

© С.В. Лапин, А.А. Тотолян, 2002
УДК 616-018.2:616.61-07

С.В. Лапин, А.А. Тотолян

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

S. V. Lapin, A. A. Totolyan

THE DIAGNOSTICS OF RENAL IMPAIRMENTS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

Лаборатория клинической иммунологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, криоглобулинемии, синдром Гудпасгера, поражения почек, диагностика, иммунологические методы.

Key words: systemic diseases of the connective tissue, vasculites, cryoglobulinemias, goodpasture's syndrome, renal diseases, diagnosis, immunological methods.

Системные аутоиммунные заболевания представляют собой группу орган-неспецифичных аутоиммунных заболеваний, способных поражать разные органы и системы. Их ранняя диагностика особенно важна в нефрологии, так как позволяет раньше начать специфическое лечение, что обычно позволяет сохранить функцию почек. К системным аутоиммунным заболеваниям относятся ревматические заболевания, васкулиты, а также инфекционно-аллергические процессы.

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) обладают полиморфной клинической картиной, в которой поражение почек часто стоит на первом месте [3]. Основной при-

чиной гломерулонефритов среди системных заболеваний является системная красная волчанка (СКВ). Это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся появлением аутоантител ко многим компонентам клеток. В основе патогенеза СКВ, по всей видимости, лежит нарушение процессов апоптоза различных клеточных популяций, прежде всего кератиноцитов и лимфоцитов, что сочетается с иммунным ответом в отношении компонентов апоптотических телец, содержащих большое количество рибонуклеопротеинов и ДНК [5]. Антитела, реагирующие с рибонуклеиновыми кислотами и рибонуклеопротеидами ядра и цитоплазмы, получили название

Таблица 1

Тип свечения при непрямой иммунофлуоресценции и АНА

Тип свечения на Нер-2	Специфичность антитела	Характеристика антигена	Заболевание
Гомогенный/ периферический	ДсДНК	ДНК хроматина	СКВ
Гранулярный	Гистоны Sm	H1, H2A, H2B, H3 и H4 Белки B', B, D, E, F, связанные с U1-U6 RNP	Лекарственная СКВ Маркер СКВ
	RNP PCNA	Белки A и C связанные с U1RNP 36 кДа белок, связанный с ДНК полимеразой	СКВ, с. Шарпа СКВ с поражением почек и ЦНС
	Ro/SS-A La/SS-B Scl-70	52, 60 кДа связанный с Y1-Y5 RNA 48 кДа, связан с РНК полимеразой 3 70 кДа антиген склеродермии	С. Сьегрена, СКВ С. Сьегрена Системная склеродермия
	PCNA	Белок, ассоциированный с ДНК полимеразой δ	СКВ
Центромерный Ядрышковый	Антицентромерный Крупногранулярный	CENP A, B, C Фибриллярин	CREST – синдром Системная склеродермия
Цитоплазматический	анти Jo-1	тРНК синтетазы	Дерматомиозит

антинуклеарных антител. Антинуклеарные антитела (АНА) представляют собой целое семейство, насчитывающее более 200 разновидностей антител, направленных к разным аутоантигенам (табл. 1). Они представляют собой основной серологический маркер группы СЗСТ и встречаются более чем у 90% больных с СКВ, системной склеродермией, синдромом Сьегрена, смешанным заболеванием соединительной ткани, дермато- и полимиозитом.

Спектр конкретных разновидностей АНА, встречающийся у того или иного больного СКВ, связан с особенностями клинической картины заболевания, а у пациентов, имеющих в сыворотке специфический набор АНА, наблюдается особенное течение заболевания, отличное от симптоматики больных, не имеющих этих антител. Так, у больных СКВ с клиникой гломерулонефрита выявляются антитела к двуспиральной ДНК, а у больных с преимущественно кожными проявлениями заболевания отмечаются антитела к рибонуклеопротеинам [11]. Это делает серологическую диагностику СКВ чрезвычайно важной не только для постановки диагноза, но и при определении прогноза заболевания.

Основным тестом, используемым в диагностике СКВ и других СЗСТ, является выявление АНА с помощью непрямой иммунофлюоресценции. Тесты по определению АНА стоят в ряду наиболее часто выполняемых серологических тестов и, без сомнения, являются самым часто выполняемым клиническим анализом в практических иммунологических лабораториях во всем мире.

