

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	7
Введение	12
Характеристика иммуновоспалительных ревматических заболеваний	14
Лабораторные исследования при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	17
Цели лабораторной диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний.....	17
Аутоантитела	21
Антинуклеарные антитела	21
Алгоритм выявления антинуклеарных антител.....	22
Клинико-диагностическое значение антинуклеарного фактора	23
Показания к определению антинуклеарных антител	24
Система комплемента	25
Лабораторные маркеры воспаления.....	26
Ревматоидный артрит	30
Классификационные критерии ревматоидного артрита.....	30
Аутоантитела при ревматоидном артрите.....	31
Ревматоидные факторы.....	31
Антитела к цитруллинированным белкам.....	33
Перспективные аутоиммунные маркеры ревматоидного артрита	35
Острофазовые показатели	36
Системная красная волчанка	38
Классификационные критерии системной красной волчанки	38
Лабораторные исследования.....	40
Скрининговые исследования	40
Иммунологические исследования	41
Антифосфолипидный синдром.....	44
Классические критерии антифосфолипидного синдрома	44
Патогенетические механизмы антифосфолипидного синдрома	45

Тромбофилический эффект антифосфолипидного синдрома	46
Воспалительный компонент антифосфолипидного синдрома	48
Клинические критерии антифосфолипидного синдрома	49
Беременность и антифосфолипидный синдром	49
Лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома	50
Волчаночный антикоагулянт	52
Некритериальные признаки антифосфолипидного синдрома	54
Системная склеродермия	57
Аутоантитела при системной склеродермии	57
Болезнь Шегрена	61
Классификационные критерии болезни Шегрена	61
Иммунологические исследования.....	63
Антитела к антигену SSA/Ro (Robert)	63
Антитела к антигену SSB/La (Lane)	64
Рутинные лабораторные исследования	65
Идиопатические воспалительные миопатии	66
Скрининговые лабораторные исследования	66
Иммунологические исследования.....	66
Системные васкулиты	69
Классификация системных васкулитов	69
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела- ассоциированные системные васкулиты	69
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела.....	69
Критерии классификации группы антинейтрофильных цитоплазматических антител-ассоциированных васкулитов.....	72
Васкулиты крупных сосудов	75
Гигантоклеточный артериит.....	75
Артериит Такаясу.....	76
Аутовоспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата.....	77
Анкилозирующий спондилит	77
Псориатический артрит	79
Ревматическая полимиалгия.....	80

Болезнь Стилла взрослых	82
Классификационные критерии болезни Стилла взрослых	82
Лабораторные показатели	84
Клинические примеры	85
Ранняя клиническая стадия ревматоидного артрита.	
Клинический пример № 1	85
Сочетание ревматоидного артрита с синдромом Шегрена.	
Клинический пример № 2	86
Особенности диагностики серонегативного субтипа ревматоидного артрита. Клинический пример № 3	88
Нетипичное течение серонегативного субтипа ревматоидного артрита. Клинический пример № 4	91
Дебют системной красной волчанки после перенесенной инфекции. Клиническое наблюдение № 5	94
Лабораторный контроль терапии системной красной волчанки. Клинический пример № 6	99
Особенности ведения больной системной красной волчанкой во время беременности.	
Клинический пример № 7	106
Системная красная волчанка с поражением нервной системы (нейролюпус).	
Клинический пример № 8	111
Особенности ведения больного с антифосфолипидным синдромом в пред- и послеоперационном периоде.	
Клинический пример № 9	115
Прогрессирующее развитие системной склеродермии при поздней диагностике заболевания.	
Клинический пример № 10	118
Поздняя диагностика антифосфолипидного синдрома.	
Клинический пример № 11	121
Первичный антифосфолипидный синдром, классический вариант. Клинический пример № 12	124
Особенности диагностики болезни Шегрена.	
Клинический пример № 13	126
Синдром Шегрена при системной красной волчанке.	
Клинический пример № 14	131
Особенности диагностики и ведения пациента с полимиозитом. Клинический пример № 15	137
Особенности диагностики генерализованной формы гранулематоза с полиангиитом.	
Клинический пример № 16	139

