

Клиническое значение лабораторных нарушений при системной красной волчанке

Клюквина Н.Г.

Кафедра ревматологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2

Лабораторное обследование является неотъемлемым компонентом ведения больных СКВ. Ряд лабораторных тестов необходим для верификации диагноза, некоторые показатели отражают развитие сопутствующей патологии (присоединение коморбидных состояний и осложнения лекарственной терапии). Мониторинг отдельных лабораторных тестов позволяет оценить эффективность терапии, а в ряде случаев свидетельствует о необходимости ее усиления. Кроме того, отдельные параметры считаются прогностическими факторами исхода заболевания. В статье приведены данные о спектре и частоте лабораторных нарушений при системной красной волчанке (СКВ). Обсуждено место лабораторных тестов в диагностике и оценке прогноза заболевания. Рассмотрена ассоциация клинических и лабораторных проявлений, возможные механизмы развития лабораторных отклонений. Приведены международные рекомендации по мониторингу больных СКВ.

Правильный объем обследования больных СКВ и трактовка полученных результатов позволяют своевременно (а иногда уже в ранней стадии) поставить диагноз, избежать гипердиагностики, вовремя назначить адекватную терапию и предотвратить ее осложнения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; аутоантитела; лабораторные нарушения; мониторинг больных системной красной волчанкой.

Контакты: Клюквина Наталья Геннадьевна; nataklykvina@yandex.ru

Для ссылки: Клюквина НГ. Клиническое значение лабораторных нарушений при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2014;(2):41–47.

Clinical significance of laboratory errors in patients with systemic lupus erythematosus

Klyukvina N.G.

*Division of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Bol'shaya Pirogovskaya Str. 2, Moscow, 119991*

Laboratory examination is an integral part of managing patients with systemic lupus erythematosus (SLE). A number of laboratory tests need to be conducted to verify the diagnosis; some indicators attest to the development of a concomitant pathology (development of comorbid conditions and therapeutic aggravation). The monitoring of individual laboratory tests makes it possible to assess the effectiveness of therapy or indicates that it needs to be enhanced in some cases. Furthermore, some parameters are considered to be prognostic factors of treatment outcome. The article reports on the range and frequency of laboratory errors in SLE patients. The role of laboratory tests in diagnosis and assessment of disease prognosis is discussed. The relationship between clinical and laboratory manifestations and the mechanisms for preventing laboratory errors are studied. The international guidelines for monitoring SLE patients are presented.

Proper range of examination of SLE patients and interpretation of the results ensures timely diagnosis (sometimes at the early stage) and allows one to avoid a hyperdiagnosis, to timely prescribe adequate therapy, and prevent its complications.

Keywords: systemic lupus erythematosus; autoantibodies; laboratory errors; monitoring of patients with systemic lupus erythematosus.

Contacts: Nataliya G. Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

Reference: Klyukvina NG. Clinical significance of laboratory errors in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):41–47. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-41-47>

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное поражение внутренних органов. Аутоантитела играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, и

их определение имеет существенное значение [1]. Лабораторные тесты позволяют получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений и являются важным инструментом диагностики, оценки активности, тяжести течения болезни и эффективности фармакотерапии [2, 3]. Прогноз при большинстве системных заболеваний, в первую очередь СКВ, во многом зависит от воз-

Л Е К Ц И И

возможности ранней лабораторной диагностики, которая позволяет применять активные иммуносупрессивные схемы лечения уже в дебюте болезни.

СКВ относится к наиболее ярким представителям этой группы заболеваний и характеризуется разнообразными клиническими и лабораторными симптомами, сочетание которых индивидуально для каждого больного. Диагностика СКВ опирается на «двух китов» — специфические клинические проявления и лабораторные нарушения, входящие в диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР), чувствительность и специфичность которых проверена годами [4, 5]. Более того, согласно предложенным новым критериям СКВ 2012 г., для верификации достоверного диагноза необходимо обязательное присутствие 1 клинического и 1 лабораторного признака [6].

