

КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

ПОДХОДЫ К СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И МОНИТОРИНГУ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В. И. МАЗУРОВ¹, С. В. ЛАПИН², А. Л. МАСЛЯНСКИЙ³

- ¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
- ² НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», лаборатория ревматологии, Санкт-Петербург

Резюме. Ранняя диагностика ревматологических заболеваний остается сложной задачей, что обусловлено атипичией клинических проявлений, характерных для дебюта заболевания. В связи с этим особое значение для объективизации диагноза имеет правильное использование лабораторных маркеров.

В статье рассмотрены алгоритмы лабораторной диагностики диффузных заболеваний соединительной ткани и ревматоидного артрита на конкретном клиническом примере. Приведены краткие сведения о диагностической чувствительности, специфичности и прогностической ценности основных лабораторных маркеров. Прослежена динамика лабораторных маркеров системной красной волчанки у больной на фоне эффективной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, аутоантитела, серодиагностика.

CONSILIUM AT PATIENT'S WARD

APPROACHES TO SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND MONITORING OF DISEASE ACTIVITY

V. I. MAZUROV¹, S. V. LAPIN², A. L. MASLYANSKI³

- ¹ State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "North-West State I. I. Mechnikov Medical University", Ministry for Health Care and Social Development of Russian Federation, Saint-Petersburg
- ² Scientific Center for Molecular Medicine, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "St. Petersburg Pavlov State Medical University", Ministry of Health Care and Social development, St. Petersburg
- ³ Federal State Budget Institution "Federal V. A. Almazov Center of Heart, Blood and Endocrinology", laboratory of Rheumatology, Saint-Petersburg

Summary. Early diagnosis of rheumatological diseases is still remaining the difficult clinical problem. The clinical manifestations at the onset of the disease are usually atypic.

So, correct use of laboratory markers can play the key role in the diagnosis. The article describes the concrete clinical case and basing on it discusses the algorithms of laboratory diagnosis in patients with the diffuse connective tissue diseases and rheumatoid arthritis. Brief information concerning the diagnostic sensitivity, specificity and prognostic value of the main laboratory markers, dynamic changes of laboratory markers in effectively treated SLE patient are described.

Key words: Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, autoantibodies, serodiagnosis.

Данные для корреспонденции:

Лапин Сергей Владимирович, к. м. н.,
НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, тел. 994-53-24, e-mail: svlapin@mail.ru

Больная К., 31 года, повар в ресторане, впервые почувствовала себя больной в августе 2009, в период поездки на курорт (южный берег Крыма). Впервые отметила возникновение болей и припухание левого коленного сустава, более выраженное в первую половину дня. Одновременно отметила общую слабость, чувство разбитости, боли в мышцах, повышение температуры до субфебрильных цифр. Пациентка связывала данную симптоматику с пребыванием под прямыми солнечными лучами. В связи с сохранением указанной симптоматики в течение 2 недель по возвращении обратилась в районную поликлинику к хирургу. Жалобы при обращении — боль и умеренный отек левого коленного сустава.

Выполнено обследование — рентгенография левого коленного сустава. Патологии не выявлено. Диагноз — артрозо-артрит левого КС!?

Назначена терапия: диклофенак (мазь) ×4 раза в день — без выраженного эффекта за 2 недели. Спустя 4 недели от начала заболевания отметила присоединение утренней скованности в мелких суставах кистей рук около 30 мин, усиление миалгий, сохранялся субфебрилитет до 37,5 °С в вечернее время.

Обращение к терапевту поликлиники — при осмотре умеренное припухание пястно-фаланговых и запястных суставов обеих кистей.

Лабораторное обследование: Нб 115 г/л, Ег — 3,8 × 10¹², Лец, Мо, Еос, Вs — норма, СОЭ — 35 мм/ч, анализ мочи — норма, СРБ — 64 мкг/л, РФ — 1:40.

Рентгенограмма кистей рук — костных деструктивных изменений не выявлено.

