

## Современные возможности лабораторной диагностики системных заболеваний соединительной ткани

Е.Б.Комарова, Г.А.Белкина

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра внутренней медицины ФПО,  
кафедра медицинской химии  
Луганск, Украина

В статье дана расширенная характеристика специфических иммунологических тестов для диагностики системной красной волчанки, системной склеродермии, поли- и дерматомиозита, синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома. Дана современная клиническая оценка специфичности и чувствительности выявляемых антител для диагностики и прогноза определенной нозологии системных заболеваний соединительной ткани.

**Ключевые слова:** системные заболевания соединительной ткани, аутоантитела, лабораторная диагностика, ANA-профиль, специфичность, чувствительность.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост ревматологической патологии среди населения Украины, высокая частота временной и стойкой нетрудоспособности определяет высокую социальную значимость ревматологических заболеваний [2]. Ревматология относится к числу быстро развивающихся научно-практических дисциплин, особое значение приобрела ранняя диагностика заболеваний, что позволяет своевременно начать лечение и существенно изменить прогноз жизни и трудоспособности пациента [3].

Системные заболевания соединительной ткани — одна из групп аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии: системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), поли- и дерматомиозиты (ПМ/ДМ), болезнь и синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром (АФС), смешанное заболева-

ние соединительной ткани (СмЗСТ). Иммунный ответ против множества аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, белки плазмы и др.), приводит к развитию генерализованного (системного) воспаления [1].

Применение лабораторных анализов в ревматологии необходимо для изучения патогенетических механизмов болезни, подтверждения диагноза, дифференциального диагноза, оценки прогноза, мониторинга активности заболевания, оценки стадии заболевания, выбора метода лечения, оценки эффективности лечения [1, 7].

Основные диагностические лабораторные тесты в ревматологии: антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ) [16].

Лабораторные биомаркеры ревматических заболеваний: аутоантитела (АНА, РФ, АЦЦП, АНЦА, АФЛ), маркеры воспаления (лейкоцитоз, анемия, СОЭ, СРБ, фибриноген и др.), цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, факторы роста), генетические маркеры (HLA B27, DR4, экспрессия генов цитокинов), субпопуляции лимфоцитов и компоненты комплемента, маркеры костного метаболизма (остеокальцин, остеопрогерин, Cross Laps, RANKL) [15].

В табл. 1 приведена детальная характеристика различных антигенов и аутоантител, специфичных для различных системных заболеваний соединительной ткани [4, 6, 9-12, 14].

Стандартные иммунологические методы позволяют выявлять в сыворотке больного один тип аутоантител (один анализ) для диагностики одного заболевания. Однако аутоантитела, которые выявляются только при одном заболевании (Disease specific), встречаются

ТАБЛИЦА 1

## Типы антигенов и аутоантител при СКВ

Двуспиральная ДНК	Высокоспецифичная для СКВ, концентрация находится в прямой зависимости от активности заболевания (особенно от тяжести волчаночного нефрита). Чувствительность 57%, специфичность 97%.
Гистоны	Выявляются при СКВ и лекарственной волчанке.
Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA)	Высокоспецифичные для СКВ.
Sm-антиген (рибонуклеопротеины)	Высокоспецифичные для СКВ. Связь с активностью заболевания не обнаружена. Чувствительность 25-30%, специфичность 100%.
Ro/SS-A	СКВ, обнаруживаются при волчанке новорожденных (вместе с SS-B), фотосенсибилизации, подострой кожной волчанке, синдроме Шегрена. Чувствительность 9-70%, специфичность 97%.
La/SS-B	Вторичный синдром Шегрена, волчанка новорожденных. Чувствительность 16-40%, специфичность 94%.
Рибосомальные белки Р	Высокоспецифичные для СКВ. Создают свечение при скрининг-диагностике. Выявляются при психических расстройствах.
<b>Склеродермические антитела</b>	
Антицентромерные антитела	Диагностика ССД (чувствительность 19-33%, специфичность 90-99,9%), CREST-синдром (чувствительность 60-65%, специфичность 83-99,9%), прогнозирование лимитированного поражения кожи (чувствительность 44%, специфичность 79-93%) и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (чувствительность 12%, специфичность 71%).
Антитела SCL-70	Диагностика ССД (чувствительность 20-40%, специфичность 90-100%), прогнозирование диффузного поражения кожи (чувствительность 37-46%, специфичность 81-85%), высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (чувствительность 43-45%, специфичность 81-83%) и нарушение функциональных легочных проб.
Антинуклеарные антитела к РМ-Scl, U3-RNP, РНК-полимераза	Ограниченное значение для диагностики и прогнозирования течения ССД (чувствительность 12-50%, специфичность 94-98%).
<b>Миозитспецифические антитела</b>	
Jo-1	Диагностика ПМ и ДМ с антисинтетазным синдромом (острый миозит, интерстициальное поражение легких, лихорадка, артрит, синдром Рейно, «рука механика»).
SRP	Диагностика ПМ, ассоциирующегося с острым началом заболевания, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на глюкокортикоидную терапию.
Mi-2	Диагностика классического стероидочувствительного ДМ с благоприятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита.
PM-Scl	Диагностика диффузной болезни соединительной ткани, включающей признаки ССД, ПМ и поражения почек.
KJ	Диагностика миозита с синдромом Рейно и интерстициальным поражением легких.
<b>Антифосфолипидные антитела</b>	
Антитела к кардиолипину IgM/IgG	Более 99 перцентилей Должны определяться в сыворотке крови в 2 или более случаях с промежутком не более 12 недель
Волчаночный антикоагулянт	Прогнозирование риска тромботических осложнений

