

Sisteminių autoimuninių ligų, susijusių su plaučių pažeidimu, laboratorinės diagnostikos galimybės

LABORATORY DIAGNOSTICS FOR SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES WITH PULMONARY INVOLVEMENT

VILTĖ MARIJA GINTAUSKIENĖ, MARGARITA PAULAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Daugelis autoimuninių ligų yra siejamos su sisteminiu įvairių organų pažeidimu. Šių ligų metu gali būti pažeidžiama ir kvėpavimo organų sistema. Šiame straipsnyje aptariamos pagrindinės sisteminės autoimuninės ligos, galinčios sukelti plaučių pažeidimus, bei jų metu nustatomų autoantikūnų reikšmė. Laboratorinė autoantikūnų diagnostika, įtariant tokias ligas kaip, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė (skleroderma), polimiozitas, dermatomiozitas, Sjogreno, Gudpasčerio bei antifosfolipidinis sindromai arba vaskulitas yra itin svarbi ankstyvajai ligos diagnostikai bei galimai ligos prognozei vertinti. Vienu pagrindinių laboratorinių tyrimo metodų autoantikūnams įvertinti laikoma netiesioginė imunofluorescencija.

Reikšminiai žodžiai: autoimuninės plaučių ligos, antikūnai prieš branduolio antigenus, antikūnai prieš išskiriamus iš branduolio antigenus, netiesioginė imunofluorescencija.

Summary. Most of the systemic autoimmune diseases are related to multiorgan involvement. As expected in such a disease, the entire pulmonary system is vulnerable to injury. In this article we present systemic autoimmune diseases which can cause lung damage. In such disease as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis (scleroderma), polymyositis, dermatomyositis, vasculitis, Sjögren, Goodpasture and antiphospholipid syndrome, early laboratory diagnostics of autoantibodies is very important. We also review the possibilities of implementation of indirect immunofluorescence method in laboratory testing for autoantibodies.

Key word: autoimmune lung disease, antinuclear antibodies, extractable nuclear antigens, indirect immunofluorescence.

IVADAS

Sisteminės autoimuninės ligos – tai grupė heterogeniškų, su pakitusiu imuniniu atsaku susijusių ligų, kurių metu gali būti pažeidžiami daugelis organų arba jų sistemų. Sergant autoimunine liga, gali būti pažeidžiamos įvairios plaučių struktūros: intersticinis plaučių audinys, pleura bei kvėpavimo takai. Autoimuninė liga gali prasidėti plaučių pažeidimo simptomais, tačiau dažniausiai kvėpavimo sistemos sutrikimai atsiranda esant jau pažengusiai ligos stadijai. Tiriant tokius pacientus, svarbu išsiaiškinti apie galimus kitų organų arba audinių pažeidimus. Ankstyva laboratorinė, radiologinė bei histologinė diagnostika leidžia sėkmingiau kontroliuoti ligą, pagerinti paciento gyvenimo kokybę ir išgyvenamumo prognozę.

Dažniausios autoimuninės kilmės reumatinės ligos, kuriomis sergant pasireiškia plaučių pažeidimo simptomai – sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė (skleroderma), Sjogreno, Gudpasčerio sindromai, polimiozitas, dermatomiozitas, vaskulitai, mišri jungiamojo audinio liga [1].

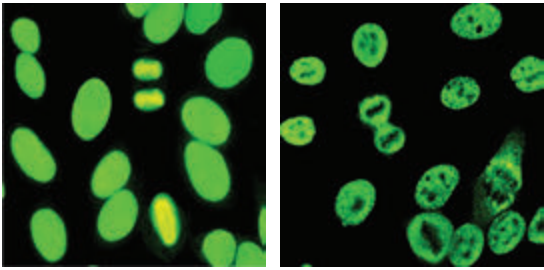
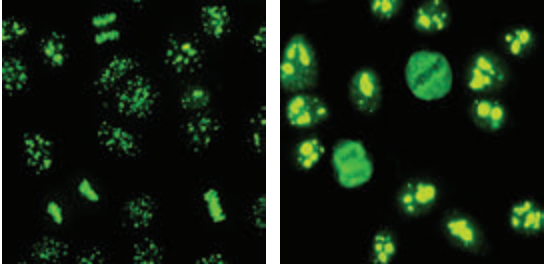
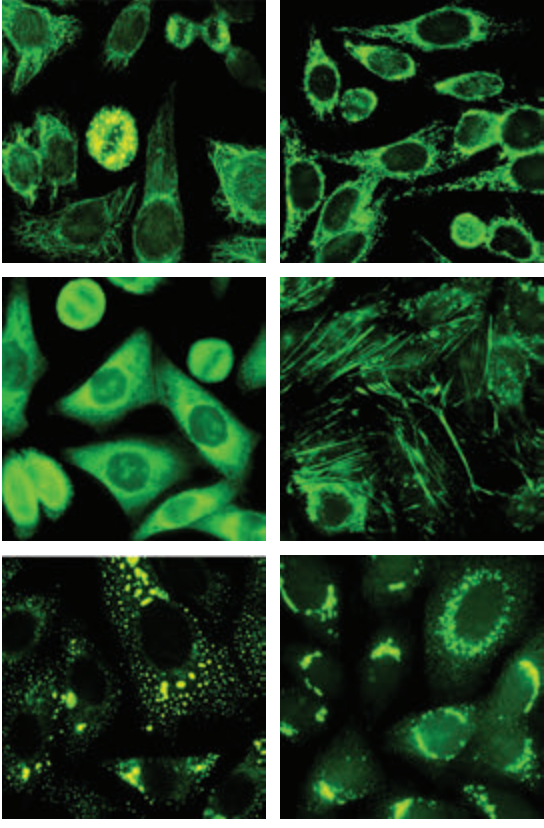
Sergant šiomis ligomis, formuojasi įvairūs antikūnai prieš ląstelių branduolių antigenus. Grupė šių antikūnų vadinami bendru pavadinimu – antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA) ir tiriami netiesioginės imunofluorescencijos metodu (NIF).