В нашей стране основным методом выявления АНА является выявление антинуклеарного фактора на криосрезах тканей лабораторных животных. Этот метод позволяет получить полуколичественный результат, определяющий максимальный титр разведения сыворотки пациента, при котором сохраняется свечение ядер. Среди недостатков теста можно отметить его низкую чувствительность, кроме того, использование тканей лабораторных животных не позволяет установить присутствие в сыворотке некоторых разновидностей АНА.

Более совершенным методом выявления АНА является тест непрямой иммунофлюоресценции с использованием перевиваемой клеточной линии HEp-2 в качестве субстрата. Он позволяет не только определить титр содержания АНА в сыворотке, но и достоверно описать тип свечения ядра, который несет для клинициста важную информацию. Тип свечения зависит

от присутствия конкретных аутоантител в сыворотке крови больного, на основе чего можно сделать предварительное заключение относительно тех разновидностей АНА, которые имеются в данной сыворотке [1].

В практической работе обычно используется 6 основных типов свечения ядра клетки, определяемых врачом-лаборантом с помощью люминесцентного микроскопа: гомогенный, периферический, гранулярный, ядрышковый, центромерный и цитоплазматический.

Гомогенный тип свечения предполагает наличие антител против нуклеопротеинов или антител к гистонам. Он встречается у больных с СКВ и лекарственной волчанкой, а также у больных со склеродермией. Периферический тип свечения обнаруживается у больных с антителами к двуспиральной ДНК и выявляется преимущественно у больных с СКВ. Высокие титры АНА, дающие гомогенный и периферический типы свечения, часто встречаются у больных СКВ с поражением почек. При выявлении высоких титров АНА требуется дальнейшее обследование больных в отношении наличия антител к двуспиральной ДНК.

Гранулярный тип является наиболее часто встречающимся и, одновременно, наиболее неспецифическим, так как характерен для сыворотки больных, содержащей множество разновидностей АНА, таких как Sm, nRNP, La/SSB, PCNA. Кроме того, гранулярный тип преобладает в сыворотках крови у 5% клинически здоровых лиц. Он отмечается у больных СКВ с преимущественным поражением кожи, и поражение почек у таких больных встречается реже, чем при выявлении гомогенного или периферического типов свечения.

Нуклеолярный (ядрышковый) тип флюоресценции определяется у больных с системным склерозом при наличии антител к компонентам ядрышка, таким как РНК-полимераза 1.

Центромерный тип флюоресценции отмечается при появлении антител к центромерам хромосом, и обнаруживается только в делящихся клетках. Его присутствие характерно при CREST варианте склеродермии.

Более детально спектр выявляемых АНА можно описать с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). Необходимо отметить иммуноферментные тест-системы, позволяющие проводить скрининговое обследование для обнаружения АНА у ревматологических больных. Отличие тест-систем для скрининга состоит в том, что в инкубационную лунку по-

мещается смесь антигенов (экстрагируемый ядерный антиген), и положительный результат теста указывает на наличие у больного одной или одновременно нескольких разновидностей АНА. Отрицательный результат такого теста более чем в 95% случаев позволяет исключить СКВ, лекарственную волчанку, синдром Сьегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, системную склеродермию, дерматомиозит и CREST- синдром. Однако использование смеси антигенов, а не одного очищенного антигена, приводит к увеличению частоты ложноположительных результатов. В связи с этим, после положительного результата такого скринингового обследования необходимо выполнить иммунофлюоресцентный тест, а затем соответствующие специфические тесты.

Антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) специфичны для СКВ и обнаруживаются приблизительно у 40-70% больных [10]. Антитела к дсДНК являются высокоспецифическим маркером СКВ, что позволяет широко их использовать в диагностике этого заболевания.

Основным методом выявления антител к ДНК в нашей стране является ИФА. Однако надо учитывать, что дсДНК имеет свойство деспирализоваться при прикреплении к пластику иммуноферментного планшета. Антитела к дсДНК перекрестно реагируют с односпиральной ДНК (осДНК), что затрудняет интерпретацию результатов теста при использовании дсДНК, загрязненной осДНК. С другой стороны, антитела осДНК, встречающиеся при различных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, включая СКВ, лекарственную волчанку, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит и инфекционный мононуклеоз, распознают денатурированные одноцепочечные фрагменты дсДНК. Таким образом, ИФА тест для выявления антител к дсДНК очень неспецифичен, что значительно снижает ценность определения антител этим методом.

