

На правах рукописи

МАКАРОВА Татьяна Сергеевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ГУАНОЗИНУ У
БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

14.01.22 – ревматология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН и ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

АЛЕКСАНДРОВ Андрей Вячеславович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

ЯЛЬЦЕВА Наталья Викторовна

доктор медицинских наук

ЛЕМПЕРТ Борис Аркадьевич

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России

Защита состоится «__» декабря 2011 г. в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрав-соцразвития России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «__» ноября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.008.02
доктор медицинских наук, профессор

А.Р. Бабаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным воспалительным заболеванием, имеющим различные клинические проявления и может протекать как относительно благоприятно, поражая преимущественно кожные покровы и суставы, так и фатально с быстрым развитием терминальной почечной недостаточности и тяжелых нарушений со стороны нервной системы.

Распространенность воспалительных ревматических заболеваний в мире остается достаточно высокой и отмечается тенденция к ее нарастанию практически во всех возрастных группах. Системная красная волчанка на протяжении многих лет находится в центре внимания медицинской общественности, в первую очередь, из-за большого социально-экономического и медицинского значения. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении СКВ, задача своевременной постановки диагноза, назначения адекватной терапии и контроля её эффективности часто бывает осложнена вариабельностью клинической картины и полиморфизмом проявлений, а также недостаточностью знаний этиологии и патогенеза этого тяжелого страдания (O'Neill S.G., 2005; Navarra S. V., 2006; Насонов Е.Л., 2008; Muñoz L.E., 2010).

Специфический для СКВ механизм активации аутоиммунитета до настоящего времени достоверно не установлен. Наиболее перспективным направлением считается гипотеза о возможности взаимосвязи между индукцией иммунного ответа к аутоантигенам и нарушением процессов апоптоза при СКВ. По современным представлениям системное поражение при данном заболевании является следствием не только развивающихся иммунопатологических нарушений, но и различных нарушений, связанных с метаболическими процессами, происходящими на клеточном или субклеточном уровнях.

Иммунологическая картина СКВ характеризуется широким спектром аутоантител, включая антитела к ферментам и антитела к нуклеотидам ДНК. Самым иммунологически активным из которых, по мнению ряда исследователей (Colburn K.K., Green L.M., 2006), считается гуанозин. Гуанозин является типичным примером промежуточного субстрата при метаболизме пуринов, который осуществляет регуляторную функцию. В тоже время, гуанозин и гуаниновые нуклеотиды представляют собой вещества с выраженной физиологической активностью: они являются составной частью нуклеиновых кислот, участвуют

в процессах белкового синтеза, регулируют взаимодействие гормонов с рецепторами (Domek-Łopacińska K., Strosznajder J.B., 2005).

В настоящее время имеются единичные работы, посвященные определению аутоантител к гуанозину при СКВ. Установлено, что данные антитела способны проникать в клетки, в частности, в лимфоциты и инактивировать митохондриальную функцию, ингибируя ферментативную деятельность (Colburn K.K., 2003, 2006). Также обсуждается вопрос о связи аутоантител к гуанозину с клиническими проявлениями СКВ и активностью заболевания. В этом плане разработка доступной лабораторной методики выявления антител к гуанозину и выяснение их влияния на иммунологическую картину СКВ представляет собой актуальную задачу, так как позволит раскрыть новые детали патогенеза данного заболевания и будет способствовать выработке усовершенствованных способов диагностики СКВ. Результаты исследования могут дать дополнительные критерии оценки активности СКВ и эффективности проводимой терапии, что, в конечном итоге, поможет своевременно установить диагноз и назначить адекватное лечение, а, значит, облегчить состояние больных и уменьшить затраты, связанные с этим страданием. Настоящая работа является фрагментом отраслевой научно-технической программы в области медицины.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является усовершенствование иммунологической диагностики, дифференциальной диагностики и объективизация контроля эффективности проводимой терапии путем исследования антителообразования к гуанозину у больных системной красной волчанкой.

Для достижения намеченной цели были поставлены следующие задачи:

1. адаптировать иммуноферментный метод выявления аутоантител к гуанозину с использованием иммобилизованной формы антигена; провести выбор предпочтительной методики для определения антител к гуанозину в сыворотке крови больных СКВ;
2. определить границы нормы; оценить диагностическую ценность данного метода при СКВ.
3. изучить содержание антител к гуанозину в сыворотке крови больных СКВ в зависимости от активности, повреждения, характера течения, клинических особенностей заболевания.
4. изучить динамику антителообразования к гуанозину у больных СКВ в процессе стационарного лечения; оценить возможность ис-

пользования теста по определению антител к гуанозину в качестве объективного критерия эффективности проводимой терапии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

Впервые для иммунодиагностики СКВ был разработан и применен вариант иммуноферментного метода анализа на основе иммобилизированной формы гуанозина в качестве антигенной матрицы; подобраны оптимальные условия его постановки. Установлено, что при СКВ вырабатываются аутоантитела к гуанозину. Показано, что уровень аутоантител к гуанозину коррелируют с активностью патологического процесса при СКВ. Выявлено, что аутоантитела к гуанозину чаще выявляются у больных СКВ с высокой активностью болезни и при наличии признаков поражения почек и нервной системы. Показана возможность оценки активности СКВ с использованием показателей уровня антител к гуанозину. Установлена способность исследованных показателей к изменению под влиянием лечения, что позволяет прогнозировать клиническое течение СКВ и обеспечивает возможность оценки эффективности терапевтического воздействия.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

Разработана доступная для применения в клинических лабораториях методика иммуноферментного определения уровня антител к гуанозину на основе иммобилизированной формы нуклеозида в качестве антигенной матрицы. Получены доказательства эффективности данного теста при дифференциальной диагностике СКВ от других аутоиммунных ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной склеродермии, системных васкулитов, дерматомиозита, болезни Шегрена). Выявление антител к гуанозину в предложенной модификации ИФА может быть использовано в качестве дополнительного теста в комплексной диагностике СКВ для характеристики активности патологического процесса, клинических вариантов заболевания, а также как критерий эффективности лечения СКВ на стационарном этапе восстановительной терапии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

На защиту выносятся положение о возможности использования определения антител к гуанозину с помощью метода иммуноферментного анализа в качестве дополнительного теста для выделения степени активности, клинических вариантов СКВ, оценки эффективности проводимой терапии.

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из которых 9 – в центральной, 4 – в материалах Всероссийских научных съездов и конференций; 3 – в местной печати; в том числе 9 работ в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Основные теоретические положения и практические рекомендации проведенного исследования были представлены на научно-практических конференциях Волгоградского государственного медицинского университета (2009, 2010 гг.); научных конференциях НИИ КиЭР РАМН (2008, 2009, 2010, 2011 гг.); XV Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2010); ежегодной научно-практической конференции «Системные ревматические болезни и спондилиты» (Москва, 2010), Российской научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2010); Всероссийском научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология 2010» (Москва, 2010); Научно-практической конференции "Лабораторная наука - практике: первое десятилетие XXI века" в рамках IV Съезда Научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России (Москва, 2010); Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека» (Санкт-Петербург, 2010, 2011); V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010); II конгрессе ревматологов России (Ярославль, 2011); Национальной конференции по вопросам внутренней медицины в Республике Молдова с международным участием (Кишинев, 2011); Съезде кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России «От научных достижений до реализации в практику» (Рязань, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 235-летию Мудрова М.Я. (Казань, 2011); XI Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (Москва, 2011), II Съезде терапевтов Юга России (Ростов-на-Дону, 2011), XV форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2011» (Москва, 2011).

Информация, полученная в ходе данной работы, была использована при составлении заявки на патент РФ на изобретение (Александров А.В., Макарова Т.С., Гонтарь И.П., Зборовская И.А. «Способ по-

лучения иммобилизованного гуанозина для определения специфических антител», исх. №3/10-08-11). Результаты диссертации были апробированы на совместном заседании ученого совета НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН и кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» 14 июня 2011 г. (Протокол № 3).

