

© В.Н.Лучанинова, Т.В.Погодаева, 2012
УДК 616.61:613.952]-612.017.1

В.Н. Лучанинова¹, Т.В. Погодаева¹

ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЁННЫХ

V.N. Luchaninova, T.V. Pogodaeva

IMMUNOCHEMICAL SCREENING TO DETERMINE PREDISPOSITION TO RENAL PATHOLOGY AT THE NEWBORNS

¹ Кафедра факультетской педиатрии Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Разработать систему иммунохимического скрининга посредством определения естественных аутоантител для выявления предрасположенности к патологии почек у новорождённых и формирования групп риска. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 46 новорожденных, которые разделены на основную (дети, рожденные у матерей с пиелонефритом, а также у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза) и контрольную (от женщин без отягощенного перинатального анамнеза по заболеваниям органов мочевой системы) группы. В образцах сыворотки крови всех детей исследовали уровни естественных аутоантител класса IgG к антигенам основных органов и систем тела человека, а также к антигенам паренхимы почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что детей с повышенным уровнем ауто-АТ к антигенам ткани почек было достоверно больше в основной группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Можно считать метод исследования аутоиммунитета с подсчетом количества ауто-АТ к ткани почек прогностически значимым для ранней диагностики формирования патологии почек у новорожденных. Разработан и представлен протокол иммунохимического скрининга.

Ключевые слова: новорождённые, естественные антитела, скрининг, патология почек.

ABSTRACT

THE AIM. To develop a system of immunochemical screening via determination of natural autoantibodies to identify predisposition to renal disease in the newborn and formation of risk groups. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 46 newborns who were divided into primary (children born from mothers with pyelonephritis, as well as in women with inflammatory diseases of the pelvic organs) and control (of women without a history of aggravated perinatal diseases of the urinary system) groups. In serum samples of all children examined levels of natural IgG class autoantibodies to antigens of major organs and systems of human body, as well as to antigens of kidney parenchyma. **RESULTS.** Revealed that newborns with elevated levels of autoantibodies to antigens of kidney tissue was significantly greater in the primary group. **CONCLUSION.** It is possible to consider autoimmunity research method with auto-AT quantitation to kidney tissues can be considered prognostically significant for early diagnostics of renal pathology formation at newborns. Developed and submitted immunochemical screening protocol.

Key words: newborns, natural antibodies, screening, renal pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть патологии почек у взрослых формируется в детском возрасте, в том числе в перинатальном и неонатальном периодах. Данные о частоте поражения почек у новорожденных крайне противоречивы [1–3]. Это связано с тем, что верификация диагноза нефропатии у новорожденных проводится довольно редко, даже при наличии клинических проявлений, явных патологических изменений в анализах мочи и результатах ультразвукового исследования. Причиной тому являются труд-

ности проведения исследований, так как не все методы, используемые в нефрологии, применимы у новорожденных. Нередко клинически заболевание почек проявляется спустя годы после перенесенной перинатальной нефропатии в период возросшей метаболической нагрузки. Такая гиподиагностика ведет к «ускользанию» данной группы детей из-под наблюдения нефролога и развитию более тяжелой патологии в старшем возрасте.

Известно специфическое действие болезни почек матери на формирование соответствующего органа плода [4, 5]. Это связано с тем, что любые материнские антитела класса IgG (эмбриотропные антитела) способны трансплацентарно поступать к развивающемуся плоду. Их перенос обеспечивает-

Лучанинова В. Н. ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России», кафедра факультетской педиатрии. Тел./Факс: 8 423 2452426; Моб.тел. +7 914 7981183; E-mail: lvaln@mail.ru