Диагноз: ревматоидный артрит; серопозитивный, очень ранняя стадия, активность 3, функциональный класс 2, стадия 1.

Назначено — НПВС (нимесулид 100 мг 2 раза в день). Направлена для консультации на отделение терапии №1 Северо-Западного медицинского университета.

Ревматоидный артрит

Клинические стадии [5]:

- Очень ранняя (<6 месяцев);
- Ранняя стадия (6 месяцев — 1 год);
- Развернутая стадия (>1 года при наличии типичной симптоматики заболевания);
- Поздняя стадия (>2 лет + выраженная деструкция суставов, наличие осложнений) (рис. 1).

Ранний ревматоидный артрит — условная клинико-патогенетическая стадия болезни с длительностью активного синовита не более 1 года, характеризующаяся антигенспецифической активацией CD4+ Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов при отсутствии ряда характерных морфологических (сформированный паннус) и клинических черт этого заболевания [4].

В дебюте РА суставной синдром часто может быть представлен олигоартритом, изолированным поражением крупных/средних суставов, отсутствуют системные проявления (амиотрофия, ревматоидные узелки, конъюнктивит и др.) и существенно реже, чем на поздних стадиях заболевания, выявляются специфические серологические маркеры (ревматоидный фактор и др.) [2].



Рис. 1. Характер деформаций кистей рук, обусловленных длительно существующим РА (проявления ульнарной девиации, деформации по типу «бутоньерки», «лебединой шеи»). Пролiferативные синовиты пястно-фаланговых, лучезапястных суставов



Рис. 2. Ранний ревматоидный артрит. Умеренные проявления синовита лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов. Характерные для поздних стадий РА деформации отсутствуют

На ранних стадиях РА часто возникают трудности в дифференциальной диагностике с заболеваниями, входящими в группу спондилоартритов, ранее называемыми серонегативными спондилоартритами (реактивный артрит, псориазический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27-ассоциированные спондилоартропатии и др.), диффузными заболеваниями соединительной ткани, системными васкулитами и другими ревматологическими заболеваниями.

Серологические маркеры РА

1. Ревматоидный фактор;
2. Анти-филагриновые антитела:
 - 1) Антиперинуклеарный фактор;
 - 2) Антикератиновые антитела (чувствительность 46,8%, специфичность 94,8%);

- 3) Антитела к филаггину;
 - 4) Антитела к Са-антигену;
 - 5) Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) — чувствительность 65,6%, специфичность 95,1%;
3. Антиядерный фактор и антитела к RA33 (чувствительность 62,5%, специфичность 83,8% (при исключении СКВ 91,2%)) [1].

Большая К. *Осмотр терапевтом:* жалобы прежние. При расспросе сообщает об усиленном выпадении волос в течение последних месяцев. На момент осмотра у пациентки обнаруживались синовиты 3 мелких и 1 крупного (коленного) сустава. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые. Тоны сердца умеренно приглушены, в остальном патологии со стороны внутренних органов не определяется.

Заключение: нельзя исключить дебют РА. Учитывая характер суставного синдрома, связь дебюта заболевания с массивной инсоляцией — необходимо проведение дифференциального диагноза прежде всего с диффузными заболеваниями соединительной ткани. Также в плане дифференциального диагноза следует рассматривать системные васкулиты, периферический вариант спондилоартрита, саркоидоз.

Лабораторная диагностика:

Клиника: тромбоциты 150×10^9 .

Биохимия: электролиты, билирубин, креатинин, глюкоза, холестерин, АЛТ, АСТ — в норме.

Коагуляция: удлинение АЧТВ.

РФ 33 IU/ml, АЦЦП <5 U/ml, АНЦА — норма, С3 и С4 компоненты комплемента — норма, АНФ — 1:2560 гомогенный тип свечения, IgG — 22,3 г/л, А 4,03 г/л, М 1,7 г/л (содержание IgG повышено).

Инструментально:

Рентгенограмма органов грудной клетки. В легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких не расширены.

ЭХО-КГ — расхождение листков перикарда за задней стенкой 1,5 мм.