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Иммуноферментный метод определения антител к гуанозину в сыворотке крови больных СКВ внедрен в практику работы муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 25» г. Волгограда и муниципального учреждения здравоохранения «Городская больница №1 им. С.З.Фишера» г. Волжского. Материалы проведенного исследования входят в лекционный курс на кафедре госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, а также используются на семинарах, научно-практических и клинических конференциях врачей.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 15 рисунками, 3 выписками из истории болезни. Указатель литературы содержит 286 источников, в том числе 96 отечественных и 190 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Антитела к гуанозину определяли в модификации классического ELISA-теста с использованием гранулированных магнитоуправляемых препаратов с иммобилизованным коммерческим препаратом гуанозина (Guanosine; Product Number G6752, $\geq 98\%$; Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) в качестве антигенной матрицы. Результаты учитывали на многоканальном микропланшетном спектрофотометре при длине волны 450 нм и выражали в единицах оптической плотности (Ед). Наличие антител считалось положительным при превышении значений оптической плотности на 3 стандартных отклонения от средних значений контрольной группы.

Получение иммобилизованной формы гуанозина проводили в лаборатории клинической иммунологии НИИ КиЭР РАМН (зав. лабора-

торией д.м.н., профессор Гонтарь И.П.) используя метод эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением в структуру полиакриламидных гранул магнитного материала.

Общеклинические лабораторные исследования выполнялись в клинической лаборатории Городской клинической больницы №25 (г. Волгоград) унифицированными методами в соответствии с ведомственными нормативными документами, регламентирующими порядок их проведения. С диагностической целью, а также для оценки корреляции с изучаемыми показателями был проведен целый ряд иммунологических проб, позволяющих охарактеризовать иммунный статус больных СКВ (иммуноглобулины А, G, М; ревматоидный фактор; ЦИК; АНФ; СРБ; антитела к кардиолипину; антитела к денатурированной и нативной ДНК; порядок проведения исследования определялся инструкциями производителя).

Статистический анализ экспериментальных данных выполнялся с помощью программных пакетов STATISTICA (Statistica for Windows 6.1, StatSoft Inc., USA) и SPSS (SPSS for Windows 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Представление описательных статистик и выбор статистических критериев производились нами исходя из цели исследования, решаемых при этом задач и рекомендаций руководств по биостатистике.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СКВ И ЛИЦ, ВОШЕДШИХ В ГРУППУ СРАВНЕНИЯ

Контрольная группа

В данную группу вошли 30 здоровых доноров областной станции переливания крови в возрасте от 18 до 40 лет (20 женщин и 10 мужчин), прошедших обычное медицинское обследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил $26,0 \pm 5,6$ лет.

Группа сравнения

В группу сравнения (n=48) были включены больные системной склеродермией (n=16), ревматоидным артритом (n=14), системными васкулитами (n=8), дерматомиозитом (n=6), болезнью Шегрена (n=4). Диагностика ССД осуществлялась по критериям Американской ревматологической ассоциации, РА – по международным диагностическим критериям ACR, системных васкулитов – по международным критериям ACR (1990 г.), с учетом номенклатуры 1994 года, дерматомиозита – по критериям К. Tanimoto и соавт. (1995 г.), болезни Шегрена – по Европейским критериям 1993 года. Сравнение клинико-лабораторных параметров группы сравнения и больных СКВ статистически значимых различий не выявили ($p > 0,05$).

Больные системной красной волчанкой

Под наблюдением находилось 60 больных СКВ.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия; возраст 18 лет (включительно) и старше; клинически установленный диагноз СКВ (по модифицированным критериям ACR 1982 года пересмотренным в 1997 году); срок, прошедший после установления диагноза СКВ – не менее 6 месяцев; наличие 4-х и более критериев СКВ по классификации ACR в редакции 1997 года.

Критерии исключения из исследования: лекарственно-индуцированная волчанка; беременность или лактация; алкогольная и(или) наркотическая зависимость; инфицирование вирусом иммунодефицита человека или возбудителями вирусных гепатитов В и С; наличие злокачественного новообразования любой локализации на момент отбора; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и состояния, которые непосредственно угрожают жизни больного.

Средний возраст больных СКВ составил $36,32 \pm 15,27$ лет. Среди больных СКВ преобладали женщины (91,7%), абсолютное большинство составляли лица трудоспособного возраста (90%), вместе с тем 41 пациент (68,3%) имел ту или иную степень стойкой утраты трудоспособности (таб.1).

Таблица 1.

Демографические показатели больных СКВ и контрольной группы.

Показатель		Больные СКВ		Контрольная группа	
		п	%	п	%
Пол	мужчины	5	8,3	10	33,3
	женщины	55	91,7	20	66,7
Возраст	До 20 лет	13	21,7	8	26,7
	21-30 лет	12	20	13	43,3
	31-40 лет	11	18,3	9	30
	41-50 лет	12	20	-	-
	51-60 лет	6	10	-	-
	Старше 60 лет	6	10	-	-
Наличие инвалидности		41	68,3	0	-

Активность СКВ оценивалась с помощью индексов Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) и European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), а также по критериям, предложенных В.А. Насоновой. Повреждение (необратимые изменения в состоянии здоровья) измерялось с помощью индекса Systemic Lupus International

Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (DI). Дескриптивные статистики исходных клинических показателей больных СКВ представлены в таб. 2.

Таблица 2.

Исходные показатели больных СКВ

Показатель	М	SD	95% ДИ для М	Me	IQR
Продолжительность болезни (лет)	7,96	7,35	6,07...9,87	5,5	6,8
Возраст дебюта болезни (лет)	28,6	13,18	25,2...32,0	25,5	19
Активность: SLEDAI	8,93	5,74	7,45...10,42	8,0	10
Активность: ECLAM	5,30	2,8	4,6...6,0	5,0	5
Повреждение: SLICC/ACR DI	1,95	1,7	1,5...2,4	2,0	3
Качество жизни: ВАШ EQ-5D	46,7	17,0	42,26...51,04	45,0	30

Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительные интервалы, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.

При оценке течения СКВ по критериям В.А. Насоновой были получены следующие результаты: у 2 пациентов имело место острое течение СКВ, у 44 – подострое, у 14 – хроническое. При остром течении СКВ чаще имела место высокая активность заболевания, а при хроническом течении преобладала минимальная и умеренная активность болезни (рис. 1).

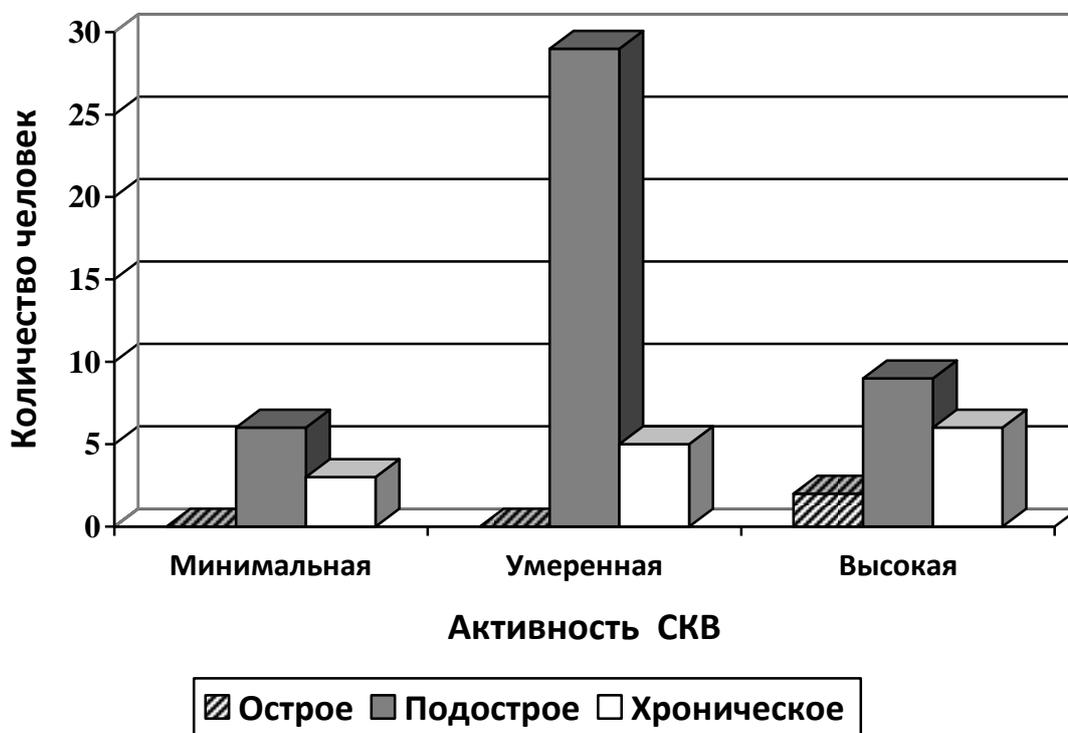


Рисунок 1. Взаимосвязь течения и активности СКВ

Анализ клинических и лабораторных данных больных с разной активностью заболевания (таб. 3) показывает, что изолированные лабораторные показатели не могут быть использованы как индикаторы активности СКВ, следовательно, требуется привлечение всего комплекса диагностических тестов для дифференциации активности заболевания.

