому важливі для раннього виявлення нефриту [19].

Ревматоїдний артрит (РА / RA)

Серологічна діагностика базується на двох основних маркерах – ревматоїдному факторі (РФ) і антитілах до циклічного цитрулінованого пептиду (АССР / anti-CCP). АССР має вищу специфічність, особливо на ранніх стадіях. Також досліджуються антитіла до модифікованих білків (наприклад, антикарбамільовані білкові антитіла), які мають потенційну діагностичну цінність.

(У додатку А висвітлено частоту виявлення ревматоїдного фактору при різних автоімунних патологіях).

Цукровий діабет 1 типу (ЦД1 / T1D)

Автоімунну природу ЦД1 підтверджує наявність острівцевих автоантитіл – до декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD65), антигену острівців-2 (IA-2) і цинкового транспортеру-8 (ZnT8) [19].

Виявлення кількох із них значно підвищує точність прогнозу та ранньої діагностики, особливо в дітей.

Запальні захворювання кишківника (ЗЗК / IBD)

Автоантитіла допомагають диференціювати підтипи. Антитіла до глікопротеїну-2 частіше трапляються при стенозуючій формі хвороби Крона, тоді як перинуклеарні антицитоплазматичні антитіла нейтрофілів (p-ANCA) характерні для виразкового коліту [19].

Тиреоїдит Хашимото (ХТ / HT)

У більшості випадків виявляються антитіла до тиреоїдної пероксидази (anti-TPO) та тиреоглобуліну (anti-Tg). Підвищення рівня anti-TPO часто передує клінічним проявам гіпотиреозу.

Автоімунний гепатит (АІГ / АІН)

Тип 1 характеризується наявністю ANA та антитіл до гладких м’язів, тоді як тип 2 визначається антитілами до печінково-ниркових мікросом типу 1 (anti-

LKM1). Ці маркери також допомагають оцінювати ефективність терапії та прогноз.

Візуалізаційні методи є незамінними для оцінки ураження органів, поширеності захворювання та ефективності лікування [20].

Ревматоїдний артрит

Рентгенографія дозволяє виявити звуження суглобових щілин і ерозії кісток, що відповідають ступеню тяжкості.

Через низьку чутливість на ранніх етапах застосовують ультразвукове дослідження (УЗД) та магнітно-резонансну томографію (МРТ / MRI). УЗД в реальному часі показує гіпертрофію синовіальної оболонки та васкуляризацію (power Doppler), а МРТ – кістковий набряк і передерозивні зміни.

Розсіяний склероз (РС / MS)

МРТ головного мозку – ключовий метод: показує перивентрикулярні ураження (“пальці Доусона”) і демієлінізацію кори. Контраст з гадолінієм дає змогу відрізнити активні бляшки від хронічних. Використовуються також дифузійно-тензорна візуалізація та коефіцієнт магнітного переносу для оцінки аксональної втрати. МРТ допомагає приймати рішення щодо зміни терапії – наприклад, перехід від інтерферонів (IFN-β) до препаратів, що виснажують В-клітини (наприклад, окрелізумаб).

Запальні захворювання кишківника

МРТ- та КТ-ентерографія є неінвазивною альтернативою ендоскопії. МРТ краще показує м’якотканинні структури, допомагаючи відрізнити трансмуральне запалення (при хворобі Крона) від поверхневого (при виразковому коліті) без опромінення пацієнта.

Ознаки: потовщення стінки кишки, виразки, стриктури. КТ застосовується в ургентних випадках (перфорація, кровотеча). Обидва методи корисні для оцінки ефекту лікування, наприклад, мукозального загоєння під дією ведолізумабу.

Тиреоїдит Хашимото

УЗД щитоподібної залози показує дифузне зниження ехогенності через лімфоцитарну інфільтрацію й псевдовузли, що часто передують появі антитіл. Доплер-УЗД допомагає розрізняти фази гіпо- та гіперфункції. Метод також застосовують для раннього виявлення злоякісного переродження (наприклад, папілярного раку).

Автоімунний гепатит

Біопсія печінки залишається «золотим стандартом», однак УЗД та МРТ використовують для неінвазивного моніторингу. УЗД показує гепатомегалію та грубу структуру тканини, а МРТ – вузли регенерації та фіброз. Транзієнтна еластографія (FibroScan) дозволяє кількісно оцінити жорсткість печінки, зменшуючи потребу у біопсії. При тяжких формах МРТ-холангіографія допомагає виключити поєднання з первинним склерозуючим холангітом.

Гістопатологічна оцінка

Біопсія тканин залишається «золотим стандартом» у діагностиці багатьох автоімунних захворювань. При системному червоному вовчаку (СЧВ / SLE) біопсія шкіри може виявляти відкладення імуноглобулінів у ділянці дермоепідермального з’єднання (так званий тест на вовчакову смугу / lupus band test).

При автоімунному гепатиті (АІГ/АІН) біопсія печінки зазвичай демонструє інтерфейсний гепатит і плазмоцитарну інфільтрацію. Біопсія товстої кишки допомагає розрізнити хворобу Крона (наявність неказеозних гранульом) від виразкового коліту (безперервне запалення слизової). Біопсія нирки є незамінною для класифікації вовчакового нефриту та вибору оптимальної терапії [20].

Більшість автоімунних захворювань діагностуються за міжнародно визнаними критеріями, такими як:

- Класифікаційні критерії 2019 року Європейської ліги проти ревматизму / Американського коледжу ревматології (EULAR/ACR) для СЧВ,
- Критерії ACR/EULAR 2010 року для ревматоїдного артриту (РА / RA).

Ці системи поєднують клінічні, серологічні та візуалізаційні дані, що підвищує точність діагностики. Однак деякі стани – наприклад, недиференційована хвороба сполучної тканини (undifferentiated connective tissue disease) – можуть не відповідати встановленим критеріям, тому для підтвердження діагнозу потрібне тривале динамічне спостереження.

Існують також певні діагностичні труднощі, зокрема:

- помилково позитивні або негативні результати тестів на антитіла,
- відсутність специфічних біомаркерів для деяких хвороб (наприклад, серонегативні спондилоартропатії).

Нові технології, такі як мультиоміка (включно з протеомікою та метаболомікою) і штучний інтелект (AI – Artificial Intelligence), відкривають перспективи для підвищення точності діагностики [17].

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (АЗ)

2.1 Методи кількісного визначення молекулярних маркерів АЗ

Моніторинг запальних процесів є одним із головних завдань імунологічних досліджень. При ревматичних захворюваннях найбільш зручним способом контролю є визначення рівня білків запалення, що активно синтезуються печінкою і виявляються у сироватці крові. Під час запальної реакції концентрація окремих білків може зростати більш ніж на 50%. Основними стимуляторами синтезу цих білків виступають цитокіни, зокрема інтерлейкіни (ІЛ-1β, ІЛ-6 тощо).

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – це показник, що відображає швидкість утворення стовпчика плазми без еритроцитів у вертикальному капілярі. При запальних процесах у крові підвищується рівень фібриногену – одного з основних білків гострої фази, що сприяє аглютинації еритроцитів і, відповідно, збільшенню ШОЕ. Вимірювання цього показника дозволяє оцінити стадію перебігу аутоімунного захворювання (загострення або ремісію), його активність та ефективність проведеної терапії. У нормі ШОЕ в молодих чоловіків не перевищує 15 мм/год, а в жінок – 20 мм/год. Підвищення вище цих значень найчастіше свідчить про наявність запалення. Визначення ШОЕ є інформативним при ревматоїдному артриті, гігантоклітинному артеріїті та ревматичній поліміалгії, однак показник не завжди точно корелює з клінічною активністю процесу і сам по собі не є підставою для зміни терапії без наявності клінічної динаміки.

На відміну від ШОЕ, підвищення концентрації С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові частіше вказує на органічний характер патологічного процесу. Збільшення ШОЕ може бути корисним для підтвердження клінічного діагнозу, проте не є достатньою підставою для пошуку причини за відсутності вираженої клінічної картини. Таким чином, результати вимірювання ШОЕ та СРБ доцільно

розглядати у комплексі, що дозволяє точніше оцінити активність захворювання і ефективність імуносупресивної терапії [7].

Моніторинг концентрації СРБ та ШОЕ має особливе значення при ревматоїдному артриті (РА), оскільки ці показники відображають ступінь запальної активності і дозволяють оцінювати ефективність протизапального лікування. У хворих із високою активністю процесу на початкових етапах РА зазвичай спостерігається швидша деструкція суглобів і менш сприятливий прогноз, що потребує інтенсивнішої терапії. При системному червоному вовчаку (СЧВ) зазвичай спостерігається підвищена ШОЕ при низьких рівнях СРБ; навпаки, зростання концентрації СРБ у таких пацієнтів свідчить про приєднання вторинної інфекції.

С-реактивний білок (СРБ, англ. *C-reactive protein*) належить до білків гострої фази запалення, міститься у сироватці крові та має здатність зв'язувати капсульний полісахарид (*С-полісахарид*) бактерії *Streptococcus pneumoniae*. Його кількісний вміст визначається турбідиметричним методом із використанням латексу. СРБ є класичним гострофазовим білком плазми, який розглядається як один із найчутливіших лабораторних маркерів інфекцій, запалення й ушкодження тканин. Визначення СРБ має значення як скринінговий тест, що дозволяє виявити гостре запалення, і сьогодні вважається основним методом оцінки активності імунної відповіді. У пацієнтів із ревматоїдними захворюваннями дослідження рівня СРБ у сироватці крові має проводитись регулярно для контролю за перебігом хвороби. Період напіввиведення СРБ становить близько 19 годин і є стабільним як у нормі, так і при патологічних станах. Під час запалення, інфекції або травми рівень СРБ може зростати у 100 і більше разів. Орієнтовний поріг 100 мг/л дозволяє диференціювати інфекційний (понад 100 мг/л) та аутоімунний (нижче 100 мг/л) характер запального процесу. Найвищі значення СРБ спостерігаються при бактеріальних (понад 100 мг/л), системних грибкових і вірусних інфекціях (10–30 мг/л), туберкульозі, ревматичних захворюваннях (РА, ювенільний хронічний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, системні васкуліти, ревматична

поліміалгія, хвороба Рейтера, хвороба Крона, ревматична гарячка, сімейна середземноморська лихоманка), а також при некротичних процесах (інфаркт міокарда, метастази пухлин, гострий панкреатит), травмах (операції, опіки, переломи) і злоякісних новоутвореннях (лімфоми, карциноми, саркоми) [21].

Методика кількісного визначення С-реактивного білка

Для кількісного визначення С-реактивного білка (СРБ) використовують імуноферментні (ІФА) набори, призначені для аутоімунної діагностики. Принцип методу ґрунтується на взаємодії латексних частинок, покритих специфічними антитілами до людського СРБ, із пробами сироватки, що містять даний білок. У результаті реакції утворюється аглютинація, яка супроводжується зміною оптичної щільності (абсорбції). Ступінь зміни абсорбції прямо пропорційна концентрації СРБ у зразку. Для кількісної оцінки результат порівнюють із калібратором, що має відому концентрацію білка.

Реактиви.