Диагноз: диффузное заболевание соединительной ткани (СКВ)?

У больной выявляются 5 баллов при использовании классификационных критериев ревматоидного артрита 2010 года, рекомендованных ACR/EULAR, учитывая характер суставного синдрома, длительность синовита, выявление повышенных острофазовых показателей, невысокие титры ревматоидного фактора [6]. Однако постановка диагноза РА требует не менее 6 баллов, кроме того, следует помнить о том, что применение классификационных критериев для диагностики не исключает необходимости проведения дифференциального диагноза и исключения других причин заболевания. На этом этапе диагностического поиска наиболее вероятным диагнозом представляется дебют системной красной волчанки (учитывая сочетание неэрозивного артрита, серозита, высокого титра антиядерных антител, а также пол, возраст больной и предшествующие дебюту заболевания факторы). Также к числу весьма

характерных признаков СКВ относится указание на усиленное выпадение волос).

Системная красная волчанка (СКВ)

Распространенность от 4 до 250 человек на 100 тысяч населения в год

Чаще болеют женщины молодого возраста (14–40 лет), причем соотношение мужчин и женщин, болеющих СКВ, — 1:10.

У детей это соотношение — 1:3.

Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Дифференциальная диагностика проводится со многими заболеваниями, в том числе и из группы ДБСТ (дерматополимиозит, системная склеродермия, болезнь Шегрена и др.) [4].

В дебюте СКВ часто наблюдаются неспецифические проявления: лихорадка, фотосенсибилизация, миалгия, суставной синдром, серозит. Кожные проявления, такие как эритема на коже лица (рис. 3), фотосенсибилизация и другие, а также поражение слизистых оболочек, встречаются с высокой частотой, однако могут отсутствовать в дебюте заболевания, а у некоторых больных и на всем протяжении болезни. Кроме того, следует отметить эфемерный, нестойкий характер люпоидной («васкулитной») «бабочки», в связи с чем у многих пациентов этот важный диагностический симптом может быть пропущен.



Рис. 3. Эритема на лице по типу «бабочки» у больной СКВ

Иммунологические методы, используемые для диагностики диффузных болезней соединительной ткани [3]:

- Антиядерный фактор;
- Антитела к дсДНК;
- Антитела к фосфолипидам (кардиолипину);
- Антитела к экстрагируемому ядерному антигену (Sm, snRNP, SS-A/SS-B, Scl-70, Jo-1, etc.).

Определение антиядерного фактора Нер-2 методом

Данная модификация метода:

- Обладает более высокой чувствительностью по сравнению с традиционно используемыми методами для выявления АНФ;

- Позволяет не только определить титр антител, но и описывать тип свечения, что значительно повышает информативность метода.

Антитела к дсДНК

- Играют важную роль в патогенезе поражения почек при СКВ;
- Выявляются преимущественно у пациентов с СКВ с тяжелыми органами проявлениями.

Определение антител к фосфолипидам

- Основным тестом для выявления антител к фосфолипидам являются антитела к кардиолипину классов IgG и IgM;
- Высокие титры (> 20 GPL U/ml IgG и > 30 MPL U/ml IgM) тесно ассоциированы с развитием тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Определение антител к экстрагируемым ядерным антигенам

- Антитела к конкретным ядерным белкам тесно ассоциированы с основными формами ДБСТ (табл. 1);
- Выявляются с помощью метода иммуноблотинга.

Таблица 1

Диагностическое значение аутоантител к основным группам экстрагируемых ядерных антигенов

Антиген	Патология
Sm	СКВ
SS-A/SS-B	Болезнь Шегрена
Scl-70	Системная склеродермия
RNP	Смешанное заболевание СТ
Jo-1	Полимиозит

Антитела к нуклеосомам

- Представляют собой единицы укладки хроматина;
- Являются основным антигеном, который в больших количествах образуется при апоптозе;
- Представляют основную мишень при СКВ;
- Использовался тест 2-й генерации, который не содержит примеси Scl70 — высокая специфичность.