Для выявления высокоспецифичных антител к дсДНК может быть использован метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием простейшего *Crithidia luciliae* в качестве субстрата. Это простейшее близкое к роду трипаносом, у основания жгутика несет гигантскую митохондрию, содержащую плотно упакованную кольцевую суперспиральную молекулу ДНК, без ассоциированных РНК и нуклеопротеинов. Эта молекула дсДНК представляет идеальный субстрат для непрямой иммунофлюоресценции. Обладая несформированным ядром, *C. luciliae*

является плохим материалом для выявления АНА, но при наличии у больного антител к дсДНК, реагирующих с ДНК в кинетопласте, определяется яркая флюоресценция на конце клетки, несущем жгутик.

Иммунофлюоресценция на *C. luciliae* представляет собой высокоспецифичный, но нечувствительный метод. Это позволяет использовать иммунофлюоресценцию для первичного скрининга и полуколичественного определения концентрации антител к дсДНК, после чего необходимо применение более чувствительного, но неспецифичного ИФА теста.

Наш опыт применения метода иммунофлюоресценции на *C. luciliae* позволяет подтвердить высокую специфичность данного теста. Антитела к дсДНК обнаруживаются у 45% больных и встречаются исключительно у пациентов с СКВ и поражением почек [2].

Антитела к дсДНК ответственны за развитие волчаночных васкулитов и люпус-нефрита. Титры антител к дсДНК тесно коррелируют с концентрацией IgG-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных СКВ. Классические исследования элюатов из почечных клубочков больных, умерших от СКВ, указывают на повышенную концентрацию антител к дсДНК в элюате по сравнению с их концентрацией в сыворотке. Это позволило заподозрить значение иммунных комплексов, содержащих антитела к дсДНК, в патогенезе поражения почек при СКВ. Обнаружение способности как одно-, так и двухспиральной ДНК связываться с базальной мембраной клубочка способствовало укреплению теории об иммунокомплексном поражении почки при СКВ, приводящего *in situ* к образованию иммунных комплексов в клубочке, активации компонента с потреблением его сывороточных резервов и развитию воспалительных инфильтратов, приводящих к *lupus nephritis* [8].

Выявление антител к дсДНК и гипокомplementемии представляет собой незаменимые диагностические тесты, выявляющие категорию больных с высоким риском развития волчаночного гломерулонефрита. Имеется прямая корреляция между нарастанием титра антител к дсДНК, выраженностью гипокомplementемии и тяжестью волчаночного нефрита.

Практически у всех больных с активными почечными формами СКВ отмечаются антитела к дсДНК. У больных СКВ с высоким содержанием высокоаффинных антител к дсДНК наблюдается высокий риск развития волчаноч-

ного гломерулонефрита. Однако можно заметить, что аффинность антител к дсДНК в сыворотке представляет собой постоянно меняющуюся величину. Во время ремиссии титры высокоаффинных антител к дсДНК постепенно возрастают и их сывороточные уровни максимальны непосредственно перед вспышкой гломерулонефрита [12].

Особая роль в ведении больных СКВ отводится мониторингу концентрации антител к дсДНК для профилактики обострений. При этом динамике концентрации антител к дсДНК придается большее прогностическое значение даже по сравнению с их абсолютным содержанием. Нарастание титра антител к дсДНК (удвоение титра в течение 3 месяцев) и гипокомплементемия предшествует развитию гематурии и протеинурии в 90% наблюдений. Биопсии почек у таких больных почти всегда выявляют наличие значительных иммуноопосредованных альтераций, даже в отсутствии клинических проявлений обострения. Увеличение титра анти-дсДНК антител в течение нескольких недель является предвестником вспышки СКВ, что может быть установлено при ежемесячном мониторинге их концентрации в сыворотке крови. Раннее распознавание этих состояний наряду с активной иммуносупрессивной терапией играет значимую роль в снижении смертности и инвалидизации у больных с поражением почек при СКВ. Рекомендуется профилактическая терапия больных с нарастанием титра антител к дсДНК вплоть до его снижения и восстановления нормальных концентраций факторов комплемента в сыворотке крови больных.