Таблица 3.

Сравнение показателей больных СКВ с различной активностью болезни,

Показатель	Активность, М (SD)			P
	Минимальная	Умеренная	Высокая	
Возраст	24,9 (9,88)	39,02(14,86)	26,75 (17,6)	0,08
Продолжит. болезни	4,5 (2,62)	8,646 (7,87)	6,75 (6,04)	0,323
Возраст начала СКВ	20,63 (10,97)	30,65 (12,92)	20,0 (13,76)	0,053
Активность СКВ: SLEDAI	1,75 (1,28)	9,27 (4,55)	19,25 (6,18)	<0,001
Активность СКВ: ECLAM	1,63 (1,30)	5,63 (2,35)	8,75 (1,89)	<0,001
Повреждение	0,63 (0,518)	2,10 (1,765)	2,75 (1,5)	0,046
Число эритроцитов	3,918 (0,62)	3,668 (0,53)	2,79 (1,01)	0,007
Гемоглобин	121,9 (20,73)	113,0 (16,13)	85,0 (30,47)	0,005
Число тромбоцитов	233,98 (71,1)	227,24 (75,6)	124,9 (70,9)	0,043
Число лейкоцитов	7,513 (4,436)	6,219 (2,321)	6,325 (2,0)	0,448
Число лимфоцитов	1918,4 (625,4)	1542,0 (642,6)	1117,3 (480)	0,112
СОЭ	15,63 (9,8)	25,45 (16,2)	23,25 (11,1)	0,251
Протеинурия	0,010 (0,02)	0,15 (0,35)	0,712 (0,86)	0,010
Лейкоцитов в моче	6,63 (13,53)	8,31 (9,74)	16,5 (29,0)	0,381
Эритроцитов в моче	0,38 (0,74)	2,0 (7,99)	15,5 (29,68)	0,032
Билирубин	9,13 (2,81)	10,19 (4,78)	10,70 (1,83)	0,814
Мочевина крови	5,342 (1,31)	6,464 (2,87)	11,03 (6,29)	0,025
Общий белок крови	75,97 (7,61)	71,62 (10,39)	53,7 (10,25)	0,002
Креатинин крови	87,75 (13,39)	162,96 (209,3)	124,6 (26,0)	0,814
Уровень Ат к нДНК	0,107 (0,015)	0,103 (0,024)	0,11 (0,01)	0,809
Уровень Ат к дДНК	0,096 (0,012)	0,108 (0,018)	0,122 (0,032)	0,764
Уровень Ат к КЛ	0,080 (0,056)	0,106 (0,038)	0,120 (0,108)	0,662
ЦИК	4,528 (1,16)	3,97 (2,57)	4,30 (4,26)	0,853
IgG	10,65 (0,212)	11,85 (1,4)	12,7 (2,21)	0,417
IgM	0,80 (0,001)	1,38 (0,286)	1,25 (0,189)	0,105
IgA	2,05 (0,012)	1,85 (0,408)	2,55 (0,243)	0,311

Часто имел место суставной синдром, проявлявшийся артралгиями или артритами без деформаций суставов. Кожные проявления отмечены у большинства больных СКВ. Типичные изменения в виде «бабочки» отмечались у 60%, частота дискоидных очагов составила 52%. Самыми частыми проявлениями СКВ в дебюте были кожные изменения (49%) и суставной синдром (47%). В 25% случаев СКВ дебютировала изолированным лихорадочным синдромом, в 12% наиболее ранним проявлением СКВ была протеинурия (рис.2 и таб.4).

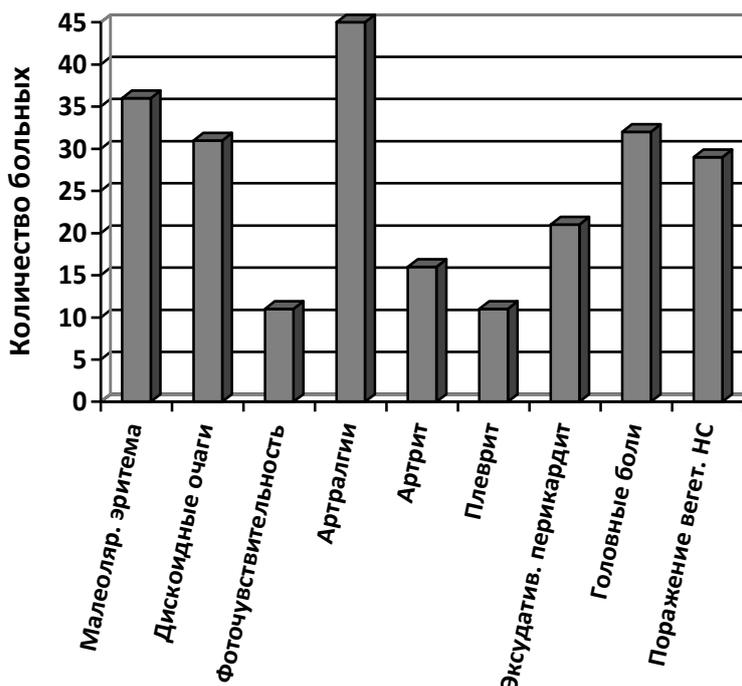


Рисунок 2. Частота клинических проявлений СКВ.

Таблица 4.

Частота лабораторных проявлений СКВ по клиническим и по анамнестическим данным

Лабораторные показатели	n	%
Протеинурия более 0,5 г/л	33	55
Цилиндрурия	6	10
Лейкопения (менее 4000 кл в мл)	14	23
Лимфопения (менее 1500 кл в мл)	24	40
Тромбоцитопения	7	12
Антинуклеарный фактор	55	92
Антитела к нДНК	41	68
Антитела к дДНК	34	57
антитела к фосфолипидам	25	42

Все находившиеся под наблюдением больные получали индивидуализированную комплексную терапию. Абсолютное большинство больных получали кортикостероиды, медиана дозы (в пересчете на преднизолон) составляла 20 мг/сут. Семь больных (12%) получили «пульс-терапию» метилпреднизолоном (внутривенное введение в дозах от 250 до 1000 мг болюсно в течение 3-5 дней). Плазмаферез выполнялся у 15 (25%) больных СКВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ АНТИТЕЛ К ГУАНОЗИНУ В КОНТРОЛЬНЫХ ГРУППАХ

Содержание антител к гуанозину у здоровых лиц (контрольная группа)

Содержание антител к гуанозину определяли в сыворотке 30 практически здоровых людей и анализировали в зависимости от пола и возраста. Установив среднюю концентрацию антител к гуанозину в донорских сыворотках ($0,032 \pm 0,004$ е.о.п., SD 0,022), вычислили уровень нормальных показателей оптической плотности ($M \pm 3\sigma$).

Таким образом, при определении антител к гуанозину значение оптической плотности равное 0,098 е.о.п. в ELISA-тесте с использованием МС было принято за верхнюю границу нормы (показатели, превышающие эти значения, считались положительными).

Таблица 5

Содержание антител к гуанозину у здоровых людей

Исследуемый показатель (е.о.п.)	Стат. показатели	Группа в целом (n=30)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=20)	До 20 лет (n=8)	21 – 30 лет (n=13)	Свыше 30 лет (n=9)
Антитела к гуанозину	M	0,032	0,030	0,037	0,027	0,039	0,033
	σ	0,022	0,011	0,016	0,013	0,02	0,013
	m	0,004	0,003	0,005	0,004	0,007	0,005

Существенных различий содержания антител к гуанозину в зависимости от пола и возраста выявлено не было (таб.5).

