

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ: РОЛЬ В СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Пашнина И.А.¹, Крицкая И.С.², Власова Е.В.¹, Криволапова И.М.¹

¹ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

² ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Свердловской области», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В настоящее время отмечается рост заболеваемости аутоиммунными болезнями среди всех возрастных групп, особенно справедливо это для ревматических заболеваний. Диагностика этой группы болезней часто затруднена, так как на ранних стадиях может отсутствовать специфическая симптоматика. Нередко аутоиммунные заболевания имеют симптомы, схожие с клиническими проявлениями патологии не аутоиммунной природы. В таких ситуациях стоит серьезный вопрос о дифференциальной диагностике между заболеваниями аутоиммунной и другой этиологии, а также — о дифференцировке разных форм аутоиммунной патологии.

Наиболее часто для лабораторной диагностики системных заболеваний соединительной ткани используют определение антинуклеарных аутоантител. Аутоантитела могут обнаруживаться у пациентов задолго до постановки диагноза, но их наличие достоверно не предсказывает развитие аутоиммунного заболевания. Постановка точного диагноза имеет критическое значение, т. к. терапия различных нозологий, даже ревматических, может существенно различаться. Особенно актуальным это становится с началом использования таргетной терапии.

Соответственно, дальнейший анализ диагностической ценности определения аутоантител, как на больших выборках, так и на уровне отдельных пациентов, представляется крайне актуальным. В настоящей работе представлены данные обследования и динамического наблюдения трех детей. Проведен анализ амбулаторных карт и выписок из историй болезни. Проанализирована роль определения аутоантител в дифференциальной диагностике аутоиммунных заболеваний соединительной ткани.

У первой пациентки с синдромом Шегрена клиническая картина основного заболевания развернулась минимум через 5 лет после выявления высоких уровней аутоантител к антигенам SS-A, SS-B и Ro-52 в иммуноблоттинге и гранулярного типа свечения при определении антинуклеарного фактора. Во втором случае у пациента появление антител к центромерам — специфических лабораторных

Адрес для переписки:

Пашнина Ирина Александровна
ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32
Тел.: 8 (343) 231-91-39.
E-mail: Irina_pashnina@list.ru

Address for correspondence:

Irina A. Pashnina
Regional Children's Clinical Hospital
32 S. Deryabina St
Yekaterinburg
620149 Russian Federation
Phone: +7 (343) 231-91-39.
E-mail: Irina_pashnina@list.ru

Образец цитирования:

И.А. Пашнина, И.С. Крицкая, Е.В. Власова, И.М. Криволапова «Определение антинуклеарных антител: роль в своевременной дифференциальной диагностике аутоиммунных заболеваний соединительной ткани» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 505-514.
doi: 10.46235/1028-7221-16686-DOA

© Пашнина И.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.A. Pashnina, I.S. Kritskaia, E.V. Vlasova, I.M. Krivolapova
“Determination of antinuclear antibodies: role in modern differential diagnosis of connective tissue autoimmune diseases”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 505-514.
doi: 10.46235/1028-7221-16686-DOA

© Pashnina I.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16686-DOA

маркеров системной склеродермии, было минимум на 2 года опережало клиническую картину заболевания. У третьей девочки на протяжении 5 лет выявляются специфические для системной склеродермии маркеры – антитела к центромерам в иммуноблоттинге, высокий титр и центромерный тип флюоресценции при определении антинуклеарного фактора, однако никаких клинических симптомов, характерных для этого заболевания, за это время у пациентки не появилось.

Таким образом, анализ представленных клинических случаев показывает, что аутоантитела могут быть обнаружены у пациентов задолго до появления клинических проявлений, характерных для конкретного аутоиммунного заболевания. Во всех трех вышеописанных случаях первое иммунологическое обследование проводилось на фоне симптомов заболевания, но стертых и нетипичных.

Выявление аутоантител, специфичных для конкретного заболевания, является важным, иногда – решающим фактором дифференциальной диагностики. При отсутствии клинической симптоматики, наличие аутоантител, особенно в высоких титрах, является основанием для динамического наблюдения пациента.

