



# Современные лабораторные маркеры аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, склеродермия, дерматомиозит)

Проверила: Шарипханова Гульжанат Хамитовна

Подготовила : Әбілқасым Жұлдыз ,798 ВБ группа

## Антитела к двуспиральной нативной ДНК (АТ к ss DNA).

### *Высокоспецифичный маркер системной красной волчанки (СКВ).*

Тест определяет наличие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК; одного из видов антител, направленных против структур ядра клетки.

В сыворотке больных системной красной волчанкой эти антитела обнаруживаются с частотой до 87% в активной фазе и до 43% в период ремиссии.

Уровни этих антител коррелируют с тяжестью заболевания и наличием гломерулонефрита. Данный тест можно использовать при мониторинге терапии данного заболевания.

Хотя антитела не специфичны для СКВ (выявляются также при ревматоидном артрите, склеродермии, синдроме Шегрена), они регулярно обнаруживаются в элюатах из почечных клубочков больных этим аутоиммунным заболеванием, умерших от гломерулонефрита, что может свидетельствовать о роли антител в патогенезе поражения почек при волчаночном нефрите. Обнаружение в сыворотке больного антител к ДНК может иметь значение в диагностике дискоидной волчанки.

При СКВ уровень антител повышается более чем в 50% случаев.

Антитела к ДНК могут присутствовать и при других видах патологии соединительной ткани.

Антитела обнаруживаются в сыворотке больных мононуклеозом, гепатитом и различными формами лейкозов.

Комплексное использование определения антител к двуспиральной ДНК и антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ANA) увеличивает чувствительность лабораторного обследования больных системной красной волчанкой.

**Материал для исследования:** сыворотка крови.

**Подготовка к исследованию:** не требуется.

**Нормативные значения:** 0-25 МЕ/мл.

**Сроки изготовления анализа:** 1 рабочий день.

---

**Показание к назначению:** Диагностика и мониторинг течения системной красной волчанки.

**Повышение значения:**

- Системная красная волчанка.
- Ревматоидный артрит.
- Синдром Шегрена.
- Склеродермия.
- Хронический активный гепатит.
- Первичный билиарный цирроз.

## Ревматоидный фактор (RF).

Аутоантитела образующиеся к Fc-фрагменту собственного иммуноглобулина класса G. Возникают под действием некоторых патологических факторов.

Повышение уровня ревматоидного фактора определяется у больных ревматоидным артритом (системным мультифакторным заболеванием, характеризующимся воспалением синовиальной оболочки суставов). В зависимости от наличия ревматоидного фактора выделяют серопозитивную и серонегативную формы болезни. Изменение уровня ревматоидного фактора используется для наблюдения за динамикой этого заболевания. У пациентов с высоким значением ревматоидного фактора отмечается склонность к развитию системных (внесуставных) поражений, высокая активность деструктивных процессов.

Небольшое повышение значений ревматоидного фактора имеет малую диагностическую ценность.

Ревматоидный фактор обнаруживается также у больных с другими видами аутоиммунной и хронической воспалительной патологии, а также иногда у пожилых людей (неспецифически) при отсутствии патологии. У детей с ювенильным ревматоидным артритом ревматоидный фактор чаще отрицателен.

**Материал для исследования:** сыворотка крови.

**Подготовка к исследованию:** взятие крови желательно натощак.

**Нормативные значения:** 0-25 МЕ/мл.

**Сроки изготовления анализа:** 1 рабочий день.

**Показание к назначению:**

- Ревматоидный артрит.
- Другие аутоиммунные заболевания
- Хронические воспалительные заболевания

**Повышение значения:**

- Ревматоидный артрит
- Синдром Шегрена
- Склеродермия
- Дерматомиозит
- Болезнь Вальдестрема (макроглобулинемия)
- Саркоидоз
- Системная красная волчанка.
- Хронические воспалительные заболевания: сифилис, туберкулез, подострый бактериальный эндокардит, хронический активный гепатит, малярия, инфекционный мононуклеоз
- Вирусные инфекции( например, врожденная цитомегалия у новорожденных).

