

Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний печени

Кишкун А.А.

Аутоиммунные механизмы играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний печени. Важным признаком нарушенного состояния иммунитета при хронических активных заболеваниях печени служит появление в крови аутоантител, реагирующих с различными антигенными компонентами клеток и тканей. Обзор литературы посвящен лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний печени, в т.ч. хронического аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита. Приведены сведения о диагностических тестах, разработанных для подтверждения аутоиммунного характера повреждений печени (антимитохондриальные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к печеночно-специфическому липопротеину и антигенам мембраны печени, антитела к микросомальному антигену печени и почек, антитела к нейтрофилам и др.), основных методах выявления антител при аутоиммунных заболеваниях печени, предложен алгоритм диагностики симптоматических и асимптоматических заболеваний печени. Указывается, что понимание приведенных особенностей выявления аутоантител позволит врачу наилучшим образом использовать полученные результаты для диагностики заболевания и оценки эффективности лечения у каждого конкретного пациента.

Аутоиммунными принято считать те заболевания, в основе которых лежит иммунная реакция на собственные (аутологичные) антигены тканей и органов. Находящиеся в норме в небольшом количестве естественные аутоантитела, обычно IgM-класса, не вызывают патологических процессов, а стимулируют регенерацию тканей. Для иммунной аутоагрессии необходимо не только увеличение их количества, но и качественные изменения – усиление антигенной специфичности, повышение авидности и т.д.

Критерии аутоиммунных болезней были сформулированы в 1961 году L. Witebsky и включают наличие аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов во всех случаях заболевания, или хотя бы на некоторых его стадиях.

Аутоиммунные механизмы играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний печени: хронического активного гепатита, хронического аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита. Важным признаком нарушенного состояния иммунитета при хронических активных заболеваниях печени служит появление в крови аутоантител, реагирующих с различными антигенными компонентами клеток и тканей.

Аутоиммунный хронический гепатит (вариант хронического активного гепатита) представляет собой гетерогенную группу прогрессирующих воспалительных заболеваний печени. Синдром аутоиммунного хронического гепатита характеризуется клиническими симптомами воспаления печени, продолжающимися более 6 мес., и ги-

стологическими изменениями, включающими в себя миелиновые некрозы и инфильтраты портальных полей. Для аутоиммунного хронического гепатита характерно наличие следующих факторов:

- заболевание встречается преимущественно у молодых женщин (85% всех случаев);
- изменения в результатах традиционных лабораторных показателей проявляются в виде ускоренного СОЭ, умеренно выраженных лейкопении и тромбоцитопении, анемии смешанного генеза – гемолитической (положительная прямая проба Кумбса) и перераспределительной;
- изменения в результатах печеночных проб, свойственные гепатиту (билирубин повышен в 2–10 раз, активность трансаминаз в 5–10 раз и более, коэффициент де Ритиса меньше 1, уровень щелочной фосфатазы повышен незначительно или умеренно, наблюдается повышение уровня альфа-фетопротеина, коррелирующее с биохимической активностью заболевания);
- гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 2 раза и более (обычно поликлональная с преимущественным повышением IgG);
- отрицательные серологические маркеры гепатита А и В;
- отсутствие РНК вируса гепатита С;
- отрицательный или низкий титр антител к митохондриям.

У больных аутоиммунным хроническим гепатитом начальное поражение печени, пока неизвестной этиологии, включает аутоиммунный механизм как основной вследствие генетически обусловленного дефекта Т-супрессоров

на собственные печеночно-специфические липопротеины и антигены мембраны гепатоцитов. В результате Т-клеточной стимуляции происходит активация В-лимфоцитов, вызывающая продукцию антител к мембранному антигену. Эти антитела, связываясь с поверхностью гепатоцитов, создают условия для развития антителозависимого цитолиза, опосредуемого Т-киллерами.