ся специализированными механизмами активного (энергозависимого) молекулярного трансмембранного транспорта. Соответственно, если в силу каких-то причин в материнском организме наблюдается стойкое аномальное повышение продукции тех или иных биологически активных аутоантител (ауто-АТ), последние, поступая к плоду в избыточных количествах, могут фигурировать в качестве прямых патогенных факторов [6]. Неоптимальные условия внутриутробного развития, обусловленные стойкими изменениями продукции материнских эмбриотропных антител класса IgG, поступающими трансплацентарно, далеко не во всех случаях сопровождающиеся гибелью эмбриона или плода, либо рождением ребенка с пороками развития, но практически всегда приводят к заметным негативным сдвигам в состоянии здоровья ребенка [7]. У ребёнка могут формироваться патологические изменения в органах как за счёт прямой агрессии, обусловленной антителами, так и за счёт пренатального программирования его иммунной системы на повышенную продукцию тех же антител, что и у его матери (феномен материнского эпигенетического иммунного импринтинга) [5].

Материнский иммунный импринтинг является важнейшим фактором, определяющим общее состояние здоровья будущего ребёнка [8]. Известны исследования С.В. Мальцева и соавт., в которых авторы указывают на правомочность и необходимость проведения исследования естественных ауто-АТ у новорождённых для выделения детей в группу риска по развитию патологии органов мочевой системы ОМС [4].

В нашем исследовании мы поставили цель разработать систему иммунохимического скрининга по результатам определения естественных аутоантител для выявления предрасположенности к патологии почек у новорождённых и формирования групп риска. Конечным результатом работы является «Протокол иммунобиохимического скрининга (определение сывороточного содержания естественных аутоантител) для прогнозирования и выявления патологии почек у новорождённых», представленный в конце публикации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе акушерского отделения КБУЗ «Краевая клиническая больница №1 (ККБ№1)» (гл. врач – А.В. Кузьмин) и МУЗ «Городской клинический родильный дом №3 (ГКРД №3) г. Владивостока (гл. врач – Е.В. Новицкая). Основная группа состояла из 34 новорожденных, из них – 15 являлись соматически здоровы-

ми, рожденными с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов с гестационным возрастом 30–39 нед. Они находились на совместном пребывании с мамами и выписаны из родильного дома в срок. Остальные 19 новорожденных – с различной соматической патологией, рожденные в асфиксии по шкале Апгар менее 7 баллов, с гестационным возрастом 30–39 нед. Эти дети находились на лечении в палате реанимации интенсивной терапии (ПРИТН), затем переведены на второй этап выхаживания. Все дети основной группы (34 чел.) были от женщин с отягощенным перинатальным анамнезом по заболеваниям органов мочевой системы (рожденные у матерей с пиелонефритом, а также от женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза). Данные критерии позволили объединить всех детей основной группы в группу риска по заболеваниям ОМС. Контрольную группу составили 12 условно-здоровых новорожденных (соматически здоровые, рожденные с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов, находившиеся на совместном пребывании с мамами, и выписанные в срок 7 и 5 новорожденных с различной соматической патологией, рожденных в асфиксии по шкале Апгар менее 7 баллов, с гестационным возрастом 37–39 нед, находившиеся на лечении в ПРИТН и переведенные на второй этап выхаживания. Матери детей контрольной группы по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков заболеваний органов мочевой системы.

У новорожденных в первые дни жизни при наличии венозного доступа проводился забор образцов крови, центрифугированием осаждались клеточные элементы и отбиралась сыворотка в количестве, необходимом для исследования (0,2 мл). Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией-протоколом, прилагаемым к набору реактивов. В пробах сыворотки крови всех детей исследовали уровни естественных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG к антигенам основных органов и систем тела человека (с помощью метода «ЭЛИ-Висцеро-Тест»), а также к антигенам паренхимы почек (с помощью метода «ЭЛИ-Нефро-Тест»), используя одноименные сертифицированные тест-системы (производства МИЦ «Иммунокулус», Москва). Результаты оценки сывороточной иммунореактивности (ИР) анализируемых проб пересчитывали по отношению к ИР сыворотки «внутреннего стандарта» с теми же антигенами (метод парных сывороток). Анализ полученных данных осуществлялся