## Ревматоидный фактор, IgA (РФ IgA; Rheumatoid Factor, RF, IgA)

- Ревматоидный фактор, IgA входит в семейство ревматоидных факторов, представленных аутоантителами разных классов, направленными против Fc-фрагмента иммуноглобулинов G человека. Наиболее типичным для ревматоидного артрита является РФ, IgM (классический ревматоидный фактор), но могут присутствовать и РФ, IgA и РФ, IgG.
- Действующие международные классификационные критерии ревматоидного артрита 2010 года (ACR/ELAP. 2010) рекомендуют использовать два серологических теста – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор. У 20% больных ревматоидным артритом выявляется только ревматоидный фактор.
- Исследование классического ревматоидного фактора, выявляющее преимущественно РФ, IgM посредством иммунотурбидиметрии, нефелометрии или латексной агглютинации, является основным методом диагностики ревматоидного артрита. Недостатком его является сравнительно небольшая специфичность (75-85%), поскольку низкие титры РФ могут быть обнаружены также при вирусных инфекциях (вирусном гепатите С, мононуклеозе и т.д.), системных ревматических заболеваниях, онкогематологии, а также у 5-15% лиц старше 65 лет. Исследование РФ разных классов повышает специфичность исследования. Выявление одновременно ревматоидного фактора, IgM в классическом тесте (иммунотурбидиметрия) и ревматоидного фактора, IgA специфично для ревматоидного артрита. Чувствительность ревматоидного фактора, IgA в диагностике ревматоидного артрита составляет 35-40%.

<b>Подготовка</b>	<b>Специальная подготовка не требуется. Рекомендуется взятие крови не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи.</b>
<b>Показания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> дифференциальная диагностика ревматоидного артрита;</li><li><input type="checkbox"/> низкие титры ревматоидного фактора при неясной клинической картине;</li><li><input type="checkbox"/> отсутствие антицитруллиновых антител при подозрении на ревматоидный артрит.</li></ul>
<b>Интерпретация результатов</b>	<p><b>Единицы измерения:</b> отн. ед./мл (относительные единицы/мл) <b>Референсные значения:</b> &lt;20 отн. ед./мл.</p> <p>Совместное выявление ревматоидного фактора, IgA и классического ревматоидного фактора повышает специфичность обследования и позволяет подтвердить диагноз ревматоидного артрита. Чувствительность РФ IgA для ревматоидного артрита составляет 35-40%.</p>

## Антиядерные антитела скрининг (ANA Detect)

Скрининговый тест, используемый в диагностике поражений соединительной ткани. Это качественное определение аутоантител класса Ig G к экстрагируемым ядерным антигенам (гетерогенной группе белков и нуклеиновых кислот клеточного ядра). Обнаружение этих антител с большой вероятностью говорит об активной красной волчанке (чувствительность 98%), они могут наблюдаться и при других системных заболеваниях. Присутствие антинуклеарных антител в низких титрах может быть неспецифическим признаком патологии соединительной ткани, и может также обнаруживаться у 1% здоровых людей ( у пожилых людей старше 80 лет они наблюдаются чаще). Исследование на антинуклеарные антитела используются в числе первых шагов при подозрении на системное аутоиммунное заболевание. Комплексное определение антиядерных антител и анти-ДНК антител существенно увеличивает специфичность обследования больных системной красной волчанкой.

**Материал для исследования:** сыворотка крови.

**Подготовка к исследованию:** не требуется.

**Нормативные значения:** Качественный тест.

При отсутствии антинуклеарных антител выдается ответ «отрицательно». В случае обнаружения антител выдается результат «положительно». При очень низких значениях («серая зона») выдается ответ «сомнительно», рекомендуется повторить исследование через 10-14 дней.

