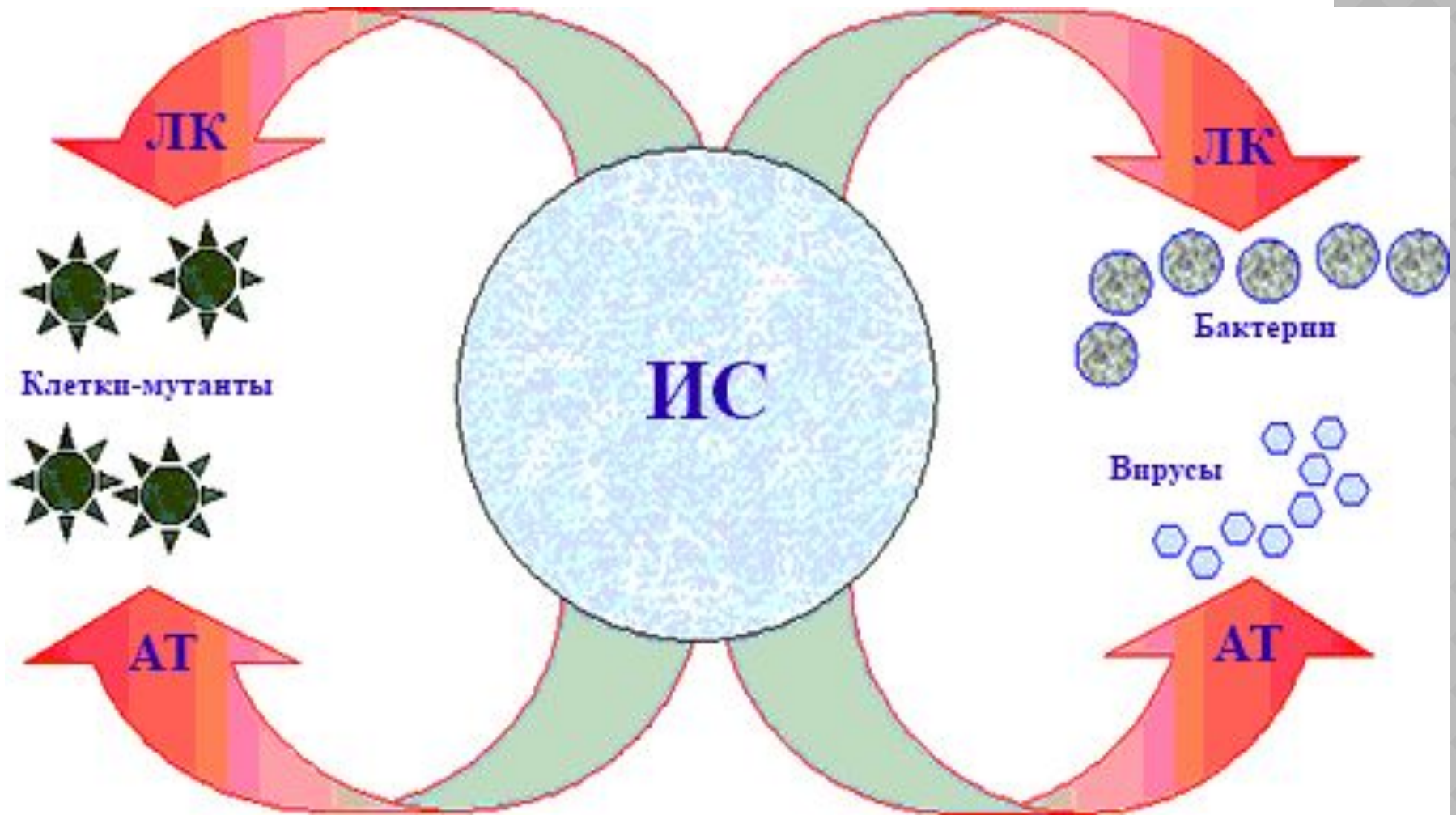


СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (СКВ, РА, СКЛЕРОДЕРМИЯ, ДЕРМАТОМИОЗИТ)

Выполнила : Ашекеева А.

785 ВБ

Аутоиммунные заболевания (АЗ) поражают 5-7% населения земного шара, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и, как правило, в молодом возрасте. АЗ развиваются, когда антитела взаимодействуют с собственными антигенами, тем самым разрушаются клетки и ткани, несущие данные антигены. Возникает порочный круг: больше аутоантител - большее повреждение нормальных тканей - большее выделение внутренних антигенов - больше аутоантител. В качестве аутоантигенов могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, сахара, стероиды и т.д.