с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты исследования консультированы в Клинико-диагностическом медицинском исследовательском центре «Иммунокулус», лаборатории молекулярной медицины с научным руководителем центра доктором медицинских наук, профессором А.Б. Полетаевым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ показателей сывороточных уровней ауто-АТ к антигенам различных органов и систем, в том числе антигенам ткани почек, а также оценка общей иммунореактивности обследуемых пациентов. В основной группе (дети от матерей с патологией мочевой системы) выявлено по сравнению с контрольной больше детей с общей иммунодепрессией и меньше детей с нормальным уровнем иммунореактивности, хотя уровень различий не достигал статистически значимого. В то же время, детей с повышенным уровнем ауто-АТ к антигенам ткани почек достоверно больше встречалось в основной группе (0,24 против 0,17 в контрольной; табл. 1). Доля детей без признаков поражения иных (не почек) органов примерно одинакова в обеих группах (по одному случаю), но у ребенка от женщины с патологией мочевой системы отмечалась выраженная иммунодепрессия.

При анализе показателей ауто-АТ к антигенам почек у 12 новорожденных детей из основной группы выявлено повышение их сывороточных уровней у всех обследуемых, несмотря на то, что по данным «ЭЛИ-Висцеро-Теста» у 3 из них уровень ауто-АТ к антигенам почек был в норме (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, как показывают результаты нашего исследования систем организма ребенка, ра-

ционально использовать комплексный подход: на первом этапе исследования – применение расширенного скринингового теста (например на основе тест-системы «ЭЛИ-Висцеро-Тест»), а затем проводить детальное обследование с применением специализированных методик (например «ЭЛИ-Нефро-Тест», в случаях повышенной вероятности формирования патологии ОМС).

Достаточно большой процент выявления высокого уровня ауто-АТ к ткани почек в группе детей от матерей без установленного диагноза патологии мочевыводящей системы (33,33%) не исключает возможности поражения органов мочевой системы у самих матерей в данной группе и требует детального, глубокого проспективного обследования этих женщин и их детей.

Как известно, ауто-АТ в крови новорожденного имеют преимущественно материнское происхождение (поступают трансплацентарно к плоду). С учетом известного феномена иммунологического импринтинга основные характеристики общей иммунореактивности ребенка на годы жизни вперед становятся более или менее похожими (слепком) на материнские [8]. Реализация феномена материнского иммунного импринтинга не связана с особенностями генных наборов, достигающих зиготе от обоих родителей [9]. В связи с этим необходимо исследование показателей системной иммунореактивности в динамике, особенно к 3–4-месячному возрасту, т.е. к периоду элиминации собственно материнских ауто-АТ. Это весьма важно для прогноза возможных изменений состояния здоровья ребенка [10]. Поэтому мы полагаем, что дети основной группы нуждаются в проведении повторного теста для определения уровня ауто-АТ к ткани почек с оценкой общей иммунореактивности (ретестирование) с целью подтверж-

Таблица 1

Сравнительная оценка иммунного статуса новорожденных от женщин с патологией (основная группа) и без патологии (контрольная группа) органов мочевой системы

Изменения	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=12)		U, p
	Число	Доля (от целого)	Число	Доля (от целого)	
Повышение общей иммунореактивности	5	0,15	2	0,17	U=0,00 p =1,00
Иммунодепрессия	13	0,38	7	0,58	
Иммунонорма (условная норма)	3	0,42	3	0,25	
ААТ к ткани почек, достоверное отклонение	8	0,24	2	0,17	U=0,00 p =1,00
ААТ к ткани почек, относительное отклонение	6	0,18	3	0,28	
ААТ к ткани почек, условная норма	19	0,56	7	0,58	
Без нарушения соотношения уровней ААТ к различным органам (нервная система сердца и др.)	1(0,03) (при этом уровень общей иммунологической реактивности соответствовал оценке как выраженная иммунодепрессия)		1(0,08) (при этом уровень общей иммунологической реактивности соответствует показателям условной нормы)		

Примечание. U – коэффициент Манна–Уитни, p – показатель достоверности различий.