**Сроки изготовления анализа:** 1 рабочий день.

**Показание к назначению:** Диагностика и дифференциальная диагностика системных поражений соединительной ткани:

- Системная красная волчанка
- Ревматоидный артрит
- Смешанные заболевания соединительной ткани
- Склеродермия
- Синдром Шегрена
- Дерматозы
- Полимиозиты
- Дискоидная красная волчанка
- CREST – синдром (разновидность склеродермии в виде кальциноза, синдрома Рейно, дискинезии пищевода, склеродактилии и телеангиэктазии)
- Прогрессирующий системный склероз (ПСС)

## Антитела к протромбину (aP).

- ✓ Протромбин (фактор II свертывания) – витамин К зависимый гликопротеин, синтезируемый в печени и участвующий в свертывании крови.
- ✓ Протромбин превращаясь в тромбин на мембране поврежденных клеток, обеспечивает активацию факторов VIII и V и переход фибриногена в фибрин.
- ✓ Протромбин был идентифицирован как первый кофактор, обеспечивающий эффект волчаночных антител. Протромбин обеспечивает создание на мембране поврежденных клеток комплекса факторов V-a, X-a и фосфолипидов. В результате чего образуется протромбиназный комплекс, который осуществляет расщепление протромбина до тромбина, что в дальнейшем приводит к превращению фибриногена в фибрин.
- ✓ Антитела к протромбину являются патогенными и напрямую ингибируют факторы коагуляции, что приводит к удлинению времени фосфолипидно зависимых коагуляционных тестов (эффект волчаночного антикоагулянта): связывание протромбина с фосфолипидами клеточных мембран увеличивается в присутствии антител к протромбину, в результате чего другие факторы коагуляции не могут связываться с фосфолипидами.
- ✓ Антитела класса Ig A обнаруживаются у 12%, антитела класса Ig G обнаруживаются у 14% больных системной красной волчанкой (СКВ). У пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом повышенный уровень антител класса Ig A выявляется в 27%, уровень антител класса Ig G выявляется в 18% случаях заболевания.
- ✓ Наличие аутоантител к протромбину является одной из основных причин тромбоза у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.
- ✓ Высокий уровень антител к протромбину связан с риском тромбоза глубоких вен бедра, эмболией легочной артерии. Кроме того, показано, что повышение концентрации антител к протромбину является прогностическим фактором риска инфаркта миокарда.

**Материал для исследования:** сыворотка крови.

**Подготовка к исследованию:** не требуется.

**Нормативные значения:** 0-20 Ме/мл

**Сроки изготовления анализа:** 1 рабочий день.

---

**Показание к назначению:**

- Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром (подозрение на тромбоз).
- Риск глубокого тромбоза вен.
- Легочная эмболия (ТЭЛА).
- Прогностический фактор риска инфаркта миокарда.
- Высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов с ИБС.
- Преждевременное прерывание беременности.