К аутоиммунным заболеваниям печени относятся и первичный билиарный цирроз (ПБЦ), проявляющийся в виде малосимптомного хронического деструктивного негнойного холангита, далее проходящего стадию холестаза, которая завершается формированием цирроза. Если прежде ПБЦ рассматривался как редкое заболевание, то в настоящее время его распространенность стала весьма значительной [3]. Учащение диагностики ПБЦ объясняется внедрением в клиническую практику современных лабораторных методов исследований. Наиболее характерно для ПБЦ повышение уровня щелочной фосфатазы, обычно более чем в 3 раза (у части пациентов может быть в пределах нормы или незначительно повышена), ГТП, ЛАП, 5-нуклеотидазы (отражают синдром холестаза). Уровень щелочной фосфатазы не имеет прогностического значения, но снижение ее уровня отражает положительный ответ на лечение. Активность АСТ и АЛТ умеренно повышены (активность трансаминаз в 5–6 раз превышающая норму не характерна для ПБЦ).

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящее к развитию билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Концепция ПСХ как аутоиммунного заболевания с генетической предрасположенностью основывается на выявлении семейных случаев ПСХ, сочетании ПСХ с другими аутоиммунными заболеваниями (наиболее часто с неспецифическим язвенным колитом), нарушениях в клеточном и гуморальном иммунитете, выявлении аутоантител (антиядерных, к гладкой мускулатуре, цитоплазме нейтрофилов). Для ПСХ характерен стабильный синдром холестаза (обычно не менее чем двукратное повышение уровня щелочной фосфатазы), уровень трансаминаз в крови повышен у 90% больных (не более чем в 5 раз) [1].

Аутоиммунный холангит – хроническое холестатическое заболевание печени, обусловленное иммуносупрессией. Гистологическая картина ткани печени при данном заболевании практически аналогична первичному билиарному циррозу печени, а спектр антител включает

повышенные титры антиядерных и антимитохондриальных антител. Аутоиммунный холангит, по-видимому, не является вариантом первичного склерозирующего холангита [6].

Лабораторные тесты для диагностики аутоиммунных заболеваний печени

Впервые концепция аутоиммунных повреждений печени была подтверждена выявлением в сыворотке крови больных антиядерных антител (антиядерного фактора). Эти антитела выявляют в 50–70% случаев активного хронического (аутоиммунного) гепатита и в 40–45% случаев ПБЦ. Наличие антиядерных антител (АНА) у больных с хроническим аутоиммунным гепатитом – один из основных показателей, позволяющих отличить это заболевание от затянувшегося вирусного гепатита [5]. Вместе с тем, в низких титрах антиядерные антитела могут встречаться у практически здоровых людей и их титр увеличивается с возрастом. Они могут появляться после приема некоторых лекарств, таких как прокаиамид, метилдофа, отдельные противотуберкулезные и психотропные препараты. Очень часто титр антиядерных антител увеличивается у здоровых женщин при беременности.

В дальнейшем для подтверждения аутоиммунного характера повреждений печени и проведения дифференциальной диагностики различных форм аутоиммунного гепатита и ПБЦ были разработаны диагностические тесты, позволяющие определять антимитохондриальные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к печеночно-специфическому липопротеину и антигенам мембраны печени, антитела к микросомальному антигену печени и почек, антитела к нейтрофилам и др.

Основным методом выявления антител при аутоиммунных заболеваниях печени является метод непрямой иммунофлуоресценции (НИФ). Методика проведения исследования заключается в том, что на срезы тканей, содержащие соответствующие антигены, наносят сыворотку крови больного, в которой могут содержаться антитела к этому антигену. После отмывания несвязавшихся белков наносят меченую флуоресцин-изоцианатом антисыворотку против человеческого γ -глобулина. При наличии в сыворотке больного антител к соответствующему тканевому антигену выявляется специфическое свечение.

Недостатком метода непрямой иммунофлуоресценции является субъективность способа оценки результата анализа. В связи с этим за последние годы разработаны тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА), в которых соответствующие антигены нанесены на специальный сорбент. Метод ИФА позволяет количественно выражать результаты исследований.