DIAGNOSTINĖ IMUNOFLUORESCENCIJOS METODO REIKŠMĖ

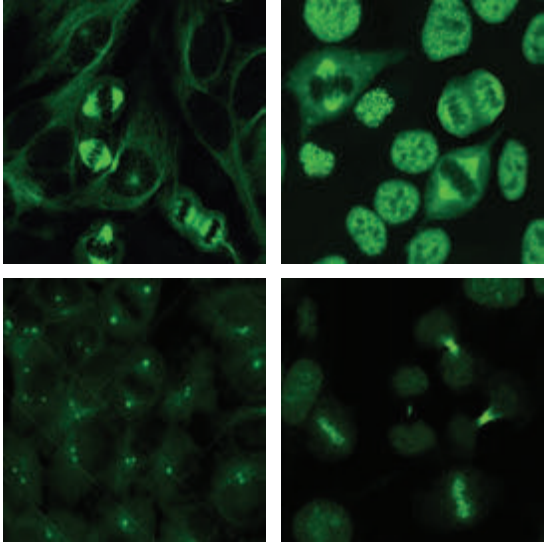
ANA tyrimas pacientams, kuriems įtariama autoimunė liga, naudojamas kaip atrankinis, nes jis pasižymi dideliu jautrumu. Kadangi yra didelė tyrimui naudojamų reagentų ir metodikų įvairovė, rezultatus rekomenduojama vertinti kaip teigiamus, kai antikūnų titras daugiau nei 1:160 ar 1:320. Tačiau žinoma, kad net 5–30 proc. sveikų asmenų gali būti randami aukšti antikūnų titrai. ANA netiesioginės imunofluorescencijos modeliai ir su jais susiję autoantikūnai pateikiami 1 lentelėje.

Siekiant išsamesnio antikūnų profilio įvertinimo, kraujo serumas, kuriame buvo rastas intensyvus ANA švytėjimas, gali būti tiriamas imunobloto metodu.

1 lentelė. ANA fluorescencijos modeliai ir susiję autoantikūnai

| ANA modelis | Švytėjimo tipas | Antikūnai | Jungiamojo audinio liga |
|--|------------------------|---|---|
| Branduolių (dažniausiai)  | Homogeninis | dsDNR, histonai, nukleosomos | SRV |
| | Grūdėtasis | U1-RNP Ro/SSA, La/SSB Sm Ku, Mi-2 | Mišri jungiamojo audinio liga, SRV, RA SjS, SRV SjS PM/DM |
| | Centromerinis | CENP-B | SS |
| Branduolėlių  | Branduolėlių | RNA-Polimerazė III Topoizomerazė I (Scl 70), PM-Scl | SS SS, PM/DM |
| | Citoplazminis (rečiau) | Grūdėtasis | t-RNA sintetazė (Jo-1, PL-7, PL-12) |
| Citoplazminis (rečiau)  | Mitochondrinis | M2 | PBS |
| | Ribosominis | Ribosominis-P baltymas | SRV, ASS |
| | Citoskeleto | Aktino Vimentino Tropomiozino Goldžio komplekso Lizosomos | AH Infekcija arba uždegimas SM, opinis kolitas, Krono liga SjS, SRV, RA PBC, neurologinės ligos |
| | | | |