Таблица 2

Анализ диагностической информативности определения уровня естественных ауто-АТ по тестам «ЭЛИ-Висцеро-Тест-24» и «ЭЛИ-Нефро-Тест-6» у новорождённых от матерей с патологией органов мочевой системы (n=12, основная группа), индивидуальная оценка

Образец №	Показатели «ЭЛИ-Висцеро-Тест-24»	Значение	Показатели «ЭЛИ-Нефро-Тест-6»	Значение
1	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену dsDNA; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-300	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии)
2	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiS-07-120; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии)
3	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; dsDNA; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40; KiS-07-120; Collagen IV	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии), возможен синдром Гудпасчера
4	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; относительное повышение ААТ к антигену KiS-07-120; Collagen IV; dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии), возможен синдром Гудпасчера
5	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; KiS-07-120	Вероятность воспалительного процесса в ткани почек неясной этиологии, в начальной стадии или в фазе ремиссии
6	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; KiS-07-120; Collagen IV; dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии), возможен синдром Гудпасчера
7	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза на начальной стадии или в фазе ремиссии	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; dsDNA; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40; KiS-07-120	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии)
8	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза на начальной стадии или в фазе ремиссии	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40; KiM-05-300; Collagen IV	Вероятность воспалительного процесса в ткани почек неясной этиологии, в начальной стадии или в фазе ремиссии, возможен синдром Гудпасчера
9	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза на начальной стадии или в фазе ремиссии	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; относительное повышение ААТ к антигену KiS-07-120	Воспалительный процесс в ткани почек неясной этиологии
10	Нормальный уровень ААТ к ткани почек	Нет патологии почек	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; Collagen IV; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40	Воспалительный процесс в ткани почек неясной этиологии, возможен синдром Гудпасчера
11	Нормальный уровень ААТ к ткани почек	Нет патологии почек	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; относительное повышение ААТ к антигену Collagen IV	Воспалительный процесс в ткани почек неясной этиологии, возможен синдром Гудпасчера
12	Нормальный уровень ААТ к ткани почек	Нет патологии почек	Относительное повышение ААТ к антигену dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс

*Набор «ЭЛИ-Нефро-Тест» предназначен для клинического использования в нефрологии с целью оценки интенсивности воспалительных, дистрофических и дегенеративных процессов в паренхиме почек. Антитела, определяемые с помощью набора «ЭЛИ-Нефро-Тест», отражают структурно-функциональное состояние почек. Стойкие изменения продукции ауто-АТ к нижеуказанным антигенам могут отражать наличие или формирование разных форм почечной патологии.

- Антиген KiM-05-300. Рост антител к нему сопровождает некоторые формы воспалительных и дистрофических процессов в паренхиме почек;
- Антиген KiM-05-40. Рост антител к нему сопровождает некоторые формы воспалительных и дистрофических процессов в паренхиме почек;
- Антиген KiS-07-120. Рост антител к нему сопровождает воспалительные процессы в почках (обычно без выраженных структурных изменений);
- Антиген Collagen IV3-chain. Рост антител к нему типичен для синдрома Гудпасчера;
- ANCA. Повышенное содержание антител ANCA (в сочетании повышением антител к одному или нескольким выше указанным почечным антигенам) позволяет предполагать ANCA-ассоциированный васкулит с поражением почечной ткани;
- Избыток антител к ДНК указывает на неспецифическую иммуноактивацию, связанную (по большей части) с неспецифическим активным инфекционно-воспалительным процессом (чаще вирусным).