Содержание антител к гуанозину у больных в группе сравнения

Дескриптивные статистики изучаемых показателей у больных группы сравнения представлены в таб. 6.

Таблица 6.

Исходные показатели больных в группе сравнения

Показатель	М	SD	95% ДИ для М	Me	IQR
Антитела к гуанозину, Ед	0,095	0,034	0,071...0,119	0,092	0,053

Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительные интервалы, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.

Антитела к гуанозину были выявлены у 6 (12,5%) человек из группы сравнения, причем повышенные уровни антител к гуанозину определялись у трех больных ССД (18,75%), двух больных РА (14,3%), одного больного с системным васкулитом (12,5%) и ни у одного человека с болезнью Шегрена и дерматомиозитом (рис.3).

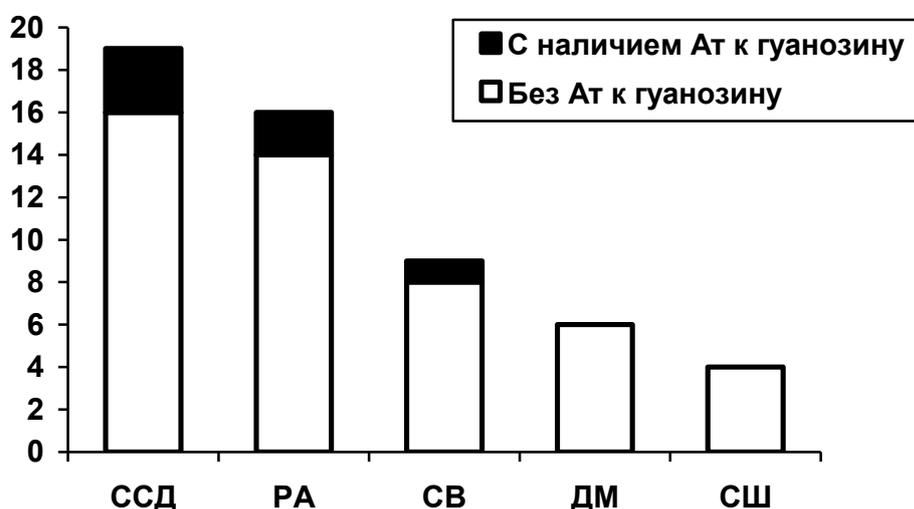


Рисунок 3. Структура группы сравнения по нозологиям и наличию антител к гуанозину.

СОДЕРЖАНИЕ АНТИТЕЛ К ГУАНОЗИНУ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Содержание антител к гуанозину у больных системной красной волчанкой (группа в целом)

При поступлении на лечение у больных СКВ (n=60), по сравнению со здоровыми лицами, обнаружено увеличение содержания антител к гуанозину (М; SD: 0,128; 0,081, $p < 0,001$; дисперсионный анализ в варианте с неравными дисперсиями). Количество больных СКВ с повышенным уровнем антител к гуанозину составило 51,7% (31 человек). Повышенный уровень антител к гуанозину не был выявлен ни у одного обследованного в контрольной группе. После проведенного в условиях

стационара лечения содержание антител к гуанозину у больных СКВ уменьшилось до 0,092 (0,068) е.о.п. ($p=0,042$), но оставалось выше показателей здоровых лиц ($p<0,001$).

В ходе работы был выявлен ряд статистически значимых корреляций между уровнем антител к гуанозину в сыворотке крови больных СКВ и другими клинико-лабораторными показателями (таб.7).

Таблица 7.

Корреляции уровней антител к гуанозину с клиническими и лабораторными показателями у больных СКВ

Показатель	Антитела к гуанозину	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Активность СКВ: индекс SLEDAI	0,316	0,015
Активность СКВ: индекс ECLAM	0,333	0,011
Повреждение: индекс SLICC/ACR	0,284	0,028
Скоростью клубочковой фильтрации	- 0,692	0,031
ЦИК (Ед)	0,299	0,025
Уровень креатинина в плазме крови	0,548	0,032
Суточная протеинурия	0,467	0,044
Антитела к нативной ДНК	0,763	0,009

Прямая корреляция уровня антител к гуанозину с показателями активности СКВ и индексом повреждения может указывать на тесную связь активности СКВ с процессами образования данных аутоантител.

У больных с низкой активностью СКВ антитела к гуанозину выявлялись в 22,2% случаев, в то время как у больных с умеренной активностью – у 41,2%, а при высокой активности – у 88,2% больных СКВ. Данное обстоятельство предполагает возможность использования показателей уровня антител к гуанозину в качестве дополнительного лабораторного маркера активности патологического процесса при СКВ (таб.8).

Таблица 8.

Содержание антител к гуанозину в зависимости от активности СКВ

Параметр	Доноры (n=30)	Активность СКВ (M; SD)		
		Низкая (n=9)	Умеренная (n=34)	Высокая (n=17)
Уровень антител к гуанозину (Ед)	0,032 (0,022)	0,069 (0,028)	0,112 (0,063)	0,171 (0,095)

Выявление различий между группами больных с различной активностью СКВ по наличию/отсутствию антител к гуанозину (Критерий Крускала-Уоллиса) позволило провести последующие множественные сравнения между данными группами (критерий Даннета). Сравнение больных с различной активностью СКВ, позитивных по антителам к гуанозину, продемонстрировало различия между больными с минимальной и умеренной активностью СКВ ($p=0,039$), а также минимальной и высокой активностью болезни ($p=0,034$).

Анализ корреляционных связей антител к гуанозину с лабораторными показателями у больных СКВ с **минимальной активностью** патологического процесса показал достоверную связь умеренной силы с уровнем СОЭ ($r=0,456$, $p=0,032$), лейкоцитурией ($r=0,512$, $p=0,029$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФР) ($r = -0,587$; $p=0,03$), что позволяет рассматривать антитела к гуанозину в качестве возможных маркеров повреждения почек при СКВ. Перед выпиской из стационара содержание антител к гуанозину снизилось ($F=15,6$; $p<0,0001$), но оставалось достоверно выше уровня здоровых лиц ($p<0,001$).

У больных с **умеренной активностью** СКВ была обнаружена корреляция наличия антител к гуанозину с уровнем ЦИК ($r=0,684$, $p=0,023$) и уровнем антител к нативной ДНК ($r=0,677$, $p=0,017$). Предположительно антитела к гуанозину могут входить в состав циркулирующих иммунных комплексов, что, наряду с вовлечением других компонентов в иммунные комплексы, может приводить к повышению их уровня у больных СКВ.

После проведенного лечения у больных СКВ с умеренной активностью заболевания отмечена существенная динамика показателей содержания антител к гуанозину ($F=81,3$; $p<0,001$). Содержание изучаемых антител в сыворотке крови больных СКВ данной группы после лечения оставалось достоверно высоким по сравнению с группой доноров ($F=75,5$, $p<0,001$).

У больных СКВ с **высокой активностью** патологического процесса уровень антител к гуанозину статистически значимо отличался от больных с минимальной активностью ($p=0,008$, критерий Даннета) и был сопоставим с уровнем антител у больных с умеренной активностью заболевания ($p=0,281$). У больных СКВ данной группы по окончании курса стационарного лечения отмечено достоверное снижение показателей содержания антител к гуанозину ($p<0,001$).

При анализе показателей содержания антител к гуанозину в зависимости от варианта **течения заболевания** статистически значимых различий выявлено не было (таб.9).

Таблица 9.

Уровень антител к гуанозину в зависимости от варианта течения СКВ

Показатель	Течение СКВ (М; SD)		
	Острое (n=2)	Подострое (n=44)	Хроническое (n=14)
Уровень антител к гуанозину, Ед	0,186 (0,01)	0,124 (0,072)	0,103 (0,059)

После проведенного лечения у больных СКВ отмечена существенная динамика показателей содержания антител к гуанозину в группах больных с хроническим ($F=32,8$; $p<0,0001$) и подострым ($F=31,6$; $p<0,0001$) вариантами течения заболевания; у больных с острым течением СКВ достоверных изменений обнаружено не было ($p>0,05$).