Ключевые слова: антинуклеарные антитела, аутоиммунные заболевания, дети, лабораторная диагностика, ревматология

DETERMINATION OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES: ROLE IN MODERN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CONNECTIVE TISSUE AUTOIMMUNE DISEASES

Pashnina I.A.^a, Kritskaia I.S.^b, Vlasova E.V.^a, Krivolapova I.M.^a

^a Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. There is an increase in autoimmune rheumatic diseases among all age population groups globally. Diagnosis is often difficult, because the early stages of the diseases usually do not have specific symptoms. Often, clinical manifestations of autoimmune diseases and non-autoimmune pathologies have similar symptoms. Therefore, the differential diagnosis could be very difficult. Most often, the determination of antinuclear autoantibodies is used for laboratory diagnosis of connective tissue systemic diseases. Autoantibodies can be detected in patients long time before the appearance of symptoms. The correct diagnosis is very important because the therapy of various nosologies can be different. It is especially significant with the invention of targeted therapy. Further analysis of the diagnostic value of autoantibody determination is very important. This article presents examination and follow-up data of three children. The analysis of medical documentation was carried out. The role of determining autoantibodies in the differential diagnosis of autoimmune connective tissue diseases was analyzed. In the first patient with Sjgren's syndrome, the clinical picture of the underlying disease developed at least 5 years after the detection of high levels anti-SS-A, SS-B and Ro-52 antibodies (immunoblotting) and the speckled pattern (indirect immunofluorescence assay). In the second patient, antibodies against centromeres (specific markers of systemic scleroderma) appeared at least 2 years before clinical symptoms. In the third patient, the specific markers of systemic scleroderma have been detected for 5 years. There were antibodies against centromeres (immunoblotting), high titer and the centromere pattern (indirect immunofluorescence assay). However, the patient has not developed any clinical symptoms of this disease during all time of observation. Thus, the analysis of the presented clinical cases shows that autoantibodies can be detected in patients long time before the onset of clinical manifestations of a specific autoimmune disease. In all three cases, the first immunological examination has been carried out in the background of the disease symptoms, but they were atypical. Identification of specific autoantibodies, is very important for differential diagnosis. In the absence of clinical symptoms, the presence of autoantibodies, is the reason for dynamic observation of the patients.

Keywords: antinuclear antibodies, autoimmune diseases, children, laboratory diagnostics, rheumatology

Введение

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) в настоящее время широко распространены, общая заболеваемость в разных странах составляет 5-30% [16, 21]. Особенное значение тема приобрела во время пандемии COVID-19, коронавирусная инфекция стала триггером дебюта АИЗ у многих пациентов [9].

Одной из наиболее широких групп АИЗ являются аутоиммунные заболевания соединительной ткани (ревматические). Их диагностика часто затруднена и занимает длительное время, так как у многих пациентов на ранних стадиях заболевания отсутствует специфическая симптоматика [12, 14, 15]. Наиболее значимым для лабораторной диагностики системных АИЗ соединительной ткани является определение антинуклеарных аутоантител (АНА) [1, 7, 8, 10, 11]. Эти антитела связываются с рибонуклеиновыми кислотами и ассоциированными белками. Они встречаются более чем у 90% больных с диффузными болезнями соединительной ткани [11, 23].

Аутоантитела (ААТ) могут быть обнаружены не только у больных, но и у здоровых лиц, что затрудняет диагностический процесс [13, 17, 20]. Не ясно, являются ААТ у здоровых предвестниками заболевания или вариантами нормы [4]. Большой интерес представляют проспективные исследования пациентов с повышенными концентрациями аутоантител и отсутствием клинической симптоматики. Аутоантитела могут обнаруживаться у пациентов задолго до постановки диагноза, но их наличие достоверно не предсказывает развитие соответствующего аутоиммунного заболевания [1, 9].

В США были проанализированы истории болезни 130 пациентов с СКВ, у которых за несколько лет до постановки диагноза изучали уровень АНА [3]. Выявлено, что у 88% обследованных лиц присутствовало хотя бы одно аутоантитело, в среднем антитела обнаруживались за 3,3 года до клинических проявлений [3]. Аналогичные результаты получены в исследовании D. Pérez и соавт., которые обследовали 411 лиц с положительным титром аутоантител, без установленного аутоиммунного заболевания [18]. После трехлетнего наблюдения в 87% случаев было диагностировано АИЗ. Обнаружено, что наличие более трех различных типов специфических аутоантител свидетельствует о 100% риске развития АИЗ [18].

Помимо раннего бессимптомного носительства ААТ, актуален вопрос своевременной дифференциальной диагностики аутоиммунной патологии при наличии стертой симптоматики.

Нередко АИЗ, особенно в начале болезни, имеют симптомы, которые могут наблюдаться при многих нозологиях: субфебрилитет, боли в суставах, различные высыпания [12, 14, 15]. В таких ситуациях стоит серьезный вопрос о дифференциальной диагностике между АИЗ и заболеваниями другой этиологии, а также о дифференцировке разных форм аутоиммунной патологии. Постановка точного диагноза имеет критическое значение, так как терапия различных нозологий может существенно различаться. Особенно актуальным это становится с началом использования таргетной терапии [1, 6].