- Основная задача иммунной системы - поддержание генетической однородности организма. Иммунная система распознает носителей чужеродной генетической информации (бактерии, вирусы, клетки-мутанты) и с помощью лейкоцитов и антител уничтожает их. ИС - иммунная система, ЛК - лейкоциты, АТ - антитела.



- Схема развития процесса аутоиммунного воспаления
 ИС - иммунная система; Эр, Лк - клетки крови (эритроциты, лейкоциты), ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы, аутоАТ - аутоагрессивные антитела.

СКВ

- Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое заболевание, при котором иммунная система человека воспринимает собственные клетки как чужеродные и начинает с ними бороться. При этом в организме вырабатываются вещества, повреждающие многие органы и ткани: сосуды, кожу, суставы, внутренние органы (почки, легкие, сердце, печень, головной мозг и др.).



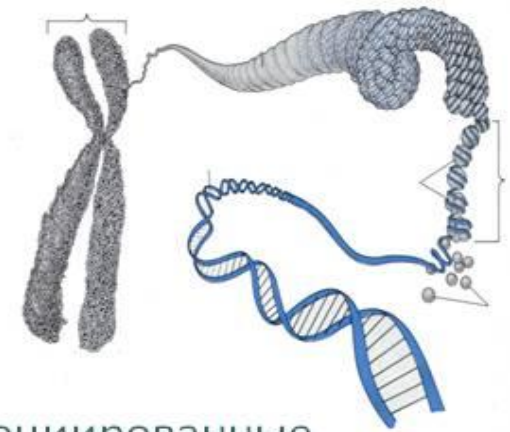
Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика активности патологического процесса при СКВ

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38 °С и выше	Менее 38 °С	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Поражение кожи	«Бабочка», капилляриты	Неспецифическая эритема	Дискоидные очаги
Полларитрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Выраженный	Умеренный	Кардиосклероз
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Гломерулонефрит	Нефротический синдром	Смешанного типа	Мочевой синдром
Поражение нервной системы	Энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100–110	120 и более
СОЭ, мм/час	45 и более	30–40	16–20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	4
γ-глобулины, %	30–35	24–25	20–23
LE-клетки на 100 лейкоцитов	5	1–2	Отсутствуют
АНФ, титры	128 и выше	64	32
Антитела к нДНК, процент связывания ЦИК	Выраженный	Умеренный	Незначительный

АНТИНУКЛЕАРНЫЙ ФАКТОР (АНФ, НЕР-2, ТИТРЫ, АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА МЕТОДОМ НЕПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ НА ПРЕПАРАТАХ НЕР-2-КЛЕТОК; ANA IF, TITERS)

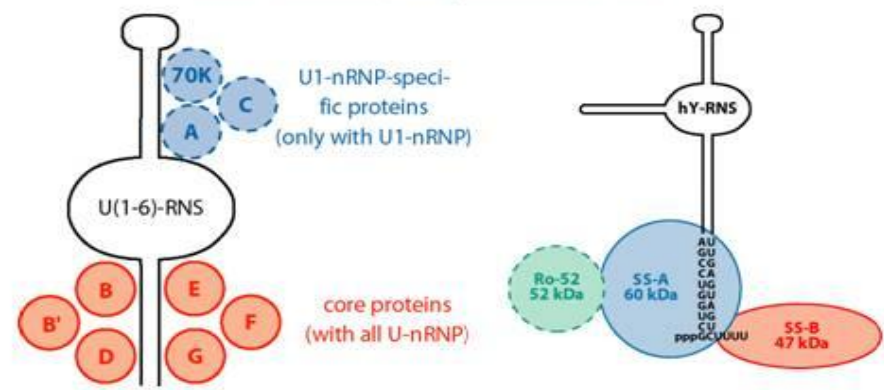
- При системной красной волчанке (СКВ) и других системных ревматических заболеваниях иммунный ответ направлен против нуклеопротеиновых антигенов, т.е. комплексов нуклеиновых кислот и белков. Такие эндогенные нуклеопротеиновые аутоантигены могут образовываться в ходе процесса апоптоза эпителиальных клеток (каскад генетически запрограммированных реакций, приводящих к удалению поврежденной или дефектной клетки) и напоминают чужеродные вирусные частицы. Ускорение процессов апоптоза под действием ультрафиолетового облучения, вирусных инфекций или лекарственных препаратов, одновременно с нарушенным или замедленным удалением продуктов апоптоза, запускает аутоиммунные ответы при СКВ. Нуклеопротеиновые антигены конденсируются в апоптотических тельцах, которые становятся мишенью для аутоантител.