Ряд современных исследований, выполненных для оценки значимости мониторинга концентраций антител к дсДНК, указывают на то, что активная профилактическая терапия при повышении титра антител к дсДНК, при условии динамического ежемесячного контроля, снижает количество обострений при СКВ, что ведет к улучшению прогноза.

Мы предлагаем следующий алгоритм обследования больных с волчаночным поражением клубочка (схема 1). На первом этапе выполняется иммунофлюоресцентный тест для обнаружения АНА. Таким тестом может быть антиядерный фактор, но рекомендуется обнаружение АНА на HEp-2 клеточной линии с обязательным описанием типа иммунофлюоресценции. У больного с явной клинической кар-



Схема 1. Алгоритм иммунологического обследования больного с подозрением на СЗСТ.

Примечание: ЭЯА – экстрагируемый ядерный антиген, СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани.

тиной СЗСТ при отсутствии антиядерного фактора требуется проведение ИФА скрининга антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА). Отрицательный результат этого теста позволяет с высокой вероятностью исключить вероятность СЗСТ, прежде всего СКВ, у данного больного.

Если у больного обнаружены гомогенный или периферический типы свечения, требуется определение антител к дсДНК с помощью непрямой иммунофлюоресценции на *C. lucilia* и дальнейшее количественное определение антител к ДНК методом ИФА.

Кроме того, при положительном результате иммунофлюоресцентного теста требуется определение конкретных разновидностей АНА у каждого больного.

Невозможно обойти вниманием возросшее значение иммунологических тестов в диагностике васкулитов. До недавнего времени отсутствие других диагностических подходов, кроме клинических и морфологических, в значительной мере затрудняло их выявление. Это нередко приводило к диагностическим ошибкам в связи с полиморфной клинической картиной и сходством симптоматики между системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитом. У больных с ревматическими жалобами начинается поиск системного заболевания соединительной ткани, когда прежде всего необходимо исключить диагноз васкулита. Проведение на этом этапе иммунологического обследования может сократить время постановки окончательного диагноза и избавить от анализа зачастую неоднозначных клинических данных.

Системные васкулиты представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, ведущим проявлением которых является некротизирующее воспалительное поражение сосудистой стенки. Существует множество различных классификаций васкулитов. На сегодняшний день

общепризнана классификация Конференции в Чапелл-Хилл 1994 года, в основе которой лежит калибр пораженных сосудов [4].

Кожа и почки, благодаря обильной васкуляризации и мелкому калибру сосудов, поражаются прежде всего иммунокомплексными, лейкоцитокластическими васкулитами, получившими термин васкулитов гиперчувствительности. Термин лейкоцитокластический васкулит используется для описания процесса, обнаруживаемого микроскопически в стенке сосуда кожи. Основными его признаками являются фибриноидный некроз стенки сосуда с инфильтрацией полиморфноядерными нейтрофилами, некоторые из которых разрушаются с образованием характерного ядерного дебриса, обусловленный иммунными комплексами и сопровождающийся высоким содержанием ЦИК. Гистологическая картина иммунокомплексного поражения почек значительно варьирует от диффузно пролиферативного гломерулонефрита до склерозирующих форм [7].

Обычно лейкоцитокластический васкулит развивается на фоне другого заболевания или представляет собой реакцию гиперчувствительности в отношении экзогенного агента – вирусного гепатита, стрептококка и др. В число возможных причин развития поражения почек входят различные инфекционные заболевания сопровождающиеся геморрагической сыпью, прием лекарственных препаратов, сыпчатая болезнь, паранеопластические процессы, заболевания соединительной ткани, дефицит факторов комплемента, васкулиты при пересадках органов и т.д. Все эти состояния характеризуются появлением в сыворотке крови больного ЦИК, оседающих на стенках мелких сосудов.