Больная К. Дополнительное обследование:

Антитела к дсДНК — 50 ме/мл.

Антитела к С1q — 63 ме/мл.

Специфичность антинуклеарных антител: Sm++, SSA 60 kDa+++, нуклеосомы+++, RiboP+.

Выявлены: антитела к кардиолипину IgG, IgM, антитела к бета2 гликопротеину — высокий уровень. Выявлен волчаночный антикоагулянт.

Обнаружение данных аутоантител указывает на повышенный риск развития у пациента тромбоза. Однако

постановка диагноза антифосфолипидного синдрома требует выявления наряду с серологическим также и одного клинического критерия (отягощенный акушерский анамнез или тромбоз в анамнезе) [7].

Таким образом, у пациентки имеют место 4 классификационных критерия системной красной волчанки (выявлены антинуклеарные антитела, антитела к фосфолипидам и дсДНК, обнаружены неэрозивный артрит и серозит). Помимо критериальных признаков системной красной волчанки, выявлен ряд симптомов этого заболевания, не входящих в критерии, но также имеющих важное диагностическое значение, — связь дебюта заболевания с инсоляцией, склонность к тромбоцитопении, усиленное выпадение волос.

Диагностирована СКВ подострого течения с поражением суставов (неэрозивный артрит), серозных оболочек (перикардит), активность 3.

Начата терапия ГКС, достигнут регресс суставного синдрома.

На 6-м месяце заболевания — остро развился тромбоз глубоких вен голени (подтвержден доплерографически).

При расспросе больной была получена дополнительная информация по анамнезу заболевания — ранее у пациентки трижды отмечались выкидыши на сроке до 10 недель (морфологически нормальный плод).

Проведено повторное обследование: антифосфолипидные антитела положительны (антитела к кардиолипину IgG, IgM, антитела к бета2 гликопротеину — высокий уровень.) Волчаночный антикоагулянт — обнаружен.

Диагноз — СКВ подострого течения с поражением суставов (неэрозивный артрит), серозных оболочек (перикардит), активность 1. Вторичный антифосфолипидный синдром.

Лечение: терапия дополнена плаквенилом 400 мг/сут, варфарином под контролем МНО (2–2,5).

Достигнута реканализация тромба, в дальнейшем тромбозы не рецидивировали. Клинические проявления СКВ отсутствовали. За большой период динамического мониторинга с определением клинического анализа крови, общего анализа мочи, МНО, иммунологических показателей (антитела к дсДНК, С3 и С4 компоненты комплемента).

Повторное обследование через 3 месяца выявило нарастание АНФ и дсДНК (в 4 раза), сопровождавшееся снижением уровня компонентов комплемента С3 и С4.

Через полгода — отметила рецидив полиартрита. Впервые в общем анализе мочи отмечено появление микрогематурии и протеинурии. Суточная потеря белка с мочой 2,2 гр. Функция почек не нарушена (креатинин в пределах нормальных значений).

Проведена нефробиопсия — морфологические изменения соответствуют картине люпус-нефрита, диффузно-пролиферативный вариант. Таким образом, в описываемом случае динамика содержания С3 и С4 компонентов комплемента и уровень антител к дсДНК отражала активность иммуновоспалительного процесса и позволяла предсказать развитие обострения заболевания.

Диагноз: СКВ подострого течения с поражением суставов (неэрозивный артрит), серозных оболочек (перикардит), почек (люпус-нефрит, диффузно-пролиферативный вариант), активность 3. Вторичный антифосфолипидный синдром. ХПН 0.

Начата программная пульс-терапия ГКС и циклофосфаном, которая проводилась в течение года с формированием полной клинико-лабораторной ремиссии.

Катамнез через 2 года — стойкая ремиссия при сохранной функции почек. Поддерживающая доза преднизолона 5 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут.

Таким образом, использование адекватного набора иммунологических маркеров в ранней диагностике ревматологических заболеваний, а также при мониторинге состояния пациентов повышает информативность обследования, способствует более своевременному распознаванию обострений и улучшает отдаленные результаты терапии.

