

На правах рукописи

АЛЕКСАНДРОВА Нинель Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ АДЕНИЛОВОЙ ВЕТВИ
ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА 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,
профессор **ЗБОРОВСКАЯ Ирина Александровна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
Яльцева Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор
Заводовский Борис Валерьевич

Ведущая организация:

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

Защита состоится «15» декабря 2011 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития 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 «___» _____ 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) в соответствии с современными представлениями может быть охарактеризована как хроническое полисиндромное заболевание, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием иммунокомплексного хронического воспаления.

СКВ является одним из наиболее тяжелых системных заболеваний человека. Приблизительно 90% всех больных составляют женщины. Причем СКВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, реже наблюдается до пубертата или после наступления менопаузы, что заставляет предполагать важность гормональных факторов в развитии болезни. Единой точки зрения относительно влияния пола на возраст дебюта, характер течения, выраженность органной патологии, выживаемость, клинические проявления и степень выраженности лабораторных нарушений у больных СКВ в настоящее время не существует, что в определенной степени может быть объяснено редкостью СКВ у мужчин, малочисленностью групп больных СКВ мужского пола, короткими периодами наблюдения и т.д.

С другой стороны, распространенность антифосфолипидных антител (аФЛ) и основные клинические признаки антифосфолипидного синдрома (АФС), кардиоваскулярная патология и остеопороз изучались главным образом у женщин (Alarcon-Segovia D. и соавт., 1992; Cervera R и соавт., 2002; Levine I. и соавт., 2002). Кроме того, риск невынашивания беременности у женщин с СКВ в первую очередь обусловлен иммунологическими нарушениями. Принято считать, что патология беременности может быть связана с появлением в циркуляции трофобласт-реактивных лимфоцитотоксических антител, антифосфолипидных антител, антител к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов (Ro/SSA и La/SSB), обуславливающих симптомы неонатальной волчанки. В 15-20% случаев причины привычного невынашивания беременности (ПНБ), имеющие иммунные составляющие, остаются неизвестными.

В патогенезе СКВ важное место отводится иммунным механизмам, многие аспекты которых остаются невыясненными. Последние годы пристальное внимание уделяется изучению взаимоотношений аутоиммунных реакций и функционированию ферментов основных метаболических путей организма, в частности пуринового метаболизма (ПМ).

Хорошо известно, что с активностью ферментов адениловой ветви пуринового метаболизма и, в первую очередь, аденозиндезаминазы (АДА, ЕС 3.5.4.4.) тесно связаны иммунологические процессы в организме. Снижение активности АДА и следующие за этим многочисленные изменения, являющиеся результатом накопления в клетке токсических концентраций аденозина, приводят к остановке биосинтеза РНК, ДНК и гибели клеток. Серьезные нарушения в активности АДА наблюдаются при иммуно-

дефицитных заболеваниях различной этиологии, обсуждается физиологическая роль АДА для выживания плода (Blackburn M.R., 2005). 5-нуклеотидаза (5-НТ, ЕС 3.1.3.5), являющаяся ключевым ферментом в генерации аденозина, принимает участие в клеточном движении, процессах транспорта, клеточного роста, синтезе белков фиброзной ткани, активации лимфоцитов, нейротрансмиссии. Аденозинкиназа (АДК, ЕС 2.7.1.20) – фермент, катализирующий фосфорилирование аденозина, дезоксиаденозина и широкий спектр аналогов аденозина. Уменьшение количества и активности АДК в клетке связывают с устойчивостью к антипролиферативному действию аденозиновых аналогов, увеличением экскреции пуринов и развитием гиперурекемии.

Исследование иммунологической активности ферментов различных метаболических путей при СКВ относительно немногочисленны и, как правило, не систематизированы. В связи с этим представляет интерес комплексное исследование антител к основным энзимам адениловой ветви ПМ – аденозиндезаминазе, 5'-нуклеотидазе и аденинкиназе. Определение данных антител и выяснение их влияния на иммунологическую картину СКВ как с позиций диагностики активности и формы патологического процесса, изучения отдельных звеньев патогенеза заболевания, так и возможности коррекции, контроля эффективности проводимой терапии представляет собой актуальную задачу.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является усовершенствование иммунологической диагностики, дифференциальной диагностики, уточнение отдельных звеньев патогенеза и объективизация контроля эффективности проводимой терапии путем исследования антителообразования к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе у больных СКВ.

Для достижения намеченной цели были поставлены следующие задачи:

1. адаптировать иммуноферментный метод выявления аутоантител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе с использованием иммобилизованной формы антигена; провести выбор предпочтительной методики для определения антител к гуанозину в сыворотке крови больных СКВ;
2. определить границы нормы содержания антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе в сыворотке крови; оценить диагностическую ценность данных методов при СКВ;
3. изучить содержание антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе в сыворотке крови больных СКВ в зависимости от активности, повреждения, характера течения, клинических особенностей заболевания;
4. изучить динамику антителообразования к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе у больных СКВ в процессе стационарного лечения; оценить возможность использования теста по определению антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе в качестве объективного критерия эффективности проводимой терапии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

Впервые для диагностики СКВ применен комплексный подход определения аутоантител к ферментам адениловой ветви пуринового метаболизма методом иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованных форм энзимов. Установлено, что при СКВ отмечается усиление антителогенеза к ферментам адениловой ветви ПМ различной степени выраженности. Показано, что уровень аутоантител к аденозиндезаминазе и 5-нуклеотидазе коррелируют с активностью патологического процесса и повреждением при СКВ. Выявлено, что аутоантитела к аденозиндезаминазе чаще выявляются у больных СКВ с высокой активностью болезни, при наличии антифосфолипидного синдрома, а также признаков поражения нервной системы; аутоантитела к 5-нуклеотидазе – у больных СКВ с высокой активностью болезни, при наличии признаков поражения почек и органов ретикуло-эндотелиальной системы; аутоантитела к аденозинкиназе – у больных СКВ с наличием васкулопатии. Показана возможность проведения дифференциальной диагностики СКВ с использованием показателей уровня антител к аденозиндезаминазе и 5 нуклеотидазе. Обозначена патогенетическая роль антител к ферментам адениловой ветви пуринового метаболизма в развитии СКВ, а также роль антител к аденозиндезаминазе в развитии антифосфолипидного синдрома при СКВ и привычного невынашивания беременности. Установлена способность исследованных показателей к изменению под влиянием лечения, что позволяет прогнозировать клиническое течение СКВ и обеспечивает возможность оценки эффективности проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

Разработана доступная для применения в клинических лабораториях методика иммуноферментного определения уровня антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе на основе иммобилизованных форм энзимов в качестве антигенной матрицы. Комплексное определение антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе 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. Наличие привычного невынашивания беременности в анамнезе свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга не только антифосфолипидных антител, но и антител к аденозиндезаминазе у женщин, как с СКВ, так и без клинических проявлений данной патологии для предупреждения плодных потерь и назначения адекватной терапии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

На защиту выносится положение о возможности использования комплексного определения антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе в качестве дополнительного теста для выделения степени активности, клинических вариантов СКВ, оценки эффективности проводи-

мой терапии, а также для изучения биологических свойств ферментов, аутоантигенов и выяснения патогенетических механизмов нарушения метаболизма аденозина при аутоиммунной патологии.

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из которых 11 – в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией; 6 публикаций – в материалах Международных и Всероссийских научных съездов и конференций; 2 работы – в местной печати, 3 работы – в зарубежной печати.