Совершенствование лабораторных методов обследования при СКВ открывает новые возможности в том числе для предсказания и профилактики заболевания. Так, обнаружение некоторых видов аутоантител за несколько лет до начала заболевания позволило обсуждать вопрос так называемой преคลินิกеской стадии СКВ [7]. Ретроспективный анализ замороженных образцов сыворотки крови американских военнослужащих показал, что в 78% случаев задолго до верификации достоверного диагноза СКВ обнаруживались положительные антиядерные антитела. Выявление по крайней мере одного аутоантитела — антинуклеарный фактор (АНФ), анти-Ro/La-антитела, антитела к Sm-антигену, рибонуклеопротеину (RNP) и двуспиральной ДНК (дсДНК), антифосфолипидные антитела (аФЛ) — опережало развитие клинической картины в среднем на 3,3 года (максимально на 9,4 года). Первыми в сыворотках обнаруживались АНФ, анти-Ro/La-антитела и аФЛ; анти-Sm- и анти-RNP-антитела появлялись за несколько месяцев до возникновения клинических проявлений; анти-дсДНК занимали промежуточное положение между этими двумя группами [8].

Нельзя не упомянуть, что с клинических позиций изучение аутоантительного ответа позволило выделить субтипы заболевания с уникальным фенотипом, механизмами развития, прогнозом и особенностями терапии (например, сочетание СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома — АФС) [7]. Высказано предположение, что присутствующая СКВ гетерогенность может быть обусловлена преобладанием гиперпродукции антиядерных антител, ассоциированных с различными антигенами гистосовместимости (например, анти-Ro и HLA-DQ1/DQ2; анти-La и HLA-B8, HLA-DR3; анти-Sm и HLA-DR4) [9, 10].

Современная лабораторная диагностика СКВ включает определение широкого спектра биомаркеров (аутоантител, показателей острой фазы воспаления, цитокинов, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, компонентов системы комплемента, субпопуляций лимфоцитов и др.). Однако центральное место в лабораторной диагностике занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител [3]. В сыворотке больных СКВ идентифицировано более 100 различных аутоантител, клиническое значение которых разнообразно [11].

Гиперпродукция аутоантител при СКВ коррелирует со степенью выраженности иммунопатологического процесса и спектром клинических признаков (табл. 1). Кроме того, тестирование аутоантител также может проводиться с целью подтверждения диагноза у пациентов с недостаточ-

ным числом клинических проявлений. Необходимо помнить, что обнаружения аутоантител в отсутствие клинических признаков недостаточно для установления достоверного диагноза СКВ.

Большинство иммунологических лабораторных тестов недостаточно специфичны для диагностики как СКВ, так и других аутоиммунных заболеваний, поэтому назначение лабораторных исследований и оценка их результатов должны проводиться в соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных [12].

В течение последних десятилетий ключевым диагностическим тестом при СКВ является определение антинуклеарных антител (АНА). Повышение уровня АНА — один из наиболее чувствительных критериев АКР, который выявляется более чем у 99% больных СКВ.

Основным скрининговым тестом при диагностике СКВ является определение АНА (показатель называется АНФ) методом непрямой иммунофлюоресценции [13, 14]. Тест на АНФ — один из основных методов диагностики не только СКВ, но и других системных ревматических заболеваний. Его применяют для выявления СКВ (входит в критерии АКР) и системной склеродермии (ССД), оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного хронического артрита и феномена Рейно. Положительные результаты определения АНФ рассматриваются в качестве обязательных диагностических критериев лекарственной волчанки, аутоиммунного гепатита и не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии [2, 3, 15]. Позитивность по АНФ встречается у здоровых (при этом частота обнаружения АНФ повышается с возрастом, особенно у женщин), родственников больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями, при различных неаутоиммунных заболеваниях с полиорганный симптоматикой (опухолях, инфекциях, болезнях крови и др.), в связи с чем неправильная интерпретация результатов лабораторного обследования (низкие титры АНФ в сочетании с неспецифичными симптомами — артралгиями, миалгиями, лихорадкой и др.) может являться причиной гипердиагностики СКВ.