Антимитохондриальные антитела (АМА) вырабатываются к антигену внутренней мембраны митохондрий. Антиген по структуре представляет собой липопротеин, участвующий в транспортных функциях мембраны. Имеющиеся в арсенале лабораторий диагностические тест-системы позволяют определять как суммарные АМА, так и их отдельные подтипы. Антимитохондриальные антитела методом НИФ в сыворотке в норме не определяются; при использовании метода ИФА нормальные значения - менее 20 МЕ/мл, 20–25 МЕ/мл – пограничные значения. Повышенный титр суммарных АМА (1:160 и выше) характерен для ПБЦ (более чем у 90% больных). Очень небольшая часть больных ПБЦ оказывается АМА-отрицательной. При вторичном билиарном циррозе АМА выявляются в низких титрах или чаще совсем не определяются. Низкие титры АМА могут также наблюдаться при хроническом активном гепатите, хроническом аутоиммунном гепатите (до 20% случаев), алкогольном или вирусном гепатите.

В настоящее время выделяют 4 подтипа АМА. Для ПБЦ специфичными считаются антитела к антигену митохондрий М-2 (представляет собой комплекс ферментов на внутренней мембране митохондрий). Наличие антител против М-2 антигена можно выявить тест-системами ИФА. Диагностическая чувствительность тест-систем в отношении выявления ПБЦ составляет 98%, специфичность – 96% [3]. Это означает, что только 5% больных с ПБЦ не имеют в крови АМА М-2. Повышенным считается уровень АМА М-2 более 25 МЕ/мл.

Наряду с антителами анти-М2 при ПБЦ встречаются, в большинстве случаев одновременно, антитела анти-М9, анти-М4 и анти-М8, которые реагируют с различными эпителиями мембраны митохондрий. Существует связь между профилем АМА и прогнозом ПБЦ. Изолированное обнаружение в сыворотке крови анти-М9 и/или анти-М2 коррелирует с хорошим прогнозом ПБЦ. Прогрессирующее течение заболевания отмечается у больных с анти-М2, анти-М4 и/или анти-М8, в сочетании с повышенным уровнем билирубина. Это означает, что с помощью профиля АМА можно идентифицировать неактивные (ранние) и активные (прогрессирующие) формы ПБЦ и соответственно выделять группы больных с низким и высоким риском.

Антитела к гладкой мускулатуре (АГМ) представляют собой антитела к белку актину или неактивным компонентам (тубулину, виментину, десмелину и скелетину) и появляются в ответ на повреждение гепатоцитов. Они относятся к IgG или IgM при наличии холестаза. АГМ обнаруживают методом непрямой иммунофлуоресценции. Субстратом для непрямой иммунофлуоресценции обыч-

но служит ткань, содержащая гладкие мышцы человеческого или животного происхождения (гладкомышечный слой слизистой оболочки желудка крысы, гладкомышечный слой внешней оболочки желудка крысы, гладкомышечные элементы клубочков почки крысы, гладкомышечный слой сосудов почки крысы).

АГМ выявляют в 60–80% случаев аутоиммунного (липоидного) гепатита (в титре 1:80 и выше), в 50% случаев ПБЦ и не обнаруживают при СКВ и внепеченочных поражениях желчных путей. АГМ присутствуют у 70% больных с хроническим активным гепатитом и относятся к классу IgG.

АГМ обнаруживаются при остром вирусном гепатите и исчезают при выздоровлении. В ряде случаев АГМ могут быть обнаружены в низких титрах при инфекционном мононуклеозе, цитомегаловирусной инфекции, микоплазменной пневмонии, лимфопролиферативных заболеваниях, наркомании, злокачественных новообразованиях, у женщин, страдающих бесплодием и иногда у здоровых людей. У этих групп больных АГМ относятся к классу IgM.

Антитела к печеночно-специфическому липопротеину (анти-LSP) определяются методом непрямой иммунофлуоресценции. LSP-антиген представляет собой гетерогенный материал из мембран гепатоцитов, содержащий 7–8 антигенных детерминант, некоторые из них печеночно-специфичны, другие неспецифичны. Именно антитела к LSP вызывают аутоиммунную реакцию с развитием антителозависимого цитолиза гепатоцитов и провоцируют рецидив при отмене глюкокортикостероидов у больных хроническим аутоиммунным гепатитом. Наличие анти-LSP в сыворотке крови является отличительным признаком аутоиммунного гепатита и лишь в 5% случаев выявляется среди больных HBs-позитивным хроническим активным гепатитом. Однако в большом числе клинических наблюдений показано, что анти-LSP выявляются и при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии (в 48–97 % случаев) [5].