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых связей между **продолжительностью болезни** и уровнем антител к гуанозину. При оценке изучаемых показателей у больных с ранней СКВ (продолжительность болезни менее 2 лет) ($n=12$, М; SD: 0,122; 0,078) также не удалось выявить статистически значимых различий с длительно текущим заболеванием ($n=48$, М; SD: 0,131; 0,086). Следует отметить, что у 58,3% больных с ранней СКВ были выявлены антитела к гуанозину, что, учитывая трудность ранней диагностики СКВ, может быть использовано для уточнения диагноза в сомнительных случаях.

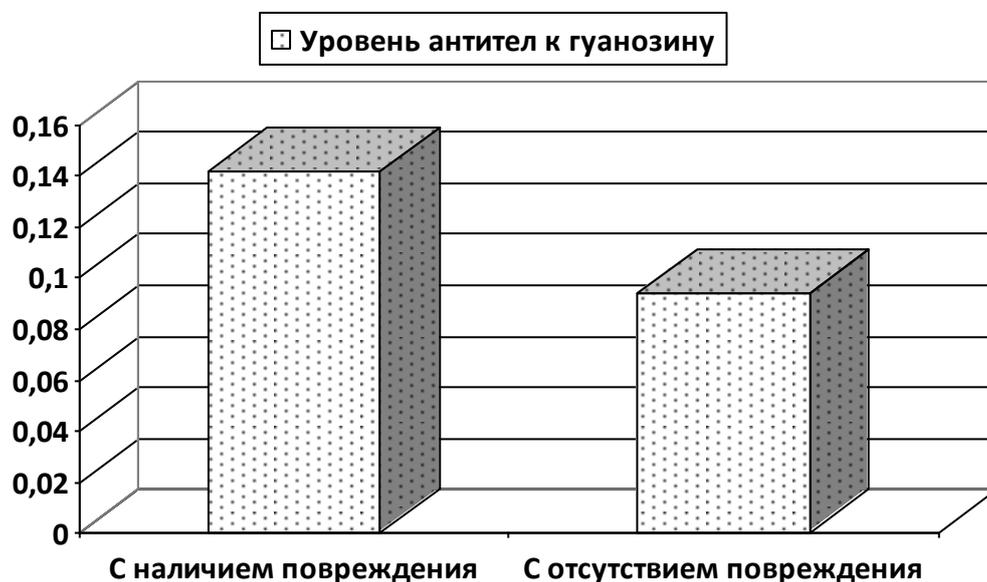


Рисунок 4. Уровень антител к гуанозину у больных СКВ с отсутствием/наличием повреждения.

Удалось установить значимую корреляционную связь уровня антител к гуанозину с **повреждением**, определяемым с помощью индекса SLICC/ACR. Коэффициент корреляции составил 0,296 ($p=0,023$). Было

выполнено сравнение пациентов СКВ, не имевших повреждения (значения индекса равны 0) (n=15, 25%), с больными, имевшими любую степень повреждения (n=45, 75%). У больных СКВ, не имевших повреждения, содержание антител к гуанозину было заметно ниже, чем у больных с наличием повреждения ($0,094 \pm 0,058$ против $0,142 \pm 0,046$; $p=0,042$) (рис. 4), хотя наряду с этим не было выявлено статистически значимых различий в долях лиц, позитивных и негативных по антителам к гуанозину (8 из 15 (53,3%) против 23 из 45 (51,1%)).

Принимая во внимание возможную патогенетическую роль антител к гуанозину в повреждении при СКВ можно предположить, что у больных с наличием данных антител необратимые изменения в состоянии здоровья более выражены и развиваются быстрее.

Содержание антител к гуанозину у различных клинических групп больных системной красной волчанкой

Нами была исследована связь между наличием антител к гуанозину с различными клиническими проявлениями у больных СКВ (рис.5).

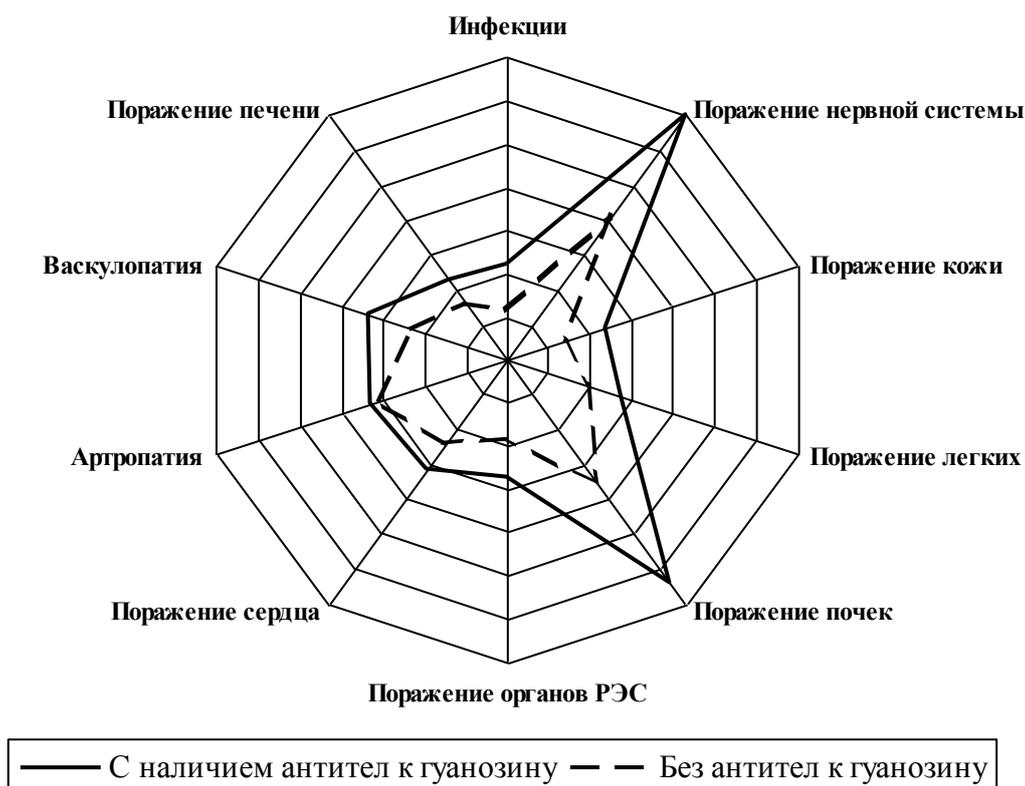


Рисунок 5. Тяжесть клинических проявлений СКВ в зависимости от наличия антител к гуанозину.

В многомерном анализе клинических проявлений антитела к гуанозину демонстрировали связь с поражением почек (люпус-нефрит)

($p < 0,001$), нервной системы ($p < 0,01$) и наличием выраженного цитопенического синдрома ($p = 0,033$) у больных СКВ.

Сравнение между собой групп больных СКВ, серопозитивных и серонегативных по антителам к гуанозину, продемонстрировало большую тяжесть поражения почек ($p = 0,004$), нервной системы ($p = 0,026$) и суставов ($p = 0,032$) у больных, имевших антитела к гуанозину.

Анализ связей уровня антител к гуанозину с лабораторными и иммунологическими показателями позволил выделить ряд статистически значимых корреляций между изучаемыми показателями. Уровень антител к гуанозину прямо коррелировал с концентрацией креатинина плазмы (коэффициент ранговой корреляции Спирмена = 0,548; $p = 0,032$) и суточной протеинурией (коэффициент ранговой корреляции Спирмена = 0,467; $p = 0,044$), а также обратно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ_р) (коэффициент ранговой корреляции Спирмена = -0,692; $p = 0,031$). Такое сочетание статистических зависимостей позволяет предполагать наличие ассоциации между повышением уровня антител к гуанозину и степенью активности люпус-нефрита.