Следует заметить, что более чем у 20% больных СКВ результаты исследования АНА могут быть отрицательными, особенно в дебюте заболевания [16]. И напротив, описаны случаи, когда положительные результаты определения АНА на несколько лет опережали появление развернутой клинической картины СКВ [8].

Среди АНА наиболее специфичными диагностическими и прогностическими маркерами являются анти-дсДНК-антитела [17, 18]. Их выявление считается «золотым стандартом» диагностики СКВ, однако поиск новых, более специфичных и чувствительных маркеров активности и прогноза заболевания продолжается.

Увеличение титра анти-дсДНК коррелирует с активностью СКВ и развитием волчаночного нефрита. Определение этого иммунологического показателя полезно при мониторинге активности СКВ. В ряде работ продемонстрирована ассоциация между титрами анти-дсДНК и степенью необратимого органного повреждения [19, 20].

В противоположность анти-дсДНК, которые являются четким маркером активности, обнаружение анти-Ro-, анти-La- и анти-RNP-антител в большей степени имеет про-

Л Е К Ц И И

Таблица 1. Частота и клиническое значение лабораторных нарушений при СКВ

Показатель	Частота, %	Клиническое значение
АНФ	80–95	Основной скрининговый лабораторный тест при СКВ. Может обнаруживаться при других системных заболеваниях соединительной ткани и неревматических заболеваниях (хронические заболевания печени, злокачественные новообразования, паразитарные, эндокринные и гематологические заболевания)
Анти-дсДНК-антитела	60–80	Серологический диагностический маркер СКВ. Маркер активности патологического процесса. Предиктор обострения СКВ
Анти-Sm-антитела	8–20	Диагностический критерий СКВ. Не имеет значения для оценки активности и характеристики субтипов заболевания
Анти-U ₁ -RNP-антитела	–	Имеют невысокое значение для диагностики СКВ, однако их определяют для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием синдрома Рейно и тяжелого поражения внутренних органов
Антитела к нуклеосомам (LE-клеточный тест)	30–40	Ассоциируются с поражением почек при СКВ. Положительные результаты встречаются при лекарственной волчанке и аутоиммунном гепатите
Анти-SS-A/Ro-антитела	30–50	Положительные результаты ассоциируются с фотосенсибилизацией, подострой кожной красной волчанкой, вторичным синдромом Шёгрена. Прогностический фактор развития неонатальной волчанки новорожденных
Анти-SS-B/La-антитела	20	Их обнаружение коррелирует с низкой частотой поражения почек при СКВ. Предиктор развития врожденной полной поперечной блокады сердца
РФ	10–20	Как правило, определяется в низких титрах, высокие титры ассоциируются со вторичным синдромом Шёгрена
a-C1q	30–60	Маркер активности заболевания, предиктор развития волчаночного нефрита, маркер неблагоприятного прогноза
aФЛ	25–60	Серологический маркер АФС. Предиктор риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии. Транзиторное повышение этого показателя может ассоциироваться с активностью СКВ
СОЭ	Часто	Увеличение СОЭ плохо коррелирует с активностью заболевания и может указывать на наличие интеркуррентной инфекции
Лейкопения	40–60	Ассоциируется с активностью заболевания (главным образом лимфопения)
Анемия	Часто	Гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, ЖКТ- кровотечением, приемом некоторых лекарств. Кумбс-положительная гемолитическая анемия встречается у 10% больных в период обострения СКВ
Тромбоцитопения	10–20	Обычно выявляется при АФС
СРБ	Редко	Повышение этого показателя нехарактерно для СКВ, в большинстве случаев отмечается при наличии сопутствующей инфекции. Умеренное увеличение концентрации СРБ (<10 г/л) ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов

Примечание. РФ – ревматоидный фактор.