Антитела к микросомальному антигену печени и почек (LKM) представляют собой гетерогенную группу аутоантител, которая на основании их антигенов-мишеней делится на три подтипа. Компонент цитохрома P-450IID6 с молекулярной массой 50 000 был идентифицирован как главный антиген для LKM первого типа (LKM-1), LKM-2 направлены к цитохрому P-450IC9 и обнаруживались у пациентов принимавших ticynafen (диуретик тиениловой кислоты, в настоящее время не применяется), LKM-3 были выявлены в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом D (обнаруживаются у 5–13% больных), но антиген до сих пор не идентифицирован [6]. Они могут встречаться у пациентов с аутоиммунным гепати-

том II типа (у 10% больных) [1]. Уровень антител к микросомальному антигену печени и почек в сыворотке в норме – менее 20 МЕ/мл, 20–25 МЕ/мл – пограничные значения.

В основе определения уровня антител к микросомам печени и почек (ЛКМ-1) лежит метод ИФА. Это исследование является дополнением к уже существующим методам диагностики аутоиммунного гепатита.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – комплекс антител, специфичных к различным гранулоцитарным, моноцитарным и, возможно, эндотелиальным цитоплазматическим антигенам.

При определении АНЦА методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием нейтрофилов здоровых доноров, могут наблюдаться два различных типа флуоресценции – классический диффузный (к-АНЦА) и перинуклеарный (п-АНЦА). Эти типы флуоресценции обусловлены различной антигенной направленностью АНЦА. Антитела при классической диффузной флуоресценции в большинстве случаев направлены против протеинкиназы-3 и усиливающего бактерицидное действие белка нейтрофилов. Обнаружение к-АНЦА в сыворотке крови высокоспецифичный признак для гранулематоза Вегенера.

П-АНЦА направлены против широкого спектра цитоплазматических антигенов: миелопероксидаза, эластаза, лактоферрин, катепсин G и другие полипептиды. Наиболее часто п-АНЦА выявляют при первичном склерозирующем холангите (у 60–85% больных), неспецифическом язвенном колите (у 60–75%), хроническом аутоиммунном активном гепатите (у 60–70%), первичном билиарном циррозе (у 30–40%), болезни Крона (у 10–20% больных) [2]. У больных первичным склерозирующим холангитом присутствие п-АНЦА не коррелирует с клинической активностью поражения печени.

Классификация аутоиммунного гепатита и критерии диагностики

В настоящее время в клинической практике используется субклассификация аутоиммунного гепатита, которая в соответствии с серологическим профилем предусматривает выделение 4 типов аутоиммунного гепатита (табл. 1).

Первый тип аутоиммунного гепатита характеризуется наличием антинуклеарных антител (у 70–80% больных) и антител к гладкой мускулатуре (у 50–70% больных) нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [1]. Хотя АМА являются чувствительным и специфичным маркером ПБЦ, но могут быть обнаружены у 15% пациентов с клиническими и гистоло-

Таблица 1.

Профиль антител при аутоиммунном гепатите

Тип гепатита	Тип аутоантител			
	АНА	ЛКМ-1	АГМ	анти-ВГС
I	+	-	+	-
IIa	-	+	-	-
IIb	-	+	-	+
III	-	-	±	-
IV	-	-	+	-

гическими признаками аутоиммунного гепатита, включая случаи клинического улучшения в ответ на иммуносупрессивную терапию. Такие пациенты расцениваются как имеющие «синдром перекрытия» признаков аутоиммунного гепатита и ПБЦ. Титр АМА в этой подгруппе аутоиммунного гепатита редко бывает больше 1:40. Антигенная специфичность этих АМА подобна той, которая наблюдается при классическом ПБЦ (АМА М-2). В таких случаях проводится повторная биопсия и дальнейшее наблюдение за больным. Титр антител к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGP-R) – гликопротеину плазматической мембраны гепатоцитов – коррелирует с активностью аутоиммунного гепатита I типа. Это обусловлено тем, что тканевая экспрессия ASGP-R наиболее выражена в перипортальной зоне, где обычно наблюдаются ступенчатые некрозы, отражающие активность заболевания [1].