Имеется два основных подхода к выявлению иммунных комплексов. Прежде всего, это анализ биопсий ткани с непосредственной визуализацией отложений иммунных комплексов с помощью прямой иммунофлюоресценции. С помощью прямой иммунофлюоресценции обнаруживаются отложения IgA в сосудах кожи при пурпуре Шенлейн – Геноха, что является одним из важнейших лабораторных исследований при установлении диагноза. На практике широко используется определение ЦИК в сыворотке крови. Обнаружение иммунных комплексов в сыворотке отмечается при ряде патологических процессов, при которых взаимодействие антигена и антитела протекает непосредственно в кровяном русле. Наблюдение за динамикой содержания ЦИК может быть использовано при

оценке клинической активности иммунокомплексных заболеваний, вследствие чего должно выполняться проспективно, наряду с определением других показателей, в частности острофазового ответа СОЭ, СРБ. Одновременно с содержанием ЦИК необходимо выполнять тесты, оценивающие систему комплемента, например СН50, содержание факторов комплемента С3 и С4 в сыворотке. Потребление комплемента наряду с увеличением содержания ЦИК служит признаком текущей активности иммунокомплексного васкулита и требует принятия активных мер.

Определение ЦИК в сыворотке менее информативно по сравнению с анализом биопсий ткани. Это связано с непостоянством выявления и, зачастую с отсутствием значимых концентраций ЦИК, даже при наличии морфологических и клинических доказательств иммунокомплексного повреждения ткани. Кроме того, высокое содержание ЦИК может обнаруживаться у клинически здоровых людей. Выявление иммунных комплексов *in situ* является морфологическим тестом, и если в развитии заболевания подозревается иммунный процесс, то при возможности должна осуществляться биопсия ткани.

При подозрении на участие в иммунокомплексном процессе внешнего антигена – вирусных гепатитов, стрептококка – требуется проведение серологических тестов, позволяющих выявить сенсibilизацию организма к данному этиологическому фактору.

Одной из разновидностей ЦИК являются криоглобулины – иммунные комплексы, состоящие исключительно из иммуноглобулинов, способные образовывать нерастворимые конъюгаты при температурах ниже температуры ядра человеческого тела. Наиболее часто этот вид патологии встречается у 40-50-летних людей, причем женщины поражаются в 3 раза чаще мужчин.

Выделяют 3 типа криоглобулинопатий. Криоглобулины первого типа характеризуются присутствием в плазме моноклонального иммуноглобулина, обычно IgM или IgG. Основными причинами его возникновения являются лимфопролиферативные заболевания, в частности миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз и различные формы лимфом. Криоглобулины выявляются только у 20-30% больных с миеломой, и только у половины больных с криоглобулинемией первого типа отмечаются клинические проявления, связанные прежде всего с увеличением вязкости крови, такие, как головные боли,

нарушения зрения, геморрагии сосудов сетчатки и синдром Рейно.

При втором типе отмечаются криоглобулины смешанного состава, включающие в себя моноклональный компонент, обычно РФ класса IgM, и поликлональный IgG. Этот тип криоглобулинемий часто встречается изолированно, представляя собой эссенциальную (смешанную) криоглобулинемию. Иногда у больных со смешанной криоглобулинемией выявляется гепатит С. Наличие криоглобулинов сопровождается снижением содержания факторов С4 и С1q, что позволяет думать об активации комплемента по классическому пути.

Смешанная криоглобулинемия характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями, напоминающими системный васкулит с триадой, сочетающей разнообразные поражения кожи – от пурпуры до геморрагического некроза, боли в суставах и гломерулонефрит у 50% больных.

Криоглобулинемия третьего типа является наиболее часто встречающейся разновидностью данной патологии, и представлена смешанными иммунными комплексами поликлональных криоглобулинов, в составе которых обычно отмечается поликлональный ревматоидный фактор класса IgM. Третий тип встречается у больных с СКВ, другими СЗСТ, постстрептококковым гломерулонефритом, подострым бактериальным эндокардитом, цитомегаловирусными инфекциями, инфекционным мононуклеозом. Особенно часто он отмечается у больных с хроническими вирусными гепатитами, и картина васкулита, сопровождающаяся обнаружением криоглобулинов третьего типа, может явиться первым проявлением этого заболевания.

Лабораторная диагностика васкулитов сосудов среднего и крупного калибра существенно обогатилась благодаря описанию феномена ANCA при сегментарно-некротизирующем гломерулонефрите. Эта разновидность аутоантител представляет собой сывороточные факторы, реагирующие с антигенами азурофильных гранул нейтрофилов. ANCA встречаются при ряде нозологических форм, обобщенных под названием ANCA-ассоциированные васкулиты. К ним относятся гранулематоз Вегенера, синдром Чарг-Штраусса, микроскопический полиартериит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями (табл. 2) К этой группе заболеваний относят также классический узелковый полиартериит, хотя ANCA выявляется только у 10% пациентов.