гностическое значение. Кроме того, Ro/La-антитела чаще встречаются при особом субтипе заболевания (подострая кожная красная волчанка) с высокой частотой поражения кожи и суставов и меньшей частотой поражения почек и ЦНС. Носительство данных антител является фактором риска развития синдрома неонатальной волчанки – модели пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания новорожденных. Ассоциация антител-RNP с клиническими проявлениями неясна, имеются даже сведения о протективной роли этих антител в отношении развития волчаночного нефрита, хотя и отмечается более высокая частота развития эпилепсии и необратимого органного повреждения (в том числе и когнитивных нарушений) при носительстве анти-RNP-антител [21]. Было обнаружено, что положительные анти-Sm-антитела являются дополнительным фактором не-

благоприятного исхода (более высоких показателей летальности) у больных с поражением почек [22].

Лабораторным критерием АФС являются aФЛ. Частота выявления aФЛ при СКВ варьирует от 25 до 60% и достоверно выше у больных с тромбозами, акушерской патологией. Возможно транзиторное повышение уровня aФЛ при активной СКВ [23].

Снижение общей гемолитической активности компонента (СН50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) наблюдается у больных волчаночным нефритом и в части случаев ассоциируется с обострением заболевания. Также есть сообщения о том, что определение уровня компонента может иметь предикторное значение в отношении активизации СКВ [24].

Маркером почечного поражения считается и повышение уровня антинуклеосомных антител. В ряде исследова-

Л Е К Ц И И

ний показано, что частота обнаружения высокого уровня антител к нуклеосомам у больных СКВ может достигать 87%, а их наличие (особенно IgG₃-подкласса) ассоциируется с поражением почек. Длительное динамическое наблюдение показало, что уровень антинуклеосомных антител положительно коррелирует с уровнем анти-дсДНК-антител и соотношением белок/креатинин мочи и отрицательно — с концентрацией сывороточного альбумина. При почечной ремиссии уровень антинуклеосомных антител (как и анти-дсДНК) был достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями у больных активным волчаночным нефритом [25].

Как уже отмечалось, некоторые маркеры могут являться предикторами обострения СКВ. Традиционно маркером возможного обострения считалось повышение уровня анти-дсДНК-антител и снижение уровня компонентов комплемента [18, 24].

В последние годы появились данные о предикторной роли антинуклеосомных антител [25]. К.Р. Ng и соавт. [26] обнаружили, что у 81% больных с положительными антителами к нуклеосомам в последующие 5 лет развивалось обострение заболевания, при этом частота и скорость развития обострений непосредственно коррелировали с титрами антител. Чем выше были титры антител, тем быстрее наступало обострение СКВ, что не всегда наблюдалось у больных с повышенным уровнем анти-дсДНК. Основываясь на собственных результатах и данных, полученных на мышинных моделях волчаночно-подобного заболевания (свидетельствующих о появлении антинуклеосомных антител задолго до обнаружения антител к ДНК), авторы высказали предположение, что уровень антинуклеосомных антител может оказаться лучшим предсказателем обострения СКВ, в том числе у больных с отрицательными результатами тестов на анти-дсДНК.

Антитела к C1q-компоненту комплемента (a-C1q) обнаруживаются в сыворотке у 30–60% больных СКВ, при этом наиболее часто при развитии волчаночного нефрита. Повышенный уровень a-C1q коррелирует с выраженностью клинических и морфологических признаков поражения почек, а риск развития волчаночного нефрита в течение последующего десятилетия у пациентов с повышенной концентрацией a-C1q составляет примерно 50% [27–29].

Костный мозг при СКВ также является органом-мишенью. Гематологические нарушения входят в число диагностических критериев СКВ, являются маркерами тяжести и прогностическими предикторами. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения встречаются у 7–13 и 16–27% больных соответственно и в большинстве случаев являются тяжелыми проявлениями заболевания. Лейкопения (в основном лимфопения) регистрируется в 20–50% случаев в течение заболевания [30].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА) часто является первым симптомом СКВ. У таких больных имеются другие лабораторные маркеры гемолиза: сниженный уровень гаптоглобина, повышенный уровень непрямого билирубина, повышение концентрации лактатдегидрогеназы и сфероцитоз при исследовании мазка периферической крови, а также ретикулоцитоз. При помощи прямой пробы Кумбса можно дифференцировать иммуноопосредованный гемолиз от других форм аутоиммунной гемолитической анемии. Следует подчеркнуть, что положительная проба Кумбса в отсутствие других биохимических маркеров не указывает на наличие гемолиза [31].