крайне редко. Для аутоиммунных заболеваний характерно одномоментное присутствие нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемый «профиль аутоантител». Оценка профиля аутоантител существенно увеличивает диагностическую ценность [5, 12].

Мультиплексный анализ — принципиально новый уровень лабораторных исследований, позволяющий проводить одновременное тестирование множества аналитов (аутоантител) в

одном образце. Преимущества: максимум информации за минимум времени в минимальном количестве образца; уникален для индивидуального профиля аутоантител и других биомаркеров, ассоциирующихся с особенностями заболевания или органного поражения; профиль аутоантител и других биомаркеров может быть основой для индивидуализации терапии; снижение стоимости анализа за счет уменьшения трудовых затрат и затрат на реагенты [8, 13].

Врачи Луганской области могут использовать для диагностики системных заболеваний соединительной ткани следующие иммунотесты: ANA screen — количественный анализ (суммарное число) наличия антинуклеарных антител у одного пациента, ANA-profile — качественный анализ наличия различных типов антинуклеарных антител у одного пациента.

Anti-ANA profile EUROLINE основан на методе иммуноблотинга, обеспечивает качественное определение в сыворотке (плазме) крови аутоантител класса IgG к 14 различным антигенам: nRNP, Sm, SS-A, SS-B, Ro-52, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNA, нуклеосомы, гистоны, Rib. P-Protein, AMA-M2.

Принцип метода иммуноблотинга: набор содержит тестовые стрипы, покрытые параллельными полосами высокоочищенных антигенов. Стрипы инкубируют на первой стадии реакции с образцом разведенной сыворотки или плазмы пациента. В случае, если образец положительный, специфические антитела класса IgG (а также классов IgA, IgM) будут связываться с соответствующими антигенными полосами. Для обнаружения связанных антител проводится вторая инкубация с использованием ферментного конъюгата (антитела к IgG человека, меченные щелочной фосфатазой), который способен вызвать развитие цветной реакции.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

1. Антитела к nRNP (рибонуклеарный протеин) — смешанное заболевание соединительной ткани (СмЗСТ) в 95-100%, в комбинации с антителами к Sm — СКВ.

2. Антитела к Sm (soluble macroglobulin) — высокая специфичность для СКВ.

3. Антитела к SS-A — чаще синдром Шегрена 40-80%, СКВ 30-40%, 100% неонатальная волчанка, риск врожденной блокады сердца у младенцев.

4. Антитела к SS-B — у женщин с синдромом Шегрена 40-80% в комбинации с SS-A, СКВ 10-20%.

5. Антитела к Scl-70 — 25-75% ССД.

6. Антитела к PM-Scl — overlap syndrome 50-70%: ПМ, ДМ и ССД.

7. Антитела к Jo-1 — преобладают при ПМ 25-35%, часто связаны с интерстициальным легочным фиброзом.

8. Антитела к CENP B — CREST-синдром при ССД: кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии, 70-90%.

9. Антитела к PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток) — СКВ 3%.