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях Волгоградского государственного медицинского университета (2008, 2009, 2010 гг.), научных конференциях Учреждения РАМН НИИ КиЭР РАМН (2008, 2009, 2010, 2011 гг.), Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья» (Москва, 2009), III Международном конгрессе репродуктивной медицины (Испания, Мадрид, 2009), IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2009), VII Съезде Союза аллергологов и иммунологов СНГ (Санкт-Петербург, 2009), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Дания, Копенгаген, 2009), IV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2010), Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты» (Москва, 2010), Всероссийском научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология 2010» (Москва, 2010), Российской научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2010), Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека» (Санкт-Петербург, 2010), Межрегиональном форуме «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии – междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2010), V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010), II конгрессе ревматологов России (Ярославль, 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), VI Всемирном конгрессе по иммунопатологии и респираторной аллергии (Москва, 2011), XV форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2011» (Москва, 2011), II Съезде терапевтов Юга России (Ростов-на-Дону, 2011).

Тема диссертационного исследования была одобрена и включена в План мероприятий РАМН на 2011 год (Пункт 2. Разработка мероприятий по повышению качества и доступности медицинской помощи матерям и детям. Подпункт 2.5.). 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).

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.22 «Ревматология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования пунктам 2 и 4 паспорта специальности «Ревматология».

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Методика комплексного определения антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе у больных СКВ иммуноферментным методом внедрена 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 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 15 рисунками, 2 выписками из истории болезни. Указатель литературы содержит 226 источников, в том числе 72 отечественных и 154 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве антигенов использовались коммерческие препараты исследуемых ферментов:

1. аденозиндезаминаза (Adenosine deaminase from human erythrocytes, Sigma-Aldrich, Cat. № BCR-647) с активностью 2,55 $\mu\text{kat/l}$; сертифицированный эталонный материал (Bota A., 2010),
2. 5-нуклеотидаза (5'-Nucleotidase human, Sigma-Aldrich, Cat. № N 1665, recombinant, expressed in CHO cells),
3. аденозинкиназа (Human Adenosine Kinase Protein, Novus Biologicals, Cat. № NBP1-44382 и Human Adenosine Kinase Recombinant Protein, Abnova Corporation (HQ), Taiwan R.O.C., Cat. № H00000132-P01).

Для получения иммобилизованных форм изучаемых ферментов использовали растворы с соответствующей концентрацией: для АДА – 100 мкг/мл, для 5'-НТ – 100 мкг/мл; для АДК – 50 мкг/мл. Учитывая достаточную относительную молекулярную массу используемых в исследовании ферментов (АДА – 36 кДа, 5'-НТ – 60-120 кДа; АДК – 40 кДа), иммобилизацию

проводили методом эмульсионной полимеризации в модификации И.П.Гонтаря с соавт. в потоке газообразного азота с включением в структуру гранул магнитного материала.

Антитела к АДА, 5-НТ и АДК определяли в модификации классического ELISA-теста с использованием гранулированных препаратов с иммобилизированной формой соответствующего фермента в качестве антигенной матрицы. Результаты учитывали на многоканальном микропланшетном спектрофотометре при длине волны 450 нм, полученные значения выражали в единицах оптической плотности (Ед).

Статистический анализ экспериментальных данных выполнялся с помощью программных пакетов STATISTICA (Statistica for Windows, Release 6.1, StatSoft Inc., USA) и SPSS (SPSS for Windows, Release 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СКВ И ЛИЦ, ВОШЕДШИХ В ГРУППУ СРАВНЕНИЯ И В КОНТРОЛЬНУЮ ГРУППУ

Больные системной красной волчанкой

Под наблюдением находилось 60 больных СКВ.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет (включительно) и старше; наличие информированного согласия; клинически установленный диагноз СКВ; 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, средний возраст лиц контрольной группы – $26,0 \pm 5,56$ лет. Среди больных СКВ преобладали женщины (91,7%), абсолютное большинство составляли лица трудоспособного возраста (90%).

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). Для выделения вариантов течения СКВ применялись подходы, предложенные В.А. Насоновой, рассматривались «острое», «подострое» и «хроническое» течение заболевания.

Все больные СКВ и лица контрольных групп принадлежали к белой расе. Дескриптивные статистики исходных клинических показателей больных СКВ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные показатели больных СКВ

Показатель	М	SD	95% ДИ для М	Me	IQR
Продолжительность болезни (лет)	7,967	7,354	6,067...9,866	5,5	6,8
Возраст дебюта болезни (лет)	28,6	13,18	25,19...32,01	25,5	19
Активность: SLEDAI	8,93	5,74	7,45...10,42	8,0	10
Активность: ECLAM	5,30	2,79	4,59...6,01	5,0	5
Повреждение: SLICC/ACR DI	1,95	1,71	1,51...2,39	2,0	3
Качество жизни: ВАШ EQ-5D	46,65	17,01	42,26...51,04	45,0	30

Анализ корреляционных связей данных пациентов исследуемой группы и индекса необратимого ущерба для здоровья SLICC/ACR DI показал, что наиболее тесную связь со значениями индекса имеет продолжительность болезни ($r=0,503$, $p<0,0005$), возраст ($r=0,462$, $p<0,0005$), поражения нервной системы ($r=0,496$, $p<0,001$) и почек ($r=0,382$, $p<0,001$).

Таблица 2

Изменения в индексах активности и повреждения с течением времени, М (SD)

Индекс	Время наблюдения			P
	первичный осмотр	повторный осмотр через 1 год (10 – 14 мес.)	повторный осмотр через 2 года (22 – 25 мес.)	
SLAM	12,09 (4,34)	15,80 (5,81)	12,38 (5,43)	0,098
SLEDAI	8,11 (5,87)	10,89 (5,52)	9,13 (4,72)	0,068
SLICC/ACR DI	1,50 (1,44)	2,57 (2,09)	2,38 (1,97)	<0,001

Рассматривая изменения активности и ущерба здоровью у 28 больных (46,7%) при длительном наблюдении (см. таблицу 2), видно, что статистически значимых различий в активности СКВ при последовательных наблюдениях не выявляется. Следовательно, течение СКВ волнообразно, эпизоды высокой активности болезни чередуются с относительно неактивными периодами. Статистически значимые различия выявлены в значениях индекса необратимого ущерба для здоровья SLICC/ACR DI, увеличение этого индекса при последовательных наблюдениях свидетельствует о том, что имеет место кумуляция повреждений.

Таблица 3

Взаимосвязь течения и активности СКВ.

		Активность СКВ:			Всего
		Минимальная	Умеренная	Высокая	
Течение СКВ:	Острое	0	0	2	2
	Подострое	6	29	9	44
	Хроническое	3	5	6	14
Всего		9	34	17	60

Как видно из таблицы 3, при остром течении СКВ чаще имеет место высокая активность заболевания, а при хроническом течении преобладает минимальная и умеренная активность болезни.

Абсолютное большинство больных получали кортикостероиды, медиана дозы составляла 20 мг/сут. 25% больных получали дозу кортикостероидов, которую можно расценить как низкую – менее 10 мг (в эквиваленте преднизолона) в сутки. Семь больных (12%) получили «пульс-терапию» метилпреднизолоном. Плазмаферез выполнялся у 15 (25%) больных СКВ, причем у 4 больных он был выполнен как плановая процедура при невысокой активности заболевания, остальным больным плазмаферез назначался по клиническим показаниям.