Нередко встречается анемия хронического воспаления, как правило, нормохромная, нормоцитарная, с низким количеством ретикулоцитов, низким содержанием железа сыроворотки и нормальным или повышенным уровнем ферритина. Анемии хронического воспаления следует отличать от железодефицитной анемии на фоне кровопотери и легочных геморрагий (редко). При железодефицитной анемии наблюдаются гипохромия и микроцитоз эритроцитов, низкий уровень железа и ферритина. Развитию анемии у больных СКВ также способствует прием лекарств: аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов (ГК) и оральных антикоагулянтов (кровотечение из желудочно-кишечного тракта — ЖКТ), азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетала и циклофосфида (супрессия костномозгового кроветворения) [32].

Тромбоцитопения выявляется у 7–30% больных СКВ, наиболее частым патогенетическим механизмом развития данного осложнения является повышение периферической деструкции тромбоцитов вследствие наличия антитромбоцитарных антител. Тромбоцитопения может развиваться остро и в ряде случаев бывает достаточно выраженной. Тромбоцитопения возникает главным образом на фоне активности заболевания; сочетание тромбоцитопении и АГА получило название «синдром Эванса». При аутоиммунной тромбоцитопении снижено количество тромбоцитов при нормальном количестве эритроцитов и лейкоцитов, могут встречаться крупные тромбоцитарные формы. При исследовании костного мозга обнаруживают мегакариоциты, указывающие на периферическую деструкцию тромбоцитов. К другим возможным причинам тромбоцитопении относят аФЛ, хронический гепатит, ВИЧ-инфекцию, уремию. Хроническая тромбоцитопения в меньшей степени связана с активностью заболевания и хуже поддается терапии ГК. У части больных (до 16%) стойкая тромбоцитопения может появиться за несколько лет до развития клинических признаков СКВ. Лекарственноиндуцированная тромбоцитопения наиболее часто связана с гепаринотерапией, приемом азатиоприна и редко — плаквенила. Тромбоцитопению также считают независимым фактором риска летальности при СКВ, особенно если она возникает в поздних стадиях заболевания [33].

Лейкопения регистрируется более чем у половины больных, в основном за счет лимфопении, однако может встречаться и нейтропения (как правило, в сочетании с АГА и тромбоцитопенией). В отличие от тромбоцитопении нейтропения при СКВ не ассоциируется с повышенным риском летального исхода. Изменения белого ростка регистрируются на фоне активности заболевания. Нет убедительных данных о повышении частоты инфекционных осложнений у больных с лимфопенией [34]. В то же время получены убедительные доказательства того, что выраженная лимфопения (<1·10⁹/л и низкий уровень IgG₃ (<60 мкг/мл) или IgG₄ (<20 мкг/мл) ассоциируются с повышенным риском инфекции. Некоторые исследователи рекомендуют определять суммарное содержание IgG и его субклассов при первичном осмотре и последующем наблюдении, особенно у больных, получающих иммуносупрессивную терапию [35].

Патология костного мозга может проявляться отклонениями со стороны одного или нескольких ростков крови. Основной причиной костномозговой супрессии у больных СКВ является влияние лекарств (азатиоприна — особенно у больных с нарушенным полиморфизмом тиопуринметил-

Л Е К Ц И И

трансферазы, циклофосфида – особенно при высоких кумулятивных дозах).

Истинная эритроцитарная аплазия встречается редко, развивается, как правило, медленно, другие признаки активности СКВ отсутствуют. При истинной эритроцитарной аплазии анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер, отмечается низкое содержание ретикулоцитов. Диагноз основывается на исследовании костного мозга (отсутствии эритроцитарных клеток, сохранение других ростков) и исключении других возможных причин анемии (острая парвовирусная инфекция, дефицит железа и витамина В₁₂, лекарственный анамнез) [36].

В редких случаях у больных СКВ может развиваться миелофиброз. Также больные СКВ имеют 3-кратный риск возникновения неходжкинской лимфомы, при этом фактором риска является наличие сухого синдрома, а не цитотоксическая терапия [37].