Дилюент (R1) – це TRIS-буфер з концентрацією 20 ммоль/л і pH 8,2, який містить 0,95 г/л азиду натрію як консервант. Латексний реагент (R2) складається з латексних мікрочастинок, покритих козячими антитілами до СРБ (pH 7,3), також із додаванням 0,95 г/л азиду натрію. Калібратор СРБ (CRP Cal) виготовлений на основі людської сироватки, концентрація білка зазначена на етикетці флакону. Для контролю якості додатково використовують контрольні сироватки рівня I та II (АСЛО/СРБ/РФ).

Підготовка та стабільність реагентів.

Перед застосуванням латексний реагент необхідно ретельно перемішати. Робочий розчин готують шляхом змішування 1 мл реагенту R2 з 9 мл дилюента R1. Калібратор розводять 1 мл дистильованої води, після чого залишають за кімнатної температури на 10 хвилин. Усі компоненти зберігають при температурі +2…+8 °C у щільно закритих флаконах, запобігаючи контамінації. Заморожування неприпустиме, оскільки воно порушує активність реагентів. Ознаками псування є каламутність або осад. Робочий реагент придатний

протягом 30 днів при температурі +2…+8 °С. Калібратор зберігає стабільність до 1 місяця при +2…+8 °С або до 3 місяців при –20 °С [2, 44].

Додаткове обладнання.

Для проведення аналізу необхідні термостат з температурою 37 °С, спектрофотометр або аналізатор із термостатуванням при 37 °С і фільтром на 540 нм. Як біоматеріал використовують свіжу сироватку крові, яка може зберігатися до 7 діб при +2…+8 °С або до 3 місяців при –20 °С. Проби з наявністю фібрину необхідно попередньо центрифугувати.

Хід виконання визначення.

1. Реагенти та обладнання доводять до температури 37 °С.
2. Параметри тесту: довжина хвилі 540 нм (допускається 530–550 нм), температура 37 °С, оптичний шлях 1 см, кінетичний метод з фіксованим часом реакції 120 с.
3. Спектрофотометр встановлюють на нуль, використовуючи дистильовану воду.
4. У кювети додають 500 мкл робочого реагенту та по 2,5 мкл калібратора або досліджуваної проби.
5. Суміш перемішують, вимірюють абсорбцію одразу (A_1) і через 2 хвилини (A_2).

Розрахунок здійснюють за формулою:

Концентрація СРБ (мг/л) = (ΔА зразка / ΔА калібратора) × С калібратора, де $\Delta A = A_1 – A_2$.

Реагенти можуть бути використані з різними автоматичними біохімічними аналізаторами.

С-реактивний білок належить до білків гострої фази, які синтезуються печінкою у відповідь на пошкодження тканин, запалення, інфекційні чи злоякісні процеси. Його рівень може підвищуватися до 300 мг/л протягом 12–24 год після початку патологічного процесу, що робить цей маркер одним із найінформативніших у клінічній діагностиці [44].

Антистрептолізин-О (АСЛО)

У разі наявності в сироватці антитіл до антигену β-гемолітичного стрептокока – стрептолізину-О – додавання останнього до зразка призводить до специфічної реакції зв'язування, що запобігає гемолізу еритроцитів, використаних як індикатор. Така реакція лежить в основі визначення рівня АСЛО і свідчить про попереднє інфікування стрептококом.

Розчинна форма рецептора до інтерлейкіну-2 (sIL-2R) утворюється під час активації лімфоцитів і є маркером клітинного імунітету. Її підвищення в сироватці крові спостерігається при системних захворюваннях сполучної тканини, розсіяному склерозі, інфекційних і вірусних хворобах, онкопатології та в пацієнтів, що проходять гемодіаліз [22].

У хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) рівень sIL-2R корелює з активністю захворювання та лабораторними маркерами, зокрема високими титрами антитіл до двоспіральної ДНК (anti-dsDNA), підвищеною ШОЕ і зниженим рівнем компонентів комплементу [17].

Визначення sIL-2R також застосовують для оцінки активності ANCA-асоційованих васкулітів. У частини пацієнтів навіть у стані ремісії рівень sIL-2R залишається підвищеним, незважаючи на нормалізацію інших показників (СРБ, ANCA). При ревматоїдному артриті концентрація sIL-2R у сироватці та синовіальній рідині перевищує нормальні значення і прямо залежить від активності й тривалості хвороби. Цей маркер корелює з рівнем СРБ, ШОЕ, IgG та С3-компонента комплементу, однак не є специфічним і не дозволяє точно визначити природу артриту.

Фактор некрозу пухлин α (ФНП-α)

Фактор некрозу пухлин альфа – це цитокін, названий за його здатність руйнувати пухлинні клітини шляхом індукції їх некрозу. Існують дві форми цього білка – ФНП-α та ФНП-β. Перший синтезується переважно моноцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами та Т-лімфоцитами, тоді як друга форма продукується лише Т-лімфоцитами. У нормі ФНП-α у крові практично не визначається. Його синтез активується при проникненні в організм мікроорганізмів або токсинів, і вже через 40 хвилин після контакту з антигеном

починається секреція цитокіну, що досягає піку через 1,5–3 години. ФНП-α відіграє важливу роль у розвитку запальної реакції – підвищує проникність судинного ендотелію, сприяє виникненню лихоманки та стимулює синтез білків гострої фази запалення. Він також впливає на проліферацію В- і Т-лімфоцитів, пригнічує реакції гіперчутливості сповільненого типу та бере участь у регуляції кровотворення. Крім того, ФНП-α має цитотоксичну дію, оскільки спричиняє утворення активних форм кисню та оксиду азоту, що руйнують клітини, уражені вірусами або пухлинним процесом. Його висока концентрація може викликати кахексію, тому однією з історичних назв цитокіну було «кахексин».

ФНП-β проявляє слабшу біологічну активність і діє переважно локально, тоді як альфа-форма є основним системним медіатором запалення [18].

Визначення рівня СРБ, АСЛО, sIL-2R та ФНП-α доцільне для оцінки функціонального стану імунної системи при частих бактеріальних інфекціях, затяжних запальних процесах, аутоімунних та онкологічних захворюваннях, ревматоїдному артриті, хворобах сполучної тканини, хронічних патологіях легень, а також при опіках і травмах.

Підготовка до аналізу: кров беруть із вени вранці натще; за 8 годин до забору заборонено вживати їжу, чай або каву, дозволяється лише вода. За 30 хвилин до процедури потрібно уникати фізичних навантажень.

Інтерпретація результатів ФНП-α: Норма – 1.1–8.21 пг/мл. Підвищення спостерігається при вірусних і бактеріальних інфекціях (гепатит С, ендокардит, сепсис), опіковій хворобі, аутоімунних і алергічних процесах, реакції відторгнення трансплантата, ревматоїдному артриті, псоріазі, мієломній хворобі.

Зниження рівня можливе при імунодефіцитах, застосуванні цитостатиків, кортикостероїдів або імунодепресантів, а також при злоякісних новоутвореннях шлунка та перніціозній анемії [23].

2.2 Методи визначення антитіл при АЗ

Вивчення аутоантитіл, що спрямовані проти внутрішньоклітинних антигенів, стало важливим кроком у розвитку клінічної імунології та молекулярної біології. Саме ці дослідження допомогли глибше зрозуміти будову й функції клітинних структур. Більшість антинуклеарних антитіл (АНА) взаємодіють зі складними білково-нуклеїновими комплексами, які включають рибонуклеїнові кислоти та специфічні білки. У багатьох випадках виявлення певних типів АНА передувало відкриттю самих структур, до яких вони спрямовані, що зумовило появу подвійної номенклатури – традиційної (за іменем пацієнта) та сучасної, побудованої на основі клітинної мішені аутоантитіла (Додаток В) [23].

Найчастіше назва антинуклеарних антитіл походить від прізвища хворого, у якого цей тип антитіл уперше був знайдений, або від найменування антигену, до якого вони спрямовані. Наприклад, антитіла Sm названі на честь пацієнтки Сміт, а сучасна номенклатура базується на структурних особливостях цільових антигенів, таких як двоспіральна ДНК, snRNP70 чи SS-A/SS-B. Так, антитіла до Ro/SS-A реагують із білками масою 52 та 60 кДа, пов’язаними з Y1–Y5 РНК, тоді як антитіла до La/SS-B взаємодіють із білком, асоційованим з РНК-полімеразою III.

Поступово у науковій літературі перевага віддається саме назві антигену з позначенням його молекулярної маси, наприклад SS-A 52/60 кДа. У деяких випадках антитіла отримують назву відповідно до конкретного білка, з яким вони зв’язуються, як-от PCNA (proliferating cell nuclear antigen), що реагує з антигеном проліферуючих клітин. Інколи для позначення різновиду АНА використовується молекулярна маса білка-мішені – наприклад, анти-Р80, спрямовані до білка масою 80 кДа (койлін). Відомі й антитіла Scl-70, які характерні для системної склеродермії і взаємодіють із ферментом топоізомеразою I (ТОРО-1).

В одній сироватці крові можуть одночасно визначатися антитіла різної специфічності, спрямовані до кількох ядерних антигенів. Часто вони

зустрічаються разом через спільність антигенних комплексів (наприклад, SS-A/SS-B або U1-RNP/Sm), або через наявність перехресних аутоімунних синдромів. Специфічність таких антитіл має велике діагностичне значення, оскільки допомагає уточнити тип системного захворювання сполучної тканини (СЗСТ).

Антинуклеарні антитіла (ANA): характеристика та діагностична роль

Антинуклеарні антитіла (ANA, від англ. *antinuclear antibodies*) – це аутоантитіла, які зв'язуються зі структурами клітинного ядра. Вони переважно належать до класу IgG та не мають безпосередньої цитотоксичної дії, однак утворені імунні комплекси можуть спричиняти запальні процеси, особливо в ділянках із тонкою судинною стінкою – у нирках, шкірі, центральній нервовій системі, плеврі чи синовіальній оболонці. Найбільш значущими в діагностиці ниркових уражень є антитіла до двоспіральної ДНК, нуклеосом та компонента комплементу C1q. Виявлення відкладень таких антитіл у тканинах можливе за допомогою прямої імунофлуоресценції, яка широко застосовується для діагностики системних захворювань сполучної тканини [24].