Второй тип аутоиммунного гепатита, который характеризуется наличием антител к микросомам печени и почек (у 100% больных) разделен на две подгруппы (подтипы 2a и 2b). Обычно пациенты со вторым типом негативны по АНА и АГМ, но у них часто обнаруживаются антитела к микросомальной фракции щитовидной железы, тиреоглобулину и париетальным клеткам. Подтип 2a выявляют у молодых женщин, которые имеют большие титры анти-ЛКМ-1 (основной диагностический маркер данного подтипа) и антител к цитозольному антигену печени (анти-LS-1), негативную серологическую реакцию на гепатит С, и активное заболевание, реагирующее на кортикостероидную терапию. Подтип 2b бывает у более пожилых пациентов и «предпочтение» женщинам менее выражено. Эти пациенты имеют низкие титры ЛКМ-1, клинические проявления заболевания менее выражены, часто обнаруживаются антитела к вирусу гепатита С (анти-ВГС); при лечения подтип 2b хуже реагирует на иммуносупрессивную терапию по сравнению с подтипом 2a. Наличие анти-ВГС у больных хроническим аутоиммунным гепатитом второго типа является ложноположительным, при этом имеется зависимость между частотой ложноположительных результатов определения анти-ВГС и кон-

центрацией гаммаглобулинов у таких пациентов. Чем выше концентрация гаммаглобулинов в сыворотке, тем чаще обнаруживаются ложноположительные результаты исследования анти-ВГС. В таких случаях необходимо определять РНК ВГС в сыворотке или лимфоцитах (методом ПЦР). Ряд авторов приводит данные, что примерно у 3% больных вирусным гепатитом С могут быть выявлены антитела к микросомам печени и почек, но их титр значительно ниже, чем у больных хроническим аутоиммунным гепатитом второго типа. У больных гепатитом 2 типа уровень IgA в сыворотке крови ниже, чем у больных I типом заболевания. В ряде исследований приводятся данные о том, что аутоиммунный гепатит 2 типа сопровождается развитием цирроза печени чаще, чем гепатит 1 типа [4].

Третий подтип аутоиммунного гепатита выделяют на основании обнаружения в сыворотке антител к растворимым печеночным антигенам (анти-SLA), в отношении которых совсем недавно показано, что они идентичны печеночно-панкреатическому антигену (LP). Анти-SLA/LP связываются с печеночными цитокератинами 8 и 18. Эти антитела образуются только при аутоиммунном гепатите и служат его важным серологическим маркером (имеют 100% специфичность и у 15% больных с аутоиммунным гепатитом они являются единственными обнаруживаемыми антителами). В настоящее время разработаны тест-системы для детекции анти-SLA/LP, доступные в качестве рутинного исследования в лаборатории.

Высокие титры АГМ, направленные против F-актина характеризуют четвертый подтип аутоиммунного гепатита, который часто наблюдается у детей.

Следует отметить, что выделение 4 типов хронического аутоиммунного гепатита не имеет большого клинического значения с точки зрения лечебной тактики, поскольку основная часть больных независимо от типа, к которому они принадлежат, хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию.

Диагноз хронического аутоиммунного гепатита считается точно установленным если [3]:

- в сыворотке крови повышены титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, антител к микросомальному антигену печени и почек в титре более чем 1:80;
- концентрация IgG в сыворотке превышает верхнюю границу нормы в 1,5 раза;
- в анамнезе нет указаний на прием гепатотоксичных медикаментов и злоупотребления алкоголем;
- в сыворотке крови больных отсутствует РНК ВГС.

Для более точной диагностики аутоиммунного гепатита можно использовать оценку всех показателей в баллах (табл. 2).

Таблица 2.

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита [8]