Таблица 2

Частота обнаружения ANCA при васкулитах

Заболевание	Встречаемость cANCA/PR3	Встречаемость pANCA/MPO
Идиопатический гломерулонефрит с полулуниями	50%	50%
Микроскопический полиангиит	10%	50%
Гранулематоз Вегенера	90%	20%
Синдром Чарг-Страусса	10%	75%
Классический узелковый полиартериит	5%	15%

Антинейтрофильные антитела были обнаружены с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, метода, который по сей день широко используется в клинике для определения ANCA. При флюоресцентной микроскопии можно отметить несколько основных типов свечения в цитоплазме клеток. Характерный цитоплазматический тип ANCA или cANCA (cytoplasmic) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме между долями ядра лейкоцита. Этот преобладающий тип ANCA в сыворотке больных гранулематозом Вегенера – тяжелого заболевания, проявляющегося триадой поражения носоглотки, легких и почек, а также другими васкулитами, протекающими с преимущественным поражением почек. Он встречается у 50% больных микроскопическим полиангиитом и реже – у больных другими некротизирующими васкулопатиями и идиопатическим некротизирующим гломерулонефритом с полулуниями. Клеточной мишенью cANCA является протеиназа 3 [6].

Антинейтрофильные антитела типа pANCA (perinuclear) как бы очерчивают доли ядра клетки. Они отмечаются как при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, так и при гранулематозных васкулитах без поражения почек, например при синдроме Чардж-Штраусса. Этот тип ANCA наиболее неспецифичен и отмечается при воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите. Мишенью pANCA является миелопероксидаза – основным микробицидным ферментом азурофильных гранул, генерирующим кислородные радикалы.

Неспецифический тип свечения, так называемая xANCA, встречается редко и был описан при многих аутоиммунных заболеваниях. Описан целый перечень антигенов, к которым относятся другие белки в составе гранул нейтрофилов: лактоферрин, эластаза, катепсин

G, BPI (bactericidal/permeability increasing protein).

Таким образом, ANCA представляет собой класс аутоантител, направленных на различные составляющие цитоплазмы клеток миелоидного ряда. Выявление ANCA в клинике, в основных чертах похоже на выявление АНА при системных заболеваниях. Данные иммунофлюоресцентного метода дополняются результатами антиген-специфичных исследований, позволяющих установить конкретную разновидность аутоантител.

Титры ANCA при гломерулонефрите являются клинически значимыми и коррелируют с активностью заболевания. Высокий титр аутоантител служит основанием для патогенетической иммуносупрессивной терапии. Титр ANCA увеличивается в среднем за месяц до начала очередного обострения заболевания. Ежемесячный мониторинг содержания ANCA необходим для предсказания рецидива заболевания и патогенетическая терапия может предупредить развитие заболевания. Показано, что терапия, проводимая на основании мониторинга ANCA, способна эффективно предотвращать рецидивы гранулематоза Вегенера и ANCA-ассоциированных гломерулонефритов. Затихание процесса или подавление активности васкулита при эффективной цитостатической терапии приводит к элиминации антител у 95% больных, причем у 75% больных сероконверсия происходит в течение ближайших 6 месяцев после достижения клинической ремиссии процесса.

Надо отметить, что хотя С-реактивный белок лучше отражает уменьшение активности аутоиммунного воспаления на фоне эффективной терапии, мониторинг ANCA позволяет отличить рецидив ANCA-ассоциированных васкулитов от других заболеваний, таких как тромбоз легочной артерии или инфекция. Это особенно важно в связи с тем, что маркеры острофазового ответа неприменимы при дифференциальной диагностике этих состояний.

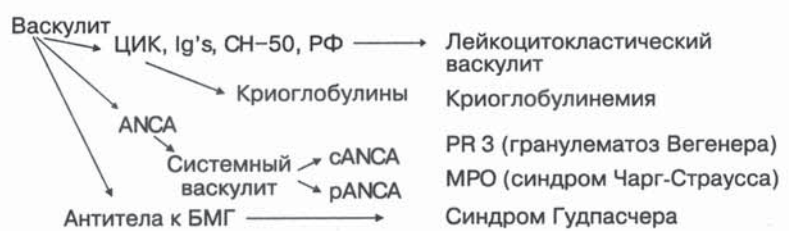


Схема 2. Алгоритм иммунологического обследования больного с подозрением на системный васкулит.