## Аутоантитела к цитоплазматическим компонентам.

- Выделение в самостоятельную нозологическую группу смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) основано на выявлении циркулирующих антител к цитоплазматическим компонентам. По всей видимости, смешанное заболевание соединительной ткани представляет собой определенный этап, после чего заболевание трансформируется в конкретную клиническую форму – СКВ, системный склероз, ревматоидный артрит, полимиозит.
- Аутоантитела к цитоплазматическим компонентам SS-A и SS-B присутствуют у пациентов с первичным синдромом Шегрена. ~~Обнаружение у больного синдромом Шегрена антител к SS-A и SS-B может прогнозировать развитие таких~~ экстраглангулярных проявлений заболевания, как васкулит, лимфоаденопатия, спленомегалия, анемия и лейкопения. Антитела к SS-A обычно встречаются в популяции больных СКВ с выраженной симптоматикой фотосенситивных кожных проявлений.
- Большое значение имеет определение антител к компоненту SS-A у женщин во время беременности как фактора риска развития тяжелой кардиальной патологии у плода. Неонатальный волчаночный синдром развивается у новорожденных от 5—10% беременных женщин, имеющих высокий титр анти-SS-A. Антитела к компоненту SS-B появляются редко и только вместе с антителами к SS-A. Основные проявления врожденной волчанки — дерматоз и ряд системных и гематологических синдромов, гепатит, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Все беременные с подозрением на СЗСТ должны быть иммунологически обследованы для выявления группы риска врожденной волчанки.
- При системной склеродермии имеют значение антитела к центромеру В и топоизомеразе III как диагностические показатели лимитированной и диффузной системной склеродермии соответственно.
- У больных СКВ обнаруживаются антитела против ядер лейкоцитов, ДНК, Fc-фрагментов IgG (ревматоидный фактор – РФ). РФ выявляется у 75—80% больных ревматоидным артритом. Однако РФ также обнаруживают при синдроме Шегрена, склеродермии, дерматомиозите, гиперглобулинемиях, В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. Аутоантитела не только являются диагностическими маркерами, но и помогают определить степень активности болезни и ее прогноз. Прогностическое значение имеет изменение уровня аутоантител в сторону как повышения титров, так и их снижения. Случаи СКВ, при которых определяются антитела к dsDNA, имеют лучший прогноз, чем в их отсутствие. Последнее может объясняться тем, что антитела откладываются в почках, приводя к развитию люпус-нефрита.

# Аутоантитела к ДНК и гистонам.

---

- Аутоантитела могут вырабатываться как к двухцепочной ДНК (dsDNA), так и к одноцепочной ДНК (ssDNA). Большинство антиядерных антител — анти-ssDNA, они неспецифичны по отношению к определенным заболеваниям. Антитела к dsDNA появляются в основном при СКВ, их титр связан с прогрессированием этого заболевания. При эффективном лечении концентрация антител к dsDNA и к ssDNA значительно снижается, ежемесячный контроль их концентрации в крови позволяет предсказать рецидив заболевания. У 80% больных СКВ обнаруживаются антитела к гистонам. Очень часто эти антитела выявляются у пациентов с лекарственной красной волчанкой при отсутствии анти-dsDNA. Поэтому одновременное определение анти-dsDNA и антител к гистонам позволяет проводить дифференциальную диагностику СКВ и лекарственной красной волчанки. Кроме того, антитела к гистонам можно обнаружить у пациентов с РА и склеродермией.

## Антитела к нуклеосомам.

- 
- Антитела к нуклеосомам – более чувствительный маркер СКВ, чем антитела к двуспиральной ДНК, их находят почти исключительно при СКВ, склеродермии и смешанном заболевании соединительной ткани. Антитела к нуклеосомам обнаруживаются у 84—88% пациентов с СКВ, они появляются значительно раньше, чем антитела к dsDNA, но у 16%—30% больных СКВ, имеющих антитела к нуклеосоме, анти-dsDNA и антитела к гистонам отсутствуют.

# Антитела к кератину, Ig G (Anti-keratin antibody, АКА)

- *Антитела к кератину (АКА) являются одним из специфических серологических маркёров ревматоидного артрита.*

Это исследование относится к группе тестов на наличие антител к цитруллинированным антигенам, к которой относят такие исследования, как определение антиперинуклеарного фактора и тест на антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду.

---

Антикератиновые антитела выявляют методом непрямой иммунофлюоресценции на срезах ткани пищевода крысы, содержащих цитруллинсодержащий белок профилаггрин в ороговевающем слое эпителия пищевода. Поэтому антитела к кератину, как и антиперинуклеарный фактор (выявляемый по связыванию с филаггрином на препаратах клеток слизистой щеки человека) называют также антифилаггриновыми антителами. Филаггрин в тканях суставов отсутствует. В синовиальной жидкости мишенью для антител к цитруллинированным антигенам, как показано, являются цитруллинированные формы альфа- и бета- цепей фибрина. Предполагается, что накопление цитруллинированного фибрина и локальная продукция антител к цитруллинированным пептидам могут участвовать в механизмах поддержания местного воспалительного процесса.