Pulmonologija ir alergologija

| ANA modelis | Švytėjimo tipas | Antikūnai | Jungiamojo audinio liga |
|--|-----------------------|-------------------|--|
| <p>Mitozės komplekso (retai)</p>  | Mitozės verpstės | MSA-2 NuMA | Reumatinė polimialgija, diskoidinė SRV forma, SjS, LL SjS, artritas, AFS, SRV |
| | Centrosomos (enolazė) | Cep250, Cep110 | Raynaud sindromas, progresuojanti SS, infekcijos |
| | Mitozės tilteliai | MCA-1 | Raynaud sindromas, malignoma, progresuojanti SS |

Santrumpos: SS – sisteminė sklerozė, PM/DM – polimiozitas/dermatomiozitas, SjS – Sjogreno sindromas, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, ASS – antisintetazės sindromas, RA – reumatoidinis artritas, AFS – antifosfolipidinis sindromas, LL – lėtinė limfocitėmija, PBC – pirminė biliarinė cirozė, SM – sunkioji miastenija, AH – autoimuninis hepatitas.

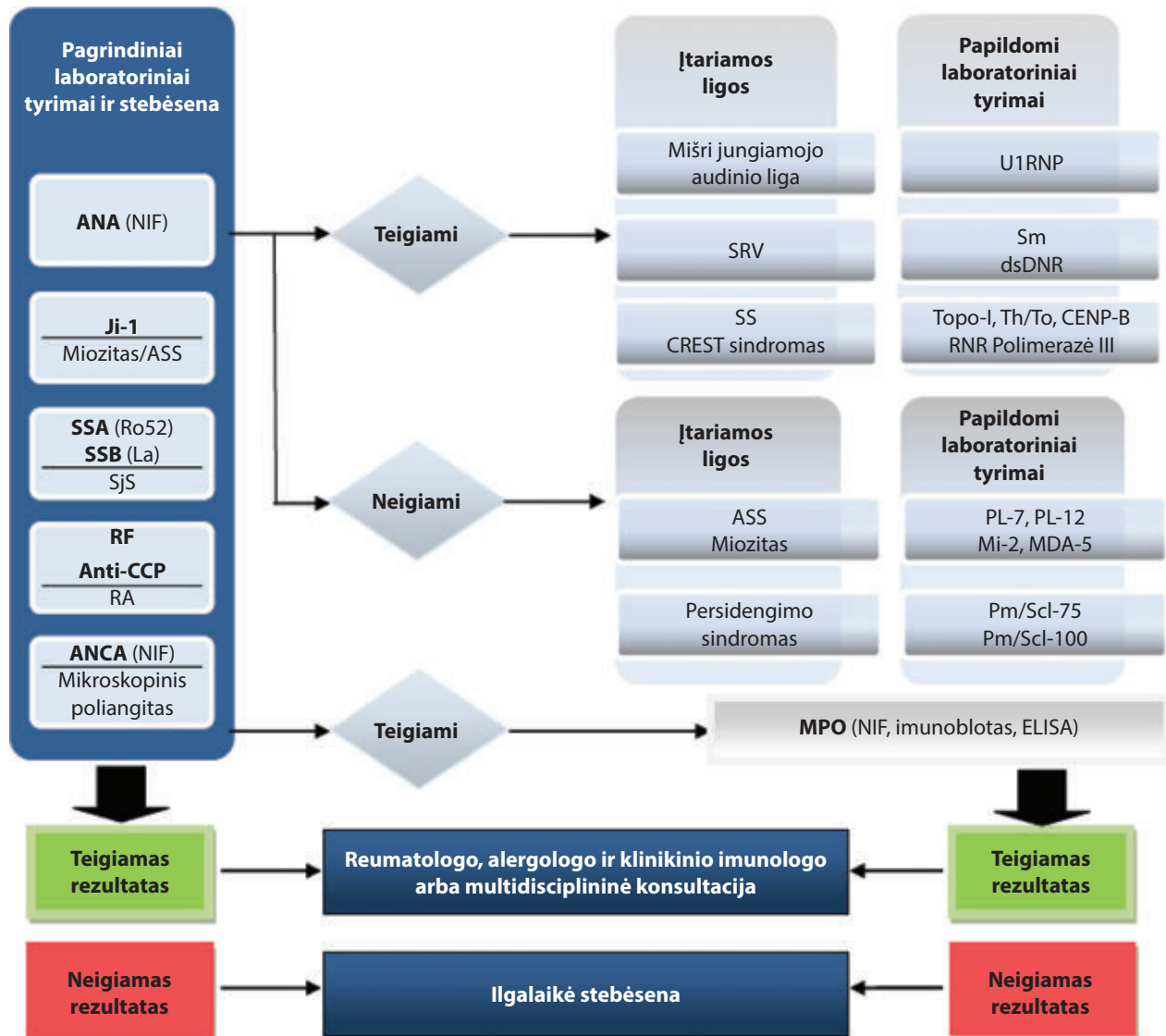
Šiuo atveju atliekama antikūnų prieš išskiriamus iš branduolio antigenus (ENA) kokybinė reakcija, kuria aptinkami imunoglobulino (Ig) G klasės antikūnai prieš 16 skirtingų autoantigenų: nRNP, Sm, SSA (SSA natyvinis ir Ro-52), SSB, Scl-70, PM-Scl, CENP-B, PCNA, ds-DNR, nukleosomų, histonų, ribosomų P baltymų, AMA-M2 ir DFS. Anti-DFS70 antikūnai siejami su įvairiomis ligomis, tokiomis kaip, atopinis dermatitas, Vogt-Koyanagi-Harada sindromas ir astma. Teigiamas Anti-DFS70 rezultatas svarbus tuomet, kai ANA švytėjimo rezultatų nepavyksta priskirti jokiems kitiems ligai specifikiems autoantikūnams. ENA tyrimas padeda nustatyti konkrečius autoimuniniame procese dalyvaujančius antikūnus. A. Deborah ir kt. rekomanduoja laboratorinio tyrimo algoritmą, įtariant plaučių pažeidimą, susijusį su sisteminė autoimunine liga (1 pav.) [2].