При СКВ встречается гемофагоцитарный синдром, характеризующийся высокой лихорадкой, панцитопенией, гепатоспленомегалией, похуданием, лимфаденопатией, повышением уровня печеночных ферментов, гиперферритинемией и высоким уровнем триглицеридов. Возможно развитие ДВС-синдрома и дисфункции ЦНС. Гемофагоцитарный синдром наблюдается у больных как активной, так и неактивной СКВ. В первом случае отмечена тесная связь проявлений гемофагоцитарного синдрома с высокими титрами антиядерных антител и гипокомплементемией, что подразумевает иммунокомплексный патогенетический механизм развития данного проявления. При неактивной СКВ гемофагоци-

тарный синдром развивается на фоне сопутствующей инфекции (бактерии, вирусы – наиболее часто вирус Эбштейна – Барр и цитомегаловирус) или цитотоксической терапии [38].

Трактовка биохимического анализа крови основана на общетерапевтических подходах и отражает факт и степень поражения внутренних органов (например, повышение уровня сахара при стероидном диабете, дислипидемия при метаболическом синдроме и др.). Уровень сывороточного альбумина, креатинина, соотношение белка и креатинина в моче позволяют судить о степени вовлечения почек в патологический процесс [39].

Наряду с идентификацией аутоантител у больных СКВ определяют маркеры воспаления (СОЭ, СРБ и др.). При оценке острофазовых показателей у больных СКВ важно помнить, что СОЭ – высокочувствительный, но не специфичный маркер системного воспаления, и его определение имеет ограниченное значение для диагностики СКВ. Данные о корреляции СОЭ с активностью волчаночного процесса противоречивы [12].

СРБ – основной острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. При хронических воспалительных заболеваниях (РА, васкулиты, инфекции) СРБ используют в качестве главного параметра, отражающего активность процесса. У больных СКВ четкой корреляции между уровнем СРБ и активностью заболевания не выявлено. Повышение уровня СРБ может быть вызвано поражением легких (плеврит), почек, сопутствующей инфекцией и терапией

Таблица 2. *Рекомендуемый план лабораторного обследования больных СКВ в общеклинической практике*

Вид исследования	Кратность
Клинический анализ крови, мочи	При каждом визите. При необходимости мониторинга активности заболевания и терапии частота проведения тестов определяется индивидуально
Биохимический анализ крови (развернутый)	При каждом визите. При необходимости мониторинга активности заболевания и терапии частота проведения тестов определяется индивидуально
АНФ, анти-дсДНК-, анти-Ro/La-, анти-Sm-антитела, аФЛ, С3-, С4-компоненты комплемента	При первом визите к врачу, для верификации диагноза, оценки активности заболевания, выявления прогностически неблагоприятных маркеров. Рекомендуемая частота определения АНФ – 1 раз в 6–12 мес, анти-дсДНК – 1 раз в 1–3 мес при высокой и 1 раз в 3–6 мес при низкой активности СКВ; анти-Ro/La – 1 раз в 3 мес, анти-Sm – однократно
Анти-дсДНК-антитела, С3-, С4-компоненты комплемента	1 раз в 3–6 мес (некоторые авторы предлагают определение анти-дсДНК и С3-, С4-компонентов комплемента при каждом визите к врачу ввиду возможного предикторного значения данных тестов)
аФЛ	При планировании беременности, перед операцией или трансплантацией органов, перед назначением эстроген-содержащих препаратов, при появлении новых неврологических симптомов или сосудистых осложнений. Рекомендуемая частота определения – 1 раз в 3–6 мес
Анти-Ro- и анти-La-антитела	При планировании беременности
СРБ	1 раз в год, а также для оценки вероятности развития сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений
Оценка функции почек (проба Реберга), уровень сывороточного альбумина и креатинина	Не реже 1 раза в год при отсутствии признаков поражения почек, в остальных случаях – по показаниям
Коагулограмма	1 раз в год; на фоне терапии антикоагулянтами частота определения МНО зависит от уровня этих показателей и потребности в коррекции дозы

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение.