дения или исключения формирования патологии почек на основе механизмов иммунного импринтинга и назначения комплекса профилактических мероприятий. Сдвиги в продукции специфических ауто-АТ являются самым ранним признаком начинающихся патологических изменений. Это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные функции органа. При этом патологический процесс, сопровождающийся активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы), лишь через несколько месяцев или даже лет может достигнуть стадии, на которой станут выявляться характерные биохимические изменения. Еще позже появятся первые клинические симптомы органной недостаточности. Таким образом, биохимические (более ранние) и клинические (более поздние) признаки отражают уже ощутимую функциональную неполноценность органа [11]. Y. Shoenfeld (2004), много лет занимаясь исследованиями аутоиммунитета, продемонстрировал, что патогенетические ауто-АТ могут появляться в сыворотке пациентов за многие годы до клинической манифестации болезни [12]. A. Notkins (2007) и другие ученые, приводя данные своих исследований в этой области, считают, что в ближайшем будущем появится возможность скринировать кровь здоровых людей на множество ауто-АТ и предсказывать вероятное развитие определенного заболевания (не только аутоиммунных) за месяцы и годы до этого [13–15]. Для некоторых заболеваний такие маркерные ауто-АТ предикторы уже найдены и применяются в комплексе диагностических методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие патологии органов мочевой системы у женщины даже на стадии ремиссии является отягощающим фактором развития плода и оказывает непосредственное влияние на формирование патологии у ребенка с нарушением в показателях иммунологических реакций на этапе внутриутробного развития. Значимым методом ранней диагностики формирования и предрасположенности к возникновению патологии почек у новорожденного можно считать метод исследования аутоиммунитета с подсчетом количества ауто-АТ к ткани почек. Обращает на себя внимание наличие изменений иммунного статуса в обеих группах (основной и контрольной), что определяет дальнейшую необходимость в динамическом наблюдении за состоянием здоровья этих детей и матерей. Анома-

лии иммунного статуса матери стойко фиксируются иммунной системой её ребёнка. Учет и диагностика этих аномалий имеет существенное значение для оценки риска развития патологических изменений в почках у ребёнка в первые месяцы и годы жизни. Последнее даёт возможность составить программу наблюдения новорождённого с определением объёма лечебных и профилактических мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей*. Левша-Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
2. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология*. Питер, СПб., 2002; 448
3. Маковецкая ГА, Козлова ТВ. К вопросу о болезнях почек у новорождённых и детей первых месяцев жизни. *Нефрология и диализ* 2000; (1-2): 51-54
4. Мальцев СВ, Полетаев АВ, Мансурова ГШ. Диагностическое и прогностическое значение определения естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей. *Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского* 2007; (6): 60-64
5. Полетаев АВ, Алиева Ф, Мальцева ЛИ. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка. *Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей* 2010; (4): 162-167
6. Мальцева ЛИ, Замалева РС, Полетаев АВ и др. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощённым акушерским анамнезом. *Гинекология* 2005; (11): 5-27
7. Ключников СО, Полетаев АВ, Будыкина ТС, Туманова ВА. Новые иммунобиотехнологии в перинатологии и педиатрии. В: Демин ВФ, Ключников СО, ред. *Лекции по педиатрии. Патология новорожденного и детей раннего возраста. Том 1*. РГМУ, М., 2001; 510
8. Lemke H, Tanasa RI, Trad A, Lange H. Плюсы и минусы материнского иммунного импринтинга. *Имунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии*. Материалы 2-й Московской международной конференции. МИЦ Иммунокулус, М., 2008; 76-82
9. Полетаев АВ. *Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины)*. МИКЛОШ, М., 2010; 220
10. Будыкина ТС, Полетаев АВ. Инфекция матери и патология нервной системы плода и новорождённого. *Иммунология и иммунопатология системы Мать–плод–новорождённый*. Материалы 1-го Московского международного симпозиума. Фирма МХК, М., 2001; 36-39
11. Полетаев АВ. Инфекция беременной и патология плода и новорождённого. *Практическая медицина* 2003; (3): 21-26
12. Shoenfeld Y. The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies. *Nature Medicine* 2004; 10: 17-18
13. Notkins FL. New predictors of disease. *Sci Am* 2007; 296 (3): 72-79
14. Полетаев АВ. *Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к профилактической медицине)*. Методические рекомендации для врачей. Изд. 2-е перераб. и доп. МИЦ «Иммунокулус», М., 2011; 64
15. Погодаева ТВ, Лучанинова ВН, Погорелова ГФ и др. Естественный аутоиммунитет – доклинический биомаркер патологии у новорожденных. *Материалы X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»*. М., 2011; 177

Работа выполнена по теме НИР «Разработка методов неонатального скрининга морфофункциональных нарушений почек и кишечника», выполняемой в рамках государственного контракта № 16.512.11.2072 от 17 февраля 2011 года, шифр «2011-1.2-512-021-082» Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы».