Критерии	Количество баллов
Пол:	
мужской	0
женский	+2
Отношение активностей щелочной фосфатазы/АЛТ:	
<1,5	+2
1,5-3,0	0
>3,0	-2
Наличие аутоантител: антинуклеарные, к гладкой мускулатуре, микросомальному антигену печени и почек (LKM-1), титр:	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Наличие антимитохондриальных аутоантител	-4
Лекарственный анамнез:	
позитивный	-4
негативный	+1
Употребление алкоголя:	
<25 г в день	+2
>60 г в день	-2
Маркеры вирусных инфекций (включая антитела IgM к вирусу гепатита А, HBsAg, антитела IgM к HBc – ядерному антигену гепатита В, обнаружение РНК вируса гепатита С методом ПЦР):	
положительные	-3
отрицательные	+3
Наличие других аутоиммунных заболеваний	+2
Гистология печени:	
ступенчатые некрозы и лобулярный гепатит	+3
выраженная лимфоцитарная инфильтрация	+1
розеточные печеночные клетки	+1
ни одно из выше приведенных изменений	-5
изменения желчных протоков	-3
другие изменения	-3
Дополнительные исследования:	
положительные результаты исследований других аутоантител	+2
наличие иммуногенетических маркеров: HLA-DR3 или DR4	+1
Ответ на иммуносупрессивную терапию:	
полный	+2
ослабленный	+3

Итоговую оценку проводят следующим образом: при общей сумме баллов более 15 до лечения и более 17 после лечения наличие аутоиммунного гепатита можно считать установленным; при сумме баллов от 10 до 15 до и от 12 до 17 после лечения наличие аутоиммунного гепатита возможно (нельзя исключить); при более низкой сумме баллов аутоиммунный гепатит исключается.

Частота обнаружения различных типов антител у больных аутоиммунным гепатитом представлена на рис. 1, на рис. 2 – алгоритм диагностики симптоматических и асимптоматических заболеваний печени [7].

Методологические особенности оценки результатов аутоиммунных тестов

При оценке результатов аутоиммунных тестов необходимо понимать, что аутоантитела представляют собой иммуноглобулины классов IgM, IgA и IgG, специфически связывающиеся с антигенными эпитопами молекул клеток и тканей человеческого организма. Эти аутоантитела, реагирующие с клеточными антигенами, появляются в крови в результате нормального функционирования иммунной системы и могут быть обнаружены в сыворотке практически всех здоровых людей любого возраста. Вместе с тем, аутоантитела выявляются при многих заболеваниях и патологических состояниях, хронических интоксикациях (алкоголизм); они могут быть транзиторно индуцированы инфекционным процессом, опухолью, либо приемом лекарственных препаратов. Встречаемость многих аутоантител возрастает с возрастом.

Однако благодаря высокой встречаемости некоторых аутоантител при определенных патологических процессах в печени, они могут служить специфическими лабораторными маркерами аутоиммунных заболеваний.

Определенный спектр аутоантител при определенных аутоиммунных заболеваниях указывает на особенности функционирования иммунной системы и отражает ее особую предрасположенность к формированию аутоиммунных ответов.

Продукция аутоантител не является постоянной величиной. Встречаемость аутоантител может нарастать с увеличением длительности аутоиммунного заболевания печени.

Аутоантитела синтезируются в составе нормального пула иммуноглобулинов сыворотки крови плазматическими клетками. Каждая разновидность аутоантител, даже направленная к одному к одному антигену, представляет собой популяцию аутоантител, представленную молекулами иммуноглобулинов с различными физико-химическими свойствами (поликлональные антитела реагируют с разными эпитопами на поверхности антигена).