Соответственно, дальнейший анализ диагностической ценности определения аутоантител, как на больших выборках, так и на уровне отдельных пациентов, представляется крайне актуальным. В настоящей работе представлены данные обследования и динамического наблюдения пациентов ГАУЗ СО Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Екатеринбурга.

Материалы и методы

Проведен анализ амбулаторных карт и выписок из историй болезни. Оценена роль определения аутоантител в дифференциальной диагностике аутоиммунных заболеваний соединительной ткани на примере конкретных клинических случаев. Авторы приносят искреннюю благодарность врачу-ревматологу ГАУЗ СО ОДКБ Скоробогатовой О.В. за помощь в работе с медицинской документацией.

Результаты и обсуждение

Клинический случай № 1

Девочка Р., 18.12.1998 года рождения, 05.09.2014 года поступила в кардиоревматологическое отделение ОДКБ с жалобами на боли в суставах, подъем температуры, высыпания, выпадение волос, сухость слизистых полости рта и глаз.

Из анамнеза известно: с пятилетнего возраста у ребенка наблюдалась умеренная лейкопения и анемия, повышение СОЭ до 20-40 мм/ч (как при интеркуррентных заболеваниях, так и на фоне относительного здоровья). Летом 2007 года в возрасте 8 лет появлялась эритема на лице в виде «бабочки», держалась 3 месяца и самопроизвольно исчезала.

Впервые к ревматологу пациентка обратилась в 2008 году в возрасте 9 лет с жалобами на утреннюю скованность, боли в коленных и голеностопных суставах в течение 6 месяцев. Весной того же года девочка была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение одной из

больниц г. Екатеринбурга. При поступлении отмечались боль и умеренное ограничение движений в локтевых, коленных, тазобедренных, голеностопных суставах.

При лабораторном обследовании: лейкопения, высокие уровни СОЭ и С-реактивного белка. В связи с цитопенией проведена костномозговая пункция, исключена онкопатология. При иммунологическом обследовании: антитела к ДНК — отрицательно; очень высокие уровни антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭНА) и антинуклеарного фактора (АНФ), исследованного в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ); методом иммуноблоттинга обнаружены антитела к SS-A-антигену, SS-B и Ro-52 (табл. 1). Также выявлено повышение концентрации ревматоидного фактора — 768 Ед/мл (N до 24 Ед/мл).

На основе анамнестических, клинических и лабораторных данных был выставлен диагноз: недифференцированное диффузное заболевание соединительной ткани (ДЗСТ), реактивный артрит, полиартрит, монопарез левой нижней конечности. Следует отметить, что клинических проявлений ДЗСТ на тот момент не было, диагноз был выставлен с учетом выявления специфических аутоантител. Проведено лечение сосудистыми и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), местно на суставы мазь с НПВП, с клиническим улучшением. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии. В последующем, за период 2009-2013 годы пациентка неоднократно проходила аналогичное лечение в том же отделении.

С 2008 до 2013 года суставной синдром без прогрессирования. Пациентку периодически беспокоила утренняя скованность в коленных и локтевых суставах, иногда боли в них после нагрузки. В разное время отмечались субфебрилитет; сухость во рту, жажда, повышенное выпадение волос. При попытке назначения цитостатиков, у ребенка прогрессировала лейкопения, в связи с чем, препарат был отменен. Необходимо отметить, что на тот период было недостаточно клинических критериев ни для одного системного заболевания, в том числе и для ДЗСТ.

Летом 2013 года девочка была госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии одной из больниц г. Екатеринбурга с жалобами на сухость полости рта, болезненное увеличение околоушных слюнных желез. На основании клинических и лабораторных данных выставлен диагноз «хронический неспецифический интерстициальный сиалоаденит околоушных, подчелюстных слюнных желез, синдром Шегрена».

Для уточнения диагноза рекомендована госпитализация в ОДКБ.

При поступлении в кардиоревматологическое отделение ОДКБ 05.09.2014: жалобы на боли в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, подъем температуры, высыпания на коже лица, нижних конечностях, выпадение и истончение волос, сухость слизистых полости рта и глаз. В отделении у девочки отмечались постоянная слабость, вялость, сонливость, бледность и мраморность кожи без высыпаний. Внешне суставы без признаков активного артрита, выраженной сухости полости рта и языка не отмечено, наблюдалась осиплость голоса.