Основним скринінговим методом для визначення АНА є реакція непрямої імунофлуоресценції (IIFT – *indirect immunofluorescence test*), що використовує

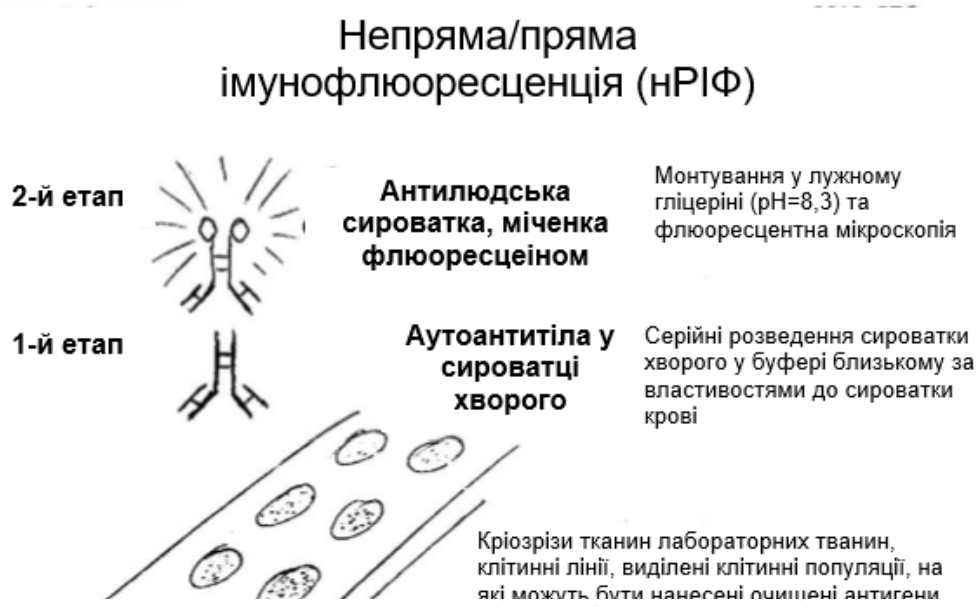


Рис.1 Схема методу непрямої імунофлюоресценції для виявлення антинуклеарних антитіл

клітинну лінію HEp-2 як субстрат (рис.1). Цей метод був розроблений Е.М. Таном у 1982 році. Клітини HEp-2 походять із аденокарциноми гортані людини і мають великі ядра, багаті на еухроматин, що забезпечує яскраве і чітке світіння під час реакції. Така морфологія робить HEp-2 ідеальним субстратом для дослідження антинуклеарних антитіл, оскільки дозволяє розпізнавати широкий спектр антигенів – від нуклеїнових кислот до білкових структур сплайсосом.

Інші клітинні лінії або тканинні зрізи (наприклад, печінки чи нирки гризунів) також можуть застосовуватися як субстрат, проте саме HEp-2 вважається «золотим стандартом» завдяки високій чутливості та можливості виявлення антитіл, що з'являються лише під час поділу клітини. Крім того, відсутність сполучнотканинного матриксу полегшує спостереження за специфічним типом флуоресценції [1].

Результати дослідження за методом нРІФ включають три основні показники: наявність АНА, титр антитіл (ступінь розведення сироватки) та тип світіння (гомогенне, зернисте, периферичне тощо), який допомагає уточнити можливу антигенну специфічність. Для кількісного аналізу або уточнення типу антитіл використовують додаткові методи – імуноферментний аналіз (ІФА), імуноблотинг та проточну флуориметрію (наприклад, систему BioPlex 2200) [10].

Більшість ІФА-наборів для визначення АНА містять антигени SS-A/Ro60, SS-B/La, Scl-70, CENP-B, Jo-1, U1-RNP, Sm і двоспіральну ДНК. У деяких випадках використовуються також PM/Scl або рибосомальний Р-протеїн. Вибір набору залежить від технічних можливостей лабораторії та клінічних потреб. Сьогодні тест-системи для визначення АНА виробляють компанії Euroimmun AG (Німеччина), Immco (США), BioSystems (Іспанія), Medipan AG (Німеччина) та інші.

Для діагностичних цілей необхідно визначати антинуклеарні антитіла (АНА) саме класу IgG, оскільки виявлення антитіл інших класів імуноглобулінів не має самостійного клінічного значення. Під час аналізу сироватку пацієнта у стандартних розведеннях інкубують із тканинним субстратом, що дозволяє АНА

зв’язатися з відповідними ядерними антигенами. Зони взаємодії антитіл потім візуалізуються за допомогою антисироватки, міченої флуоресцентним барвником (найчастіше флуоресцеїном).

Титр АНА визначають як найбільше розведення сироватки, при якому ще спостерігається чітке свічення ядер. Чим вищий титр (тобто більший знаменник розведення), тим більша концентрація антитіл у крові пацієнта. Рівень титру має безпосереднє клінічне значення: високі титри найчастіше спостерігаються при системних аутоімунних захворюваннях, тоді як низькі можуть бути виявлені й у здорових осіб [25].

При використанні тканин тварин діагностичним вважається титр 1:8–1:10, а при застосуванні клітинної лінії HEp-2 – початкове розведення 1:80. У здорових людей нормальні показники, як правило, нижчі за 1:160, при цьому слабкопозитивні результати трапляються не більше ніж у 5% осіб без патології. У пацієнтів з активним перебігом ревматичних захворювань титри зазвичай перевищують 1:640, тоді як під час ремісії знижуються до 1:160–1:320.

Для більш точної оцінки проводять серійне титрування з кроком ×2 (1:160 → 1:320 → 1:640 → 1:1280 → 1:2560 тощо). Іноді замість числових значень використовують напівкількісну шкалу “в хрестах”, однак вона є менш інформативною, оскільки не дозволяє визначити рівень афінності антитіл. Саме кінцевий титр є більш показовим, адже відображає силу зв’язування антитіла з антигеном [26].

Інтерпретація результатів

Високі титри вказують на високу концентрацію або афінність аутоантитіл, що типово для системних аутоімунних процесів, таких як системний червоний вовчак чи системна склеродермія. У той же час у 1–5% здорових осіб можуть визначатися низькі титри АНА, особливо у літніх людей або родичів пацієнтів з аутоімунними хворобами. Невисокі титри також можуть зустрічатися при інфекційних або онкологічних захворюваннях. Важливу додаткову інформацію надає тип флуоресценції, який допомагає орієнтовно визначити специфічність антитіл [18].

Типи світіння

Ще у перших дослідах із застосуванням методу непрямої імунофлуоресценції було помічено, що сироватка різних пацієнтів по-різному забарвлює ядра клітин. Ці відмінності відображають різні антигенні мішені всередині ядра, тому виділили кілька характерних типів світіння. Кожен тип відповідає певним аутоантитілам і дає можливість попередньо оцінити, проти яких структур спрямована імунна реакція [34].

Використання клітин лінії HEp-2 дозволило виділити понад 17 різних варіантів світіння, хоча в практиці найчастіше розрізняють шість основних типів:

- гомогенний,
- периферичний,
- гранулярний (дрібно- або крупногранулярний),
- ядерцевий,
- центромерний,
- цитоплазматичний [4].

Кожен тип має характерну морфологічну картину та асоційований з певними захворюваннями. Наприклад:

- гомогенний тип свідчить про наявність антитіл до нуклеосом, гістонів чи двоспіральної ДНК і типовий для системного червоного вовчака;
- периферичний тип є різновидом гомогенного, але може бути артефактом фіксації клітин;
- гранулярний тип (найпоширеніший) асоційований із антитілами до Sm, U1-RNP, SS-A, SS-B та PCNA і спостерігається при вовчаку, синдромі Шегрена, дерматоміозиті тощо;
- ядерцевий тип характерний для склеродермії;
- центромерний тип – маркер CREST-синдрому [19].

Іноді в одній пробі можуть спостерігатися кілька типів світіння, що свідчить про наявність різних видів антинуклеарних антитіл.

Цитоплазматичні та мітотичні типи світіння

Цитоплазматичне світіння означає наявність антитіл, спрямованих проти білків цитоплазми. Серед них виділяють фібрилярний, гранулярний, мітохондріальний, апарат Гольджі та “палички й кільця” типи. Наприклад, антитіла до Jo-1 (тРНК-синтетази) виявляються при поліміозиті, а антитіла до актину – при аутоімунному гепатиті [27].

Окремо описують мітотичні типи світіння, які пов’язані з фарбуванням структур, активних під час поділу клітин (наприклад, центросом чи веретена поділу).

Антитіла до екстрагованих ядерних антигенів (ENA)

До групи ENA (Extractable Nuclear Antigens) належать розчинні білкові комплекси ядра, що можуть втрачатися при фіксації клітин HEp-2. Сюди відносять антигени SS-A (Ro), SS-B (La), Sm, U1-RNP, Jo-1, Scl-70 та ін. Антитіла до RNP-антигенів (anti-RNP) типові для змішаних захворювань сполучної тканини (MCTD), але можуть спостерігатися і при вовчаку.

Для визначення ENA застосовують різні тести – від методів з використанням очищених або рекомбінантних антигенів до синтетичних пептидів, що дає змогу стандартизувати діагностичні системи. Проте слід пам’ятати, що тести для ENA не підходять для первинного скринінгу АНА, оскільки вони не включають антигени ДНК чи гістонів [34].

2.3 Інші методики діагностики АЗ

Під поняттям «специфічність антинуклеарних антитіл (АНА)» розуміють ідентифікацію конкретного антигену, з яким ці антитіла взаємодіють. Класифікація АНА залежить як від типу ядерних структур, проти яких вони спрямовані, так і від лабораторних методів, застосованих для їх виявлення. Виділяють кілька основних груп таких антитіл: ті, що реагують із нуклеїновими кислотами (переважно ДНК); антитіла до водорозчинних антигенів, які можна вилучити за допомогою сольових розчинів; антитіла до витяжного ядерного антигену (ENA); антитіла до водонерозчинних та конформаційних антигенів, останні з яких руйнуються при виділенні з ядра клітини. Останні два типи

аутоантигенів неможливо отримати у чистому вигляді, тому їх наявність визначають за допомогою непрямої імунофлуоресценції (нРІФ) із описом характеру світіння ядра клітини (таблиця 1).

Таблиця 1

Ядерні типи світіння і їх асоціації з аутоантигенами і захворюваннями

Тип світіння	Асоціація з антигеном	Асоціації з захворюванням
Гомогенний АС-1	дсДНК, нуклеосоми, гістони	СЧВ, лікарська вовчак, ювенільний ідіопатичний артрит
Гранулярні ядерні типи (АС-2,3,4,5) включають:		
Щільний дрібногранулярний АС-2	DFS70 / LEDGF	рідко при синдромі Шегрена, ССД і СЧВ
Центромерний АС-3	CENP-A/B (C)	Лімітована шкірна форма ССД, ПБЦ
Мілкоганулярний АС-4	SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1γ, TIF1β, Ku	синдром Шегрена, СЧВ, дерматоміозит
Крупногранулярний АС-5	hnRNP, U1RNP, Sm, РНК полімераза III	СЗСТ, СЧВ, ССД
ДНК топоізомераза I	Системна склеродермія	
Типи свічення точки в ядрі (АС-6, 7) включають:		
Множинні АС-6	Sp-100, білки PML, MJ / NXP-2	ПБЦ, ЗЗСТ, дерматоміозит
Поодинокі АС-7	p80-coilin, SMN	Синдром Шегрена, СЧВ, ССД, ПМ, особи без симптомів
Ядерцеві типи світіння (АС-8,9,10) включають:		
Гомогенний АС-8	PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/нуклеофосмін, нуклеолін, No55/SC65	ССД, перехресний синдром ССД / ПМ
Глибчатий АС-9	U3-sn oRNP/фібрілларін	ССД
Точковий АС-10	РНК полімераза I, hUBF/NOR-90	ССД, синдром Шегрена
Світіння ядерної мембрани (АС-11,12) включають:		
Гладкий мембранний АС-11	ламіни A, B, C, або ламін-асоційовані білки	СЧВ, СШ, серонегативний артрит
Точковий мембранний АС-12	Протеїновий комплекс ядерних пір (ie gp210)	ПБЦ
Плеоморфні ядерні типи (АС-13,14) включют:		

PCNA AC-13	PCNA	СЧВ, інші стани
CENP-F AC-14	CENP-F	онкологічні захворювання, інші стани

Хоча більшість білкових антигенів у сучасних діагностичних тестах отримані рекомбінантними методами (тобто штучно синтезовані), у науковій практиці для позначення цієї групи все ще використовується термін «витяжний ядерний антиген» (extractable nuclear antigen, ENA). Для їх виявлення найчастіше застосовують імуноферментний аналіз (ІФА) або імуноблотинг.