AUTOANTIKŪNŲ REIKŠMĖ DIAGNOZUOJANT SISTEMINIO POBŪDŽIO LIGAS

Sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) metu dažniausiai pažeidžiama pleura bei plaučių parenchima. Plaučių audinio fibrozė vystosi rečiau nei sergant reumatoidiniu artritu arba sisteminė sklerozė. Šios ligos patogenezė sudėtinga ir daugialypė, tačiau žinoma, jog iki 95 proc. sergančiųjų formuojasi ANA. SRV metu formuojasi autoantikūnai prieš dvispiralinę branduolio DNR (Anti-dsDNR) bei Smith (Sm) baltymą. Anti-dsDNR dažniausiai (20–90 proc.) aptinkami SRV atveju ir priklauso nuo laboratorijoje naudojamo antikūnų nustatymo metodo bei ligos aktyvumo. Anti-

kūnai prieš Sm baltymą yra labai specifiški (>90 proc.) SRV ir jie randami 5–40 proc. pacientų. Kartu su anti-dsDNR jie laikomi patognominiu šios ligos požymiu. Išimtiniais atvejais anti-dsDNR gali būti nustatomi ir sergantiesiems kitomis autoimuninėmis ligomis arba sveikiems žmonėms, tačiau tokiais atvejais šiuos asmenis reikia stebėti dėl galimo SRV ligos simptomų pasireiškimo. Netgi nenustačius anti-dsDNR, visiškai atmesti SRV diagnozės negalima. Anti-dsDNA gali būti sintetiniai ir tam tikrų infekcinių ligų metu – dažniausiai aptinkami sergant pneumokoko arba Epstein Baro viruso sukeltomis infekcijomis. Sergantiesiems SRV taip pat gali būti nustatomi antikūnai prieš proliferuojančius ląstelių branduolių antigenus (PCNA), kurių specifškumas – net 95 proc., tačiau paplitimas siekia tik 3 proc. Priešingai nei anti-Ro anti-La/SSB antikūnai yra specifiški sergantiesiems SRV ir Sjogreno sindromu [3]. Anti-SSA diferenciacija nuo antikūnų prieš Ro-52 turi svarbią diagnostinę reikšmę tiriant dėl SRV, nes antikūnai prieš Ro-52 nėra specifiški ligai ir gali būti nustatomi sergantiems miozitu, sisteminė sklerozė, kitomis kolagenozėmis, naujagimių SRV, pirminė biliarinė cirozė, autoimuniniu ir virusiniu hepatitu Anti-Ro/SSA antikūnai gali būti vieninteliai randami antikūnai pacientams, sergantiems ANA neigiama SRV [4].

Sergant **sisteminė sklerozė (sklerodermija)** plaučių pažeidimas gali būti ilgai nepastebimas. Sergantiesiems šia liga dėl intersicinės fibrozės vystosi plaučių restrikcija. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškia sklerodermijos sukelta plaučių audinio fibrozė, tiriant



1 pav. Rekomenduojamas laboratorinis tyrimas, įtariant plaučių pažeidimą, susijusį su sistetine autoimunine liga

ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus, RF – reumatoidinis faktorius, Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinuotą peptidą, Anti-sdDNR – antikūnai prieš dvispiralę DNR, ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, MPO – antikūnai prieš mieloperoksidazę, NIF – netiesioginė imunofluorescencija, SS – sisteminė sklerozė, SjS – Sjogreno sindromas, SRV – sisteminė raudonoji vikingė, RA – reumatoidinis artritas, ASS – anti-sintetazės sindromas.

histologiškai, matomas intersticinės pneumonijos vaizdas. Šios ligos metu randama antikūnų prieš **DNR topoizomerazės (Scl 70)** antigenus. Esant dideliame Scl 70 antikūnų specifiskumui, tačiau nedideliame paplitimui, sisteminė sklerozė patvirtinti rekomenduojama remtis ir kitų tyrimų duomenimis: įvertinti antikūnus prieš centromeras, Anti-RNR polimerazės III antikūnus, pagrindinius biocheminius inkstų, kepenų rodiklius. Sergant sistetine skleroze, taip pat gali būti nustatomi antikūnai, kurie būdingi miozito/sisteminės sklerozės persidengimo sindromui (**Anti-PM/Scl.**).