Пациентке было проведено определение уровня антинуклеарных антител в иммунологической лаборатории ОДКБ, результаты согласовались с предыдущими данными (табл. 1). Учитывая анамнез, клинические проявления и данные иммунологического обследования был поставлен диагноз — болезнь Шегрена, хроническое течение, развернутая стадия с поражением слюнных желез, глаз, суставов, кожи. Назначен глюкокортикостероидный (ГКС) препарат, на фоне терапии отмечалось значительное улучшение клинического состояния.

Весь период болезни в 2008-2014 гг. у пациентки сопровождался высокими титрами АНФ с гранулярным типом свечения (табл. 1). Данный тип флюоресценции ядра является наименее специфичным для конкретных заболеваний. Он часто встречается у пациентов с синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, ювенильными артритами и целым рядом других аутоиммунных заболеваний [6, 22]. К основным причинно-значимым антигенам относят RNP, SS-A, SS-B, Ro-52 [5, 22], довольно часто встречаются Sm-антиген и PCNA-антиген [22], иногда могут присутствовать антитела к двуспиральной ДНК и к PM-Scl [2].

Можно заключить, что клиническая симптоматика у обследованной пациентки на протяжении длительного периода жизни была стертой и нетипичной для какой-то конкретной формы АИЗ соединительной ткани. Однако высокие уровни аутоантител (титр АНФ 1/10240, даже на фоне относительного клинического благополучия в возрасте 10-13 лет) были одной из причин пристального внимания ревматолога. Дебют основного заболевания отмечался через 5 лет после выявления высоких уровней аутоантител к SS-A, SS-B и Ro-52 в иммуноблоттинге и гранулярного свечения при определении АНФ.

Клинический случай № 2

Мальчик Г., 05.10.1991 года рождения, обратился на прием к ревматологу ОДКБ 28.11.2000 г.

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ Р.

TABLE 1. THE RESULTS OF THE LEVEL OF AUTOANTIBODIES DETERMINATION IN THE PATIENT'S R. BLOOD SERUM

Дата обследования Date of examination	Аутоантитела к ДНК (ИФА) (n < 100,0 Ед/мл) Anti-DNA antibody (ELISA) (n < 100.0 U/mL)	ЭНА (ИФА), отношение (n < 1,0 Ед/мл) ENA (ELISA), ratio (n < 1.0 U/mL)	АНФ (РНИФ), титр/тип свечения (n < 1/320) ANF (IIF), titre/fluorescence pattern (n < 1/320)	АНА-профиль (блоттинг) ANA-profile (blotting)
15.04.2008	0,0	13,4	1/10240, гранулярный 1/10240, granular	Ro-52, SS-A, SS-B
01.03.2011	Не определяли Not determined	5,0	1/10240, гранулярный 1/10240, granular	Не определяли Not determined
26.08.2013	47,9	Не определяли Not determined	1/640, гранулярный 1/640, granular	Ro-52, SS-A, SS-B
06.09.2014	0,0	Не определяли Not determined	1/1280, гранулярный 1/1280, granular	Ro-52, SS-A, SS-B, Sm
31.03.2015	6,0	Не определяли Not determined	Не определяли Not determined	Не определяли Not determined

с жалобами на боли в коленных суставах в вечернее и утреннее время, скованность движений по утрам, болезненность в пальцах рук и ног при охлаждении.

Из анамнеза: в возрасте 8 лет ребенка стали беспокоить боли и припухлость мелких суставов кистей, поставлен на учет с диагнозом: болезнь Рейно, реактивный артрит. Наследственность отягощена по ревматическим заболеваниям: у деда по линии отца – деформирующий остеоартроз, у брата – ювенильный ревматоидный артрит, у отца – болезнь Бехтерева.

В октябре 2000 года ребенок прошел стационарное лечение в кардиоревматологическом отделении одной из городских больниц г. Екатеринбурга, установлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма, олигоартрит, синдром Рейно, первично-хроническое течение». Назначена базисная терапия противомикробным и противовоспалительным препаратом; также получал НПВП и сосудистые препараты.

При обращении к ревматологу ОДКБ в 2000 г. отмечались: отечность пальцев рук, кожные покровы рук холодные, имели красный оттенок, боль в проксимальном межфаланговом суставе III пальца левой кисти, ограничение движений лучезапястных, локтевых, коленных, тазобедренных суставах. В общем анализе крови: умеренная

лейкопения и анемия, СОЭ – 6 мм/ч, уровень антител к нативной ДНК в норме. Клинический диагноз «ювенильный ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма, олигоартрикулярный вариант, синдром Рейно».