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРОТОКОЛ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

*(определение сывороточного содержания естественных аутоантител)
для прогнозирования и выявления патологии почек у новорождённых*

Контингент для исследования:

1. новорождённые от женщин с патологией почек (воспалительного характера – впервые выявленной (гестационный пиелонефрит) или хронической (на стадии обострения, ремиссии), врожденные пороки развития почек;

2. новорождённые с высоким риском повреждения почек:

- новорожденные от женщин с отягощенным течением беременности (с оценкой по шкале Kainer менее 19 баллов);

- новорожденные с внутриутробной оценкой (кардиотокография) перед родами менее 8 баллов;

- новорожденные с установленными пороками развития желудочно-кишечного тракта;

- новорожденные, перенесшие острую гипоксию (асфиксию) и рожденные с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов;

- новорожденные с осложненным течением раннего неонатального периода: находящиеся на лечении в отделении реанимации и имеющие 2, 3, 4 степень тяжести по шкале NTISS;

- недоношенные и доношенные с низкой массой тела (ЗВУР).

Условия включения в протокол исследования:

1. Исследование может проводиться в течение всего периода новорождённости.

2. Исследованию подлежат новорождённые, не имевшие на протяжении последних 2–3 нед острых инфекционных или воспалительных заболеваний (только!). Это же условие относится и к матерям этих новорождённых. Перенесённая новорождённым внутриутробная инфекция не является противопоказанием к исследованию.

3. Исследуется 0,1 мл сыворотки образцов крови, взятой из подушечки пальца или из вены (при венозном доступе), или пуповинная кровь.

4. Исследование образца возможно:

а) свежеполученного (хранившегося до 1 сут при комнатной температуре),

б) хранившегося до 1 нед при +2...+4 °С (в бытовом холодильнике),

в) хранившегося до 4 мес при –20 °С или до 2 лет при –70 °С.

Этапы диагностики:

1. Комплексное обследование с определением аутоантител к основным органам и системам с использованием набора «ЭЛИ-Висцеро-Тест».

2. Обследование на предрасположенность или диагностику патологического процесса в ткани почек с использованием набора «ЭЛИ-Нефро-Тест».

3. Оценка проводится в соответствии с представленными в наборе нормативами.

Алгоритм расшифровки результатов «ЭЛИ-теста» по прилагаемой цветной аутоиммунограмме:

I. Оценка общего состояния (общей активности) иммунной системы обследуемого.

1. Провести количественное сравнение индивидуальной средней иммунореактивности сыворотки обследуемого (соответствует оси X) со средней популяционной нормой (красная пунктирная линия, имеет отклонение в положительную или отрицательную сторону, относительно оси X). Нормальные диапазоны колебаний индивидуальной средней должны находиться в пределах от –20 до +10 условных единиц. Значения индивидуальной средней ниже –20 У.Е. свидетельствуют об иммунодепрессивном состоянии, а при превышении +10 У.Е. – о поликлональной активации иммунной системы.

2. Длительная общая иммуносупрессия сопровождается нарушением клиренса, т.е. снижением эффективности удаления из организма продуктов апоптоза и других клеточных антигенов и ведет к хронической аутоинтоксикации продуктами обмена, повышает риск развития онкологических заболеваний.

3. Длительная общая иммуноактивация, типичная для гнойно-воспалительных и системных аутоиммунных процессов, сопровождается нарушениями регуляции разных звеньев молекулярно-клеточного гомеостаза. На фоне общей иммуноактивации противопоказаны назначения иммуностимулирующих препаратов и проведение профилактической вакцинации.