Таблица 10

Частота клинических проявлений СКВ с различным уровнем антител к гуанозину

Клинические проявления	Частота выявления (абсолютное количество и %)		Досто- верность (χ^2 , p)
	Позитивные по антителам к гуа- нозину (n=31)	Негативные по антителам к гуа- нозину (n=29)	
Поражение вегетативной нервной системы	19 (31,7%)	10 (16,7%)	$\chi^2=4,32$ $p=0,048$
Поражение глаз	15 (25,0%)	13 (21,7%)	$p > 0,05$
Поражение сердца и сосудов	12 (20,0%)	9 (15,0%)	$p > 0,05$
Поражение почек	22 (36,6%)	12 (20,0%)	$\chi^2=5,34$ $p=0,031$
Поражение дыхател. системы	8 (13,3%)	3 (5,0%)	$p > 0,05$
Поражение ЖКТ	9 (15,0%)	8 (13,3%)	$p > 0,05$
Артропатия	27 (45,0%)	18 (30,0%)	$\chi^2=5,01$ $p=0,034$
Поражение кожи	17 (28,3%)	19 (31,7%)	$p > 0,05$

Примечание: при определении достоверности различий использовали χ^2 с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square).

Наряду с этим, уровень антител к гуанозину имел достоверные связи слабой и средней силы с другими индикаторами поражения почек при СКВ – протеинурией ($r=0,26$; $p=0,037$), лейкоцитурией ($r=0,36$; $p=0,002$) и эритроцитурией ($r=0,28$; $p=0,021$), что также позволяет рассматривать антитела к гуанозину как дополнительный индикатор волчаночной нефропатии.

Частота выявления антител к гуанозину у больных СКВ также была достоверно выше при наличии поражения почек (таб. 10). Нефритогенность антител к гуанозину и их непосредственная роль в формировании люпус-нефрита может быть подтверждена наличием обнаруженной нами взаимосвязи данных антител с одним из важнейших факторов повреждения почек – антителами к нативной ДНК ($p=0,008$). Дополнительным патогенетическим фактором может являться установленная ранее способность антител к гуанозину проникать через клеточную стенку и связываться с митохондриями, инактивируя их функцию (Colburn К.К., 2006). Дальнейшие усилия по определению патогенетической роли антител к гуанозину при СКВ могут обеспечить лучшее понимание основных механизмов, ответственных за развитие данной патологии у человека.

Поражение нервной системы имело место у 41 (68%) больного СКВ. Анализ частоты различных нейропсихических проявлений (по рекомендациям ACR 1999 г) приведен в таб. 11.

Таблица 11.

Частота поражений нервно-психической сферы у больных СКВ.

Симптомы (синдромы)	n	%
<i>Центральная нервная система</i>		
Головные боли (включая мигрень и доброкачественную внутричерепную гипертензию)	40	97,5
Расстройства настроения (аффективные расстройства)	18	43,9
Цереброваскулярное поражение	11	26,8
Невротические расстройства	6	14,6
Судорожные расстройства	2	4,8
Психоз	1	2,4
<i>Периферическая нервная система</i>		
Поражение вегетативной нервной системы	29	70,7
Нейропатия черепных нервов	7	17,1
Мононейропатия (единичная/множественная)	3	7,3
Полинейропатия	3	7,3
Плексопатия (поражение нервных сплетений)	1	2,4

Более высокая частота выявления поражения нервной системы у больных СКВ, находившихся под нашим наблюдением, связана, по-видимому, с использованием классификации нейропсихических проявлений СКВ, в то время как в ряде других исследований применялся иной подход, позволявший выявить только наиболее тяжелые нейропсихические проявления (от 19% до 26%) (Hanly J.G., 2001).

Поражение нервной системы (центральной и периферической) имело место у 41 (68,3%) больного СКВ и характеризовалось более высоким уровнем антител к гуанозину, а также более частым выявлением данных аутоантител. Сравнение между собой групп больных СКВ, серопозитивных и серонегативных по антителам к гуанозину, продемонстрировало большую тяжесть поражения нервной системы у больных с наличием данных антител (таб.12).

Таблица 12

Содержание антител к гуанозину у больных СКВ
в зависимости от поражения нервной системы

Показатель	Поражение нервной системы		Досто- верность, р
	Имеется (n=41)	Отсутствует (n=19)	
Уровень антител к гуанозину, е.о.п. (M; SD)	0,144 (0,081)	0,082 (0,069)	0,017
Больные СКВ, позитивные по антителам к гуанозину (n; %)	26 (63,4%)	5 (26,3%)	0,024

Роль антител к гуанозину в поражении нервной системы может быть связана как с возможностью перекрестного реагирования данных антител с рецепторами нейронов, с изменением их функциональной активности (как это было ранее продемонстрировано для антител к ДНК и N-метил-D-аспартатных рецепторов), так и с фактом снижения под их влиянием роли вторичного мессенджера – циклического гуанозин-3',5'-монофосфата, участвующего в передаче сигналов в синапсах центральной нервной системы (Крыжановский Г.Н., 2002; Kimura A., 2010).

Влияние терапии на уровень антител к гуанозину у больных СКВ

Больные СКВ нуждаются в непрерывном многолетнем лечении, основой которого является комплексная патогенетическая терапия, направленная на угнетение иммунокомплексного процесса.

В результате проведенной терапии наблюдалось снижение уровня антител к гуанозину, которое было статистически значимым к концу стационарного лечения (таб. 13). Доля лиц, позитивных по антителам к

гуанозину, к окончанию пребывания пациентов в стационаре сократилась с 53% до 42% (25 человек).

Таблица 13.

Динамика уровня антител к гуанозину в процессе лечения

Категория больных	Уровень антител к гуанозину М (SD), Ед		<i>p</i>
	При поступлении	При выписке	
Все больные СКВ (n=60)	0,131 (0,083)	0,103 (0,065)	0,046
Лечение ГКСП (n=33)	0,126 (0,071)	0,113 (0,047)	0,377
Лечение цитотоксическими препаратами в комбинации с ГКСП (n=12)	0,140 (0,072)	0,090 (0,051)	0,047
Комплексная терапия с включением плазмафереза (n=15)	0,135 (0,074)	0,092 (0,046)	0,037

К концу пребывания больных в стационаре было отмечено статистически значимое снижение уровня антител к гуанозину ($p=0,046$), хотя он и не достиг показателей, характерных для здоровых лиц (различия с донорами достоверны, $p=0,008$). Различия в динамике изучаемых показателей для разных видов лечения были не столь существенными и тесно коррелировали со снижением активности патологического процесса.

Эффективность проводимой терапии также оценивалась в баллах по критериям SLEDAI и ECLAM до и после лечения согласно рекомендациям EULAR (2000 г.) Позитивный ответ на лечение заболевания определяли как уменьшение индекса активности СКВ по SLEDAI на 6 баллов, по ECLAM на 3 балла.

Анализ оценки эффективности терапевтического воздействия в условиях стационара свидетельствует о том, что применение традиционной тактики лечения больных СКВ (ГКСП, $n=33$) не позволяет в полной мере улучшить прогноз и исход заболевания по оценке индексов активности ECLAM (снижение индекса в среднем на 2 балла) и SLEDAI (снижении индекса в среднем на 5 баллов). У 12 пациентов (36,4%) наблюдался позитивный ответ по индексу ECLAM, у 15 (45,5%) – по индексу SLEDAI. Неполная ремиссия отмечалась у большинства пациентов данной группы: у 22 (66,7%) и 19 (57,6%) человек (по индексу ECLAM и SLEDAI, соответственно). У 48,5% (по индексу ECLAM) и 39,4% (по индексу SLEDAI) пациентов прослеживалось отсутствие эф-

фекта от терапии, не смотря на клинико-лабораторное улучшение в подавляющем большинстве случаев наблюдения.

Добавление в схему лечения цитостатических препаратов (ГКСГ+цитостатики, n=12) позволило достигнуть клинико-лабораторной ремиссии заболевания у 7 (58,3%) и 9 (75%) человек (по индексу ECLAM и SLEDAI, соответственно).

Применение комплексной терапии с включением процедур плазмафереза (ГКСГ+цитостатики+ПФ, n=15) позволило улучшить прогноз и исход СКВ, так как наблюдаемый выраженный ответ на лечение (снижении индекса ECLAM более чем на 4 балла в 10 (66,7%) клинических случаях и снижении индекса SLEDAI в среднем на 8 баллов в 9 (60%) клинических случаях) дал возможность говорить о достижении частичной ремиссии в 6 (40%) клинических случаях и свидетельствовал о достижении полной ремиссии в 4 (26,7%) клинических случаях.