10. Антитела к dsDNA — СКВ, Sm+dsDNA — СКВ 98%.

11. Антитела к нуклеосоме — СКВ 70%.

12. Антитела к гистонам — лекарственная волчанка (прокаинамид, хинидин, изониазид, пенициллин, гидралазин др.) 95%. При СКВ 30-70%, ревматоидный артрит 15-50%.

13. Антитела к Rib. P-Protein — СКВ.

14. Антитела к AMA-M2 — первичный билиарный цирроз печени 30%, прогрессирующий системный склероз 7-25%.

## ВЫВОД

Таким образом, использование данной методики лабораторной диагностики позволит врачу диагностировать индивидуальный профиль аутоантител у конкретного больного, своевременно назначить рациональную терапию и улучшить прогноз трудоспособности и жизни пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. — Донецк: КП «Регион», 2003. — 464 с.
2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Номенклатура, классификация, критерии диагностики и программы лечения ревматических болезней. — Киев, 2004. — 156 с.
3. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л.Насонова. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 141-186.
4. Brouwer R., Hengstman G.J.D., Vree Egberts W. et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis // Ann. Rheum. Dis. — 2001. — Vol. 60. — P. 116-123.
5. Colglazier C.L., Sutej P.G. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review // South Med. J. — 2005. — Vol. 98. — P. 185-191.
6. Cuadrado M.J. Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history // Curr. Rheumatol. Rep. — 2002. — Vol. 4. — P. 392.
7. Dana E., Steven H., Ingrid Glurich, Jerry W. Serologic testing in connective tissue diseases // Clinical Medicine & Research. — 2005. — Vol. 3. — №3. — P. 190-193.
8. D'Cruz D.P., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Системная красная волчанка // Therapia; Украинский медицинский вестник. — 2007. — №4. — С. 5.
9. Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Joseph L. et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail? // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 370-378.
10. Ioannou Y., Isenberg D.A. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge // Postgrad. Med. J. — 2002. — Vol. 78. — P. 599-606.
11. Komura K., Fujimoto M., Matsushita T. et al. Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 an-

- tibodies in Japanese patients with dermatomyositis // J. Dermatol. Sci. — 2005. — Vol. 40 (3). — P. 215-217.
12. Lyubomir A. Dourmishev, Assen L. Dourmishev. Dermatomyositis: advances in recognition, understanding and management. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. — P. 205-248.
  13. Simon J.A., Cabiedes J., Ortiz E., Alcocer-Varela J., Sanchez-Guerrero J. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity // Rheumatology (Oxford). — 2004. — Vol. 43. — P. 220-224.
  14. Targoff I.N. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies // Curr. Opin. Rheumatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 475-481.
  15. Tozzoli R., Bizzaro N., Tonutti E. et al. Italian society of laboratory medicine study group on the diagnosis of autoimmune diseases. guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases // Am. J. Clin. Pathol. — 2002. — Vol. 117. — P. 316-324.
  16. Raza K., Breese M., Nightingale P. et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis // J. Rheumatol. — 2005. — Vol. 32. — P. 231-238.

**О.Б.Комарова, Г.А.Белкіна. Сучасні можливості лабораторної діагностики системних хвороб сполучної тканини. Луганськ, Україна.**

**Ключові слова:** системні захворювання сполучної тканини, аутоантитіла, лабораторна діагностика, ANA-профіль, специфічність, чутливість.

У статті наведена розширена характеристика специфічних імунологічних тестів для діагностики системного червоного вовчачка, системної склеродермії, полі- та дерматомиозиту, синдрому Шегрена, антифосфоліпідного синдрому. Відображена сучасна клінічна оцінка специфічності та чутливості антитіл для діагностики та прогнозу певної нозології системних хвороб сполучної тканини.

**Ye.B.Komarova, G.A.Belkina. Modern possibilities of laboratory diagnostics of systemic connective tissue diseases. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** systemic connective tissue disease, autoantibodies, laboratory diagnostics, ANA-profile, specificity and sensitivity.

The article provides extensive characterization of specific immunologic tests for the diagnosis of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, poly- and dermatomyositis, Sjogren's syndrome, antiphospholipid syndrome. There is modern clinical score of sensitivity and specificity of detected antibodies for the diagnosis and prognosis of certain nosology of systemic diseases of connective tissue.

Надійшла до редакції 25.11.2010 р.