Основные антигены антинуклеарных антител



ДНК-ассоциированные

РНК-ассоциированные



Мембрано-ассоциированные



- Специальная подготовка не требуется. Рекомендуется взятие крови не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи.

- **Показания к назначению исследования:**

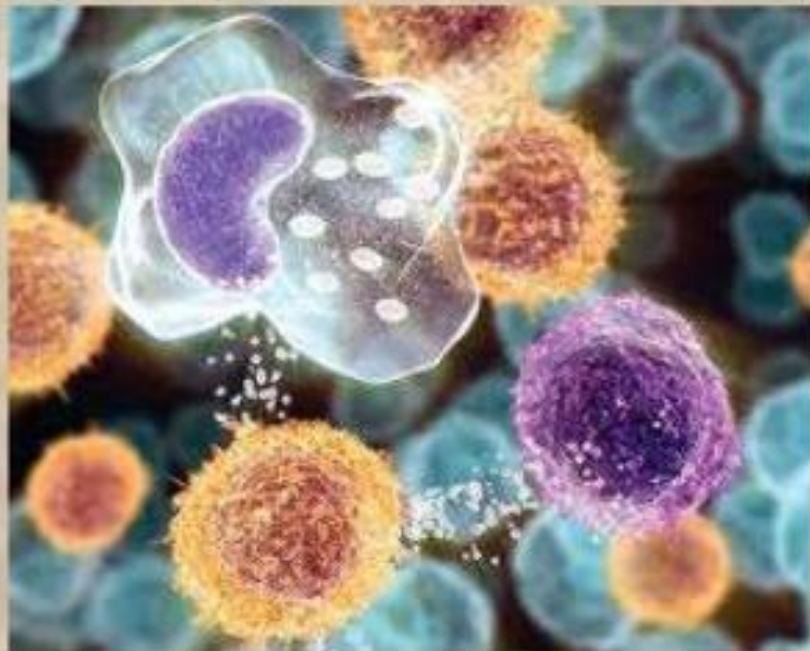
Тест показан для диагностики и дифференциальной диагностики следующих состояний:

- - Системная красная волчанка;
 - Подострая кожная волчанка и другие разновидности кожной волчанки;
 - Смешанное заболевание соединительной ткани;
 - Синдром Шегрена и ассоциированные заболевания;
 - Диффузная и локализованная склеродермия, CREST синдром;
 - Воспалительные миопатии (полимиозит и дерматомиозит);
 - Ювенильный хронический артрит;
 - Аутоиммунный гепатит;
 - Первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит;
 - Полинейропатии и миелит.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.

- *Референсные значения:* < 1:160
- Выявление высоких титров (1/640 и выше) указывает на высокую вероятность системного ревматического заболевания или аутоиммунного заболевания печени и требует внимательного клинического, лабораторного и инструментального обследования. Отсутствие повышенных титров антинуклеарного фактора значительно снижает вероятность системных аутоиммунных заболеваний.
- В низких титрах (до 1/160) антинуклеарный фактор может отмечаться у 1-2% здоровых лиц и родственников больных с системными заболеваниями. Частота положительных титров в популяции несколько увеличивается с возрастом. Низкие титры антинуклеарных антител могут встречаться при многих аутоиммунных, инфекционных и онкологических заболеваниях. Отсутствие высоких титров антинуклеарных антител значительно снижает вероятность системного ревматического процесса и может использоваться скорее для исключения, чем подтверждения диагноза.

LE-клетки (Lupus Erythematosus cells - клетки красной волчанки) это нейтрофилы или моноциты с крупными гомогенными базофильными включениями, которыми являются фагоцитированные ядра разрушенных клеток, покрытые антинуклеарными антителами (АНА, АНФ).