Группа сравнения

Для оценки диагностического значения исследуемых показателей использовали группу сравнения (n=48), в которую были включены больные системной склеродермией (n=16, 33,3%), дерматомиозитом (n=6, 12,5%), системными васкулитами (n=8, 16,7%), болезнью Шегрена (n=4, 8,3%) и ревматоидным артритом (n=14, 29,2%). Диагностика ССД осуществлялась по критериям Американской ревматологической ассоциации, дерматомиозита – по критериям К. Tanimoto, системных васкулитов – по международным критериям ACR, с учетом номенклатуры 1994 года, болезни Шегрена – по Европейским критериям 1993 года, ревматоидного артрита – по международным диагностическим критериям ACR.

Так как разрабатываемые лабораторные тесты (определение Ат к АДА, 5-НТ и АДК) планировалось применять для решения конкретных клинических задач, состав группы сравнения старались приблизить к конкретной клинической ситуации, а именно, были выбраны больные с диагнозами, требующими дифференциальной диагностики с СКВ, в пропорции, соответствующей частоте этих заболеваний в клинике.

Контрольная группа

В данную группу вошли 30 здоровых лиц – доноров областной станции переливания крови в возрасте от 24 до 46 лет (19 женщин и 11 мужчин), прошедших обычное медицинское обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ АНТИТЕЛ К АДА, 5-НТ И АДК В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК в контрольной группе (здоровые лица)

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК определяли в сыворотке 30 практически здоровых людей и анализировали в зависимости от пола и возраста (см. таблицу 4). Установив среднюю концентрацию Ат к изучаемым ферментам в донорских сыворотках, вычислили уровень нормальных показателей оптической плотности (для Ат к АДА и АДК – $M \pm 2\sigma$; для Ат к

5'-НТ – $M \pm 3\sigma$). Таким образом, значения оптической плотности 0,112 Ед для антител к АДА, 0,097 Ед для Ат к 5'-НТ и 0,470 Ед для Ат к АДК были приняты за верхнюю границу нормы (показатели, превышающие эти значения, считались положительными по соответствующим антителам).

Таблица 4

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у здоровых людей (в Ед)

Изучаемый показатель	Стат. показатели	Группа в целом (n=30)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=20)	До 30 лет (n=14)	31 - 40 лет (n=8)	Свыше 40 лет (n=8)
Антитела к АДА	M	0,070	0,073	0,068	0,064	0,072	0,074
	σ	0,021	0,020	0,023	0,025	0,033	0,028
Антитела к 5-НТ	M	0,032	0,029	0,036	0,027	0,038	0,034
	σ	0,022	0,012	0,017	0,014	0,019	0,013
Антитела к АДК	M	0,208	0,204	0,209	0,174	0,199	0,239
	σ	0,131	0,126	0,0123	0,082	0,102	0,144

Проведенные исследования существенных различий ферментных показателей и содержания антител к изучаемым ферментам в зависимости от пола и возраста не выявили (см. таблицу 4). Отмечается тенденция к повышению количества антител к АДК в возрасте старше 40 лет, но это повышение не было значимым.

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК в группе сравнения

В группу сравнения были включены 48 больных с различными ревматическими заболеваниями. Deskриптивные статистики изучаемых показателей у больных группы сравнения представлены в таблице 5.

Антитела к АДА были выявлены у 9 (18,8%), Ат к 5-НТ – у 11 (23%), Ат к АДК – у 10 (20,8%) человек из группы сравнения.

Таблица 5.

Исходные показатели больных из группы сравнения

Показатель	M	SD	95% ДИ для M	Me	IQR
Антитела к АДА, Ед	0,087	0,032	0,076...0,097	0,083	0,051
Антитела к 5-НТ, Ед	0,079	0,030	0,069...0,093	0,074	0,049
Антитела к АДК, Ед	0,355	0,184	0,276...0,431	0,357	0,152

Следует отметить, что если при ССД, системнов васкулите и дерматомиозите у отдельного больного наблюдалось в основном изолированное повышение уровня Ат к какому-либо одному ферменту, то у больных РА наблюдали сочетание высоких уровней Ат к двум, а иногда и ко всем трем ферментам одновременно.

СОДЕРЖАНИЕ АНТИТЕЛ К АДА, 5-НТ и АДК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных системной красной волчанкой (группа в целом)

Под наблюдением находились 60 больных СКВ. Deskриптивные статистики исходных показателей уровня антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ представлены в таблице 6. Количество больных СКВ с повышенным уровнем антител к АДА и 5-НТ составило по 53,3% (по 32 человека), а антител к АДК 46,7% (28 человек).

Таблица 6

Уровень антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ (Ед)

Показатель	М	SD	95% ДИ для М	Me	IQR
Антитела к АДА	0,133	0,085	0,113...0,155	0,12	0,13
Антитела к 5-НТ	0,131	0,083	0,109...0,151	0,118	0,127
Антитела к АДК	0,745	0,562	0,612...0,894	0,736	0,245

Повышенный уровень антител к АДА не был выявлен (иммуноферментным методом) ни у одного обследованного в контрольной группе. При поступлении на лечение больных СКВ (группа в целом) по сравнению со здоровыми лицами обнаружено увеличение содержания антител к АДА, 5-НТ и АДК ($p=0,005$, $p=0,008$, $p<0,001$, соответственно, дисперсионный анализ в варианте с неравными дисперсиями).

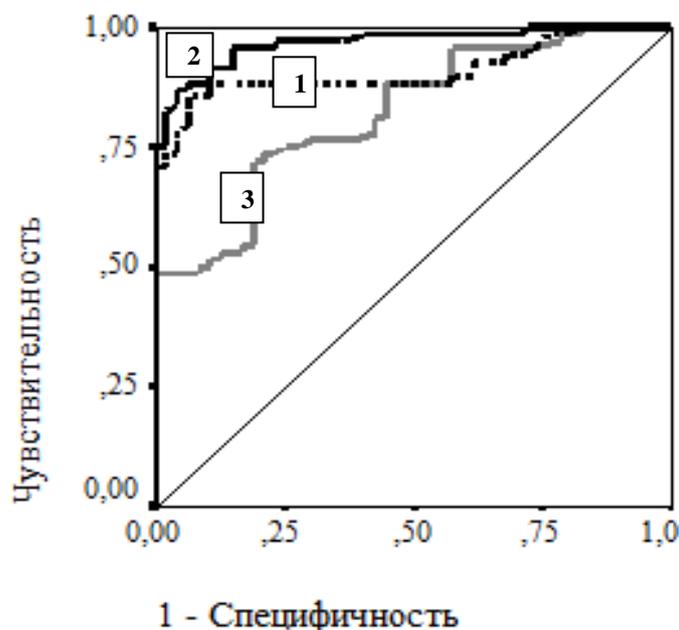


Рисунок 1. Характеристические кривые уровней антител к АДА (1), 5-НТ (2) и АДК (3) в разграничении СКВ от здоровых лиц

Характеристические кривые исследуемых параметров (см. рисунок 1) для дифференциации больных СКВ от лиц контрольной группы показали удовлетворительные параметры для использования уровня Ат к 5-НТ (пло-

щадь под кривой 0,968, $p < 0,0005$) и АДА (площадь под кривой 0,911, $p < 0,001$) в качестве диагностических тестов. Точки отсечения составили для антител к 5-НТ 0,095 Ед (чувствительность 91,4%, специфичность 87,2%) и для антител к АДА 0,114 Ед (чувствительность 72,6%, специфичность 96,3%). Площадь под кривой (AUC) для уровня антител к АДК составила 0,822 ($p < 0,001$), кривая имеет более пологий характер.

