

Аутоиммунные болезни поражают 5-7% населения земного шара, чаще развиваются у женщин, чем у мужчин, как правило, в молодом возрасте. Аутоиммунные заболевания развиваются в тех случаях, когда в организме появляются антитела (Аб) или клоны Т-клеток, способные взаимодействовать с собственными антигенами (Аг) и тем самым разрушать клетки и ткани, обладающие этими антигенами. Возникший аутоиммунный процесс - явление в значительной степени хроническое, приводящее к долговременному повреждению тканей. Связано это, в первую очередь, с тем, что аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. В качестве аутоантигенов могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, сахара, стероиды и т.д.

Механизм аутоиммунного разрушения клеток и тканей не отличим от того, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете, и включает как специфические Аб различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способных реагировать на собственные Аг. Обнаружение в сыворотке крови различных аутоантител имеет порой решающее диагностическое значение для подтверждения того или иного заболевания, тесно связано с активностью болезни или может предшествовать клинически очевидной активности и определять прогноз.

Диагностика аутоиммунной патологии соединительной ткани

Диагностическими иммунологическими маркерами болезней соединительной ткани, безусловно, являются антиядерные антитела (АЯА). Наличие АЯА может быть связано с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), смешанные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), склеродерма, синдром Шегрена (СШ), дерматозы, полимиозиты, дискоидная красная волчанка и с другими плохо изученными синдромами, например, с CREST-синдромом (разновидность склеродермии в виде кальциноза, синдрома Рейно, дискинезии пищевода, склеродактилии и телеангиэктазии) и прогрессирующим системным склерозом (ПСС). СКВ - это прототип общих или системных заболеваний, характеризующихся присутствием большого количества антител к множеству собственных антигенов. Частота положительной реакции на АЯА среди нормальной популяции составляет примерно 2-4%. АЯА выявляются в 93% случаев при СКВ, в 60% - при СШ, в 99% - при СЗСТ, в 40% - при РА и 15% случаев при подростковой форме РА.

Одновременная идентификация аутоантител к ядерным и цитоплазматическим антигенам, таким как RNP-70 (белку с мол.массой 70 kDa UI-snRNP-комплекса), RNP/Sm, Sm, SS-A(52 и 60 kDa), SS-B, Scl-70, центромере B, Jo-1 позволяет проводить дифференциальную диагностику указанных патологий.

• Аутоантитела к ДНК и гистонам

Аутоантитела могут вырабатываться или к двухцепочечной ДНК(dsDNA), или к одноцепочечной ДНК(ssDNA). Антитела, распознающие нуклеотидные основания ssDNA, являются главными составляющими большинства анти-ядерных АБ. Эти антитела неспецифичны по отношению к определённым заболеваниям, присутствуя в организме при СКВ, разнообразных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, склеродермии и синдроме Шегрена. Ауто-АБ к dsDNA имеют менее общий характер и появляются, в основном, при СКВ, при которой преобладают АБ класса G. Титр ауто-АБ к dsDNA связан с прогрессированием этого заболевания, и, следовательно, точное определение анти-dsDNA и антител к компоненту Sm важно для диагностики и лечения больных СКВ. При эффективной и успешной терапии концентрация антител к dsDNA и к ssDNA значительно снижается. Ежемесячный мониторинг их концентрации в крови позволяет предсказать надвигающийся рецидив заболевания, а агрессивная терапия улучшает долгосрочный прогноз. Напротив, концентрация антител к компоненту Sm не изменяется при терапии СКВ. Мониторинг не имеет клинического значения. Важность выявления антител к компоненту Sm при СКВ обусловлена их абсолютной специфичностью при этом заболевании. Только в редких случаях антитела к компоненту Sm обнаруживаются изолированно и обычно выявляются в комбинации с антителами к RNP/Sm- комплексу. Негативные результаты анти-Sm не исключают наличия СКВ. Клиническими признаками, связанными с присутствием Sm-антител, являются, прежде всего, более агрессивное течение заболевания, поражение центральной нервной системы, волчаночные психозы и относительная сохранность функции почек. Приблизительно 80% всех больных СКВ имели антитела к гистонам. Очень часто эти антитела обнаруживаются у пациентов с лекарственной красной волчанкой (ЛКВ) после приема таких лекарств, как гидралазин и прокаинамид. Однако анти-dsDNA отсутствуют. Следовательно, одновременное определение анти-dsDNA и антител к гистонам позволяет проводить дифференциальную диагностику СКВ и ЛКВ. Кроме того, антитела к гистонам можно обнаружить у пациентов с первичным билиарным синдромом, РА и склеродермией.