- **Материал для исследования**
- Плазма крови — 10 мл
- Условия хранения крови для анализа — 1 день при температуре 2-8 °С.
- Забор крови для анализа проводят в пластиковую пробирку с цитратом. Пробирку необходимо наполнить кровью до метки, немедленно перемешать и поместить в рефрижераторную центрифугу и отделить плазму.
- **Подготовка пациента к анализу**
- Забор крови осуществляют в утренние часы натощак.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА

- **Кровь для анализа на LE-клетки** берут из вены натошак в объеме 10 мл. Чтобы кровь дольше не сворачивалась и не изменяла своих свойств, добавляют антикоагулянт этилендиаминуксусную кислоту (ЭДТА). Это позволяет продлить срок хранения крови и получить более точные данные.

ЭДТА добавляют непосредственно в пробирку перед забором анализа в концентрации на 1 мл крови 1,5 мг сухого вещества антикоагулянта. Есть специальные пробирки заводского производства, стенки которых уже обработаны ЭДТА в необходимом количестве, это облегчает работу лаборантам.

Пробирка с ЭДТА наполняется кровью на половину и покачивается для равномерного распределения антикоагулянта, после этого продолжают наполнение до необходимой отметки. Трясти пробирку нельзя, это вызывает пенообразование и повреждает клетки.

Анализ проводится по методу Цинкхома-Конли, модификацию в который внесла Е.Н. Новоселова.

Из крови выделяется лейкоцитарная масса, затем получившуюся суспензию подвергают фильтрации через мельчайшее сито либо встряхивают со стеклянными шариками. Это делается для повреждения оболочки лейкоцитов. После этих манипуляций пробирку с исследуемым материалом инкубируют в течение часа при температуре 37С.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

- Лабораторных признаков, однозначно подтверждающих или опровергающих диагноз ревматоидного артрита, к сожалению - не существует.
- Однако в лабораторной диагностике ревматоидного артрита достаточно широко используется определение таких показателей, как: ревматоидный фактор (РФ), клинический анализ крови, при оценке которого акцентируется внимание на таких параметрах, как - выраженность анемии, СОЭ. В последние годы перестает быть экзотикой и все чаще используется определение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)

Синовиальная оболочка сустава образует аутоантитело - IgM



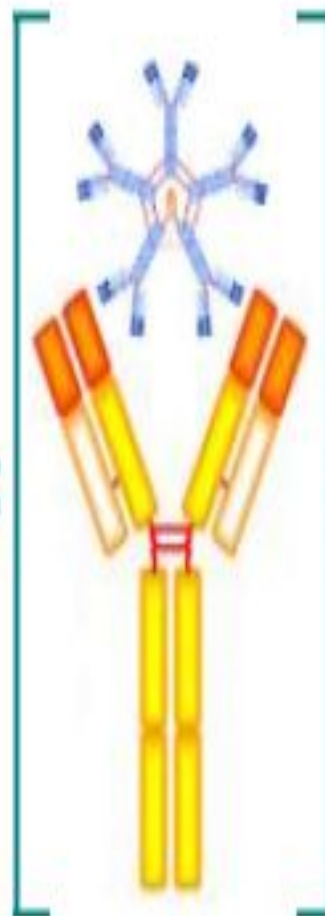
IgM
из сустава
ревматоидный
фактор

+



нормальное
антитело IgG

=



Более тяжелое
повреждение сустава



РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР (РФ)

- Ревматоидный фактор, определяемый при ревматоидном артрите, представляет собой антитела к Fc-фрагменту IgG. С помощью существующих методов определяют в основном ревматоидный фактор класса IgM.
- Ревматоидный фактор появляется и при других заболеваниях и даже присутствует в сыворотке у 5% здоровых людей. С возрастом частота выявления ревматоидного фактора у здоровых повышается, после 65 лет его выявляют у 10–20% людей.
- Титр ревматоидного фактора повышается также при таких заболеваниях, как Системная красная волчанка, синдром Шегрена, хронические гепатиты и цирроз печени, саркоидоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, проказа, сифилис, инфекционный эндокардит, висцеральный лейшманиоз, шистосомоз, малярия.

- Референсные значения: 0 - 14 МЕ/мл.
- **Метод исследования**
- Иммунотурбидиметрия.
- **Единицы измерения**
- МЕ/мл (международная единица на миллилитр).
- **Какой биоматериал можно использовать для исследования?**
- Венозную кровь.
- **Как правильно подготовиться к исследованию?**
- Не курить в течение 30 минут до сдачи крови.

АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ - АЦЦП

- Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, IgG, - это гетерогенная группа IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.
- Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, IgG, - в настоящее время один из самых информативных маркеров раннего ревматоидного артрита. АЦЦП относятся преимущественно к классу IgG и обнаруживаются в крови на самых ранних стадиях заболевания ревматоидным артритом (за 1-2 года до появления первых симптомов).