Определение антител к гуанозину в дифференциальной диагностике СКВ

В сыворотке крови большинства больных СКВ были выявлены антитела к гуанозину, в то время как в группе сравнения данные антитела определялись значительно реже. В связи с этим была проведена оценка возможности дифференцирования СКВ от других ревматических заболеваний при помощи определения сывороточных антител к гуанозину класса IgG иммуноферментным методом.

Характеристическая кривая для дифференциации больных СКВ от группы сравнения показала удовлетворительные параметры для использования уровня антител к гуанозину (площадь под кривой, AUC = 0,778, $p < 0,001$; 95% доверительный интервал 0,675 – 0,886).

Наибольшей эффективности дифференцирования больных СКВ от пациентов с другими ревматическими заболеваниями при помощи определения антител к гуанозину достигали, производя выбор точки разделения при помощи отношений правдоподобия положительного (LRP) и отрицательного (LRN) результатов. В диапазоне положительных значений теста максимальное LRP и минимальное LRN наблюдалось при пороговой величине 0,076 (чувствительность 67,85%, специфичность 85,13%).

Сравнение точности дифференцирования СКВ от группы сравнения при помощи антител к гуанозину с аналогичным показателем для антител к нативной ДНК не выявило статистически достоверных различий между AUC двух данных исследований ($p = 0,604$). Например, при специфичности, равной 87%, чувствительность антител к гуанози-

ну (62,29%) существенно не отличалась от чувствительности антител к нативной ДНК (60,83), $p = 0,843$ (точный критерий Фишера). Однако при более высоких значениях специфичности чувствительность антител к гуанозину уступала в сравнении с чувствительностью определения антител к нативной ДНК. Так, например, при специфичности 100% чувствительность антител к гуанозину составила 6,98%, а чувствительность антител к нативной ДНК – 28,12%, $p = 0,087$ (точный критерий Фишера).

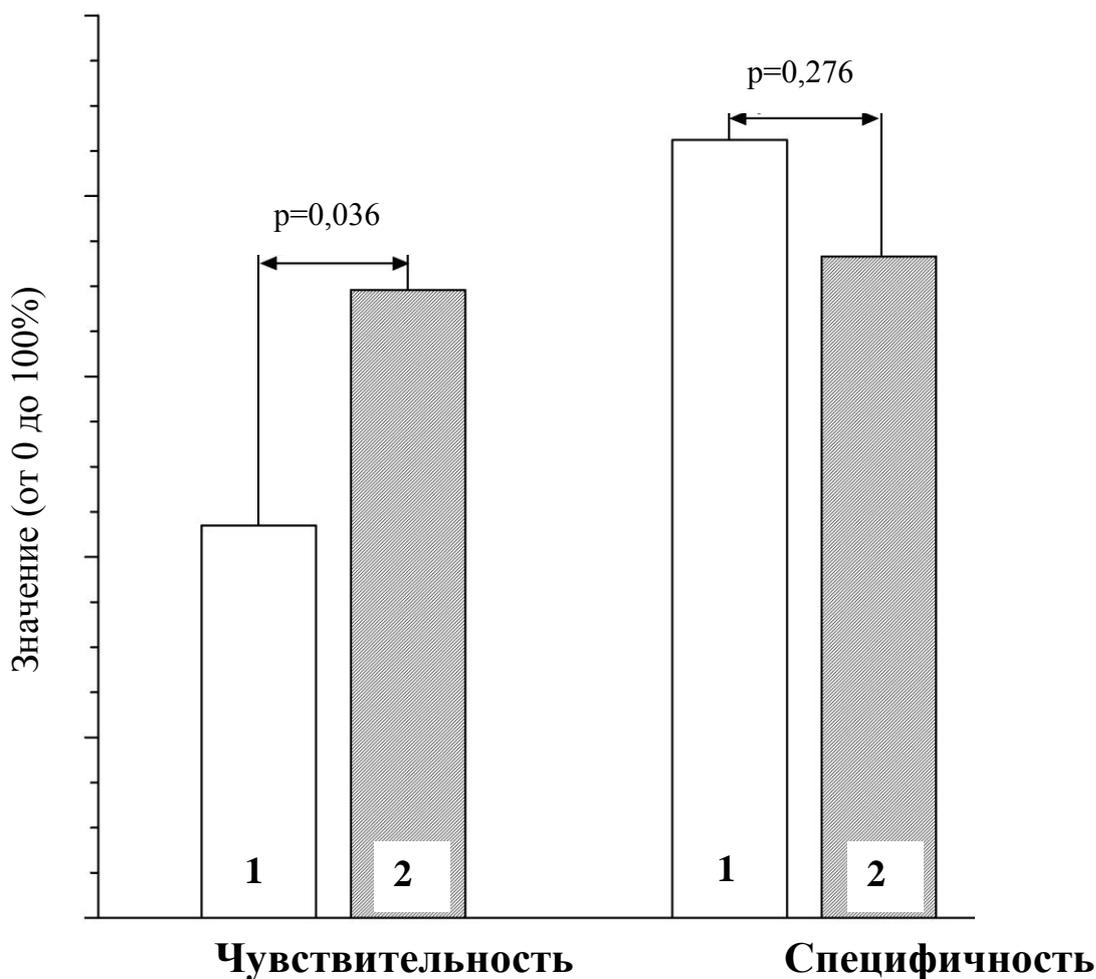


Рисунок 6. Изменение операционных характеристик при совместном применении определения концентраций антител к гуанозину и антител к нативной ДНК в диагностике СКВ (1 – контрольный критерий, 2 – основной критерий).

Учитывая результаты сопоставления AUC антител к гуанозину и нативной ДНК определенный интерес представляет оценка целесообразности совместного применения обоих тестов для усовершенствования лабораторной диагностики СКВ. С этой целью нами были сформированы два дихотомических критерия: основной – принимает положительное значение в случае превышения точки разделения любым из

двух видов антител, в противном случае данному критерию присваивается отрицательное значение; контрольный –используются только антитела к нативной ДНК (рис. 6). Сравнение операционных характеристик полученных критериев выявило достоверное увеличение чувствительности при использовании обоих видов антител с 45,8% до 70,4% ($p=0,029$, тест Макнемара) по сравнению с использованием изолированного применения антител к нативной ДНК.

Таким образом, при разграничении СКВ от других воспалительных ревматических заболеваний определение концентрации антител к гуанозину продемонстрировало эффективность, как при самостоятельном применении, так и в сочетании с общепризнанным иммунологическим маркером (антитела к нативной ДНК).

ВЫВОДЫ

1. Разработан и апробирован способ получения иммобилизированной формы гуанозина. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных СКВ антитела к гуанозину выявляются в более высоком уровне и значительно чаще (51,7%), чем в среднем при других аутоиммунных ревматических заболеваниях (12,5%). У здоровых лиц антитела к гуанозину отсутствуют.
2. Уровень антител к гуанозину зависит от активности СКВ и не зависит от варианта течения и продолжительности заболевания, что может быть использовано в качестве дополнительного индикатора активности патологического процесса.
3. Наиболее высокие значения антител к гуанозину выявлены у больных СКВ с умеренной и высокой степенью активности заболевания, на стадии развернутых клинических проявлений. Высокие уровни антител к гуанозину коррелируют с наличием у больных СКВ поражения почек и нервной системы.
4. Динамика уровней антител к гуанозину, наблюдаемая на фоне проводимой терапии, позволяет использовать их в качестве дополнительных критериев эффективности лечения больных СКВ. Наиболее эффективно подавляет образования антител к гуанозину иммуносупрессивная терапия кортикостероидами в сочетании с цитостатическими препаратами. При использовании в комплексном лечении больных СКВ плазмафереза наблюдается выраженное, но непродолжительное, снижение уровня антител к гуанозину.