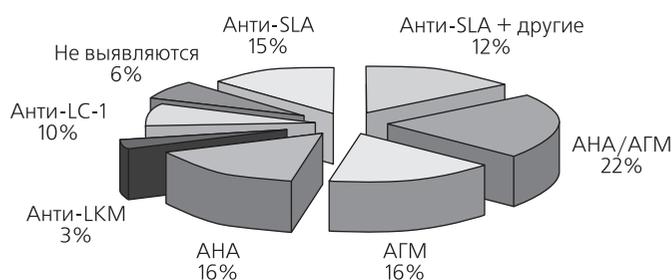
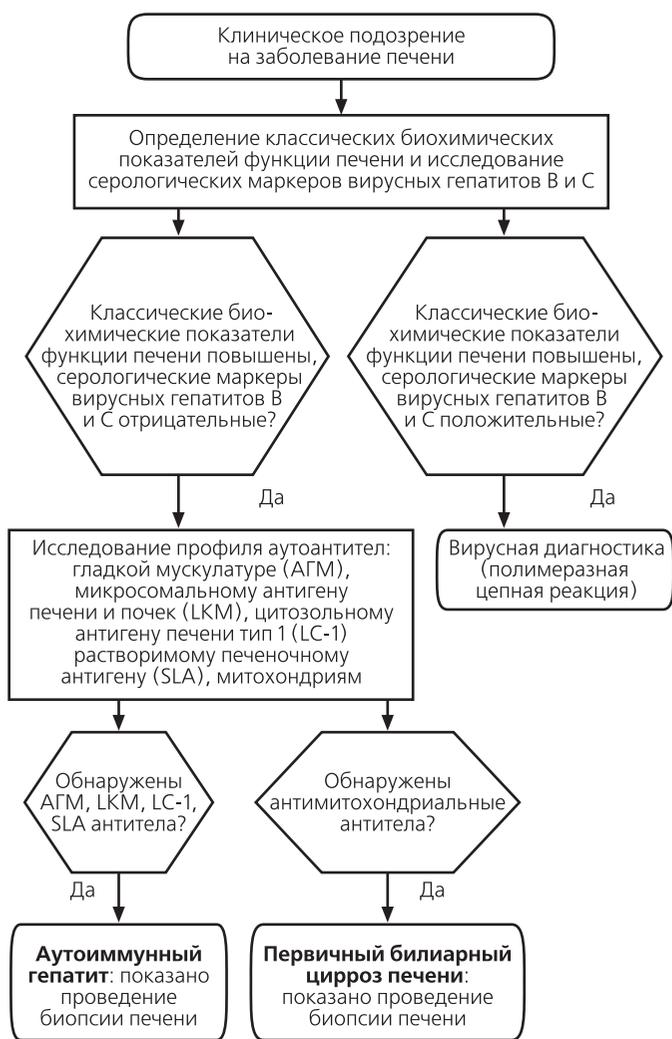


Рисунок 1. Частота обнаружения различных типов антител у больных с аутоиммунным гепатитом
 ANA – антинуклеарные антитела; AGM – антитела к гладкой мускулатуре; анти-LC-1 – антитела к цитозольному антигену печени тип 1; анти-LKM – антитела к микросомальному антигену печени и почек; анти-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену.

Рисунок 2. Алгоритм диагностики симптоматических и асимптоматических заболеваний печени



В идеале лабораторные методы должны выявлять не одну разновидность молекул (аутоантител), а целый спектр аутоантител, направленных к разным эпитопам антигена.

В настоящее время не существует абсолютно корректного подхода (референтного метода) для выявления аутоантител при аутоиммунных заболеваниях. Основные причины этого состоят в следующем:

- большинство методов основано на связывании аутоантител и антигена-мишени, поэтому результат метода зависит от концентрации аутоантител в сыворотке крови, а также аффинности аутоантител и антигена;
- при ряде аутоиммунных заболеваний уровень аутоантител может быть низким или они могут избирательно теряться (например, при повреждении почек) с мочой, что приводит к ложноотрицательным результатам теста;
- или наоборот, высокая концентрация низкоаффинных аутоантител при низкой высокоаффинных в крови может привести к ложноположительному ответу;
- увеличение уровня аутоантител может быть спровоцировано воспалительным, инфекционным, онкологическим процессом или приемом ряда лекарственных препаратов;
- для отличия транзиторной индукции от хронического присутствия аутоантител при аутоиммунных заболеваниях

необходимо повторное определение аутоантител через 6 мес (3 мес период полужизни аутоантител);

- перекрестное взаимодействие аутоантител – нередко имеет место при различных аутоиммунных заболеваниях, поэтому при оценке результатов тестов необходимо использовать так называемую «пограничную» или «серую» зону, когда ответ и не положителен и не отрицателен;

- в качестве антигена в большинстве тест-систем используются антигены тканей животных – это еще одна возможная причина неправильного результата;

- для ранней диагностики аутоиммунных заболеваний необходимо использовать тест-системы с высокой чувствительностью, отрицательный результат в которых позволяет с высокой вероятностью исключить заболевание;

- высокочувствительные тесты обычно обладают низкой специфичностью, поэтому необходимо использовать подтверждающие тесты.

Таким образом, диагностика аутоиммунных заболеваний печени представляет довольно непростую задачу. Понимание приведенных особенностей выявления аутоантител позволит врачу наилучшим образом использовать полученные результаты для диагностики заболевания и оценки эффективности лечения у каждого конкретного пациента.