Plaučių vaskulitai – tai heterogeninė ligų grupė, apimanti pirminius ir antrinius vaskulitus bei įvairias jungiamojo audinio ligas, pažeidžiančias plaučių kraujagysles. Šios būklės prisikiriamos intersticinėms plaučių ligoms. Vaskulitams būdingas ne tik plaučių

kraujagyslių, bet ir kitų organų kraujagyslių pažeidimas. Bendroji vaskulitų klasifikacija remiasi pažeistų kraujagyslių dydžiu bei antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) nustatymu (2 lentelė).

Šiems pacientams plaučių fibrozė pasireiškia kartu su ligai būdingais simptomais arba prieš nustatant su ANCA susijusio vaskulito diagnozę. Pacientams, kuriems nustatomi ANCA ir plaučių fibrozė, pagrindiniai simptomai yra progresuojantis uždegimas (50–73 proc.) ir neproduktyvus kosulys (21–60 proc.). Tikslios ANCA atsiradimo priežastys nežinomos, manoma, kad jų atsiradimui įtakos turi nosies stafilokokinė infekcija, kurios metu išskiriami dideli superantigenų kiekiai [6].

Pagal švytėjimo tipą klasikiniu netiesioginės imunofluorescencijos metodu ANCA skirstomi į cANCA (citoplazminis švytėjimas) ir pANCA (perinuklearinis

Pulmonologija ir alergologija

2 lentelė. Su ANCA susijusių vaskulitų (ASV) apibrėžimai [5]

| | |
|---|---|
| Su ANCA susiję vaskulitai | Nekrotizuojantis vaskulitas, daugiausia pažeidžiantis smulkiąsias kraujagysles (kapiliarus, venules, arterioles ir smulkiąsias arterijas). Susijęs su specifiniais PR3 arba MPO antikūnais. Ne visi pacientai turi ANCA. Nustatant vaskulito diagnozę pridedamas priešdėlis, nurodantis ANCA reaktyvumą, pvz., PR3 ANCA, MPO ANCA ar ANCA neigiamas |
| Granulimatozė su poliangu (Vegenerio) | Nekrotizuojantis granulimatinis uždegimas, apimantis viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus. Dažniausiai pažeidžia smulkiąsias ir vidutines kraujagysles (kapiliarus, venules, arterioles, arterijas ir venas) |
| Eozinofilinė granulimatozė su poliangu (Churg-Strauss sindromas) | Eozinofilinis nekrotizuojantis granulimatinis uždegimas. Dažnai pažeidžiami kvėpavimo takai: būdinga astma, eozinofilija, alerginio rinito, sinusito bei kitų organų pažeidimo simptomai, karščiavimas. Nekrozinis vaskulitas daugiausia pažeidžia smulkiąsias ir vidutinio dydžio kraujagysles. ANCA dažnai randama, kai yra ir glomerulonefritas |
| Mikroskopinis poliangu | Nekrotizuojantis vaskulitas, daugiausia pažeidžiantis smulkiąsias kraujagysles (kapiliarus, venules, arterioles). Labai dažnai pasireiškia nekrozinis glomerulonefritas ir (arba) plaučių kapiliarų pažeidimas. Granulimatozinio uždegimo nėra. ANCA; PR3; MPO |

Santrumpos: ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus; PR3 – proteinazė 3; MPO – mieloperoksidazė.

3 lentelė. Vaskulitai ir ANCA pasireiškimo dažnis

| Liga | ANCA | cANCA | pANCA |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|
| Granulimatozė su poliangu (Vegenerio granulimatozė) | 90 proc. – esant aktyviai ligai | 80–90 proc. | 10–20 proc. |
| Mikroskopinis poliarteriitas | 90 proc. | 30 proc. | 60 proc. |
| Eozinofilinė granulimatozė su poliangu (Churg-Strauss sindromas) | 70 proc. | 20 proc. | 50–80 proc. |

Santrumpos: ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, cANCA – citoplazminio tipo ANCA, pANCA – perinuklearinio tipo ANCA.