Выявление антикератиновых антител важно для ранней диагностики ревматоидного артрита. Их присутствие может предшествовать клиническим проявлениям заболевания – в ретроспективных исследованиях на замороженных пробах сыворотки показано, что в четверти случаев АКА можно выявить за 5 лет и менее до дебюта ревматоидного артрита, в 10% случаев – за 5 - 9 лет, в 8% случаев – за 10 и более лет. Этот вид антител может встречаться у пациентов с серонегативным ревматоидным артритом. По сравнению с ревматоидным фактором, для АКА характерна более высокая специфичность (88 - 99%), при более низкой чувствительности (40 - 60%).

Среди пациентов с установленным ревматоидным артритом, присутствие АКА ассоциировано с тяжестью эрозивных поражений, высокой концентрацией циркулирующих иммунных комплексов.

<b>Подготовка</b>	Специальная подготовка не требуется. Рекомендуется взятие крови не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи.
<b>Показания</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Дифференциальная диагностика суставного синдрома неясного генеза.</li><li><input type="checkbox"/> Ранняя диагностика ревматоидного артрита.</li><li><input type="checkbox"/> В целях оценки тяжести патологии и прогноза при ревматоидном артрите.</li></ul>
<b>Интерпретация результатов</b>	<p>Единицы измерения в Независимой лаборатории ИНВИТРО: титры.</p> <p>Референсные значения: &lt; 1:10 (отрицательно).</p> <p><b>Положительно:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ ревматоидный артрит;</li><li>▪ системная красная волчанка;</li><li>▪ синдром Шегрена.</li></ul>

## **Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП, cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-CCP, CCP)**

- **АЦЦП** относятся к антицитруллиновым антителам. Описание характерных для ревматоидного артрита аутоантигенов, содержащих цитруллин, стало одним из наиболее важных открытий ревматологии последнего времени в области серологической диагностики. Цитруллин не относится к стандартным аминокислотам, включаемым в белки при их синтезе, он образуется в результате последующей модификации аргинина. Процесс цитруллинирования наблюдается в ходе естественных физиологических и патологических процессов и играет свою роль в процессах клеточной дифференциации и апоптоза. Цитруллинированные антигены были открыты в процессе поиска антигенных мишеней антикератиновых антител – специфичного маркера ревматоидного артрита, выявляемого методом иммунофлюоресценции на тканевых препаратах

- Было показано, что антикератиновые антитела распознают только цитруллинированные формы белка филаггрина, входящего в состав кератина. В числе возможных индукторов образования антител к цитруллинированным пептидам в механизме развития ревматоидного артрита рассматривают цитруллинированный фибрин, который в большом количестве накапливается в воспалённой синовиальной оболочке. К цитруллинированным антигенам синовиальных тканей относят цитруллинированный виментин. В ходе разработки методов определения антител к цитруллинированным антигенам было показано, что использование синтетических циклических форм цитруллинированных пептидов обеспечивает большую чувствительность теста, сравнительно с использованием линейных пептидов. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду в настоящее время признаны информативным серологическим маркером ревматоидного артрита.

- **Ревматоидный артрит** – распространённое системное аутоиммунное заболевание, которое затрагивает около 0,5 - 1% населения. Эта болезнь вызывает прогрессирующее разрушение и деформацию суставов, может иметь внесуставные проявления. Ранний диагноз и соответствующая терапия ревматоидного артрита имеют решающее значение для исходов заболевания. При использовании порогового значения АЦЦП в сыворотке = 5 Ед/мл клиническая чувствительность теста (оценивается по частоте ложноотрицательных результатов в группе больных ревматоидным артритом) составила 70,6%. Клиническая специфичность теста (оценивается по частоте ложноположительных результатов) составила 99,5% - по группе здоровых людей и 97,3% - по группе пациентов с иными, нежели ревматоидный артрит, заболеваниями (анкилозирующий спондилит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Крона, дерматомиозит, инфекция вирусом Эпштейна-Барр, болезнь Лайма, остеоартрит, ревматическая полимиалгия, полимиозиты, псориатический артрит, реактивные артриты, склеродермия, синдром Шегрена, СКВ, язвенный колит).