Достаточный процент положительных результатов определения Ат к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ позволяет предположить, что механизм образования аутоантител к данным ферментам должен подчиняться общим закономерностям индукции аутоантител при аутоиммунной патологии. Особый интерес представляло проведение комплексной оценки иммунологической активности Ат к АДА, 5-НТ и АДК при СКВ и причин, способных оказывать влияние на их функционирование.

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ с различной активностью патологического процесса

При анализе Ат к АДА, 5-НТ и АДК были выявлены статистически значимые корреляции с показателями активности СКВ (см. таблицу 7).

Таблица 7

Корреляции уровня антител к АДА, 5-НТ и АДК со значениями индексов активности СКВ (SLEDAI и ECLAM)

Показатель	SLEDAI		ECLAM	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Антитела к АДА (Ед)	0,318	0,014	0,329	0,011
Антитела к 5-НТ (Ед)	0,325	0,017	0,344	<0,001
Антитела к АДК (Ед)	0,422	<0,001	0,502	<0,0005

При сравнении контрольной группы и больных с различной степенью активности СКВ (метод дисперсионного анализа) были выявлены статистически значимые различия в уровнях Ат АДА, 5-НТ и АДК (см. рисунок 2).

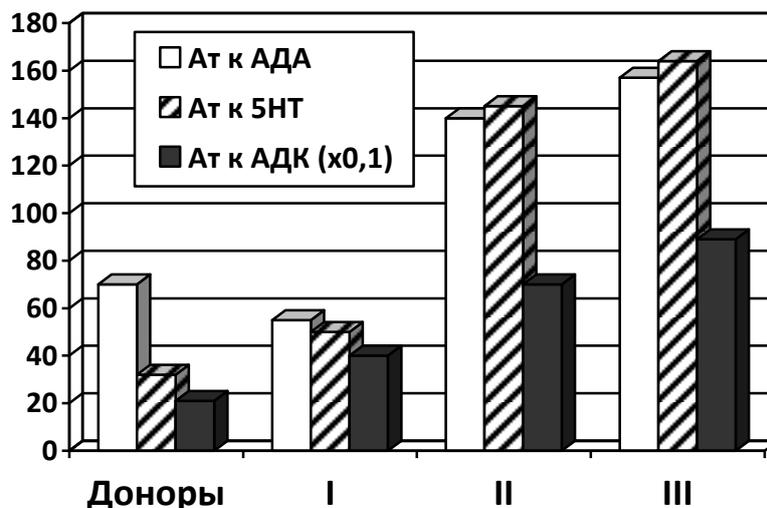


Рисунок 2. Уровень Ат к АДА, 5-НТ и АДК (в Ед) у больных с различной активностью СКВ по сравнению с контрольной группой (I – минимальная, II – умеренная, III – высокая активность).

Уровень антител к АДА и 5-НТ у больных с умеренной и высокой активностью был значимо выше, чем у больных с низкой активностью СКВ (см. таблицу 8). При дальнейшем сравнении групп между собой (критерий Даннета) были выявлены статистически значимые различия в содержании антител между группами больных СКВ с минимальной и высокой активностью патологического процесса (для Ат к АДА $p=0,014$; 5-НТ $p=0,012$; АДК $p=0,003$), а также между группами больных с минимальной и умеренной активностью заболевания (для Ат к АДК $p=0,007$).

Таблица 8.

Уровни антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ в зависимости от активности патологического процесса, М (SD).

Параметр	Активность СКВ		
	Низкая (n=9)	Умеренная (n=34)	Высокая (n=17)
Уровень Ат к АДА, Ед	0,055 (0,021)	0,141 (0,085)	0,159 (0,078)
Уровень Ат к 5-НТ, Ед	0,054 (0,022)	0,143 (0,084)	0,161 (0,077)
Уровень Ат к АДК, Ед	0,395 (0,187)	0,706 (0,313)	0,890 (0,422)

У больных с минимальной степенью активности СКВ по сравнению со здоровыми лицами не обнаружено изменения уровня Ат к АДА и 5-НТ ($p>0,05$), но отмечено достоверное увеличение уровня антител к АДК, что может свидетельствовать о сохранении активности аденозинового цикла метаболизма нуклеотидов при устранении аденозина.

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ с минимальной активностью патологического процесса

У больных с низкой активностью СКВ Ат к АДА и 5-НТ не выявлялись, в то время как Ат к АДК были обнаружены у 2 (22,2%) больных из данной группы. Анализ корреляционных связей изучаемых параметров с лабораторными показателями больных с минимальной активностью СКВ показал достоверную связь умеренной силы между общепризнанным индикатором воспаления – СОЭ и содержанием Ат к АДА ($r=0,514$, $p=0,039$), а также содержанием Ат к 5-НТ ($r=0,464$, $p=0,035$). Также следует отметить достаточно тесную статистически значимую связь между лейкоцитурией и Ат к 5-НТ ($r=0,508$, $p=0,031$), что позволяет рассматривать эти показатели как возможные маркеры повреждения почек при СКВ.

Перед выпиской из стационара содержание Ат к 5-НТ заметно снизилось ($F=17,4$; $p<0,0001$), но оставалось достоверно выше уровня здоровых лиц ($p<0,001$). Снижение содержания антител к АДА и АДК было не столь выраженным (соответственно, $F=10,8$ и $F=6,75$; $p<0,02$), но, тем не менее, статистически значимым.

Учитывая сложность диагностики и дифференциальной диагностики СКВ с минимальной активностью патологического процесса, были построены характеристические кривые для антител к АДА, 5-НТ и АДК. Анализ этих кривых показал, что наиболее чувствительным и специфичным тестом является определение антител к 5-НТ (площадь под кривой 0,912,

$p < 0,0005$, точка разделения – 0,088 Ед). Характеристическая кривая Ат к АДА была мало пригодна для различения СКВ с минимальной активностью от контрольной группы, а для Ат к АДК площадь под кривой составила 0,779 ($p = 0,023$).

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ с умеренной активностью патологического процесса

У больных СКВ данной группы ($n = 34$) антитела к АДА были выявлены в 58,8% случаев (20 человек), антитела к 5-НТ – в 53% (18 человек), антитела к АДК – в 47% (16 человек). Корреляционный анализ наличия антител к АДА и 5-НТ выявил сильную прямую связь с уровнем ЦИК ($r = 0,752$, $p = 0,014$ и $r = 0,768$, $p = 0,012$; соответственно); обратную связь антител к АДК с числом тромбоцитов ($r = -0,658$, $p = 0,015$) и антител к 5-НТ с числом эритроцитов ($r = -0,387$, $p = 0,026$). Предположительно антитела к АДА и 5-НТ могут входить в состав ЦИК, что, наряду с вовлечением других компонентов в иммунные комплексы, может приводить к повышению их уровня у больных СКВ. Выявление связи антител к АДК со снижением числа тромбоцитов у данной группы больных в полной мере не ясно и предполагает дальнейшее изучение данного вопроса.