Примечание: БМГ – базальная мембрана клубочка, PR3- протеиназа 3, MPO – миелопероксидаза.

Клиника легочных кровотечений и мочевого синдрома часто требует дифференциальной диагностики системного васкулита и синдрома Гудпасчера – аутоиммунного заболевания, связанного с иммунной реакцией в отношении компонентов базальной мембраны. При синдроме Гудпасчера у больных появляются комплемент-фиксирующие антитела класса IgG, реагирующие с неколлагеновым доменом б3- цепи коллагена IV типа [9]. Этот домен играет особую роль в образовании поперечных сшивок между цепями коллагена IV типа, который является основным компонентом базальных мембран легких и почек. Синдром Гудпасчера характеризуется линейными отложениями IgG по капиллярной стенке клубочка, что приводит к выраженной иммунной реакции. Антитела к базальной мембране клубочка могут быть выявлены как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и с помощью ИФА с антигеном базальной мембраны.

Общая схема диагностики васкулитов приведена на схеме 2. Она учитывает тот тип поражения, который предполагается у больного и указывает скрининговые и подтверждающие тесты.

Основные иммунологические маркеры поражения клубочка приведены в табл. 3. Использование этой панели тестов, на наш взгляд, будет ценным подспорьем не только для нефрологов, но и для других клиницистов, которым приходится иметь дело с нефрологическими больными.

Заключая, хочется отметить что информативность и надежность данных иммунологического теста во многом зависят от взаимодействия

Таблица 3

Иммунологическая диагностика поражений клубочка

Антиядерный фактор (АНФ)	Системные заболевания соединительной ткани
Антитела к дсДНК (<i>C. lucilia</i>)	СКВ с поражением почек
Стрептококковая серология (стрептолизин, стрептокиназа)	Постстрептококковый гломерулонефрит
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)	Васкулиты
Антитела к базальной мембране клубочка	Синдром Гудпасчера

клинициста и лабораторного сотрудника. Врач должен представлять себе основы лабораторных методов, их недостатки и преимущества. С другой стороны, обратная связь клиницист – врач-лаборант позволяет улучшить точность диагностики, выявить слабые места лабораторной службы и способствовать их устранению. Только активное сотрудничество с иммунологической лабораторией способно обеспечить клиницисту надежные, осознанные результаты анализов, и повысить эффективность их использования в клинике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лапин С.В., Тотолян А.А. Антиядерные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение // Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, № 1. – С. 35-50.
2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Возможности иммунологической лаборатории в диагностике аутоиммунных заболеваний // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.3. – № 2. – С. 201.
3. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
4. Bruce I.N., Bell A.L. A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36, N.4. – P. 453-458.
5. Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 179, N.4. – P. 1317-1330.
6. Falk R.J., Nachman P.H., Hogan S.L., Jennette J.C. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective // Semin. Nephrol. – 2000. – Vol.20, N 3. – P. 233-243.
7. Frank M.M., Lawley T.J. Immune-complex diseases // Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. – McGraw-Hill, 1994.
8. Ravirajan C.T., Rowse L., MacGowan J.R., Isenberg D.A. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study // Rheumatology. – 2001. – Vol.40, N 12. – P. 1405-1412.
9. Salama A.D., Levy J.B., Lightstone L., Pusey C.D. Goodpasture's disease // Lancet. – 2001. – Vol.358, N 9285. – P. 917-920.
10. Spronk P.E. Immuoactivation in SLE: parameters of disease activity and guideline for treatment // PhD Thesis. Groningen. – 1995. – 60 p.
11. Tebbe B., Mansmann U., Wollina U. et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients // Acta Derm. Venerol. – 1997. – Vol.77, N.4. – P. 305-308.
12. Ter Borg E.J. Indicators of disease activity and disease patterns in systemic lupus erythematosus. Immunological and serological studies // PhD Thesis. Groningen. – 1990. – 89 p.

Поступила в редакцию 16.05.2002 г.