- По сравнению с таким маркером, как IgM-РФ (ревматоидный фактор), который недостаточно высоко специфичен и может обнаруживаться при других ревматических заболеваниях, инфекционных болезнях и даже у 4 - 5% здоровых людей, АЦЦП проявляет существенно более высокие специфичность, позитивную предсказательную значимость и диагностическую аккуратность, при сходной клинической чувствительности. АЦЦП могут быть обнаружены в 30% случаев серонегативного ревматоидного артрита (отрицательного по ревматоидному фактору).

Продемонстрирована целесообразность применения этого теста в ранней диагностике артрита и в целях прогноза недавно развившегося ревматоидного артрита (АЦЦП больше ассоциирован с прогрессией и эрозивными артритами, чем ревматоидный фактор). Использование АЦЦП в целях мониторинга активности процесса не рекомендовано (корреляции с маркерами активности, в т. ч. СОЭ, СРБ, не выявлено). Результаты теста следует оценивать в комплексе с анамнезом и клиническими наблюдениями, включая данные инструментального обследования.

- **Пределы определения: 0,5 Ед/мл-1200 Ед/мл**

**Подготовка**

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

**Показания**

- Ранняя диагностика ревматоидного артрита (целесообразно в сочетании с ревматоидным фактором).
- Диагностика серонегативных (по ревматоидному фактору) форм ревматоидного артрита.
- В прогностических целях, при недавно развившемся ревматоидном артрите.

**Интерпретация результатов**

**Единицы измерения в Независимой лаборатории ИНВИТРО: Ед/мл.**

**Референсные значения: < 5 Ед/мл.**

**Повышение значений:**

ревматоидный артрит (клиническая чувствительность – 70,6%, специфичность общая – 98,2%); в некоторых случаях других заболеваний соединительной ткани, особенно СКВ (системная красная волчанка).

# Дерматомиозит

---

- Иммунологические исследования крови: снижение титра комплемента, в небольшом титре РФ, в небольшом количестве и закономерно - LE-клетки, антитела к ДНК, снижение количества Т-лимфоцитов и Т-супрессорной функции, повышение содержания IgM и IgG и снижение - IgA; HLA B<sub>8</sub>, DR<sub>3</sub>, DR<sub>5</sub>, DRW<sub>52</sub>, высокие титры миозитспецифических антител.

Аутоантитела к антигенам

Антиген

Клиническое применение

<i>Ревматические заб-я и системные заб-я соединительной ткани</i>			
	С-реактивный белок (кач., полуколич., латекс-агглиц.)	Сам СРП, но не ауто- АТ	Острые воспалительные про- цессы, ревматизм, РА, конт- роль лечения
	Антистрептолизин-О (кач., полуколич., латекс-агглиц.)	Сам А- СТР-О, но не аутоАТ к нему	Острый ревматизм, острый гломерулонефрит, контроль терапии
	Ревматоидный фактор IgM (кач., полуколич., ИФА)		РА, контроль течения и тера- пии
	Растворимая молекула (sCD23) [ИФА]	Сам sCD23 (но не АТ к нему)	Очень высокий уровень sCD23 выявляется при РА

# Литература:

---

- Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний/ Издательство «Человек», СПб - 2010.
- Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Клинические рекомендации / БХМ, М - 2006.
- Conrad K., Schlosler W., Hiepe F., Fitzler M.J. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference/ PABST, Dresden – 2011.
- Conrad K., Schlosler W., Hiepe F., Fitzler M.J. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference/ PABST, Dresden – 2007.
- Gershvin M.E., Meroni P.L., Shoenfeld Y. Autoantibodies 2nd ed./ Elsevier Science – 2006.
- Shoenfeld Y., Cervera R., Gershvin M.E. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases / Humana Press – 2008.
- Инструкции к набору реагентов.