Для оценки способности изучаемых параметров различать больных с минимальной и умеренной активностью СКВ был выполнен дисперсионный анализ (и непараметрический дисперсионный анализ с использованием критерия Крускала-Уоллиса), который продемонстрировал, что статистически значимые различия имелись в содержании только антител к АДА ($p = 0,014$), а для антител к 5-НТ и АДК статистически значимых различий не отмечалось ($p = 0,071$ и $p = 0,092$, соответственно).

Увеличение содержания антител к АДА и уменьшение (по данным литературы) активности АДА у больных с умеренной и высокой активностью СКВ сопряжено, по-видимому, с активацией других механизмов устранения аденозина, приводящих к росту активности АДК, что сопровождается накоплением аденина и АМФ и ведет к активации безаденозинового цикла обмена нуклеотидов. Активация инозинового пути катаболизма пуринов с образованием конечного продукта ПМ – мочевой кислоты, сопровождается увеличением активности 5-НК.

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ с высокой активностью патологического процесса

Под наблюдением находилось 17 больных с высокой активностью патологического процесса. Антитела к АДА были обнаружены у 12 (70,6%) пациентов, причем уровень данных антител статистически значимо различался (критерий Даннета) между больными с минимальной и высокой активностью ($p = 0,007$), но незначимо между группами больных с умеренной и высокой активностью СКВ ($p = 0,466$).

Антитела к 5-НТ были обнаружены у 14 (82,4%) больных СКВ. Уровень Ат к 5-НТ статистически значимо различался между больными с минимальной и высокой активностью патологического процесса (критерий

Даннета; $p=0,006$). Выявление различий между группами больных с различной активностью СКВ по наличию/отсутствию Ат к 5-НТ ($p=0,02$, Критерий Крускала-Уоллиса) позволило провести последующие множественные сравнения между данными группами (критерий Даннета). Сравнение больных с различной активностью СКВ, позитивных по антителам к 5-НТ, продемонстрировало следующие статистически значимые различия: между больными с минимальной и умеренной активностью СКВ ($p=0,035$), минимальной и высокой активностью болезни ($p=0,043$).

Антитела к АДК были обнаружены у 10 (59%) пациентов, причем уровень антител различался между больными с минимальной и умеренной активностью (критерий Даннета; $p=0,008$), умеренной и высокой активностью СКВ (критерий Даннета; $p=0,042$).

По окончании курса стационарного лечения по сравнению с поступлением отмечено достоверное снижение всех изучаемых показателей ($p < 0,001$ для Ат к АДА и 5-НТ; $p=0,024$ для Ат к АДК).

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ в зависимости от характера течения и продолжительности заболевания

Под нашим наблюдением находилось 14 больных с хроническим течением СКВ, 44 – с подострым и 2 – с острым течением заболевания. При анализе показателей антителообразования к АДК и 5-НТ статистически значимых различий в зависимости от варианта течения СКВ выявлено не было (см. таблицу 9), отмечена тенденция к более высоким уровням антител к АДА при остром течении СКВ.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых связей между продолжительностью болезни и уровнем Ат к АДА, 5-НТ и АДК. Учитывая требования своевременной диагностики СКВ, особое внимание было уделено пациентам с продолжительностью болезни менее 2 лет ($n=12$).

Таблица 9.

Уровни антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ в зависимости от варианта течения заболевания

Показатель		Течение СКВ			p
		Хроническое (n=14)	Подострое (n=44)	Острое (n=2)	
Уровень Ат к АДА, Ед	M (SD)	0,108 (0,082)	0,139 (0,087)	0,193 (0,018)	0,327
Уровень Ат к 5-НТ, Ед	M (SD)	0,110 (0,086)	0,151 (0,088)	0,182 (0,014)	0,630
Уровень Ат к АДК, Ед	M (SD)	0,624 (0,571)	0,776 (0,564)	1,065 (0,704)	0,409

При оценке показателей содержания Ат к АДА и 5-НТ у больных с ранней СКВ (продолжительность болезни менее 2 лет) не удалось выявить статистически значимых различий с длительно текущим заболеванием (см. таблицу 10), хотя антитела к АДА в данной группе были выявлены в 50% случаев.

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ в зависимости от продолжительности болезни

Показатель		Длительность СКВ		P
		Ранняя (n=12)	Длительно текущая (n=48)	
Уровень антител к АДА, Ед	M (SD)	0,126 (0,067)	0,131 (0,082)	0,846
Уровень антител к 5-НТ, Ед	M (SD)	0,109 (0,062)	0,138 (0,078)	0,791
Уровень антител к АДК, Ед	M (SD)	0,496 (0,235)	0,742 (0,368)	0,068

У 8 (67%) больных СКВ с продолжительностью заболевания менее 2 лет были обнаружены в сыворотке крови антитела к АДК ($p=0,0687$, точный критерий Фишера, по сравнению с СКВ более 2 лет). Учитывая трудность ранней диагностики СКВ, данное обстоятельство может быть использовано для уточнения диагноза в сомнительных случаях.

Наряду с этим удалось провести длительное (в течение 2 лет) наблюдение за состоянием здоровья 38 больных СКВ. Анализ данных об уровне антител к АДА, 5-НТ и АДК не позволил установить закономерностей изменения этих показателей с течением времени под воздействием факторов, не связанных с активностью и характером патологического процесса. Продолжительное наблюдение за больными показало, что основным определяющим фактором, приводящим к сдвигам исследуемых показателей является активность СКВ.

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ в зависимости от объема кумулятивного повреждения организма

Корреляционный анализ позволил выявить связь уровня антител к АДА, 5-НТ и АДК с повреждением, определяемым с помощью индекса SLICC/ACR ($0,284$, $p=0,026$ для Ат к АДА; $0,29$, $p=0,022$ для Ат к 5-НТ).

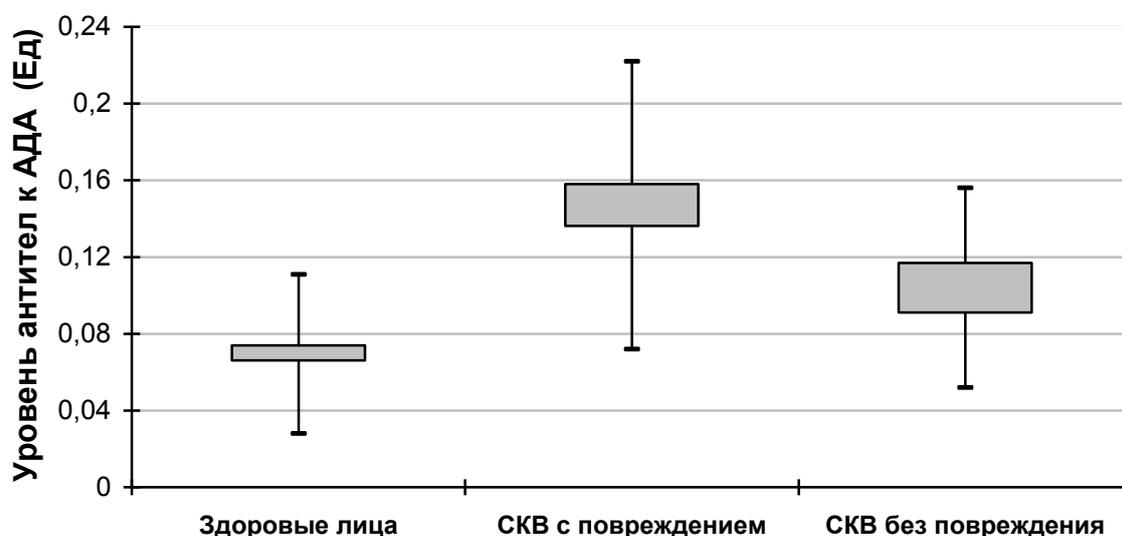


Рисунок 3. Уровень антител к АДА у больных СКВ с отсутствием/наличием повреждения (■ – $M \pm m$; ┆ – $M \pm SD$)