Комментарий эксперта

Ревматические заболевания относятся к числу наиболее важных и социально значимых форм патологии человека, что связано с их широкой распространенностью, тенденцией к поражению лиц трудоспособного возраста и для многих из них — инвалидизирующим характером течения. Успех терапии в значительной степени определяется своевременностью ее начала, до развития необратимого поражения органов-мишеней.

В связи с вышесказанным основной задачей ревматолога (или терапевта) становится ранняя диагностика. Основными проблемами, которые при этом возникают, являются как атипичия клинической картины заболевания на ранних этапах, свойственная большинству нозологических форм ревматических заболеваний, так и ограниченная диагностическая информативность традиционных биомаркеров, таких как ревматоидный фактор. Кроме этого, следует отметить достаточно медленное формирование классической рентгенологической картины заболевания при воспалительных артропатиях, в связи с чем выполненные в первые месяцы болезни рентгенограммы, как правило, не позволяют врачу получить необходимую информацию. Приведенный случай хорошо иллюстрирует многочисленные сложности, которые могут поджидать врача, осуществляющего раннюю диагностику ревматологической патологии. Так, отсутствие в дебюте заболевания характерных кожных проявлений СКВ у данной пациентки несомненно является объективным фактором, затрудняющим постановку диагноза. Выявление диагностических значений РФ у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани в целом является достаточно частым феноменом, однако если данный лабораторный тест не будет рассматриваться в контексте остальных имеющихся клинических и лабораторных данных, это также может создать определенные диагностические затруднения.

Оптимальным подходом, позволяющим оптимизировать результаты диагностического поиска при подо-

зрении на конкретную ревматологическую патологию, является одновременное использование блоков диагностических тестов (например, ревматоидный фактор + антитела к циклическому цитруллинированному пептиду или антинуклеарный фактор + антикардиолипидные антитела + антитела к экстрагируемым ядерным антигенам) в рамках предлагаемых алгоритмов [3]. Следует отметить, что за последние годы в клиническую практику введен широкий ряд новых иммунологических тестов (такие как антитела к нуклеосомам, С1q компоненту комплемента и многие другие), которые, не входя формально в существующие классификационные критерии заболевания, имеют важное диагностическое значение и могут при необходимости быть использованы в комплексе мер лабораторной диагностики ревматологического заболевания на этапе уточняющего обследования.

Помимо диагностического значения, следует помнить о роли мониторинга некоторых иммунологических показателей (прежде всего СЗ и С4 компонентов комплемента и антител к dsДНК у больных СКВ) в системе мер профилактики обострений заболевания. Качественный мониторинг иммунологической активности СКВ и функции почек способствовал своевременному выявлению такого грозного проявления СКВ как люпус-нефрит, что позволило не только купировать его проявления, но и не допустить снижения функции почек.

В целом, описанный клинический случай демонстрирует существенно возросшие возможности иммунологической лаборатории в диагностике, оценке активности и прогнозировании течения ревматологических заболеваний. Оставаясь преимущественно клинической, ранняя диагностика ревматологических заболеваний во все возрастающей степени опирается на лабораторные и инструментальные методы обследования больных.

Литература

1. Лапин С. В., Маслянский А. Л. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита: новые перспективы // Клинико-лабораторный консилуим. 2009; 1: 69–74.
2. Лапин С. В., Маслянский А. Л., Мазуров В. И., Толоян А. А. Сравнительные характеристики специфических аутоантител при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. 2005; 77 (12): 53–59.
3. Лазарева Н. М., Лапин С. В., Мазинг А. В., Булгакова Т. В., Илванова Е. П., Маслянский А. Л., Толоян А. А. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани // Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 12: 12–17.
4. Мазуров В. И. Клиническая ревматология: руководство для врачей; 2-е изд. СПб.: Фолиант, 2005: 520.
5. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 720.
6. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann Rheum. Dis. 2010; 69 (9): 1580–1588.
7. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y., Krilis S. A. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // Blood. 2009; 113 (5): 985–994.