II. Оценка изменений ауто-иммунограммы при повышении уровней специфических ауто-АТ.

1. Определение характерных особенностей «профиля» ауто-иммунограммы, определяемые соотношениями между ауто-АТ разной специфичности (отражаются индивидуальными столбиками ауто-иммунограммы). Столбики ауто-иммунограммы, окрашенные в зеленый цвет (не выходящие за пределы нормы +10... –20), указывают на нормальные соотношения в содержании соответствующих ауто-АТ маркеров. В условиях нормального функционирования исследуемых органов могут наблюдаться не-

большие динамические колебания сывороточных концентраций органоспецифических АТ-маркеров в пределах «зеленой зоны» в положительную или отрицательную сторону от индивидуальной средней.

2. Важную прогностическую и/или клиническую значимость имеют столбики гистограммы-иммунограммы, выходящие за пределы нормы (в «желтый» и особенно в «красный» диапазон), указывающие на аномалии в содержании тех или иных маркерных ауто-АТ.

3. Столбики гистограммы, выходящие в положительную сторону от нулевой линии оси Х (от уровня индивидуальной средней иммунореактивности) и достигающие «желтой» (+11...+20%) и особенно «красной» зоны (свыше +20%), обычно свидетельствуют о наличии активного патологического процесса в том или ином органе, или системе.

4. Умеренное повышение количество АТ определенной органной специфичности (желтая зона) говорит о наличии в затронутом органе патологического процесса относительно небольшой интенсивности (однако даже небольшая интенсивность процесса может сопровождаться развитием того или иного заболевания).

5. Высокий титр ауто-АТ соответствующей специфичности (столбики достигают «красной зоны») говорит об активном патологическом процессе повышенной интенсивности и/или длительности.

6. Рано выявленные органные изменения, отражаемые в изменениях сывороточного содержания соответствующих АТ-маркеров, как правило, могут быть полностью обратимы.

III. Оценка изменений ауто-иммунограммы при снижении уровней специфических ауто-АТ.

Столбики ауто-иммунограммы, направленные книзу от нулевой линии оси Х (от уровня индивидуальной средней иммунореактивности) и достигающие «желтой» (–20...–30%) и, особенно «красной» зоны (–30% и более), могут указывать на:

1. патологически повышенное связывание соответствующих ауто-АТ в ситуациях:

(а) массивного (избыточного) выброса антигена (например, при интенсивном распаде ткани; рак, туберкулез и т.д.);

(б) избытка антиидиотипических антител (чаще всего это указывает на угасший к моменту исследования, имевшийся ранее активный патологический процесс, послуживший причиной избыточной продукции первичных ауто-АТ, в свою очередь индуцировавших избыточную продукцию вторичных антиидиотипических ауто-АТ).

2. нефизиологическое снижение (индивидуальные особенности реагирования иммунной системы) продукции ауто-АТ к соответствующим антигенам. При этом может наблюдаться:

а) ухудшение клиренса соответствующих органов от продуктов естественного катаболизма с развитием функциональных, а затем и структурных нарушений соответствующих органов;

б) нарушение функций соответствующих клеток.

IV. Оценка изменений уровней специфических ауто-АТ (ауто-иммунограммы) в динамике (во времени). Показатели отражают закономерные изменения интенсивности и выраженности патологического процесса, в том числе, изменения размеров очага поражения;

V. Оценка отсутствия патологических изменений на ауто-иммунограмме при подтвержденном наличии болезни (патологии органа).

1. Отражает наличие транзиторных «окон серонегативности», при которых повышенный выброс специфических антигенов находится в равновесии с повышенной продукцией соответствующих ауто-АТ (что создает ложное впечатление отсутствия повышенного содержания ауто-АТ). Необходимо проведение повторных тестов 3–4 нед спустя, особенно при наличии анамнестических указаний и определенной клинической симптоматики).

2. В отдельных, редко встречающихся ситуациях (при патологических процессах, характеризующихся очень узкой антигенной направленностью), для детекции патологических изменений в содержании строго определенных маркерных ауто-А может требоваться другой набор антигенов.

Поступила в редакцию 09.02.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.