Было выполнено сравнение пациентов СКВ, не имевших повреждения (значения индекса равны 0) ($n=15$, 25%), с больными, имевшую любую степень повреждения ($n=45$, 75%). Не было выявлено статистически значимых различий при сравнении доли лиц, позитивных по Ат к АДА (7 из 15 (46,7%) против 25 из 45 (55,6%)). Что касается уровня антител к АДА, то у больных СКВ, не имевших повреждения, содержание данных антител было заметно ниже, чем у больных с наличием повреждения ($0,104 \pm 0,052$ против $0,147 \pm 0,075$; $p=0,044$) (см. рисунок 3).

Сходная картина была отмечена и при изучении антител к 5-НТ: у больных СКВ, не имевших повреждения, содержание антител было заметно ниже, чем у больных с наличием повреждения ($0,097 \pm 0,056$ против $0,139 \pm 0,044$; $p=0,041$). Но, наряду с этим, было выявлено статистически значимое различие при сравнении доли лиц, позитивных по Ат к 5-НТ (12 из 15 (80%) против 20 из 45 (44,4%), $p<0,02$).

Статистически достоверных различий в содержании антител к АДК в зависимости от выраженности индекса повреждения SLICC/ACR у больных СКВ выявлено не было ($p>0,05$).

Содержание антител к АДА, 5-НТ и АДК у различных клинических групп больных системной красной волчанкой

Нами была исследована связь между наличием антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ, имевших различные клинические проявления.

Корреляционный анализ выявил связь уровней Ат к АДА с тяжестью поражения нервной системы ($r=0,258$; $p=0,024$) и легких ($r=0,303$; $p=0,029$), а также наличием у больных СКВ лимфоаденопатии ($r=0,345$; $p=0,009$) и АФС ($r=0,294$; $p=0,015$). Корреляционный анализ выявил связь уровней Ат к 5-НТ с тяжестью поражения почек ($r=0,31$; $p=0,024$), а также наличием у больных СКВ цитопенического синдрома ($r=0,35$; $p=0,012$). Уровень Ат к АДК имел достоверные связи слабой и средней силы с лейкоцитурией ($r=0,36$; $p=0,003$), уровнем СОЭ ($r=0,26$; $p=0,038$) и ЦРБ ($r=0,29$; $p=0,032$).

Содержание антител к аденозиндезаминазе в зависимости от клинических проявлений СКВ

Сравнение между собой групп больных СКВ, позитивных и негативных по наличию антител к АДА (см. таблицу 11), продемонстрировало статистически достоверное увеличение частоты выявления хронических головных болей ($p=0,01$, точный критерий Фишера), лимфопении ($p=0,025$, точный критерий Фишера) и определения повышенных значений аФЛ ($p=0,014$, точный критерий Фишера).

Более детальное обследование пациентов показало, что антитела к фосфолипидам (аФЛ) класса IgG были выявлены у 25 (41,7%), а антитела к фосфолипидам класса IgM выявлены у 19 (31,7%) больных СКВ. Было отмечено, что аФЛ класса IgG (но не аФЛ класса IgM) чаще и в более высоком титре обнаруживались у пациентов позитивных по наличию Ат к АДА, чем у больных СКВ негативных по данным антителам ($p=0,029$).

Частота проявлений СКВ с различным уровнем антител к АДА, 5-НТ и АДК

Клинические проявления и лабораторные показатели	Частота выявления (абсолютное количество и %)		Достоверность (χ^2 , p)	Частота выявления (абсолютное количество и %)		Достоверность (χ^2 , p)	Частота выявления (абсолютное количество и %)		Достоверность (χ^2 , p)
	Позитивные по Ат к АДА (n=32)	Негативные по Ат к АДА (n=28)		Позитивные по Ат к 5НТ (n=32)	Негативные по Ат к 5НТ (n=28)		Позитивные по Ат к АДК (n=28)	Негативные по Ат к АДК (n=32)	
Артрит	7 (11,7%)	9 (15,0%)	p=0,369	8 (13,3%)	8 (13,3%)	p=0,984	6 (10,0%)	10 (16,7%)	p=0,572
Плеврит	7 (11,7%)	4 (6,7%)	p=0,449	6 (10,0%)	5 (8,33%)	p=0,899	8 (13,3%)	3 (5,0%)	p=0,113
Экссудативный перикардит	9 (15,0%)	12 (20,0%)	p=0,237	8 (13,3%)	13 (21,7%)	p=0,143	11 (18,3%)	10 (16,7%)	p=0,704
Головные боли	22 (36,7%)	10 (16,7%)	$\chi^2=5,29$ p=0,022	15 (25,0%)	17 (28,3%)	p=0,416	18 (30,0%)	14 (23,3%)	p=0,183
Поражение вегетативной НС	17 (27,4%)	12 (20,0%)	p=0,593	19 (31,7%)	10 (16,7%)	p=0,115	17 (27,4%)	12 (20,0%)	p=0,124
Протеинурия (> 0,5 г/л)	15 (25,0%)	18 (30,0%)	p=0,176	22 (36,7%)	11 (18,3%)	$\chi^2=4,12$ p=0,042	17 (27,4%)	16 (26,7%)	p=0,567
Лейкопения (<4000 кл в мл)	9 (15,0%)	5 (8,3%)	p=0,348	11 (18,3%)	3 (5,0%)	p=0,063	8 (13,3%)	6 (10,0%)	p=0,554
Лимфопения (< 1500 кл в мл)	17 (27,4%)	7 (11,3%)	p=0,050	18 (30,0%)	6 (10,0%)	$\chi^2=6,16$ p=0,013	14 (23,3%)	10 (16,7%)	p=0,224
Тромбоцитопения	6 (10,0%)	1 (1,7%)	p=0,068	6 (10,0%)	1 (1,7%)	p=0,068	5 (8,3%)	2 (3,33%)	p=0,320
АНФ	30 (50,0%)	25 (41,7%)	p=0,532	28 (46,7%)	27 (45,0%)	p=0,435	26 (43,3%)	29 (48,3%)	p=0,876
Антитела к нДНК	23 (38,3%)	18 (30,0%)	p=0,528	25 (41,7%)	16 (26,7%)	p=0,143	23 (38,3%)	18 (30,0%)	p=0,044
аФЛ	18 (30,0%)	7 (11,7%)	$\chi^2=4,78$ p=0,029	10 (16,7%)	15 (25,0%)	p=0,137	11 (18,3%)	14 (25,0%)	p=0,930

Примечание: при определении достоверности различий использовали χ^2 с поправкой Йетса.

Совместное выявление Ат к АДА и аФЛ у больных СКВ ассоциировалось с проявлениями цитопенического синдрома ($p=0,019$, точный критерий Фишера).