- Референсные значения: 0 - 17 Ед/мл.
- Причины повышенного уровня АЦЦП
- Ревматоидный артрит.
- Ювенильный идиопатический артрит.
- Некоторые заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена).
- Системные васкулиты (гранулематоз Вегенера).
- Аутоиммунный тиреоидит.
- **Что может влиять на результат?**
- У пациентов с гипергамма-глобулинемией результат теста может быть ложноотрицательным.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

- При обострениях ревматоидного артрита часто наблюдается нормоцитарная нормохромная анемия. Причиной ее, по-видимому, служит угнетение эритропоэза; содержание железа в костном мозге повышено. Выраженность анемии и тромбоцитоза обычно соответствует тяжести заболевания.
- Содержание лейкоцитов при ревматоидном артрите обычно в пределах нормы, хотя иногда отмечается незначительный лейкоцитоз или лейкопения в отсутствие развернутой клинической картины синдрома Фелти. У некоторых больных с тяжелыми внесуставными проявлениями ревматоидного артрита наблюдается эозинофилия.
- Обострения ревматоидного артрита почти всегда сопровождаются повышением СОЭ.



Системная склеродермия — прогрессирующее системное заболевание, в основе которого лежит воспалительное поражение мелких сосудов всего организма, с последующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Ограниченные симптомы склеродермии или синдром CREST

Кальциноз - отложения кальция в коже



Феномен Рейно - спазм
кровеносных сосудов
в реакции на холод или стресс



Дисфункция пищевода - кислотный рефлюкс
и снижение моторики пищевода



Склеродактилия - утолщение и стягивание
кожи на пальцах и кистях рук



Телеангиэктазия - расширение
капилляров с появлением
красных отметин на коже



АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА (АНТИ-SM, RNP, SS-A, SS-B, SCL-70, PM-SCL, PCNA, CENT-B, JO-1, К ГИСТОНАМ, К НУКЛЕОСОМАМ, RIBO P, AMA-M2), ИММУНОБЛОТ

- Антитела к Scl-70 (антисклеродермальные антитела с молекулярной массой 70 кДа, антитела к топоизомеразе I) чаще появляются при диффузной (40 %), реже при ограниченной (20 %) форме системной склеродермии, CREST-синдроме. Они высокоспецифичны для склеродермии и являются плохим прогностическим признаком относительно развития легочного фиброза.
- Антитела anti-PM/Scl - специфический серологический маркер для подгруппы больных склеродермией (Scl), полимиозитом (PM) и особенно для тех, у кого наблюдается совокупность симптомов обоих заболеваний (PM/Scl).

- Референсные значения: отрицательно.
- Анти-Scl-70
- Склеродермия, диффузная форма (20-60 %) в сочетании с легочным фиброзом
- CREST-синдром
- Изолированный синдром Рейно с последующим развитием склеродермии

АНТИТЕЛА К ЦЕНТРОМЕРАМ

- Для CREST-синдрома чувствительность АЦА - 60-65%; специфичность - 83-99,9%.
- Референтные значения, AI (Индекс антител)
До 1,0 - отрицательный результат. Больше 1,0 - положительный результат
- Повышение уровня
- CREST-синдром;
- системная склеродермия;
- билиарный цирроз печени

- Часто при системной склеродермии выявляют **повышение СОЭ**.
- Нередко при системной склеродермии развивается **анемия**, чаще - гипорегенераторная, обусловленная хроническим воспалением. **Желудочно-кишечные кровотечения** могут приводить к железodefицитной, а избыточный рост бактерий при атонии тонкой кишки - к фолиеводефицитной и B12-дефицитной анемиям. Возможна также микроангиопатическая гемолитическая анемия, которая обычно развивается при поражении почек и обусловлена отложением фибрина в почечных артериолах.
- Примерно у половины больных выявляют **гипергаммаглобулинемию** с преимущественным повышением уровня IgG.
- У 25% больных системной склеродермией определяется **ревматоидный фактор** в низком титре.

ЛИТЕРАТУРА

- <http://www.helix.ru/kb/item/13-014>
- <http://www.helix.ru/kb/item/13-020>
- <http://www.center-hc.ru/diseases/arthritis5.htm>
- <http://www.center-hc.ru/diseases/scleroderma5.htm>
- <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=552>