Трудности диагностики системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, дебютировавшего под маской артрита. Клинический пример № 17	143
Особенности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Клинический пример № 18	149
Особенности диагностики гигантоклеточного артериита. Клинический пример № 19	152
Особенности диагностики и ведения больного артериитом Такаясу. Клинический пример № 20	154
Ревматическая полимиалгия. Клинический пример № 21	162
Особенности диагностики анкилозирующего спондилита. Клинический пример № 22	164
Особенности диагностики болезни Стилла взрослых. Клинический пример № 23	167
Список литературы.....	173

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные болезни встречаются в популяции с частотой, превышающей 10%. Аутоиммунитет — ведущий механизм патогенеза большой группы хронических воспалительных заболеваний человека, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей, которые становятся аутоантигенами. Аутоиммунные заболевания представляют собой фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, для которых характерны развитие как уникальных, так и общих клинических и патологических проявлений, разнообразие вариантов течения, ответа на противовоспалительную терапию и тяжести коморбидной патологии.

Клинической манифестации аутоиммунных заболеваний предшествует бессимптомный период, проявляющийся развитием субклинического воспаления, спектра неспецифических и специфических аутоиммунных нарушений, в первую очередь гиперпродукцией аутоантител. Органная коморбидная патология, развитие которой нередко патогенетически связано с механизмами самих аутоиммунных заболеваний, может определять неблагоприятный прогноз у пациентов.

Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний чаще развивается у женщин, чем у мужчин, пол представляет собой наиболее значимый фактор риска аутоиммунитета. Известно, что эстрогены обладают способностью стимулировать инфекционный и поствакцинальный иммунный ответ. Кроме того, поскольку у мужчин в клетках содержится одна X-хромосома, а у женщин — две X-хромосомы, полагают, что неполная инактивация второй X-хромосомы у женщин может способствовать удвоению копий генов, участвующих в развитии аутоиммунитета.

К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена (БШ), идиопатические воспалительные мио-

патии (ИВМ) [полимиозит (ПМ)/дерматомиозит (ДМ)], анкилозирующий спондилит, системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), гигантоклеточный артериит (ГКА), болезнь Стилла взрослых (БСВ). В данном руководстве будут рассмотрены и охарактеризованы именно эти заболевания. Каждое из них диагностируется на основе клинических и лабораторных признаков, причем дифференциальная диагностика между ними проводится, как правило, на основе спектра аутоантител, выявляемых иммунологическими лабораторными технологиями.

В руководстве определенное внимание уделено патогенезу отдельных нозологических форм ИВРЗ, на основе которого строятся алгоритмы обследования пациентов и диагностика. Используются клинические рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний общественной общероссийской организации «Ассоциация ревматологов России», методические рекомендации Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, которые корреспондируются с опубликованными рекомендациями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR). Интерпретация результатов лабораторных исследований излагается с позиции взаимосвязи клинической картины, диагностики и лечения. На клинических примерах обсуждаются результаты лабораторных тестов, их значение в контроле эффективности лечения. Руководство предназначено для широкого круга врачей первичного здравоохранения, использующих результаты лабораторных исследований в своей каждодневной работе, специалистов клинической лабораторной диагностики, студентов медицинских высших учебных заведений.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Заболеваемость СКВ колеблется в пределах 4–250 случаев на 100 000 населения в год. Болеют чаще женщины репродуктивного возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 15–25 лет. Риск обострения СКВ возрастает во время беременности и в послеродовом периоде. Соотношение женщин и мужчин — 8–10:1. Основные факторы, способствующие заболеванию: наследственность, гормональные перестройки (эстрогенная стимуляция, беременность), внешние воздействия (ультрафиолетовое облучение), прием некоторых лекарственных препаратов, курение, инфекции, стресс. В патогенезе заболевания обсуждаются как врожденные факторы (гиперпродукция интерферона типа I), так и приобретенные иммунные реакции, способствующие аутоиммунному процессу. Наличие генетической предрасположенности и воздействие факторов внешней среды приводят к нарушению иммунной толерантности, запуску иммунных реакций, направленных на неконтролируемую активацию В-лимфоцитов и гиперпродукцию аутоантител против компонентов ядра. Повреждение тканей, вызванное аутоантителами, отложением иммунных комплексов и гиперпродукцией цитокинов, происходит в почках, сердце, сосудах, центральной нервной системе, коже, легких, мышцах, суставах, определяя мультисистемное поражение и многообразие клинических проявлений СКВ.