švytėjimas). 80–90 proc. cANCA jungiasi prie neutrofilų fermento proteinazės-3, apie 90 proc. pANCA jungiasi prie mieloperoksidazės. Tai priskiriama „tipiniams“ ANCA modeliams. Tačiau šiuos ANCA modelius galima pastebėti ir kitų uždegiminių būklių metu, kurios sumažina ANCA tyrimo specifškumą NIF metodu [7]. Su kitais antigenais (elastaze, katepsinu G, lactoferinu, baktericidinį pralaidumą didinančiu baltymu (BPI; CAP57), α -enolaze, β -glukuronidaze, lizocimo azurocidinu (CAP37)) ANCA sąveikauja rečiau ir šių antigenų klinikinė reikšmė nepakankamai iširta. Tai netipiniai ANCA modeliai, jie yra reti ir sujungia abu – citoplazminį ir perinuklearinį arba branduolių dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) švytėjimus [8]. Netipiniai modeliai svarbūs siekiant atskirti autoantigenus, susijusius su kitos kilmės vaskulitais arba autoimuninėmis ligomis. Tačiau atskirti tipinius nuo netipinių ANCA nėra paprasta; sunkumų kyla dėl laboratorijose naudojamų metodikų įvairovės (nesant standartizuotų interpretavimo kriterijų) ir skirtingų tyrimo protokolų schemų. Tyrimo interpretacijai įtakos taip pat gali turėti trukdžiai, susiję su homogeniniu arba kito pobūdžio ANA švytėjimu, kuris būna panašus ir maskuoja pANCA buvimą [8].

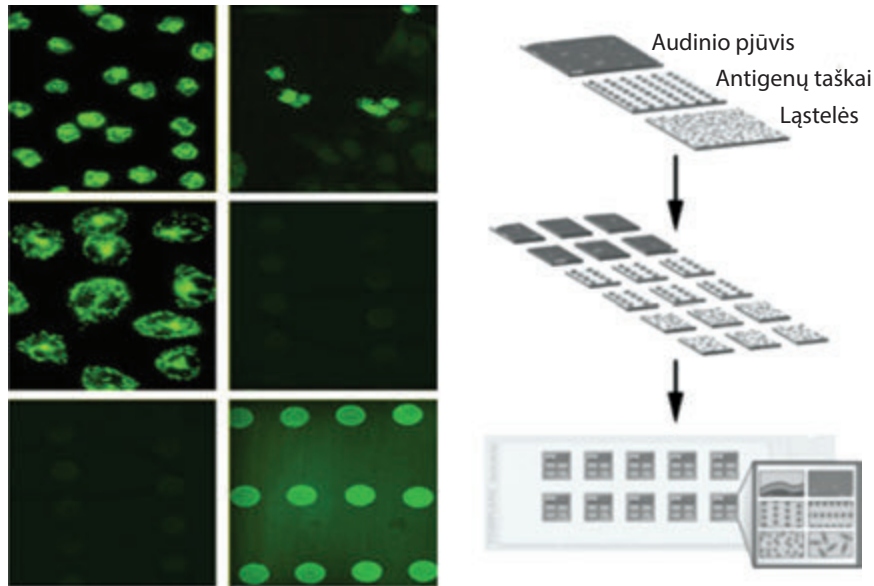
ANCA kiekis yra susijęs su vaskulitų aktyvumu, todėl gali būti naudojamas ne tik ligos diagnostikai (3 lentelė) bet ir paūmėjimui prognozuoti – cANCA titras

60 proc. atvejų koreliuoja su ligos aktyvumu (galima prognozuoti paūmėjimus), pANCA titras nepriklauso nuo ligos sunkumo.

Įprastą klasikinę ANCA atrankos tyrimą papildžius granulocitų substratais, kurių sudėtyje esama monospecifškų MPO ir PR3 substratų, šis tyrimas įgyja dar daugiau diagnostinių privalumų. Teigiami rezultatai gali būti patvirtinti tos pačios tyrimo procedūros metu, o nespecifiniai arba neaiškūs fluorescenciniai vaizdai gali būti įvertinti su didesniu patikimumu (2 pav.).

Citoplazminio ANCA modelio radimas būdingiausias pacientams, sergantiems granulimatoze su poliangu (GPA). Perinuklearinis ANCA modelis randamas sergant mikroskopiniu poliangu, izoliuotu (idiopatininiu) nekrozuojančiu glomerulonefritu ir eozinofiline granulimatoze su poliangu, kurių atveju matomas homogeniškas perinuklearinis branduolio švytėjimas. Ne visiems pacientams, sergantiems sisteminio vaskulitu arba granulimatoze su poliangu, nustatomas ANCA teigiamas rezultatas (4 lentelė) [9].