Методика імуно-дот (dot-ELISA)

Модифікований варіант твердофазного імуноферментного аналізу, відомий як dot-ELISA, широко використовується для діагностики аутоімунних патологій. Основна відмінність цього методу полягає у використанні нітроцелюлозних фільтрів, на поверхні яких адсорбують невеликі об’єми антигенів чи антитіл у вигляді точкових плям. У результаті реакції з хромогенним субстратом на фільтрі з’являються кольорові зони, які можна зберігати тривалий час без втрати інтенсивності.

Процес включає послідовні етапи: нанесення антигенів, блокування неспецифічного зв’язування білками (зазвичай 3–5% розчином бичачого сироваткового альбуміну або аналогічними блокаторами), інкубацію з сироваткою пацієнта, промивання, обробку ферментними кон’югатами та візуалізацію результату.

При цьому антитіла з досліджуваної сироватки специфічно зв’язуються з антигенами, закріпленими на дисках. Після промивань додають вторинні антитіла, мічені ферментом (пероксидазою або лужною фосфатазою). При взаємодії з відповідним субстратом утворюється чітка забарвлена пляма.

У двосайтовому варіанті dot-ELISA (відомий як «сендвіч») спочатку на мембрану наносять антитіла, які фіксують антиген із проби, а далі виявлення здійснюють за допомогою другого специфічного антитіла, міченого ферментом. Такий підхід забезпечує високу специфічність аналізу [15, 34].

Метод проточної флуориметрії (BioPlex 2200, Bio-Rad Laboratories, США)

Технологія BioPlex 2200 базується на застосуванні магнітних мікросфер діаметром 8 мкм, які маркуються різними флуоресцентними барвниками. Завдяки унікальним комбінаціям кольорів утворюються десятки різних типів частинок («регіонів»), кожен з яких покритий певними лігандами – антигенами, антитілами або іншими специфічними молекулами. Це дає змогу одночасно визначати в одній пробі пацієнта декілька різних аналітів.

Процес дослідження відбувається автоматично та включає такі етапи:

1. У реакційну пробірку вноситься зразок сироватки пацієнта (приблизно 5 мкл).
2. Додаються реагенти та проводиться інкубація при 37 °C.
3. Виконується промивання.
4. Додається кон’югат і повторна інкубація при тій самій температурі.
5. Після чергового промивання додають буфер для ресуспендування частинок.
6. Під час зчитування мікросфери проходять через кювету флуориметра, де послідовно освітлюються червоним (ідентифікація типу частинки) та зеленим (вимір інтенсивності сигналу) лазерами [28].

Рівень флуоресценції кожної мікросфери аналізується окремо, що забезпечує високу точність кількісного визначення аналітів у біологічних зразках.

Визначення аутоантитіл методом імуноблотингу

Метод імуноблотингу для виявлення антинуклеарних антитіл (АНА) дозволяє одночасно досліджувати до 15 основних різновидів АНА в рамках одного аналізу, що робить його корисним для диференціальної діагностики системних ревматичних захворювань. Кожна група аутоантитіл, виявлена методом імуноблотингу, часто асоціюється з певною клінічною картиною, що дозволяє не лише підтвердити діагноз, а й оцінити ризик розвитку специфічних проявів захворювання.

Імуноблотинг доцільно застосовувати на другому етапі серологічного обстеження, коли первинні тести показали наявність АНА в сироватці пацієнта.

Метод відзначається високою специфічністю для підтвердження системних ревматичних патологій.

Слід зазначити, що навіть при високих титрах АНА не завжди можливо визначити специфічність антитіл, оскільки частина ядерних антигенів поки що недостатньо охарактеризована. У таких випадках негативний результат імуноблотингу не виключає наявність системного ревматичного захворювання.

Деякі антигени АНА визначаються за допомогою імуноблотингу при поліміозиті або склеродермії [29, 34].

Методика проведення

Лайн-блот дозволяє окремо ідентифікувати АНА до таких антигенів: Sm, RNP/Sm, SS-A (60 кДа), SS-A (52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1 [20].

Тест рекомендований при:

- високих титрах АНА;
- підозрі на антитіла до екстрагованих ядерних антигенів;
- визначенні антитіл до ДНК, нуклеосом та антифосфоліпідних антитіл.

Матеріал для дослідження: сироватка крові.

Підготовка пацієнта: спеціальної підготовки не потрібно, бажано брати кров не раніше ніж через 4 години після останнього прийому їжі.

Показання для тестування

1. Системний червоний вовчак;
2. Підгостра шкірна вовчака та інші форми шкірної вовчаки;
3. Змішане захворювання сполучної тканини;
4. Синдром Шегрена та асоційовані патології;
5. Дифузна та локалізована склеродермія, CREST-синдром;
6. Запальні міопатії (поліміозит, дерматоміозит);
7. Ювенільний хронічний артрит;
8. Аутоімунний гепатит;
9. Первинний біліарний цироз і склерозуючий холангіт.

Сутність методу

На стрип-мембрани тесту наносять лише клінічно значущі антигени (нативні, синтетичні або рекомбінантні) у визначеному порядку, що дозволяє одночасно проводити диференціальну діагностику декількох антигенів.

Процес лайн-блоту полягає у перенесенні білкових молекул з одного носія (гель для електрофорезу) на інший (нітроцелюлозний фільтр), де за допомогою імунореакції вони специфічно детектуються. Сучасна методика поєднує SDS-PAGE та реакцію антиген–антитіло, що забезпечує високу роздільну здатність та специфічність, дозволяючи виявляти білки навіть у кількостях менше 1 нг [1, 34].
Основні етапи:

1. Розділення білків у поліакриламідному гелі з денатуруючими агентами (SDS, сечовина).
2. Перенесення білків з гелю на нітроцелюлозну мембрану (блотинг).
3. Виявлення за допомогою полі- або моноклональних антитіл з ферментною міткою; реакція схожа на твердофазний імуноферментний аналіз.

Звертають увагу, що білки на етапі блотингу денатуровані, тому антитіла, що розпізнають лише нативну форму білка, можуть не реагувати. Однак при наявності сироваток до всіх складових пептидів одночасно виявляється весь антигенний спектр білка.
Час блотингу:

- Дифузійний – 36–48 годин.
- Електроблот – 1–3 години (для великих білків може перевищувати 12 годин) [24, 34].

Вибір сорбенту (нітроцелюлоза або спеціально оброблений папір), умов блокування та виявлення залежить від антигену та цілей дослідження.
Одиниці вимірювання та інтерпретація

Результати оцінюються в «хрестах», що відображає інтенсивність реакції та концентрацію аутоантитіл до конкретного антигену:

- – антитіла не виявлені

+ – низький рівень

++ – середній рівень

+++ – високий рівень

Часто в одному зразку виявляються кілька специфічностей АНА.

Референсні значення: антитіла до Sm, RNP/Sm, SS-A (60 кДа), SS-A (52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1 – відсутні.

Основні захворювання, асоційовані з різними специфічностями АНА, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Види антинуклеарних антитіл та захворювання, при яких вони з'являються у сироватці крові

Антиген антинуклеарних антитіл	Клініко-діагностичне значення виявлення аутоантитіл до антигену
Sm (Smith)	Антитіла до Sm антигену є специфічним маркером системного червоного вовчака (входить в 10 основних критеріїв СЧВ).
SS-A (Ro52)	неспецифічний серологічний маркер багатьох аутоімунних захворювань. Антитіла відзначаються при різних аутоімунних захворюваннях, частіше при СЧВ та її шкірній формі, системних ревматичних захворюваннях, ревматоїдному артриті, аутоімунних захворюваннях печінки і т.п.
SS- A (Ro60)	Антитіла відзначаються при класичній СЧВ (зазвичай з іншими антитілами), ізольовано відзначаються при шкірній формі червоного вовчака, фоточутливості. При виявленні антитіл до SS-A у вагітної, яка хвора СЧВ, виявлення антитіл вказує на високий ризик вродженого червоного вовчака у новонародженого. Основний серологічний показник при синдромі Шегрена. Нерідко антитіла виявляються спільно з антитілами до SS-A (Ro52) антигену.
SS-B	Синдром Шегрена (зазвичай разом з SS-A), системний червоний вовчак.
PCNA	Системний червоний вовчак, високий ризик вовчакового нефриту.

Рибосоми (Ribo P)	Системний червоний високий вовчак, ризик ураження центральної нервової системи.
Нуклеосоми	Системний червоний вовчак, високий ризик вовчакового гломерулонефриту.
Двуспіральная ДНК	Специфічний маркер системного червоного вовчака (входить в 10 основних критеріїв СЧВ), високий ризик вовчакового нефриту.
snRNP / Sm	Змішане захворювання сполучної тканини, системний червоний вовчак з низьким ризиком ураження нирок, склеродермія.
Гістони	Системний червоний вовчак, медикаментозний вовчак, склеродермія.
Scl-70	Системний склероз з дифузним ураженням шкіри і внутрішніх органів.
PM-Scl	Склеродермія, що супроводжується поліміозитом.
CENT-B	CREST синдром зі склеродактилією, телеангіектазіями, підшкірними кальцинатами, синдромом Рейно, езофагітом.
Jo-1	Поліміозит у вигляді антисинтетазного синдрому.
AMA-M2	Первинний біліарний цироз, синдром Шегрена.

На сьогоднішній день ефективна діагностика, стратифікація та моніторинг ревматичних захворювань (РЗ) практично неможливі при використанні лише одного лабораторного біомаркера. Перспективним напрямом у лабораторній діагностиці ревматоїдного артриту (РА), системного червоного вовчака (СЧВ), системної склеродермії (ССД) та інших імунозапальних РЗ є визначення їхніх унікальних «біосигнатур» — комплексних профілів генетичних, транскриптомних та протеомних маркерів, що максимально відображають складність і різноманіття патогенетичних механізмів цих мультифакторних та клінічно гетерогенних захворювань. Розвиток протеомних технологій та накопичення даних про білкові профілі пацієнтів з РЗ стали основою для створення мультиваріантних діагностичних індексів (МДІ), що базуються на багатопараметричному аналізі лабораторних біомаркерів. Важливо зазначити, що точність діагностики за допомогою мультибіомаркерних індексів має перевищувати ефективність класичних унікомплексних біомаркерів [6, 44] (Додаток Б).