На фоне проводимого лечения у ребенка было отмечено непродолжительное улучшение по суставному синдрому. В последующем пациент многократно проходил стационарное лечение. При этом, клинические проявления нарастали: усиление боли в мелких суставах кистей рук, трудности при сжатии кисти в кулак, сосискообразная форма пальцев, деструктивные изменения ногтевых пластинок, ограничение сгибания в локтевых суставах, ограничение движения в шейном отделе позвоночника. Терапия противомикробным и противовоспалительным препаратом не приводила к положительному эффекту, смена базисной терапии на цитостатик – также без существенного эффекта. В течение 8 лет с 1999 по 2007 год проводимое лечение не было достаточно эффективным.

В 2005-2007 гг. в иммунологической лаборатории ОДКБ были внедрены методы непрямой иммунофлюоресценции и иммуноблоттинга, расширен спектр аутоантител, появились новые диагностические возможности. В 2007, в возрасте 15 лет мальчику Г. было впервые проведено определение уровня АНА (табл. 2).

В результатах иммунологических исследований особое внимание заслуживает наличие антител к центромерам, выявленные методом непрямой иммунофлюоресценции (центромерный тип свечения) и методом иммуноблоттинга (CENP-B). Антицентромерные антитела характерны для CREST-варианта (от первых букв: calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia) системной склеродермии. Они могут обнаруживаться в сыворотке больных за несколько лет до появления специфических клинических симптомов, что позволяет рассматривать их в качестве предиктора заболевания [6, 19, 22].

Результаты лабораторных исследований явились причиной повторной консультации ревматолога. Выявлены кальцинаты на коже в области локтей и правой голени, плотный отек кожи кистей, расширение капилляров ногтевого ложа, ограничение движений в суставах, отсутствие возможности широко открывать рот, синдром Рейно, поражение ЖКТ – гастроэзофагальный рефлюкс, эзофагит, эрозивный гастрит. Учитывая клинические проявления и данные иммунологического исследования, диагноз был изменен: «системная склеродермия, лимитированная форма, хроническое течение». Мальчику назначен противифиброзный препарат, что дало значимое

улучшение клинического состояния в течение двух лет. Отец и брат пациента были повторно проконсультированы ревматологом, отцу установлен диагноз «системная склеродермия».

Однако спустя два года, к возрасту 17 лет, у пациента выросла симптоматика, характерная для склеродермии: сужение аперттуры рта (формирование симптома «кисета»), уплотнение кожи пальцев рук, кальцинаты кожи, синдром Рейно (сформировался неполный CREST-синдром). Появились ограничения движения в шейном отделе позвоночника, локтевых, лучезапястных, коленных, тазобедренных суставах, мелких суставов кистей и стоп. При многократном иммунологическом обследовании титр АНФ увеличился до 1/20480, в иммуноблоттинге постоянно выявлялись антитела к центромерам (табл. 2).

Таким образом, появление специфических лабораторных маркеров системной склеродермии было намного раньше, чем специфическая симптоматика и опережало клиническую картину заболевания не менее, чем на 2 года. Выявление специфических аутоантител к центромерам позволило скорректировать диагноз и лечение пациенту. Более того, диагноз был пересмотрен и отцу пациента. То есть определение конкретных разновидностей аутоантител сыграло решающую роль в постановке корректного диагноза.

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ Г.

TABLE 2. THE RESULTS OF THE LEVEL OF AUTOANTIBODIES DETERMINATION IN THE PATIENT'S G. BLOOD SERUM

Дата обследования Date of examination	Аутоантитела к ДНК (ИФА) (n < 25,0 Ед/мл) Anti-DNA antibody (ELISA) (n < 25.0 U/mL)	ЭНА (ИФА), отношение (n < 1,0 Ед/мл) ENA (ELISA), ratio (n < 1.0 U/mL)	АНФ (РНИФ), титр/тип свечения (n < 1/320) ANF (IIF), titre/fluorescence pattern (n < 1/320)	АНА-профиль (блоттинг) ANA-profile (blotting)
21.05.2007	10,0	14,9	1/2560, центромерный 1/2560, centromere fluorescence	Ro-52 CENP-B
06.03.2008	7,0	10,6	1/5120, центромерный 1/5120, centromere fluorescence	Не определяли Not determined
22.08.2008	Не определяли Not determined	10,3	1/20480, центромерный 1/20480, centromere fluorescence	Ro-52 CENP-B
23.06.2009	6,0	6,4	1/10240, центромерный 1/10240, centromere fluorescence	Ro-52 CENP-B

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ Ч.