Specifiniai PR3 ANCA su citoplazminiu ANCA švytėjimu daugiausia yra susiję su GPA [8]. Daugumai pacientų specifinių PR3 ANCA titras koreliuoja su ligos aktyvumu bei sunkumu. Esant aukštiesiems PR3 ANCA titrams, pasitaiko dažni klinikiniai paūmėjimo atvejai. Specifinių PR3 ANCA padidėjimas gali atsirasti esant uždegiminėms sąlygoms, įskaitant tam tikras



2 pav. Standartizuotas ir modernizuotas netiesioginės imunofluorescencijos ANCA tyrimas

infekcijas [10]. Be kitų papildomų tyrimų cANCA su specifine PR3 ANCA neturėtų būti naudojami sisteminė vaskulitų diagnozei patvirtinti arba paneigti. Klaidingai teigiami rezultatai gali lemti klaidingas vaskulitų diagnozes. Specifiniai MPO antikūnai yra susiję su pANCA modeliu ir daugiausia randami pacientams, sergantiems MPA [8]. Klinikinės diagnozės patvirtimas cANCA teigiamu rezultatu kartu su specifiniu PR3 nustatymu arba pANCA teigiamu rezultatu su MPO nustatymu yra daug patikimesnis diagnostinis testas nei tik nustatant ANCA be specifinių PR3 ir MPO.

Teigiamų ANCA mėginių vertinimas kartu su specifiniais MPO ir PR3 pagerina ANCA tyrimų interpretaciją, o nustatius specifinius žymenis, lengviau prognozuoti galimą ligos eigą. Problema – aptikti netipinius pANCA, nes teigiami ANA trukdo teisingai įvertinti ANCA rezultatus pagal NIF metodą. Literatūroje pabrėžiama, kad tikslinga naudoti papildomus tyrimus, tokius kaip, imunobloto, ELISA ir biopsija ieškant kitų nespecifinių antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus.

Plaučių pažeidimas būdingas ir sergant **antifosfolipidiniu sindromu**. Antifosfolipidinis sindromas gali būti pirminis arba vystytis ir dėl tam tikrų reumatinių, infekcinių arba limfoproliferacinių ligų. Specifiniai antikūnai sąveikauja su neigiamu krūvio fosfolipidais, esančiais ant trombocito membranos, taip didindami kraujo krešėjimo faktorių ir trombocito membranos (krešėjimo sistemos katalizatoriaus) sąlyčio plotą. Tai lemia nuolatinę hiperkoaguliaciją. Šie antikūnai jungiasi ir prie baltymų, besijungiančių su fosfolipidais. Dėl plaučių kraujagyslių mikrotrombozų vystosi intraalveolinės hemoragijos, plautinė hipertenzija, respiracinio distreso sindromas. Ligos metu formuojasi antifosfolipidiniai antikūnai: *lupus* antikoaguliantas, antikardiolipidiniai

4 lentelė. Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus ir jų klinikinė reikšmė

| NIF | Imunoblotos, monospecifinė ELISA | Klinikinė reikšmė |
|-------|----------------------------------|--|
| cANCA | Anti-PR3 teigiami | Granulimatozė su polianguitu (Vegenerio) |
| | Anti-PR3 neigiami | Neaiški (pvz., gydyta granulimatozė su polianguitu, lėtinės infekcijos) |
| pANCA | Anti-MPO teigiami | Mikroskopinis polianguitas, eozinofilinė granulimatozė su polianguitu (Churg-Strauss sindromas), izoliuotas (idiopatinis) nekrozuojantis glomerulonefritas |
| | Anti-MPO neigiami | Neaiški (pvz., gydytas mikroskopinis polianguitas, eozinofilinė granulimatozė su polianguitu (Churg-Strauss sindromas) arba izoliuotas (idiopatinis) nekrozuojantis glomerulonefritas) |

Santrumpos: NIF – netiesioginė imunofluorescencija, ELISA – imunofermeninė analizė (angl. *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), cANCA – citoplazminio tipo antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, pANCA perinuklearinio tipo antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, Anti-PR3 – antikūnai prieš proteinazę 3, Anti-MPO – antikūnai prieš mieloperoksidazę.

antikūnai bei antikūnai prieš β_2 glikoproteiną I (Anti- β_2 -GPI), kurie naudojami ligos diagnostikai.

Sergant **reumatoidiniu artritu (RA)** dažniausiai pažeidžiama pleura – vystosi eksudacinis pleuritas. Plaučių parenchimoje taip pat gali būti matomi reumatoidiniai mazgeliai, kurie pirmą kartą aprašyti 1953 m. Plaučių