До патогенетично значущих маркерів РЗ належать різноманітні поліморфізми імунорегуляторних генів, епігенетичні, транскриптомні та протеомні маркери, а також регуляторні та ефекторні субпопуляції імунних клітин (Т- та В-лімфоцити, дендритні клітини, макрофаги), прозапальні цитокіни і їхні рецептори, аутоантитіла, метаболіти кісткової та хрящової тканини, показники активації судинного ендотелію, компоненти системи комплементу, внутрішньоклітинні сигнальні молекули, простагландини, протеази, вазоактивні аміни та вільні радикали кисню. Генетичні поліморфізми включають моногенні мутації (AIRE, TNFRSF6, FOXP3, CD25), гени схильності, асоційовані з алелями HLA класів I, II та III (наприклад, СЧВ – HLA-II: DR3, DR2, DR8; РА – HLA-II: DR4; анкілозуючий спондиліт – HLA-I: B27) та локуси, виявлені за допомогою GWAS (PTPN22, IRF5-TNPO3, STAT4, CTLA4, PAD14 тощо). Внесок генетичних факторів ризику у розвиток більшості аутоімунних РЗ становить 12–67% . Патогенез цих захворювань формується взаємодією генетичних дефектів, епігенетичних механізмів (метилювання ДНК, модифікація гістонів, мікро-РНК), зовнішніх факторів (інфекції, харчування, мікробіота, ксенобіотики, ультрафіолет, важкі метали, лікарські засоби) та посттранскрипційних модифікацій білків (цитрулінування, карбонілювання), що веде до порушення імунологічної толерантності та розвитку аутоімунної відповіді. Це супроводжується дисбалансом між регуляторними Т-клітинами (Treg, Tr1) та патогенними ефекторними Т-хелперами (Th1, Th17, Tfh), стимуляцією В-клітин, формуванням плазматичних клітин, продукуванням аутоантитіл та прозапальних цитокінів (ФНОα, ІЛ1, ІЛ6, ІЛ17, ІФНγ, BAFF/BLyS, APRIL, CD40L тощо), а також активацією цитотоксичних Т-лімфоцитів. Дисбаланс вродженого імунітету, включаючи підвищену активність моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, нейтрофілів, природних клітин-кіллерів та надмірну продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ1, ІЛ18, ІЛ33, ІФНα/β) також відіграє значну роль у посиленні запального процесу та руйнуванні тканин [30].

Розуміння ключових патогенетичних механізмів РЗ дозволило виділити молекулярні та клітинні біомаркери, які можуть слугувати терапевтичними

«мішенями». Нині для лікування імунозапальних РЗ застосовуються біологічні препарати (моноклональні антитіла, гібридні білкові молекули), інгібітори прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ6, ІЛ1, ІЛ17, ІЛ12/23, BLyS), а також молекули, що блокують патологічну активацію імунних клітин (CD28-CD80/86, CD20). Перспективними терапевтичними напрямами є інгібування JAK-кіназ та інших тирозинкіназ, а також мішені для терапії типу I інтерферонів, лімфотоксину А, хемокіну CXCL10, GM-CSF і мембранних антигенів В-клітин. Крім того, активно досліджується відновлення імунологічної толерантності за допомогою аутологічних стовбурових клітин, мезенхімальних стромальних клітин, толерогенних дендритних клітин, регуляторних Т- та В-клітин, а також методів генної терапії та пептидних антигенів [19].

Серед діагностичних біомаркерів САРЗ ключове значення мають патологічна активація В-клітин і надлишкова продукція неспецифічних аутоантитіл. Основні лабораторні маркери включають АНА, РФ, АЦЦП, АЦБ, АФЛ і АНЦА. Крім того, оцінюють рівні запальних маркерів (ШОЕ, С-реактивний білок), компоненти системи комплементу (С3, С4), гематологічні порушення та біохімічні зміни. Серед нових потенційних маркерів РА виділяють антитіла до карбамілірованих білків (CarP), білок 14-3-3η, антитіла до PAD3 і PAD4, а також антитіла з широкою епітопною специфічністю [17].

Особлива увага приділяється стандартизації лабораторних методів визначення аутоантитіл, включаючи розробку алгоритмів тестування, референтних матеріалів та одиниць вимірювання. Для АНА золотим стандартом залишається непряма імунофлуоресценція на клітинах НЕр-2, з автоматизованими платформами для скринінгу та класифікації типів світіння клітинних структур. Також використовуються комерційні мікрочіпові та мультиплексні системи для аналізу профілів АНА, АНЦА, АФЛ та інших аутоантитіл, що дозволяє виявляти антиген-специфічні антитіла у пацієнтів, які раніше вважалися «серонегативними».

Предиктивні біомаркери

За результатами проспективних досліджень, численні імунопатологічні зміни, що пов’язані з порушенням імунологічної толерантності до власних антигенів, ініціацією системного аутоімунітету та запаленням, включно зі зниженням функціональної активності Т-регуляторних клітин і формуванням патогенних аутоантитіл (АНА, АФЛ, IgM РФ, АЦЦП, АЦБ), а також підвищенням концентрації гострофазових білків, цитокінів та хемокінів, можуть формуватися в середньому за 5 років до появи перших клінічних симптомів системних аутоімунних ревматичних захворювань (САРЗ).

Предиктивні аутоантитіла та часові рамки їх появи у сироватках пацієнтів із СЧВ, РА та синдромом Шегрена на етапі «доброякісного» аутоімунітету, коли клінічні ознаки ще відсутні. Відомо, що на доклінічній стадії СЧВ певні аутоантитіла (АНА, антитіла до Ro/La, АФЛ) визначаються раніше, ніж а-дсДНК, aSm та аРНП70, частота виявлення яких зростає безпосередньо перед маніфестацією хвороби.

На ранніх клінічних стадіях СЧВ та РА, коли імунологічна толерантність продовжує порушуватися, а аутоімунний процес переходить у «патологічну» фазу, відбувається суттєве зростання концентрації, авідності та різноманітності АНА і АЦБ, що відображає розширення епітопів, розпізнаваних аутоантитілами. У сироватках безсимптомних донорів, які згодом розвинули РА, крім РФ та АЦБ, спостерігається підвищення СРБ, прозапальних (ІЛ1α, ІЛ1β, ІЛ6, ФНПα, рФНОРІ, ІФНγ, ІЛ15), протизапальних (ІЛ1ра, ІЛ10), Th1- (ІЛ2, ІФНγ, ІЛ12) та Th2-цитокінів (ІЛ4, ІЛ13, еотаксін), хемокінів (ІР10) і ростових факторів (ФРФ, ГМ-КСФ). На доклінічній стадії СЧВ також відзначають підвищену концентрацію ІФНα та активність генів, індукованих ІФН І типу [31].

Дослідження лабораторних біомаркерів на доклінічному та ранньому етапі САРЗ, коли клінічні прояви нечіткі, дозволяє своєчасно почати протизапальну та імуносупресивну терапію, підвищуючи шанси на досягнення ремісії та зменшуючи ризик прогресуючого деструктивного ураження органів і тканин.

Деякі сироваткові маркери використовують як предиктори загострення люпус-нефриту (збільшення anti-ds-ДНК і аС1q, зниження С3 і С4) та АНЦА-СВ

із нирковими ураженнями (зростання антитіл до PR3). Також деякі аутоантитіла мають паранеопластичні властивості і можуть передувати розвитку злоякісних пухлин у хворих на системну склеродермію (антитіла до РНК-полімерази III) та дерматоміозит (антитіла до NXP2 і TIF1γ)[32]

Прогностичні біомаркери

Аутоантитіла відіграють ключову роль у оцінці активності, прогнозуванні та класифікації клініко-лабораторних субтипів САРЗ. Разом із ними важливими прогностичними показниками РЗ у клінічній практиці є гострофазові білки: ШОЕ, СРБ, SAA, ПКТ, феритин, кальпротектін, гепсідін, гаптоглобін, фібриноген тощо.

ШОЕ є високочутливим, проте неспецифічним маркером запалення, на результати якого впливають вік, стать, рівень фібриногену, РФ, гіпергаммаглобулінемія, анемія та інші фактори. СРБ, синтезований у гепатоцитах під впливом прозапальних цитокінів, є більш стабільним і специфічним маркером запалення, а його зміни розвиваються швидше і охоплюють ширший діапазон порівняно з ШОЕ.

Використання СРБ для розрахунку DAS28 при РА дозволяє точніше оцінювати мінімальну активність захворювання. За даними регістру CORRONA (2018), серед пацієнтів з активним РА у 16% одночасно підвищені ШОЕ та СРБ, у 26% — лише один із маркерів, а у 56% — обидва показники нормальні. Інфекції, ниркова недостатність і низький рівень альбуміну можуть впливати на кореляцію ШОЕ та СРБ із клінічними індексами.

Підвищення базальної концентрації СРБ корелює з ризиком прогресування рентгенологічних змін при ранньому РА. Високочутливий СРБ (вчСРБ) використовується для стратифікації пацієнтів за кардіоваскулярним ризиком. У деяких випадках SAA перевищує СРБ за чутливістю до запальної активності, прогнозуючи вторинний амілоїдоз і виживання хворих на РА.

Кальпротектін (S100A8/A9) є перспективним маркером активності РА, синовіального запалення та прогресування деструкції суглобів, а ПКТ (>2 нг/мл)

— маркер сепсису. Феритин сигналізує про розвиток гіперферітинемічного синдрому при MAS, хворобі Стілла, катастрофічному АФС та септичному шоці. Зниження С3 та С4 і підвищення продуктів активації комплементу (C3d, C3a, C4a, C5a, C4d, C5b-9) відображає високий рівень активності патологічного процесу у СЧВ.

Розробка мультиваріантних діагностичних індексів активності, як MBDA (Vectra DA, США), що базується на 12 ключових білках, дозволяє оцінювати активність РА, прогнозувати прогресування деструктивних змін і ефективність терапії. Показано достовірну кореляцію MBDA з DAS28-СРБ, CDAI, SDAI та рентгенологічними змінами у пацієнтів, що отримують МТ, ГІБП або інгібітор JAK-кінази.

У СЧВ рівні хемокінів CXCL10, CCL2, CCL19, BAFF/BLyS та цитокінів (ФНП-α, ІЛ6, ІЛ10, ІЛ18) корелюють з активністю та загостренням. Мас-спектрометрія дозволяє виділяти протеомні профілі біомаркерів, характерні для ураження нирок, нейропсихічних проявів, кардіоваскулярних порушень та дефектів клітинного імунітету [34].

Предиктивні маркери терапевтичної відповіді

Сироваткові аутоантитіла (РФ, АЦЦП) та їх рівні до початку лікування є предикторами відповіді на терапію РТМ, ТЦЗ та АБЦ у РА. Базальні рівні ММП3, COMP, RANKL і кальпротектіна дозволяють прогнозувати ефективність біологічної та базисної терапії.

Субпопуляції лімфоцитів, зокрема В-клітини та CD27+ пам’яті, відіграють роль у прогнозуванні відповіді на ГІБП. Генетичні поліморфізми (TNFα, IL1β, IL6, FcγRIIIa, CD45, EYA4, PDZD2) та експресія мРНК і мікро-РНК також можуть слугувати предикторами ефективності лікування.

Багатопараметричний аналіз біомаркерів (до 36 показників) дозволяє розробляти індекси прогнозування відповіді на інгібітори ФНПα, РТМ і ТЦЗ, оптимізуючи персоналізовану терапію у пацієнтів із РА.

Одним із чинників, що знижують клінічну ефективність генно-інженерних біологічних препаратів (ГІБП), є їх імуногенність — здатність стимулювати небажану імунну відповідь у пацієнта з формуванням антитіл проти чужорідних епітопів препарату. Найчастіше антилікарські антитіла утворюються при застосуванні інгібіторів ФНПα: інфліксимаб (10–60%) та адалімумаб (1–87%), рідше — голімумаб (0–7%) та цертолізумаб пегол (5–8%), ще рідше — етанерцепт (0–5,6%). Частота утворення антитіл до ритуксимабу становить 4,3–11%, до абатасепту — 1,6–5,8%, до тоцилізумабу — 1,6%.