Л Е К Ц И И

ГК. В прошлом определение концентрации СРБ классическим методом использовали главным образом для дифференциальной диагностики обострения СКВ и присоединения вторичной инфекции у больных с лихорадочным синдромом, так как имелись многочисленные свидетельства высокой специфичности этого показателя для определения инфекционных осложнений у больных СКВ, особенно в отсутствие серозита. Кроме того, увеличение концентрации СРБ чаще наблюдается на фоне бактериальной, а не вирусной инфекции. Разработка высокочувствительного метода определения концентрации СРБ (вЧСРБ) позволила стратифицировать больных СКВ по степени кардиоваскулярного риска [40, 41].

Некоторые лабораторные маркеры (компоненты комплекса, иммуноглобулины, криоглобулины, цитокины и растворимые формы цитокиновых рецепторов, неоптерин, растворимые клеточные молекулы адгезии, субпопуляции лимфоцитов и др.) имеют меньшее клиническое значение, однако используются при мониторинге активности заболевания и ответа на терапию.

Больные СКВ должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением, даже при развитии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, для своевременного выявления рецидивов заболевания и сопутствующей патологии, профилактики осложнений СКВ и проводимой терапии. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с СКВ представлены в табл. 2.

При первом визите к врачу целесообразно определение АНФ, анти-дсДНК-, анти-Ro/La-, анти-RNP-, анти-Sm-антител, уровня аФЛ, С3- и С4-компонентов комплекса.

Эксперты EULAR предлагают проводить обследование пациентов с неактивной СКВ при отсутствии необратимого органного повреждения и сопутствующей патологии 1 раз в 6–12 мес. В неактивный период рекомендован следующий план обследования: клинический анализ крови, уровень СРБ, сывороточного альбумина и креатинина (или скорость клубочковой фильтрации), общий анализ мочи и соотношение белок/креатинин мочи. Следует также помнить о необходимости контроля определенных показателей в зависимости от принимаемых лекарств.

При появлении признаков обострения заболевания или развития сопутствующей патологии показана немедленная консультация терапевта или ревматолога. Объем обследования, необходимого в подобных ситуациях, определяется индивидуально.

Таким образом, лабораторное обследование является неотъемлемым компонентом ведения больных СКВ. Ряд лабораторных тестов необходим для верификации диагноза, некоторые показатели отражают развитие сопутствующей патологии (присоединение коморбидных состояний и осложнения лекарственной терапии). Мониторинг отдельных лабораторных тестов позволяет оценить эффективность терапии, а в ряде случаев свидетельствует о необходимости ее усиления. Кроме того, отдельные параметры считаются прогностическими факторами исхода заболевания.

Таким образом, правильный объем обследования больных СКВ и трактовка полученных результатов позволяют своевременно (иногда уже в ранней стадии) поставить диагноз, избежать гипердиагностики, вовремя назначить адекватную терапию и предотвратить ее осложнения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):5–9. [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Rheumatic diseases: Current technologies and perspectives of laboratory diagnosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):5–9. (In Russ.)]
2. Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 19–76. [Alexandrova EN, Novikov AA. Laboratory diagnostics of rheumatic diseases. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Ed. by Nasonov EL. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 19–76.]
3. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. 2 изд. Москва; 2012. С. 1–61. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Sovremennye standarty laboratornoi diagnostiki revmaticheskikh zabolevanii* [Modern standards of laboratory diagnostics of rheumatic diseases]. 2nd ed. Moscow; 2012. P. 1–61.]
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
6. Petri M, Orbai A-M, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
7. Bertias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603–11. DOI: [10.1136/ard.2010.135186](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.135186).
8. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, et al. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2001;54(1–2):211–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3083.2001.00959.x>.
9. Smith MF, Hiepe F, Dornier T, Burmester G. Biomarkers as tools for improved diagnostic and therapeutic monitoring in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):255–61. DOI: [10.1186/ar2834](http://dx.doi.org/10.1186/ar2834). Epub 2009 Nov 19.
10. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, et al. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum*. 1989;32(7):826–36.
11. Sherer Y, Gorstein A, Frinzer MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):501–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.07.002>.
12. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):368–76. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases and their use in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):368–76.]