pažeidimas sergantiems RA yra retas ir dažniausiai pasireiškia esant jau pažengusiai ligai, kuri paprastai iki tol jau būna atpažinta. Laboratorinė ligos diagnostika remiasi reumatoidinio faktoriaus (RF) ir antikūnų prieš citrulinizuotą baltymą (Anti-CCP) tyrimais. RF yra nespecifinis antikūnas ir iki 10 proc. gali būti randamos sveikiems žmonės. Kai kuriems sergantiems RA (15–25 proc.) šių antikūnų neaptinkama arba jų neradama gydymo pradžioje, o ligai progresuojant, jų titras didėja. Anti-CCP nustatomas iki 75 proc. sergančiųjų, o jų specifiskumas siekia 95 proc. Teigiamas ANA tyrimas sergantiems reumatoidiniu artritu nustatomas iki 45 proc. Literatūros duomenimis, pacientams, kuriems nustatomi teigiami ANA, RF bei anti-CCP tyrimai, būdinga sunkesnė ligos eiga ir blogesnė ligos prognozė, taip pat šie žymenys gali būti aptinkami gerokai anksčiau nei atsiranda ligai būdingų klinikinių simptomų. Pacientams, kuriems nustatomi antikūnai prieš U1-RNP, dažniau vystosi plautinė hipertenzija [11].

Polimiozitas/dermatomiozitas 40 proc. pacientų sukelia plaučių pažeidimus, kurie dažniausiai sąlygoti kvėpavimo ir gerklų raumenų silpnumo. Pažeidimai būna antriniai, nes dėl padidėjusio aspiracijų dažnio vystosi pneumonijos, difuzinė alveolių pažaida. Polimiozito, dermatomiozito laboratorinė diagnostika remiasi antikūnų prieš aminoacil-tRNA sintetazę (**anti-Jo-1**) nustatymu. Šie antikūnai aptinkami tiek polimiozito, tiek dermatomiozito atveju. Paplitimo dažnis – 25–35 proc. Dažnai šie antikūnai siejami su plaučių intersticine fibroze arba fibrozuojančiu alveolitu ir vadinama anti-sintetazės sindromu [12].

Gudpasčio sindromo metu vyrauja autoimuninės kilmės plaučių bei inkstų pažeidimas. Ligos patogenezėi svarbūs autoantikūnai, besiformuojantys prieš IV tipo kolageno alfa-3 subvienetus. Šie antikūnai sukelia inkstų glomerulų bei plaučių alveolių membranų pažaidas, sukeldami greitą šių organų funkcijos sutrikimą. Antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną (anti-GBM) gali būti nustatomi ELISA arba netiesioginės imunofluorescencijos metodais. Iki 38 proc. anti-GBM turinčių pacientų nustatomi ir teigiami ANCA.

APIBENDRINIMAS

Kvėpavimo sistema gali būti pažeidžiama tiek anksčiau, tiek vėlyvuju autoimuninės ligos laikotarpiu. Specifinių autoantikūnų radimas padeda įtarti autoimuninės kilmės ligą ir dažnai tampa pagrindiniu šių ligų diagnostikos vertinimo kriterijumi. Kokybiškai ir laiku atlikti, tinkamai parinkti ir interpretuoti diagnostiniai tyrimai bei tikslūs ir aiškūs rezultatai užtikrina ankstyvąją ligos diagnostiką, diferencinę diagnostiką, leidžia greičiau skirti adekvatų gydymą, stebėti ligos eigą bei vertinti prognozę.

LITERATŪRA

1. **Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD.** Pulmonary manifestations of systemic autoimmune diseases. *Maedica (Buchar)*. 2011; 6(3):224–9.
2. **Assayag D, Kim EJ, Elicker BM, Jones KD, Golden JA, King TE Jr, et al.** Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: A comparison of proposed criteria. *Respir Med*. 2016; 109(10):1326–31.
3. **Franceschini F, Cavazzana I.** Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity*. 2005; 38(1):55–63.
4. **Bloch DB.** The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen-antibody systems. Literature review 2017 Jul. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/the-anti-ro-ssa-and-anti-la-ssb-antigen-antibody-systems>.
5. **Schreiber A, Kettritz R.** The neutrophil in antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *J Leukoc Biol*. 2013; 94(4):623–31.
6. **Yates M, Watts R.** ANCA-associated vasculitis. *Clin Med*. 2017; 17(1):60–4.
7. **Sowa M, Grossmann K, Knutter I, Hiemann R, Röber N, Anderer U, et al.** Simultaneous automated screening and confirmatory testing for vasculitis-specific ANCA. *PloS One*. 2014; 9(9):e107743.
8. **Csernok E, Moosig F.** Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *F Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(8):494–501.
9. **Yoshida N, Iino Y.** Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA associated vasculitis. *Allergol Int*. 2014; 63(4):523–32.
10. **Sanders JSE, Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CG.** Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis and potential targets for biologic treatment. *Nephron Clin Pract*. 2014; 128(3-4):216–23.
11. **Joseph A, Brasington R, Kahl L, Ranganathan P, Cheng TP, Atkinson J.** Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):204–15.
12. **Bahmer Th, Romagnoli M, Girelli F, Claussen M, Rabe KF.** The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD). A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med*. 2016; 113:80–92.