TABLE 3. THE RESULTS OF THE LEVEL OF AUTOANTIBODIES DETERMINATION IN THE PATIENT'S CH. BLOOD SERUM

Дата обследования Date of examination	Аутоантитела к ДНК (ИФА) (n < 25,0 Ед/мл) Anti-DNA antibody (ELISA) (n < 25.0 U/mL)	ЭНА (ИФА), отношение (n < 1,0 Ед/мл) ENA (ELISA), ratio (n < 1.0 U/mL)	АНФ (РНИФ), титр/тип свечения (n < 1/320) ANF (IIF), titre/fluorescence pattern (n < 1/320)	АНА-профиль (блоттинг) ANA-profile (blotting)
30.08.2018	Не определяли Not determined	2,9	1/2560, центромерный 1/2560, centromere fluorescence	Не определяли Not determined
22.02.2019	Не определяли Not determined	3,0	1/2560, центромерный 1/2560, centromere fluorescence	CENP-B
18.11.2020	10,0	2,8	1/1280, центромерный 1/1280, centromere fluorescence	Не определяли Not determined
29.11.2021	Не определяли Not determined	Не определяли Not determined	1/1280, центромерный 1/1280, centromere fluorescence	CENP-B
14.02.2022	Не определяли Not determined	2,4	1/1280, центромерный 1/1280, centromere fluorescence	CENP-B

Клинический случай № 3

Девочка Ч., 29.11.2012 года рождения, 10.01.2017 года обратилась на прием к иммунологу ОДКБ с жалобами на выпадение волос.

Из анамнеза известно: до года девочка развивалась по возрасту, в год ей сбрили волосы на голове, после чего они стали расти неравномерно. В августе 2016 года находилась в стационаре с диагнозом «гнездная алопеция». Терапия сосудистыми препаратами и использование мазей с ГКС не приводила к положительному эффекту. Наследственность: по материнской линии: у 2 прабабушек сахарный диабет I типа; по отцовской линии: у прабабушки – ревматоидный артрит.

На приеме при обращении к иммунологу ОДКБ состояние ребенка было удовлетворительным. Клинический диагноз: «нарушение, связанное с иммунными механизмами, неуточненное; гнездная алопеция прогрессирующая». Рекомендовано исключение иммуномодулирующей терапии и проведение определения уровня антинуклеарных антител для исключения участия аутоиммунных механизмов развития алопеции.

При обследовании выявлен высокий титр АНФ, гранулярный и центромерный типы свечения; высокий уровень ЭНА, в иммуноблоттинге – антитела к центромерам (CENP-B). (табл. 3). Антитела к ДНК и циклическому цитруллинированному пептиду не обнаружены. Как уже говорилось выше, антитела к центромерам являются маркером системной склеродермии и CREST-синдрома. Пациентка была проконсультирована ревматологом, однако клинических данных за склеродермию обнаружено не было.

С сентября 2017 года девочка наблюдалась гастроэнтерологом ОДКБ с диагнозом «целиакия, атипичная стертая форма», однако в 10-летнем возрасте диагноз был снят. В течение этого периода ребенок не соблюдал элиминационную диету. В октябре 2017 года была проконсультирована врачом-генетиком – данных за синдромальную патологию не выявлено. Проведен обширный поиск возможной причины алопеции, исключены гормональные, соматические, онкологические факторы. В ноябре 2017 года проведен курс глюкокортикостероидными препаратами с не-

значительным положительным эффектом — появился рост пушковых волос.

В марте, октябре и ноябре 2021 года пациентка проходила лечение в одном из Федеральных медицинских центров. Во время госпитализации в октябре у девочки появился суставной синдром — небольшое количество выпота в локтевых, коленных, голеностопных суставах. Поставлен диагноз «ювенильный идиопатический артрит, алопеция универсальная». С июля 2022 года пациентке назначен генно-инженерный биологический препарат, однако без положительного эффекта.

В настоящее время ребенок наблюдается иммунологом и ревматологом ОДКБ с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит недифференцированный, многоочаговая алопеция». У девочки постоянно выявляются антитела к центромерам в иммуноблоттинге, определяется высокий титр АНФ с центромерным типом флюоресценции (табл. 3), что вызывает особую настороженность. Однако никаких клинических маркеров, характерных для системной склеродермии, за это время у пациентки не появилось. Тем не менее исключать, что с возрастом у девочки может развиться склеродермия или другое системное заболевание соединительной ткани, нельзя. Как уже продемонстрировано на предыдущих двух примерах, характерная клиническая

симптоматика может появляться спустя годы после обнаружения высоких титров аутоантител. В таких случаях оптимальной тактикой является динамическое наблюдение и лабораторное обследование.