Імуногенність ГІБП при лікуванні ревматичних захворювань пов'язана зі зміною фармакокінетики та зниженням концентрації препарату в сироватці до субоптимального рівня, зменшенням клінічної відповіді та ризиком тяжких інфузійних реакцій. У деяких випадках перехресна реактивність антитіл може провокувати аутоімунні порушення. Зниження терапевтичної ефективності при взаємодії препарату з антилікарськими антитілами відбувається через два основні механізми: нейтралізацію активних ділянок молекул препарату та посилений кліренс через формування імунних комплексів, що зменшує біодоступність препарату. Імуногенність залежить від структури ГІБП, способу введення та клінічних особливостей захворювання у пацієнта.

Лабораторна оцінка імуногенності включає визначення рівнів ГІБП та антилікарських антитіл у сироватці методом ІФА або РІА. Сучасні рекомендації вказують на недоцільність переходу на інший інгібітор ФНПα у пацієнтів із недостатньою ефективністю першого препарату, якщо антитіла до нього відсутні; у таких випадках рекомендується застосування ГІБП з іншим механізмом дії. Розроблено алгоритми оцінки імуногенності інгібіторів ФНПα на основі концентрації препарату та антилікарських антитіл у поєднанні з клінічною відповіддю, що дозволяє приймати рішення щодо корекції дози, зміни інтервалу введення або переходу на альтернативний препарат. Застосування цих алгоритмів у клінічній практиці сприяє більш ефективному контролю активності хвороби та досягненню оптимальної терапевтичної відповіді [26].

Превентивні та протективні біомаркери

Серед факторів, що зменшують ймовірність клінічної маніфестації аутоімунних та імунозапальних захворювань, виділяють природні аутоантитіла класу IgM та антиідіотипічні антитіла. Було показано, що IgM-антитіла до окислених ліпопротеїдів низької щільності та до дсДНК знижують ризик атеросклеротичних порушень і вовчакового нефриту. У пацієнтів із СЧВ високі рівні IgM-антитіл до фосфатидилхоліну частіше спостерігаються у хворих без серцево-судинних ускладнень, тоді як підвищення продукції IgM-антитіл до кардіоліпіну та дсДНК асоціюється з відсутністю ниркових уражень. Антиідіотипічні антитіла проявляють протективну дію через блокування антиген-зв'язувальних ділянок аутоантитіл.

Таким чином, лабораторна діагностика ревматичних захворювань включає оцінку: аутоантитіл, імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), компонентів системи комплементу, білків гострої фази, маркерів дисфункції ендотелію, генетичних та кісткових маркерів.

Основними серологічними тестами первинного (скринінгового) рівня є антиядерні антитіла (АЯА), антитіла до нейтрофільних цитоплазматичних антигенів (ANCA), антіфосфоліпідні антитіла, ревматоїдний фактор та антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду. Вторинні (підтверджуючі) тести включають визначення антитіл до ДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Sm/RNP, Scl-70, Jo-1, β2-глікопротеїну I. Скринінгові тести повинні бути високочутливими, а підтверджуючі — специфічними.

Хоча більшість аутоантитіл неспецифічні для конкретного захворювання, їх комбінація та концентрація з урахуванням клінічної картини допомагає підвищити діагностичну цінність у лікуванні ревматичних аутоімунних захворювань (АІЗ).

Сучасні методи уніплексного та мультиплексного імунохімічного аналізу дозволили підвищити чутливість і специфічність лабораторних тестів та розширити спектр біомаркерів ревматичних захворювань. Молекулярні та клітинні біомаркери слугують важливим інструментом для профілактики, ранньої діагностики, оцінки активності, прогнозу та контролю ефективності

терапії. Виявлення ключових патогенетичних механізмів захворювань дало змогу ідентифікувати біомаркери, які можуть використовуватися як терапевтичні мішені. Подальші перспективи лабораторної діагностики пов'язані з гармонізацією методів визначення аутоантитіл, пошуком нових протеомних, транскриптомних та геномних біомаркерів і їх клінічною валідацією [33].

2.4 Нові технології та старі дилеми в діагностиці аутоімунних захворювань

Аутоімунні захворювання (АІЗ) уражують приблизно 7% населення. Протягом останніх двох десятиліть спостерігається зростання захворюваності на АІЗ, що призводить до річних витрат систем охорони здоров'я на рівні 14 мільярдів доларів США. Ця різноманітна група захворювань є однією з найскладніших для діагностики, і вони часто залишаються невиявленими до розвитку прогресуючої стадії. Внаслідок цього хвороба довгий час залишається без лікування, а пацієнти стикаються з серйозними наслідками для здоров'я.

АІЗ традиційно класифікують залежно від ураженого органу або системи, що призводить до понад 100 клінічно відмінних патологій. Історично АІЗ розглядали як окремі одиниці, частково через їх лікування спеціалізованими медичними дисциплінами. Однак поява комплексних даних омніки (omics) дозволила точніше вивчати АІЗ. Молекулярні, геномні, імуномні та метаболомні профілі мають потенціал виступати ранніми біомаркерами для діагностики та дозволяють своєчасне терапевтичне втручання.

Проте інтеграція та сумісність омнісистемних даних є основною перешкодою на шляху до персоналізованої медицини. Вузьким місцем у техніках омніки є не генерування даних, а обмеження у їх управлінні, інтеграції, аналізі, візуалізації та інтерпретації. Ці обмеження значно сповільнили розвиток омніки за останнє десятиліття. Додатковою проблемою є виявлення значущих і інтерпретованих зв'язків у інтегрованих даних омніки. Аналітичні конвеєри для кожного типу омнісистемних даних вже доступні, а багатомірні підходи (multi-omics) розробляються для широкого спектра біологічних задач. Однак об'єднання клінічних, лабораторних та омнісистемних даних без

стандартизованих аналітичних процедур може вплинути на правильність інтерпретації. Інтегровані та закодовані дані також необхідні як вхідні для методів штучного інтелекту та машинного навчання (ML), які виявляють діагностично та терапевтично значущі патерни у великих наборах даних [13].

Клінічні набори даних також сприяють точній діагностиці. Електронні медичні записи (EHR) містять клінічну інформацію, захищену численними регламентами та правилами для збереження конфіденційності пацієнтів та запобігання зловживанням. Спостережні набори даних мають перевагу масштабності та узагальненості, проте містять власні обмеження: потенційні помилки чи пропуски, динамічний характер даних та ризик упередженості через нерівномірний добір тестів та лікування. Незважаючи на це, і клінічні, і спостережні дані мають значний потенціал для медичних досліджень завдяки низькій вартості та великому обсягу.

Разом із клінічними записами регулярно генеруються лабораторні дані, отримані з аналізу крові, сечі та інших біологічних зразків. Лабораторні тести необхідні для діагностики, розробки стратегії лікування та моніторингу. Зокрема, рівні цитокінів, визначені гематологічним аналізом, є одними з найчастіше оцінених лабораторних показників.

Понад 200 генетичних локусів асоційовані з аутоімунними захворюваннями. Технологія повного секвенування геному (WGS) дозволяє аналізувати всю ДНК організму, тоді як секвенування екзому (WES) охоплює лише 1–2% геному, які кодують білки. Хоча екзом менший за обсягом, він критично важливий для виявлення генетичних варіантів, що лежать в основі генетичних розладів. WES є економічно вигідною та швидкою альтернативою WGS і дозволяє ідентифікувати варіанти, що сприяють захворюванню, з меншими ресурсами. Цей метод використовували для виявлення рідкісних або нових шкідливих варіантів, що можуть бути основою персоналізованого лікування. Незважаючи на доведену користь інтегрованих даних омніки, WES часто недостатньо використовують у клінічно орієнтованих діагностичних

процедурах разом з іншими даними омніки, клінічними та лабораторними даними [19].

Крім того, високопродуктивне секвенування репертуару В-клітин надало вагомі докази патологічної ролі В-клітин у трьох полігенних АІЗ: системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS) та ревматоїдний артрит (RA). Проте дані лише імуноміки мають обмежену користь для диференційної діагностики аутоімунних розладів. Аналіз імунного репертуару на рівні окремих клітин, включно з V, D, J генами та клоновою різноманітністю CDR3, дозволяє виявляти патерни, пов'язані зі здоров'ям та хворобою.

Метаболоміка також продемонструвала потенціал для діагностики АІЗ. Рідинна хроматографія з мас-спектрометрією (LC-MS) ефективно визначає численні метаболіти, включно з амінокислотами, ліпідами та вуглеводами, що дає критичну інформацію про потенційні метаболічні порушення.

Клінічні, лабораторні та багатомірні омнісистемні дані мають потенціал для підвищення точності діагностики АІЗ. Проте інтеграція великих та високорозмірних даних залишається викликом. Для цього пропонуються різні методи інтеграції, кожен із яких має переваги та обмеження. Дані трансформують для мінімізації складності та варіабельності, застосовуючи відбір та екстракцію ознак. Для застосування ML у діагностиці АІЗ категоріальні дані потрібно перетворити у числові. Для омнісистемних даних, що включають біологічні послідовності, застосовують one-hot кодування – перевірений метод перетворення вхідних даних у бінарну форму. Проте стандартного підходу для кодування геномних даних для in silico діагностики генетичних захворювань поки немає. Раніше мутації генів кодували через предиктори ефектів геномних варіантів або по кожному хромосомному варіанту, що збільшувало кількість векторів ознак і ускладнювало моделі. Для подолання цієї проблеми розроблено метод кодування, який враховує накопичення генетичних варіантів по хромосомах та послідовності антитіл [19].

Гетерогенність, розрідженість даних та співвідношення ознак до зразків ускладнюють застосування ML до багатомірних даних. Дисбаланс класів у

класифікації хвороб підвищує ризик перенавчання. Для вирішення цих проблем застосовувалися методи зменшення розмірності, створювалися цифрові пацієнти та використовувалося oversampling для балансування класів, що дозволяло інтегрувати дані та застосовувати ML із зменшенням упередженості. Пропонуються стандартизовані процедури попередньої обробки, комплексний відбір ознак та методи кодування для подолання проблем інтеграції багатомірних даних. Показано їх вплив на точність прогнозування ML та потенційне відкриття біомаркерів для точнішої діагностики.

Доступ до мультиомних даних спричинив трансформаційні зміни в біомедицині, стимулюючи розвиток системної біології та поглиблюючи наше розуміння біологічних явищ. Інтеграція мультиомних даних із клінічними та лабораторними даними є ключовою для персоналізованої медицини, а також потенційно включає експозоми. Процедури, що долають пов’язані виклики, обіцяють покращити клінічні переваги, які можна отримати з результатів роботи омних лабораторій. Щоб вирішити постійні проблеми гармонізації різнорідних даних у біологічних науках, розробили конвеєр для поєднання різних типів наборів даних. Ця структура інтегрує складні омнісистемні дані з клінічною та лабораторною інформацією. Слід зазначити, що питання, які вирішує конвеєр, були визнані й у нещодавно розроблених методиках, що об’єднують мультиомні та клінічні дані [19].