Л Е К Ц И И

- (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1246>.
13. Gill MJ, Quisel AM, Rocca P, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician*. 2003;68(11):2179–86.
 14. Dipti TR, Azam MS, Sattar MH, Rahman SA. Detection of anti-nuclear antibody by immunofluorescence assay and enzyme immunoassay in childhood systemic lupus erythematosus: experience from Bangladesh. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):121–5. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01694.x. Epub 2011 Nov 30.
 15. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):434–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10561>.
 16. Sjowall C, Sturm M, Dahle C, et al. Abnormal antinuclear antibody titers are less common than generally assumed in established cases of systemic lupus erythematosus. *J Rheum*. 2008;35(10):1994–2000. Epub 2008 Sep 1.
 17. Ardoin SP, Pisetsky DS. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):218. DOI: 10.1186/ar2488. Epub 2008 Oct 10.
 18. Isenberg D. Anti-dsDNA antibodies: still a useful criterion for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):881–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu2028oa>.
 19. Bertsias G, Ioannidis J, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82. DOI: 10.1136/ard.2010.130476. Epub 2010 Aug 19.
 20. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;(1):4–12. [Popkova TV, Lisitsyna TA. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sistemnoy krasnoy volchankoy v klinicheskoy praktike (po materialam rekomendatsiy Evropeyskoy antirevmaticheskoy ligi – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;(1):4–12. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>.
 21. Madison PJ, Mogavero H, Reichin M. Pattern of clinical disease associated with antibodies to nuclear riboprotein. *J Rheum*. 1978;5(4):407–11.
 22. Hichon CA, Peschken CA. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(3):186–94.
 23. Насонов Е. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov E. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antifosfolipidny syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
 24. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2350–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10%3C2350::AID-ART398%3E3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10%3C2350::AID-ART398%3E3.0.CO;2-A).
 25. Manson JJ, Ma A, Rogers P, et al. Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alfa-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R154. DOI: 10.1186/ar2831.
 26. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):900–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22356>.
 27. Sinico RA, Radice A, Ikehata M, et al. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. Prevalence and clinical significance. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1050:193–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1313.020>.
 28. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-G1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R87. DOI: 10.1186/ar2725. Epub 2009 Jun 10.
 29. Цанян МЭ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к C1q при системной красной волчанке – биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):71–5. [Tsanyan ME, Aleksandrova EN, Solovyev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus are a biological marker of the activity of nephritis, a predictor for its development and a poor life prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):71–5. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1205>.
 30. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2243–54. DOI: 10.1093/rheumatology/keq269. Epub 2010 Sep 7.
 31. Giannoulis S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: From pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):144–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041673>. Epub 2005 Aug 3.
 32. Schur PH. Laboratory evaluation of patients with systemic lupus erythematosus. In: Lahita R. *Systemic lupus erythematosus*, 5th ed. 2011. P. 629–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374994-9.10034-8>.
 33. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):851–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei10>. Epub 2006 Jan 17.
 34. Vila LM, Alarcon GS, McGwin JrG, et al. Reveille, Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2006;55:799–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22224>.
 35. Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006 Jan;99(1):37–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci155>.
 36. Dvorkina O, Ginzler EM. Corticosteroid and nonsteroid anti-inflammatory drug use in systemic lupus erythematosus. In: Lahita R. *Systemic lupus erythematosus*, 5th ed. 2011. P. 1045–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374994-9.10056-7>.
 37. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(3):147–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000224709.70133.f7>.
 38. Murakami M, Tsubata T, Shinkura R, et al. Acute lupus hemophagocytic syndrome: report of a case. *Nefrologia*. 2010;30(2):247–51.
 39. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 2009;18(3):257–63. DOI: 10.1177/0961203308100481.
 40. Batnes EV, Narain S, Naranjo A, et al. High sensitivity C-reactive protein on systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus*. 2005;14(8):576–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2157oa>.
 41. Williams RC, Harmon ME, Burlingame R, Du Clos TW. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheum*. 2005;32(3):454–61.