Заключение

Таким образом, анализ представленных клинических случаев показывает, что аутоантитела могут быть обнаружены у пациентов задолго до появления клинических проявлений, характерных для конкретного аутоиммунного заболевания. Во всех трех вышеописанных случаях первое иммунологическое обследование проводилось на фоне симптомов заболевания, хотя и стертых и нетипичных. Не исключено, что аутоантитела можно было обнаружить в еще более ранние сроки.

Выявление аутоантител, специфичных для конкретного заболевания, является важным, иногда решающим фактором дифференциальной диагностики. Для принятия решения о назначении болезнь-модифицирующей терапии основными аргументами выступают клинические проявления заболевания. Однако наличие аутоантител, особенно в высоких титрах, дает ценную диагностическую информацию и может быть основанием для динамического наблюдения пациента, даже при отсутствии симптоматики.

Список литературы / References

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров // Научно-практическая ревматология, 2016. Т. 54, № 3. С. 324-338. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016, Vol. 54, no. 3, pp. 324-338. (In Russ.)].
2. Пашнина И.А., Криволапова И.М., Тузанкина И.А., Черешнев В.А. Использование различных лабораторных методов для определения антиядерных антител у пациентов с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. № 3 (85), ч. 2. С. 143-147. [Pashnina I.A., Krivolapova I.M., Tuzankina I.A., Chereshev V.A. Application of different laboratory methods for antinuclear autoantibodies investigation in patients with autoimmune connective tissue diseases. *Byulleten VSNTS SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 3 (85), part 2, pp. 143-147. (In Russ.)]
3. Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V., Scofield R.H., Dennis G.J., James J.A., Harley J.B. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, Vol. 349, no. 16, pp. 1526-1533.
4. Bieber K., Hundt J.E., Yu X., Ehlers M., Petersen F., Karsten C.M., Köhl J., Kridin K., Kalies K., Kasprick A., Goletz S., Humrich J.Y., Manz R.A., Künstner A., Hammers C.M., Akbarzadeh R., Busch H., Sadik C.D., Lange T., Grasshoff H., Hackel A.M., Erdmann J., König I., Raasch W., Becker M., Kerstein-Stähle A., Lamprecht P., Riemekasten G., Schmidt E., Ludwig R.J. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun. Rev.*, 2023. Vol. 22, no. 2, 103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236.