Схема інтеграції не лише вирішує складності, пов’язані з гетерогенністю даних та різними масштабами, притаманними мультиомним дослідженням, а й підтримує майбутні стратегії їх одночасного використання. Можливість інтегрувати та синтезувати дані з різних джерел має потенціал для розширення доказово-орієнтованих медичних досліджень, що забезпечує конкурентні переваги в клінічних дослідженнях. Крім того, наш підхід до включення різних типів даних може сприяти більш точному розмежуванню специфічних аутоімунних захворювань та інших хвороб, що імітують їх клінічні прояви.

Наш підхід ґрунтується на потребі вдосконалити існуючі процедури інтеграції мультиомних даних і підкреслює важливість включення клінічної

інформації поряд зі складною інтеграцією омних наборів даних. У зв’язку з перекриттям симптомів, характерних для різних аутоімунних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак, розвиток надійних методів інтеграції даних є необхідним для покращення діагностичних алгоритмів у широкому спектрі хвороб.

Ця адаптивна структура легко допускає додавання нових типів даних завдяки встановленню керівних принципів. Наприклад, ліпідоміка показала перспективні результати для покращення діагностичних можливостей. Цей тип омних даних можна швидко інтегрувати у запропоновану структуру завдяки схожим методам попередньої обробки та кодування. Така конвергенція демонструє контекстуально точну та просту застосовність, відрізняючи її від початкових структур, орієнтованих на аналогічні парадигми інтеграції даних.

Проте, хоча конвеєр демонструє широку застосовність, його ефективність при використанні синтетичних даних та цифрових пацієнтів потребує додаткового дослідження та валідації в конкретних клінічних контекстах. Крім того, варіації у кількості доступних даних серед різних типів, що вимагають використання синтетичних даних пацієнтів, можуть створювати ризик втрати біологічних залежностей оригінальних даних, що знижує їх значущість. Також припущення про незалежність характеристик може бути непридатним у реальних умовах. Майбутні дослідження мають вивчити методи генерації синтетичних даних, які враховують біологічні взаємозв’язки між характеристиками. Ще одним обмеженням є ризик перенавчання, коли розширюється набір ознак додатковими типами даних, тому ретельний відбір ознак є критично важливим [19].

Цілісний підхід інтеграційної платформи, представлений, дозволяє дослідникам отримувати всебічне уявлення про складність захворювань. Платформа також дозволяє порівнювати нові методи машинного навчання, відкриваючи шлях до вдосконалених діагностичних стратегій.

Адаптивна структура інтеграції даних сприяє персоналізованій медицині через об’єднання різних типів даних. Це рішення підтримує розвиток технологій,

та забезпечує безперервну інтеграцію даних у реальному часі від носимих пристроїв і розумних сенсорів, що покращує догляд за пацієнтами та моніторинг. Крім того, платформа використовує обчислювальні методи, що сприяють точній діагностиці, цільовому плануванню лікування та ефективному розподілу ресурсів [19].

Такі підходи підкреслюють потенціал технологій для стійкості систем охорони здоров'я перед глобальними викликами та прискорення впровадження персоналізованих стратегій лікування. Важливим є подальший розвиток процедур інтеграції разом із натхненими природою методами оптимізації, такими як Particle Swarm Optimization та генетичні алгоритми, для вирішення складних проблем у медицині, включаючи прогнозування захворювань та розподіл ресурсів.

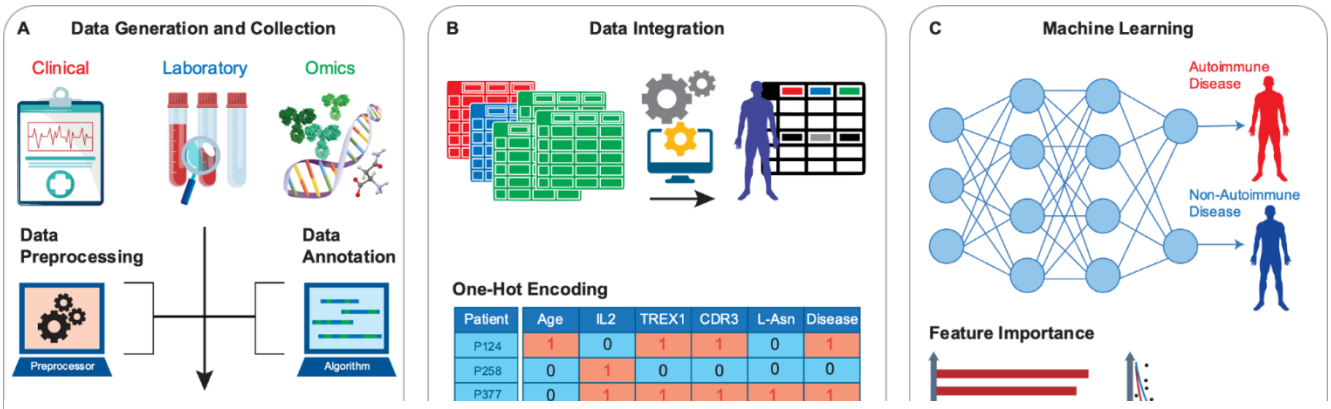


Рис.2 Інтеграція даних про здоров'я та робочий процес машинного навчання для персоналізованої діагностики аутоімунних захворювань. (A) Клінічні, лабораторні та оміко-методологічні збирають та попередньо обробляють та інтегрують. (B) Дані додатково трансформуються, а вибрані характеристики кожного типу даних були вилучені, інтегровані та закодовані одним натисканням кнопки. (C) Методи машинного навчання застосовують для аналізу та класифікації аутоімунних захворювань.

З урахуванням зростаючого впровадження інтеграційних підходів у медицину для різних біологічних завдань і розуміння хвороб, подальші

дослідження та застосування цих методів можуть забезпечити більш персоналізоване та ефективне лікування. Однак ефективність інтеграційного конвеєра та методів машинного навчання також залежить від впровадження національних стандартів семантичної та технічної сумісності. Подальший розвиток цього конвеєра дозволить прискорити інтеграцію додаткових мультиомних даних, нутріційних даних та цифрових біомаркерів у сучасні EHR-системи, а також сприятиме його використанню у системах підтримки клінічних рішень [19].

Доведено, що поєднання молекулярних даних із немолекулярними (non-omics) даними забезпечує точнішу діагностику порівняно з використанням кожного типу даних окремо. Ми розробили універсальний конвеєр для попередньої обробки сирих даних та інтеграції різних типів медичної інформації, що дозволяє моделям машинного навчання класифікувати та підтримувати діагностику аутоімунних захворювань (АІЗ) (рис.2). Інтеграція кількох типів даних у організовані, узгоджені та комплексні структури дозволила застосовувати широкий спектр аналітичних методів. Інтегрований аналіз клінічних, лабораторних та омнісистемних характеристик пацієнтів підвищив точність прогнозування АІЗ. Крім того, структура нашого конвеєра забезпечує можливість застосування машинного навчання до дедалі більшого обсягу омнісистемних даних. Розроблені методи та запропонований конвеєр сприяють зміцненню інтеграції багатомірних даних у біомедичній сфері та підтверджують їхню придатність з точки зору валідації та стандартизації [19].

ВИСНОВКИ

Аутоімунні захворювання є однією з найбільш складних проблем сучасної клінічної медицини. Вони характеризуються порушенням механізмів імунної толерантності, внаслідок чого імунна система починає розпізнавати власні антигени як чужорідні, що призводить до хронічного запалення, ушкодження тканин та прогресуючої органної дисфункції. Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів розвитку аутоімунних процесів, їх етіологія залишається багатофакторною та не до кінця з'ясованою.

На підставі проведеного аналізу наукових джерел і узагальнення даних сучасної літератури можна зробити такі висновки:

1. Аутоімунні захворювання є мультифакторіальними патологіями, у розвитку яких ключову роль відіграють генетичні, епігенетичні, інфекційні, гормональні та середовищні чинники. Порушення центральної та периферичної імунної толерантності призводить до активації самореактивних Т- і В-лімфоцитів, надлишкової продукції цитокінів, формування аутоантитіл і хронічного запалення, що є основою патогенезу більшості аутоімунних хвороб.
2. Клінічний спектр аутоімунних патологій широкий і охоплює системні та органоспецифічні форми. До системних належать ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія, синдром Шегрена; до органоспецифічних — аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1 типу, розсіяний склероз, аутоімунний гепатит тощо. Така гетерогенність уражень вимагає індивідуалізованого діагностичного підходу з урахуванням клінічної симптоматики, лабораторних показників та інструментальних даних.
3. Лабораторна діагностика є ключовою ланкою у виявленні аутоімунних процесів, оскільки саме вона дозволяє ідентифікувати аутоантитіла, визначати ступінь запалення, оцінювати активність захворювання та прогнозувати перебіг патологічного процесу. Лабораторні тести не лише

допомагають встановити діагноз, а й забезпечують контроль ефективності терапії та динаміки ремісії.

4. Сучасні методи лабораторної діагностики включають імунохімічних та молекулярних технологій: імуноферментний аналіз (ІФА), імуноблотинг, радіоімунні тести, імунофлуоресценцію, проточну цитометрію, латекс-аглютинаційні реакції, мультиплексні тести та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Поєднання декількох методів забезпечує високу чутливість і специфічність діагностики.
5. До основних лабораторних маркерів аутоімунних захворювань належать антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA), ревматоїдний фактор (RF), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (ACPA), антитіла до тиреоїдної пероксидази (anti-TPO), тиреоглобуліну (anti-Tg), декарбоксилази глутамінової кислоти (anti-GAD), антигену IA-2, а також антитіла до печінково-ниркових мікросом (anti-LKM1) тощо. Їх комбінації підвищують точність діагностики і дають змогу відрізняти споріднені клінічні форми.
6. Неспецифічні біохімічні показники запалення — С-реактивний білок (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — є важливими критеріями для оцінки активності аутоімунного процесу. Визначення концентрації СРБ за допомогою імуноферментного або турбідиметричного аналізу дозволяє диференціювати аутоімунне та інфекційне запалення, а моніторинг його рівня має велике значення для контролю ефективності терапії.
7. Новітні напрями лабораторної діагностики аутоімунних захворювань ґрунтуються на принципах персоналізованої медицини. Розвиток мультиомних технологій (геноміки, протеоміки, метаболоміки), біоінформатики та штучного інтелекту відкриває можливості для створення точних прогностичних моделей і підбору індивідуалізованої терапії.