Классификационные критерии системной красной волчанки

Для диагностики СКВ недостаточно наличия одного симптома заболевания или одного выявленного лабораторного изменения. Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений заболевания, данных лабора-

торных, инструментальных методов исследования, входящих в классификационные критерии заболевания SLICC (табл. 8). Диагноз СКВ устанавливается при наличии 4 критериев, один из которых должен быть обязательно иммунологическим (любой из АНФ, анти-дсДНК, анти-Sm, аФЛ, С3, С4, СН50) и один — клиническим, или при подтвержденном биопсией волчаночном нефрите с положительными АНФ или анти-дсДНК (ДЧ — 95%, ДС — 74%).

Таблица 8. Классификационные критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) для постановки диагноза «системная красная волчанка»

Клинические критерии

1. Острое активное поражение кожи:
 - сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания);
 - буллезные высыпания;
 - токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ;
 - макулопапулезная сыпь;
 - фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или подострая кожная волчанка (неиндуцированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями).
2. Хроническая кожная волчанка:
 - классическая дискоидная сыпь: локализованная (выше шеи), генерализованная (выше и ниже шеи);
 - гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи;
 - панникулит;
 - поражение слизистых оболочек;
 - отечные эритематозные бляшки на туловище;
 - капилляриты (красная волчанка обморожения, болезнь Гетчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей);
 - дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap.
3. Язвы:
 - слизистых оболочек (в отсутствие следующих причин: васкулит, болезнь Бехчета, инфицирование вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит);
 - ротовой полости, нёба, щек, языка;
 - носовой полости.
4. Нерубцовая алопеция, в том числе диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствие алопеции очаговой, вследствие приема лекарств, дефицита железа и андрогенной алопеции).
5. Артрит: синовит с вовлечением ≥ 2 суставов, характеризующийся отеком или выпотом или болезненностью, и утренняя скованность по крайней мере 30 мин.

Окончание табл. 8

6. Серозит (в отсутствие следующих причин: инфекция, уремия и перикардит Дресслера):
 - типичный плеврит более 1 дня или плевральный выпот, или шум трения плевры;
 - типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся в положении сидя с наклоном вперед) более 1 дня или перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита.
7. Поражение почек: суточная протеинурия (>500 мг белка за сутки), или эритроциты в моче (≥ 5 /мкл), или цилиндры в моче (≥ 5 /мкл).
8. Нейропсихические поражения: эпилептический приступ, психоз, моно/полиневрит (в отсутствие других причин: первичный васкулит), миелит, патология черепно-мозговых нервов, периферическая нейропатия (в отсутствие других причин: первичный васкулит, инфекции, сахарный диабет), острое нарушение сознания (в отсутствие других причин: токсические/метаболические, уремия, прием лекарств).
9. Гемолитическая анемия.
10. Лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере 1 раз (в отсутствие других причин: синдром Фелти, прием лекарств, портальная гипертензия) или лимфопения $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере 1 раз (в отсутствие других причин: прием глюкокортикоидов, других лекарств, инфекция).
11. Тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере 1 раз (в отсутствие других причин: прием лекарств, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

Иммунологические критерии

1. АНФ выше референсного уровня.
2. Анти-дсДНК выше референсного уровня (или >2 -кратное увеличение, определяемое методом ИФА).
3. Анти-Sm выше референсного уровня.
4. Положительные аФЛ, определенные любым из следующих способов:
 - положительный ВА;
 - средний или высокий титр аКЛ (IgA, IgG или IgM);
 - положительный результат теста на анти- β_2 ГП-I (IgA, IgG или IgM).
5. Низкий уровень компонентов комплемента: CН50, C3, C4.
6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Лабораторные исследования

Скрининговые исследования

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СКВ Ассоциации ревматологов России, при подозрении на СКВ всем пациентам проводится общий анализ крови (ОАК) с определением СОЭ, содер-

жания лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой) и тромбоцитов. С активностью заболевания ассоциируются лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$). До 10% больных СКВ страдают Кумбс-положительной гемолитической анемией, развивающейся при сенсibilизации эритроцитов аутоантителами. Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) обычно наблюдается у пациентов при сочетании СКВ с АФС, как правило, развивается аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом антител к тромбоцитам.