5. Dellavance A., Viana V.S.T., Leon E.P., Bonfa E.S.D.O., Andrade L.E.C., Leser P.G. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J. Rheumatol.*, 2005, Vol. 32, no. 11, pp. 2144-2149.
6. Didier K., Bolko L., Giusti D., Toquet S., Robbins A., Antonicelli F., Servettaz A. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians? *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541.
7. Enocsson H., Sjöwall C., Wirestam L., Dahle C., Kastbom A., Rönnelid J., Wetterö J., Skogh T. Four anti-dsDNA antibody assays in relation to systemic lupus erythematosus disease specificity and activity. *J. Rheumatol.*, 2015, Vol. 42, no. 5, pp. 817-825.
8. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., Bartoloni-Bocci E., Berardicurti O., Bombardieri M., Bortoluzzi A., Caporali R., Caso F., Cervera R., Chimenti M.S., Cipriani P., Coloma E., Conti F., d'Angelo S., de Vita S., di Bartolomeo S., Distler O., Doria A., Feist E., Fisher B.A., Gerosa M., Gilio M., Guggino G., Liakouli V., Margiotta D.P.E., Meroni P., Moroncini G., Perosa F., Prete M., Priori R., Rebuffi C., Ruscitti P., Scarpa R., Shoenfeld Y., Todoerti M., Ursini F., Valesini G., Vettori S., Vitali C., Tzioufas A.G. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun. Rev.*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 93-106.
9. Hundt J.E., Hoffmann M.H., Amber K.T., Ludwig R.J. Editorial: Autoimmune pre-disease. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1159396. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159396.
10. Infantino M., Pregnolato F., Bentow C., Mahler M., Benucci M., Gobbi F.L., Damiani A., Grossi V., Franceschini F., Bodio C., Borghi M.O., Manfredi M. Only monospecific anti-DFS70 antibodies aid in the exclusion of antinuclear antibody associated rheumatic diseases: an Italian experience. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, Vol. 57, pp. 1764-1769.
11. Kumar Y., Bhatia A., Minz R.W. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn. Pathol.*, 2009, Vol. 4, 1. doi: 10.1186 / 1746-1596-4-1.
12. Lee K.H., Lee H.J., Lee C.-H., Kim J.Y., Kim J.M., Kim S.S., Jeong S., Hwang I.S., Kim N., Kim N.E., Shin S., Shin D., Song J.S., Shin D.H., Kim J.D., Kim J., Lee Y.S., Kang H., Kim D.H., Moon S.H., Rho W.S., Lee J.Y., Kronbichler A., Shin J.I. Adrenal insufficiency in systematic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS): A systematic review. *Autoimmun. Rev.*, 2019, Vol. 18, pp. 1-8.
13. Marin G.G., Cardiel M.H., Cornejo H., Viveros M.E. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J. Clin. Rheumatol.* 2009, Vol. 7, no. 15, pp. 325-329.
14. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W., Burgos-Vargas R., Cuttica R., Ilowite N.T., Khubchandani R., Laxer R.M., Lovell D.J., Petty R.E., Wallace C.A., Wulffraat N.M., Pistorio A., Ruperto N.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, Vol. 46, no. 2, pp. 190-197.
15. Mirouse A., Seror R., Vicaut E., Mariette X., Dougados M., Fauchais A.-L., Deroux A., Dellal A., Costedoat-Chalumeau N., Denis G., Sellam J., Arlet J.-B., Lavigne C., Urbanski G., Fischer-Dumont D., Diallo A., Fain O., Mékinian A.; Club Rhumatismes Inflammation and SNFMI Arthritis in primary Sjögren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. *Autoimmun. Rev.*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 9-14.
16. Missoum H., Alami M., Bachir F., Arji N., Bouyahya A., Rhajaoui M., El Aouad R., Bakri Y. Prevalence of autoimmune diseases and clinical significance of autoantibody profile: Data from National Institute of Hygiene in Rabat, Morocco. *Hum. Immunol.*, 2019, Vol. 80, no. 7, pp. 523-532.
17. Pashnina I.A., Krivolapova I.M., Fedotkina T.V., Ryabkova V.A., Cheresheva M.V., Churilov L.P., Chereshev V.A. Antinuclear autoantibodies in health: autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies*, 2021, Vol. 10, no. 1, 9. doi: 10.3390/antib10010009.
18. Pérez D., Gilburd B., Cabrera-Marante Ó., Martínez-Flores J.A., Serrano M., Naranjo L., Pleguezuelo D., Morillas L., Shovman O., Paz-Artal E., Shoenfeld Y., Serrano A. Predictive autoimmunity using autoantibodies: screening for anti-nuclear antibodies. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2018, Vol. 56, no. 10, pp. 1771-1777.
19. Saikia B., Rawat A., Vignesh P. Autoantibodies and their judicious use in pediatric rheumatology practice. *Indian J. Pediatr.*, 2016, Vol. 183, no. 1, pp. 53-62.
20. Siloși I., Siloși C.A., Boldeanu M.V., Cojocaru M., Biciușcă V., Avrănescu C.S., Cojocaru I.M., Bogdan M., Folcuți R.M. The role of autoantibodies in health and disease. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2016, Vol. 57, no. 2, Suppl., pp. 633-638.
21. Sisó-Almirall A., Kostov B., Martínez-Carbonell E., Brito-Zerón P., Ramirez P.B., Acar-Denizli N., Delicado P., González-Martínez S., Muñoz C.V., Àreu J.B., Ramos-Casals M. The prevalence of 78 autoimmune

diseases in Catalonia (MASCAT-PADRIS Big Data Project). *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 2, 102448. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102448.

22. Sur L.M., Floca E., Sur D.G., Colceriu M.C., Samasca G., Sur G. Antinuclear antibodies: marker of diagnosis and evolution in autoimmune diseases. *Lab. Med.*, 2018, Vol. 49, no. 3, pp. e62-e73.

23. Suurmond J., Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J. Clin. Investig.*, 2015, Vol. 125, no. 6, pp. 2194-2202.

Авторы:

Пашнина И.А. — д.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Крицкая И.С. — врач клинической лабораторной диагностики ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Свердловской области», г. Екатеринбург, Россия

Власова Е.В. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Криволапова И.М. — биолог клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Pashnina I.A., PhD MD (Biology), Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Kritskaya I.S., Doctor, Clinical Diagnostic Laboratory, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russian Federation

Vlasova E.V., PhD (Medicine), Allergologist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Krivolapova I.M., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 28.03.2024

Отправлена на доработку 31.03.2024

Принята к печати 10.04.2024

Received 28.03.2024

Revision received 31.03.2024

Accepted 10.04.2024