Отже, лабораторні методи діагностики є основою для своєчасного виявлення, контролю перебігу та прогнозування аутоімунних захворювань. Їх розвиток тісно пов’язаний із прогресом у галузі молекулярної біології, імунології та біоінформатики. Інтеграція класичних методів із новітніми технологіями дозволить у майбутньому не лише покращити якість лабораторної діагностики, а й наблизити медичну практику до стандартів прецизійної медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chasov V., Zmievskaya E., Ganeeva I., et al., “Immunotherapy Strategy for Systemic Autoimmune Diseases: Betting on CAR-T Cells and Antibodies,” Antibodies (Basel, Switzerland) 13, no. 1 (2024): 10.
2. Global, Regional, and National Burden of Rheumatoid Arthritis, 1990–2020, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology 2023;5(10):e594–e610
3. Reddy A. K., Kolfenbach J. R., and Palestine A. G., “Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis,” Current Opinion in Ophthalmology 33, no. 6 (2022): 551–556.
4. Singh J. A., Shah N. P., and Mudano A. S., “Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus,” The Cochrane Database of Systematic Reviews 2, no. 2 (2021): Cd010668.
5. Su X., Yu H., Lei Q., et al., “Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Targeted Therapy,” Molecular Biomedicine 5, no. 1 (2024): 54.
6. Volkmann E. R., Andréasson K., and Smith V., “Systemic Sclerosis,” Lancet (London, England) 401, no. 10373 (2023): 304–318.
7. Wang, N. et al. Altered fecal metabolomics and potential biomarkers of Psoriatic Arthritis Differing from Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* **13**, 812996 (2022).
8. Jiang Y., Chen Y., Yu Q., and Shi Y., “Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities,” BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy 37, no. 1 (2023): 35–55.
9. Sterkens A., Lambert J., and Bervoets A., “Alopecia Areata: A Review on Diagnosis, Immunological Etiopathogenesis and Treatment Options,” Clinical and Experimental Medicine 21, no. 2 (2021): 215–230.
10. Cao F., He Y., Wang Y., et al., “Global Burden and Cross-country Inequalities in Autoimmune Diseases From 1990 to 2019,” Autoimmunity Reviews 22, no. 6 (2023): 103326.

11. Fugger L., Jensen L. T., and Rossjohn J., “Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases,” Cell 181, no. 1 (2020): 63–80
12. Conrad N., Misra S., Verbakel J. Y., et al., “Incidence, Prevalence, and co-occurrence of Autoimmune Disorders Over Time and by Age, Sex, and Socioeconomic Status: A Population-based Cohort Study of 22 Million Individuals in the UK,” The Lancet 401, no. 10391 (2023): 1878–1890
13. Kruta, J., Carapito, R., Trendelenburg, M. *et al.* Machine learning for precision diagnostics of autoimmunity. *Sci Rep* **14**, 27848 (2024). https://doi.org/10.1038/s41598-024-76093-7
14. Bogusławska J., Godlewska M., Gajda E., and Piekiełko-Witkowska A., “Cellular and Molecular Basis of Thyroid Autoimmunity,” European Thyroid Journal 11, no. 1 (2022): e210024
15. Du Y., Li G., Zhou Y., et al., “Role of Epigenetic Modifications and Aging in Inflammatory Bowel Disease,” MedComm–Future Medicine 2, no. 4 (2023): e63
16. Anders H. J., Kitching A. R., Leung N., and Romagnani P., “Glomerulonephritis: Immunopathogenesis and Immunotherapy,” Nature Reviews Immunology 23, no. 7 (2023): 453–471.
17. Rahman M. M., Islam M. R., and Dhar P. S., “Myasthenia Gravis in Current Status: Epidemiology, Types, Etiology, Pathophysiology, Symptoms, Diagnostic Tests, Prevention, Treatment, and Complications–correspondence,” International Journal of Surgery (London, England) 109, no. 2 (2023): 178–180.
18. Pisetsky D. S., “Pathogenesis of Autoimmune Disease,” Nature Reviews Nephrology 19, no. 8 (2023): 509–524.
19. Stawiski, M. Machine learning methods diagnose autoimmune diseases from clinical and molecular data. (2021).
20. Salamunić I. Laboratory diagnosis of autoimmune diseases – new technologies, old dilemmas. Biochem Med (Zagreb). 2010;20:45-56

21. Kenison J. E., Stevens N. A., and Quintana F. J., “Therapeutic Induction of Antigen-specific Immune Tolerance,” Nature Reviews Immunology 24, no. 5 (2024): 338–357.
22. Quattrin T., Mastrandrea L. D., and Walker L. S. K., “Type 1 Diabetes,” Lancet (London, England) 401, no. 10394 (2023): 2149–2162.
23. Paskiewicz A., Niu J., and Chang C., “Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: A Disorder of Immune Dysregulation,” Autoimmunity Reviews 22, no. 11 (2023): 103442.
24. Chen W., “TGF-β Regulation of T Cells,” Annual Review of Immunology 41 (2023): 483–512.
25. Carpenter S., O'Neill L. A. J., “From Periphery to Center Stage: 50 Years of Advancements in Innate Immunity,” Cell 187, no. 9 (2024): 2030–2051.
26. Qiu P., Ishimoto T., Fu L., Zhang J., Zhang Z., and Liu Y., “The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease,” Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 12 (2022): 733992
27. Wang R., Lan C., Benlagha K., et al., “The Interaction of Innate Immune and Adaptive Immune System,” MedComm 5, no. 10 (2024): e714.
28. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., and Boumpas D. T., “Update on the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus,” Annals of the Rheumatic Diseases 80, no. 1 (2021): 14–25.
29. Fugger L., Jensen L. T., and Rossjohn J., “Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases,” Cell 181, no. 1 (2020): 63–80
30. Tian J., Zhang D., Yao X., Huang Y., and Lu Q., “Global Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Systematic Analysis and Modelling Study,” Annals of the Rheumatic Diseases 82, no. 3 (2023): 351–356.
31. Nie T., Blair H. A., “Inebilizumab: A Review in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder,” CNS Drugs 36, no. 10 (2022): 1133–1141.

32. Martorell-Marugán, J. et al. A comprehensive database for integrated analysis of omics data in autoimmune diseases. *BMC Bioinform.* **22**, 343 (2021).
33. Peng L., “Necroptosis and Autoimmunity,” Clinical Immunology 266 (2024): 110313.
34. Клінічна та лабораторна імунологія : підручник / Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, В. М. Фролов, П. Г. Кравчун. – Київ : Поліграф-плюс, 2012. – 992 с.
35. Лекції д.м.н. професора Бабаджана В.Д. 2024 – 2025 навч. року.

ДОДАТКИ

Додаток А

Захворювання, що супроводжуються підвищенням титру ревматоїдного чинника в сироватці

Захворювання	Частота виявлення ревматоїдного чинника %
Автоімунні хвороби	
Синдром Шегрена	90
Ревматоїдний артрит	75
Поліміозит	50
Системний червоний вовчак	35
Ессенціальна змішана кріоглобулінемія	30
Ювенільний ревматоїдний артрит	15
Анкілозуючий спондиліт	5–10
Артрити при хронічних запальних	5–10
Псоріатичний артрит	5–10
Інші запальні захворювання	
Ідіопатичний фіброзуючий альвеолит	60
Інфекційний ендокардит	40
Хронічний активний гепатит	25
Цироз печінки	25
Лепра	25
Саркоїдоз	15
Здорові особи (титр ревматоїдного чинника < 1:80)	
Молодше 60 років	5
Старше 80 років	30

Додаток Б

Лабораторні біомаркери, включені в діагностичні та/або класифікаційні критерії ревматичних захворювань

Захворювання	Біомаркери	Діагностичні та/або класифікаційні критерії
РА	РФ, АЦЦП, ШОЕ, рівень СРБ	Класифікаційні критерії ACR/EULAR 2010 р.
СЧВ	АНА а-дсДНК aSm АКС (IgG, IgM, IgA) АВ2-ГП1 (IgG, IgM, IgA) ВА Хибнопозитивна реакція Вассермана	Класифікаційні критерії SLICC 2012 р.
	Пряма проба Кумбса (за відсутності гемолітичної анемії) гіпокомплементемії (СН50, С3, С4), Гемолітична анемія, Лейкопенія, Лімфопенія, Тромбоцитопения	
ССД	АНА, 3Scl-70, АЦА Антитіла до РНК-полімерази III	Класифікаційні критерії ACR/EULAR 2013 р.
СШ	aSSA/Ro, aSSB/La, РФ, АНА	Класифікаційні критерії ACR 2012 р.
ПМ/ДМ	Підвищення активності КФК та/або альдолази в сироватці крові aJo-1, ШОЕ, рівень СРБ	Діагностичні критерії 2003 р.
СЗСТ	aU1 РНП	Діагностичні критерії 1996 р.
НДЗСТ	АНА	Попередні класифікаційні критерії 1997 р.
АФС	ВА, АКЛ αβ2-ГПІ	Класифікаційні критерії (консенсус) 2006 р.
АНЦА-СВ	АНЦА	Класифікаційні критерії (консенсус) 2007 р.
	аПР3, Ампо, Еозинофілія	Діагностичні критерії синдрому Черджа-Строс 1984 р.
Вузликовий поліартеріїт	Маркери ВГВ: HBsAg, анти-HBs,	Класифікаційні критерії ACR 1990 р.
	HBeAg, анти-HBe, ДНК вірусу гепатиту В	Діагностичні критерії 2008 р.
Гігантоклітинний артеріїт	ШОЕ> 50 мм/год	Класифікаційні критерії ACR 1990 р.

Кріоглобулінемічний васкуліт	Кріоглобуліни, РФ Гіпокомплементемія (С4) Сироватковий М-градієнт	Попередні класифікаційні критерії 2011 р.

Додаток В

Зв'язок аутоантитіл з клінічними проявами системних аутоімунних ревматичних захворювань

Аутоантитіла	Захворювання	Клінічні прояви
anti-Scl-70	ССД	ІУЛ, дигітальні виразки, дифузне ураження шкіри, ураження серця
АЦА	ССД	ЛАД, ураження кишечника, дигітальні виразки, лімітоване ураження шкіри
Антитіла до РНК-полімерази III	ССД	склеродермічних нирковий криз, симптом тертя сухожиль, важке дифузне ураження шкіри
anti-U3РНП (фібрілярін)	ССД	ЛАД, міозит, ураження серця, дифузне ураження шкіри
aU1РНП	ССД, ССД/ПМ перехресний синдром, СчВ, СЗСТ	міозит, ЛАД, артрит, лімітоване ураження шкіри
АРМ-Scl	ПМ/ДМ, ССД/міозит перехресний синдром, ССД	міозит, лімітоване ураження шкіри
aTh/To	ССД	ЛАД, ИПЛ, ураження кишечника, лімітоване ураження шкіри
aU11 / U12	ССД	ІУЛ
Антимітохондріальні антитіла	ПБЦ/лімітована шкірна ССД і ПБЦ/СШ перехресний синдром	ПБЦ
aKu	СЧВ, ССД, СЧВ/ПМ/ССД та ПМ/ССД перехресний синдром	міозит, артрит
а-дсДНК	СЧВ	Нефрит, зв'язок з активністю захворювання
aSSA/Ro (60 та 52/TRIM 21) aSSB / La Антитіла	СЧВ, ССД, підгострий шкірний червоний вовчак	Гематологічні порушення, фотосенсибілізація, неонатальна вовчак, дефіцит С2

до аміноацілсінтетаз тРНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, YRS)	ПМ/ДМ	міозит, ИПЛ, «рука механіка»
aRibP	СЧВ	нейропсихічні прояви
Антитіла до гістонів	СЧВ	Лікарська вовчак
Антитіла до нуклеосомам	СЧВ	Лікарська вовчак, нефрит, зв'язок з активністю захворювання
aC1q	СЧВ	нефрит, зв'язок з активністю захворювання
ВА, АКЛ, αβ2-ГП1	АФС	Тромбози, акушерська патологія
АНЦА	Гранулематоз з поліангіїта	Зв'язок з активністю захворювання, фактор ризику розвитку загострення
АЦЦП, АЦБ	РА	Важке, швидко прогресуючий перебіг; часте розвиток коморбідних станів