• Антитела к нуклеосомам

В последнее время в диагностике СКВ появился новый иммунологический маркер - антитела к нуклеосомам. Антитела к нуклеосомам появляются значительно раньше, чем антитела к dsDNA и обнаруживаются у 84-88% пациентов с СКВ. Нуклеосома состоит приблизительно из 140 пар оснований ДНК, обернутой вокруг ядра из белков-гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Гистон H1 взаимодействует с нуклеосомой и в комплексе с ДНК связывает прилегающие нуклеосомы. Отсюда можно заключить, что нуклеосомная структура - важная в сжатии ядерной ДНК. Было показано, что 16-30% больных СКВ имели антитела к нуклеосоме, в то время как анти-dsDNA и антитела к гистонам у этих больных отсутствовали. Антинуклеосомные IgG-антитела - более чувствительный маркер СКВ, чем антитела к двуспиральной ДНК, и их находят почти исключительно при СКВ,

склеродермии и смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ). Кроме того, недавно опубликовано, что комплексы антиядерных антител с нуклеосомами могут связывать гепаран-сульфат гломерулярной базальной мембраны через гистоновую часть нуклеосомы у пациентов с СКВ.

• Аутоантитела к цитоплазматическим компонентам

Выделение в самостоятельную нозологическую группу смешанного соединительнотканного заболевания основано на выявлении циркулирующих антител к RNP-70. Однако большинство исследователей признают, что клинические признаки у больных с антителами RNP-70 обычно удовлетворяют классическим классификационным критериям СКВ, однако у них наблюдаются своеобразные клинические формы ее течения. По всей видимости, СЗСТ представляет определенный этап в развитии заболевания, после чего заболевание трансформируется в конкретную клиническую форму - СКВ, системный склероз, ревматоидный артрит, полимиозит. Аутоантитела к цитоплазматическим компонентам SS-Aи SS-B присутствуют у пациентов с первичным синдромом Шегрена. Синдром Шегрена является хроническим аутоиммунным заболеванием, поражающим слюнные и слезные железы, что приводит к ксеростомии и ксерофтальмии. Обнаружение у больного синдромом Шегрена антител к SS-Aи SS-B может прогнозировать развитие таких экстраглангулярных проявлений заболевания, как васкулит, лимфоаденопатия, спленомегалия, анемия и лейкопения. Антитела к SS-Aобычно встречаются в популяции больных СКВ с выраженной симптоматикой фотосенситивных кожных проявлений. Большое значение имеет определение антител к компоненту SS-Aу женщин во время беременности как фактора риска развития тяжелой кардиальной патологии у плода. Неонатальный волчаночный синдром развивается у новорождённых 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. Основным проявлением врожденной волчанки является дерматоз и ряд системных и гематологических синдромов, включающих врожденную поперечную блокаду, гепатит, гемолитическую анемию и тромбоцитопению. Все беременные с подозрением на СЗСТ должны быть иммунологически обследованы для выявления группы риска врожденной волчанки. При системной склеродермии имеют значение антитела к центромере В и топоизомеразе I (Scl-70), как диагностические показатели лимитированной и диффузной системной склеродермии соответственно. Аутоантитела к Jo-1 антигену могут быть обнаружены у пациентов с полимиозитами и дерматомиозитами.

• Ревматоидный фактор (РФ)

РФ обнаруживают при ревматоидном артрите - наиболее частой и распространенной форме хронического воспаления суставов (синовит). 75-80% больных ревматоидным артритом имеют РФ. Однако РФ также обнаруживают при синдроме Шегрена, склеродермии, дерматомиозите, гиперглобулинемиях, В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. По своей природе РФ - это антитела против Fc-фрагментов IgG. Чаще (до 90% случаев) эти антитела относятся к IgM, но встречаются и IgG-, IgA-, IgE- антитела.?

Предлагается следующая стратегия диагностики аутоиммунных патологий:

скрининг антиядерных антител методом иммуноферментного анализа (ELISA)

(+)

(-)

95%-вероятность, что пациент не страдает СКВ, лекарственной красной волчанкой (ЛКВ), СШ, СЗСТ, склеродермой, полимиозитом, синдромом CREST

анализ
антигистоновых
антител (ИФА)

СКВ/ЛКВ

анализ
антител к dsDNA
(ИФА)

СКВ

скрининговый
тест на
экстрагируемые
ядерные
антитела
(ИФА)

RNP
Sm
SS-A
SS-B
Scl-70
Jo-1