Общий анализ мочи (ОАМ) выявляет протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита. При выявлении протеинурии в разовой моче необходимо измерить уровень белка в суточной моче или определить отношение белок/креатинин.

Биохимические показатели неспецифичны и зависят от преобладающего поражения внутренних органов в разные периоды болезни.

Иммунологические исследования

Проводится определение АНФ в НРИФ-НЕР-2, который выявляется у 95% больных СКВ (обычно в высоком титре). Его отсутствие в подавляющем большинстве случаев исключает диагноз СКВ. Менее чувствительны и специфичны ИФА, мультиплексные диагностические платформы. При минимальном титре АНФ или отрицательных результатах его исследования показано определение в сыворотке крови концентрации анти-дсДНК, анти-Sm, аФЛ, С3 и С4 компонентов комплемента.

Антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) подразделяются на два основных типа: антитела, реагирующие с двуспиральной (нативной) ДНК, и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) ДНК. Анти-дсДНК являются серологическим маркером СКВ, выявляются у 50–90% больных. Они более специфичны для диагностики СКВ, чем антитела к односпиральной ДНК, которые присутствуют в сыворотках больных при других ИВРЗ. Первичным скрининговым тестом для обнаружения анти-дсДНК является метод ИФА. Тестирование

анти-дсДНК полезно при СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ для оценки активности патологического процесса и поражения почек. Серийный мониторинг анти-дсДНК имеет умеренную корреляцию с активностью заболевания.

Антитела к Sm-антигену (Smith) являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ. Их обнаруживают у 10–30% больных. Тем не менее они не применяются для оценки активности и характеристики субтипов заболевания.

Исследование проводят однократно.

Антитела к антигенам RNP (anti-ribonucleoprotein) — это антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида — U-1—РНК. Они иногда обнаруживаются при СКВ и других ревматических заболеваниях. Эти антитела чаще выявляются при СЗСТ; к этой группе относят патологии, которые сопровождаются так называемым перекрестным синдромом (синдром Шарпа) — наложением симптомов разных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани — СКВ, ССД, ДМ и ПМ, РА, СШ и др.

Антитела к рибонуклеопротейну U1 реагируют с белковыми компонентами (70 кДа) U1 малого ядерного рибонуклеопротейна. Выявление антител к рибонуклеопротейну U1 полезно для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов. В сыворотках 60% больных с наличием антител к рибонуклеопротейну U1, выявляются анти-Sm. Исследование проводят однократно.

Анти-SSA/Ro ассоциируются с лимфо- и лейкопенией, фотодерматитом, БШ.

Другие иммунологические показатели. У 20–30% больных СКВ развивается АФС, что требует исследования на наличие в сыворотке крови аФЛ — аКЛ, анти- β_2 ГП-I и ВА. У больных с волчаночным нефритом отмечают снижение СН50, С3 и С4 компонентов комплемента, коррелирующее с активностью волчаночного нефрита. Для диагностики СКВ не следует использовать исследование панелей продуктов активации комплемента. При наличии АФС прогноз у больных СКВ менее благоприятен; выжи-

ваемость ниже, чем у больных СКВ без АФС. Летальность связана с развитием таких клинических проявлений, как инсульт, поперечный миелит, инфаркт миокарда, эндокардит, тромбоэмболия сосудов легких, легочная гипертензия, нефропатия, гангрена конечностей и другими, причем частота их выше у более молодых пациентов.

Ранняя диагностика СКВ особенно сложна, поскольку тесты на ранней стадии не обладают специфичностью; кроме того, клинические признаки и симптомы часто появляются только после того, как произошло повреждение органов, что указывает на более поздние стадии заболевания. Современные скрининговые тесты на СКВ ненадежны. Для диагностики, прогноза или мониторинга СКВ не следует использовать панели тестов сывороточных биомаркеров и запатентованных алгоритмов и/или индексных оценок. Диагноз СКВ ставится на основании тщательного анализа лабораторных данных, клинических проявлений, серологии и гистологии пораженных органов.