5. Измерение содержания сывороточных антител к гуанозину позволяет с высокой степенью эффективности дифференцировать СКВ от других аутоиммунных ревматических заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Иммуобилизованная форма гуанозина рекомендуется к использованию в качестве антигенной матрицы при проведении иммуноферментного метода исследования для выявления специфических антител к этому нуклеозиду у больных системной красной волчанкой.
2. При определении антител к гуанозину в сыворотке крови иммуноферментным методом за норму следует считать показатели, не превышающие 0,098 Ед.
3. Для СКВ характерно увеличение уровня антител к гуанозину: при минимальной активности СКВ уровни антител к гуанозину соответствуют показателям здоровых лиц (менее 0,1 Ед); для умеренной активности СКВ характерны повышенные значения антител (0,12 – 0,15 Ед); для высокой активности патологического процесса характерны повышенные значения антител к гуанозину (0,165 – 0,2 Ед).
4. Выявление высокого уровня антител к гуанозину у больных СКВ (выше 0,14 Ед) при отсутствии нормализации определяемых показателей в течение 3-4 недель стационарного лечения может свидетельствовать о наличии органных поражений (почек, нервной и ретикуло-эндотелиальной систем) и необходимости коррекции проводимой терапии.
5. В процессе стационарного лечения больных СКВ рекомендуется использовать определение антител к гуанозину (иммуноферментным методом) в качестве дополнительного критерия эффективности проводимой терапии. Снижение уровня антител к гуанозину коррелирует с клиническим улучшением.
6. Определение антител к гуанозину рекомендуется применять для дифференциальной диагностики между СКВ и другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями (системной склеродермией, ревматоидным артритом, дерматомиозитом, системными васкулитами, болезнью Шегрена), используя данный тест как самостоятельно, так и совместно с другими лабораторными методами исследования (антитела к нативной ДНК, антинуклеарный фактор).

ПУБЛИКАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Александров А.В., Шилова Л.Н., Емельянов Н.Н., Алехина И.Ю., Новикова О.В., Макарова Т.С., Емельянов Н.И., Курбанова Р.Д., Парамонова О.В., Емельянова О.И. Иммунопатогенетические аспекты современной лабораторной диагностики системной красной волчанки, системной склеродермии и ювенильного ревматоидного артрита // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2010. – Т.12, №2. – С.150.
2. Александров А.В., Шилова Л.Н., Новикова О.В., Макарова Т.С., Курбанова Р.Д. Новые медицинские технологии в диагностике поражения сердечно-сосудистой системы у больных ревматологического профиля // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2010, №2(30). – С.131-134.
3. Александров А.В., Макарова Т.С., Курбанова Р.Д., Алехина И.Ю., Матасова Н.А., Емельянова О.И. Новые медицинские технологии в иммунодиагностике поражения сосудов у больных системной красной волчанкой // *Профилактическая медицина*, 2010, №3. – С.53.
4. Александров А.В., Шилова Л.Н., Новикова О.В., Макарова Т.С., Емельянова О.И., Зборовская И.А. Иммобилизация ферментов – перспективное направление научных исследований в ревматологии // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2010. – №9. – С.11.
5. Макарова Т.С., Александров А.В., Алехина И.Ю. Клинико-диагностическое значение определения аутоантител к гуанозину у больных системной красной волчанкой // *Профилактическая и клиническая медицина (Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова)*. – 2010. – №4(2). – С.175-177.
6. Александрова Н.В., Алехина И.Ю., Макарова Т.С., Курбанова Р.Д., Шилова Л.Н., Емельянов Н.И., Бенедицкая Е.В., Александров А.В. Клинико-диагностическое значение антител к аденозиндеаминазе и гуанозину у больных системной красной волчанкой // *Практическая медицина*. – 2011. – №3-1(50). – С.55.
7. Александров А.В., Макарова Т.С., Алехина И.Ю., Черкесова Е.Г., Бенедицкая Е.В., Емельянов Н.И. Роль аутоантител к гуанозину в иммунологической картине при системной красной

волчанке // Российский аллергологический журнал. – 2011. – №4, вып.1. – С. 14-15.

8. Александров А.В., Алехина И.Ю., Макарова Т.С., Емельянова О.И., Ненашева Н.В., Черкесова Е.Г., Курбанова Р.Д., Зборовский А.Б. Возможность применения модифицированного иммуноферментного метода для определения антител к нуклеозидам при системной красной волчанке // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №10. – С.4.
9. Александров А.В., Макарова Т.С., Алехина И.Ю., Емельянова О.И., Емельянов Н.И. Антитела к гуанозину у больных системной красной волчанкой с поражением нервной системы // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5; URL: www.science-education.ru/99-4832 (дата обращения: 28.10.2011).

Публикации в научных сборниках и журналах

10. Александров А.В., Новикова О.В., Макарова Т.С., Курбанова Р.Д., Алехина И.Ю. Современные аспекты иммунологической диагностики системной красной волчанки, ревматоидного артрита и ювенильного ревматоидного артрита. // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / под ред. Академика РАМН А.Б.Зборовского/. – Вып. XXVII, Волгоград, ООО «Царицынская Полиграфическая компания», 2010. – С.4-5.
11. Макарова Т.С., Александров А.В., Алехина И.Ю., Зборовский А.Б. Изучение роли антител к гуанозину в развитии системной красной волчанки // Сборник работ ежегодной научно-практической конференции «Системные ревматические болезни и спондилиты», Москва 26-29 октября 2010 г. – М., 2010. – С.32.
12. Александров А.В., Макарова Т.С., Курбанова Р.Д., Алехина И.Ю. Клинико-патогенетическое значение антител к гуаниндезаминазе и гуанозину в развитии иммунопатологических реакций при системной красной волчанке // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов, Москва 24-26 ноября 2010 г. – М., Издательство «Бионика», 2010. – С.8.
13. Макарова Т.С., Алехина И.Ю., Александров А.В. Антитела к гуанозину в развитии иммунопатологических реакций при системной красной волчанке // Сборник материалов II конгресса ревматологов России, Ярославль 26-29 апреля 2011 г. – М., 2011. – С.42.

14. Александров А.В., Алехина И.Ю., Александрова Н.В., Макарова Т.С., Бенедицкая Е.В., Ненашева Н.В., Зборовский А.Б. Новые возможности повышения качества лабораторной диагностики ревматических заболеваний // Сборник материалов Национальной конференции по вопросам внутренней медицины в Республике Молдова с международным участием, Кишинев 19-20 мая 2011 г. – Кишинев, 2011. – С.8-10.
15. Алехина И.Ю., Шилова Л.Н., Александрова Н.В., Макарова Т.С., Бенедицкая Е.В., Курбанова Р.Д., Александров А.В. Использование новых методов диагностики для определения специфических маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // От профилактики к высоким технологиям: Материалы X Съезда кардиологов и терапевтов ЦФО / под ред. акад. РАМН Р.Г.Оганова и др. – Рязань: Узорочье, 2011. – С.16-18.
16. Макарова Т.С., Алехина И.Ю., Александров А.В., Емельянова О.И., Ненашева Н.В., Бонда-ренко Е.А. Антитела к нуклеозидам ДНК: поиск новых лабораторных маркеров поражения почек при системной красной волчанке // Материалы II Съезда терапевтов Юга России, 29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону – М. ООО "Издательский дом "Бионика", 2011. – С.75

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНФ	антинуклеарный фактор
Ат к дДНК	антитела к денатурированной ДНК
Ат к нДНК	антитела к нативной ДНК
ГКСП	глюкокортикостероидные препараты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
МК	мочевая кислота
НАД	никотинадениндинуклеотид
ПМ	пуриновый метаболизм
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РА	ревматоидный артрит
РЗ	ревматические заболевания
РЭС	ретикулоэндотелиальная система
СКВ	системная красная волчанка
СКФР	скоростью клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССД	системная склеродермия
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
AUC	площадь под кривой (ROC-анализ)
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC/ACR DI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index

Татьяна Сергеевна МАКАРОВА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АНТИТЕЛ К ГУАНОЗИНУ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

14.01.22 – ревматология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 17.10.2011. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Arial. Печать офсетная. Физ. печ. л. 1,5. Тираж 100. Заказ 408.

Отпечатано с готовых диапозитивов заказчика в типографии ООО «Мастер»
400087, г. Волгоград, ул.Невская, 12б.