Принимая во внимание выявленную связь уровня Ат к АДА от ряда клиничко-лабораторных показателей, характеризующих АФС, были выделены две группы больных: I-ая – 25 больных СКВ с признаками АФС, II-ая – 35 больных СКВ, не имеющие АФС. При сопоставлении обеих групп больных не было найдено статистически достоверных отличий по таким признакам, как пол, возраст, активность процесса, течение заболевания, частоте клинических ("бабочка", эритема, фотосенсибилизация, суставной синдром, лимфаденопатия, поражение скелетных мышц, почек) и лабораторных (уровню антител к нДНК, АНФ, ЦИК, СОЭ) проявлений СКВ ($p>0,05$). Данные по частоте встречаемости признаков АФС в исследуемых группах больных СКВ представлены на рисунке 4.

В результате многофакторного дисперсионного анализа была установлена ведущая роль аФЛ в развитии АФС ($F=52,474$, $p<0,001$). Причем, среди основных клинических критериев АФС наибольшее влияние на уровень аФЛ оказывал артериальный ($F=7,316$, $p=0,025$) и венозный ($F=6,136$, $p=0,013$) тромбоз, а также акушерская патология ($F=3,996$, $p=0,049$).

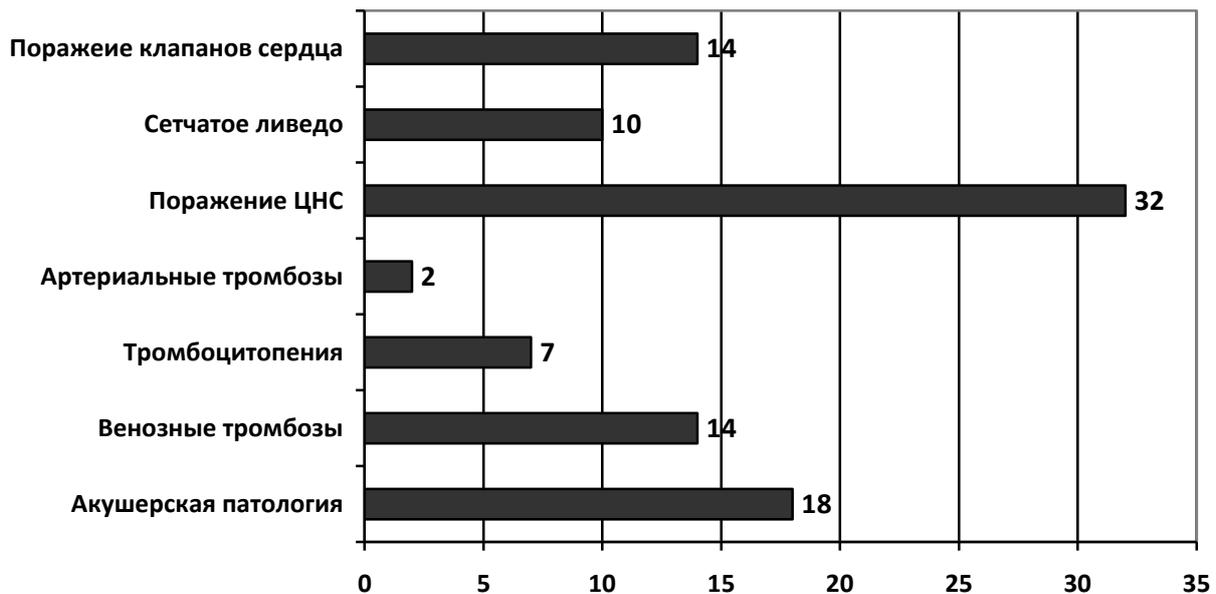


Рисунок 4. Частота основных и дополнительных признаков АФС у больных СКВ (по критериям Hughes G.R.V. и Harris E.N., 1986 г. и классификации АФС по Alacron-Segovia D., 1992 г.)

Анализ акушерского анамнеза у больных СКВ ($n=55$) показал достоверное увеличение частоты привычного невынашивания беременности (ПНБ) у больных I-ой группы (12 из 23) по сравнению со II-ой группой (6 из 32) (χ^2 с поправкой Йетса = 5,36, $p=0,021$). Общее число случаев спонтанных выкидышей и внутриутробной смерти плода составило 48 у больных I-ой группы против 19 у больных II-ой группы, причем в обеих группах пик случаев спонтанных выкидышей и внутриутробной гибели плода приходился на II-ой триместр беременности.

При СКВ повышенные уровни антител к АДА выявлены у 11 из 18 женщин с ПНБ, причем данная акушерская патология чаще обнаруживалась при сочетании антител к АДА и аФЛ класса IgG (9 из 18), чем при изолированном определении антител к АДА (2 из 18, χ^2 с поправкой Йетса = 4,71, $p=0,03$). Не было выявлено значимых различий в уровне антител к АДА у женщин с ПНБ и без акушерской патологии ($M\pm SD$, $0,136\pm 0,041$ Ед по сравнению с $0,124\pm 0,073$ Ед, $p=0,520$).

Учитывая, что определенная часть АДА сосредоточена во фракции плазматических мембран эритроцитов и тромбоцитов в виде комплекса с гликопротеидами, представляется вероятным возможность конформационного воздействия Ат к АДА на β_2 -гликопротеин-I, что может способствовать экспрессии “скрытых” эпитопов в молекуле β_2 -ГП-I и, как следствие, индукции синтеза антител к фосфолипидам и активации других факторов, способствующих развитию ПНБ у пациенток с СКВ. Наличие ПНБ в анамнезе больных СКВ свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга не только аФЛ, но и Ат к АДА у женщин для предупреждения плодных потерь и назначения патогенетически обоснованной терапии.

Содержание антител к 5-нуклеотидазе в зависимости от клинических проявлений СКВ

Анализ связей уровня антител к 5-НТ с лабораторными показателями позволил выделить ряд статистически значимых корреляций: с протеинурией ($r=0,27$; $p=0,039$), лейкоцитурией ($r=0,35$; $p=0,012$) и эритроцитурией ($r=0,29$; $p=0,026$), что позволяет рассматривать антитела к 5-НТ в качестве дополнительного индикатора волчаночной нефропатии.

Сравнение между собой групп больных СКВ, позитивных и негативных по наличию Ат к 5-НТ, продемонстрировало статистически достоверное увеличение частоты выявления признаков поражения почек ($p=0,032$) и РЭС ($p=0,021$). Среди пациентов с наличием антител к 5-НТ была отмечена большая доля больных с наличием васкулопатии ($p=0,053$). Несколько чаще, но статистически недостоверно, у больных СКВ с наличием антител к 5-НТ отмечались признаки поражения вегетативной нервной системы ($p=0,115$).

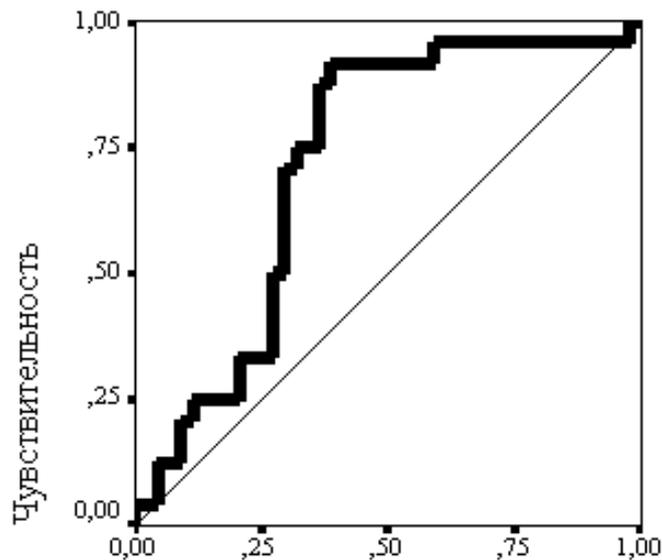
Исследование корреляционных связей лабораторных признаков между собой позволяет предложить следующую патофизиологическую модель, описывающую изменения лабораторных показателей у больных СКВ: поражение почек, сопровождающееся протеинурией, эритроцитурией приводит к нарушению выведения азотистых веществ из организма, что проявляется нарастанием креатинина и мочевины крови, повышенная потеря белка с мочой ведет к развитию гипопроteinемии. С другой стороны, развитие хронической почечной недостаточности приводит к угнетению кроветворения, по-видимому, за счет уменьшения синтеза эритропоэтина, что отражается отрицательной корреляцией между уровнем мочевины и уровнем эритроцитов ($r= -0,413$; $p=0,006$).

Содержание антител к аденозинкиназе в зависимости от клинических проявлений СКВ

При сравнении поражений тех или иных органов у больных СКВ, имевших и не имевших Ат к АДК, отмечена большая доля больных с наличием васкулопатии среди пациентов с наличием данных антител ($p=0,023$, критерий χ^2). Несколько чаще, но статистически незначимо, у больных с наличием антител к АДК отмечались поражение легких ($p=0,113$) и вегетативной нервной системы ($p=0,124$).

Поражение сосудов имело место у 21 (35%) больного СКВ. В данную группу были объединены больные СКВ с клиническими проявлениями, характерными как для васкулита, так и для невоспалительного поражения сосудов – тромбозы сосудов мелкого и среднего калибра, капилляриты ногтевого ложа, некротизирующие поражения кожных покровов, сетчатое ливедо.

Характеристическая кривая уровня Ат к АДК (см. рисунок 5) в дифференциации васкулопатии при СКВ (AUC 0,726, $p=0,004$) позволила обозначить точку разделения (0,236 Ед при чувствительности 90,4% и специфичности 62,8%), которая, однако, граничит с верхним пределом показателей контрольной группы, что не позволяет в полной мере рассматривать данный показатель для проведения дифференциальной диагностики.



1 - Специфичность

Рисунок 5. Характеристическая кривая уровня антител к АДК для выявления поражения сосудов при СКВ

Применение методов регрессионного анализа с включением в модель всех трех изучаемых показателей (Ат к АДА, 5-НТ и АДК) не позволило существенно улучшить предсказательную точность. При использовании модели с 3 параметрами точность предсказания поражения сосудов составила 66,9%, в то время как при использовании только Ат к АДК – 63,1%.

Известно, что аденозин широко воздействует на сердечно-сосудистую, нервную, дыхательную и иммунную системы. Увеличение внутрисосудистой концентрации аденозина действует как противовоспалительный

(в малых концентрациях) и провоспалительный (в больших концентрациях) агент, тогда как недостаток аденозина приводит к анемии и потере иммунитета. Аденозинкиназа (магнийзависимый фермент) катализирует фосфорилирование аденозина, а ингибиторы данного фермента вызывают увеличение концентрации аденозина (McNally T., Helfrich R.J., Cowart M. et al., 2007). 5-НТ катализируют синтез аденозина, а недостаток магния приводит к понижению ее активности ферментов и к снижению уровня аденозина. Кроме того, магниевый дефицит, часто наблюдаемый при СКВ, инактивирует магнийзависимые белки и приводит к ингибированию физиологически нормального апоптоза.

Отмечено, что в условиях развития гипоксии тканей, образование аденозина может возрастать в значительной степени, вследствие снижения активности АДК и торможения фосфорилирования аденозина, а также повышения распада АМФ под действием внутриклеточной 5-НТ. При увеличении внутриклеточной концентрации аденозин под действием АДА превращается в инозин, гипоксантин. В эритроцитах при малых концентрациях аденозина большей активностью обладает АДК, которая переводит его в АМФ. Повышение уровней антител к АДК и активности фермента у больных СКВ с признаками поражения сосудов предполагает возможное участие данных Ат в усилении энзиматической активности АДК при СКВ.

В целом, изучение иммунологической активности основных ферментов адениловой ветви ПМ в группах больных СКВ с выраженными органическими поражениями позволяет предположить активацию безаденозинового механизма обмена адениннуклеотидов, что является компенсаторной реакцией с преимущественной активацией энзимных звеньев инозиновой ветви ПМ, возможной активации энзимов гуанинового пути распада пуринов и активации АДК.

Влияние терапии на уровень антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных системной красной волчанкой

В результате проведенной терапии наблюдалось снижение уровня антител к ферментам адениловой ветви ПМ, которое было статистически значимым к концу стационарного лечения (см. таблицу 12). Доля лиц, позитивных по Ат к АДА к окончанию пребывания пациентов в стационаре сократилась с 32 (53,3%) до 27 (45%), по Ат к 5-НТ – с 32 (53,3%) до 25 (42%), по Ат к АДК – с 28 (46,7%) до 22 (36,7%) человек.

Были выявлены различия в динамике уровня Ат к АДА, 5-НТ и АДК в зависимости от вида терапии – в подгруппе, получавших наряду с кортикостероидами и иммуносупрессивными препаратами процедуры плазмафереза (ПФ), снижение аутоантител было более выраженным по сравнению с больными, получавшими кортикостероиды (включая пульс-терапию глюкокортикоидами) и цитостатики, без последующих процедур ПФ.

Эффективность лечения больных СКВ также оценивалась по критериям SLEDAI (в баллах), рекомендованным EULAR. В группе больных СКВ, применявших лечение кортикостероидами и цитостатиками, в 44,4%

случаев наблюдался позитивный ответ на лечение (снижение индекса SLEDAI более чем на 6 баллов).

Таблица 12.

Динамика уровня антител к АДА, 5-НТ и АДК у больных СКВ в процессе стационарного лечения, М (SD).

Показатель		При поступлении	При выписке	P
Все больные СКВ (n=60)	Уровень Ат к АДА, Ед	0,133 (0,085)	0,104 (0,074)	0,048
	Уровень Ат к 5-НТ, Ед	0,131 (0,083)	0,092 (0,063)	0,045
	Уровень Ат к АДК, Ед	0,745 (0,562)	0,518 (0,401)	0,012
Лечение кортикостероидами и цитостатиками (n=45)	Уровень Ат к АДА, Ед	0,124 (0,060)	0,099 (0,054)	0,041
	Уровень Ат к 5-НТ, Ед	0,128 (0,071)	0,105 (0,057)	0,065
	Уровень Ат к АДК, Ед	0,921 (0,532)	0,724 (0,419)	0,054
Комплексная терапия с включением плазмафереза (n=15)	Уровень Ат к АДА, Ед	0,138 (0,067)	0,089 (0,055)	0,037
	Уровень Ат к 5-НТ, Ед	0,133 (0,071)	0,080 (0,051)	0,026
	Уровень Ат к АДК, Ед	0,562 (0,411)	0,272 (0,154)	0,016

Клинико-лабораторная ремиссия заболевания по индексу SLEDAI отмечена у 16 (35,6%) пациентов этой группы. Добавление в комплексную терапию больных СКВ процедур плазмафереза позволило увеличить долю больных с позитивным ответом на лечение до 66,7% (10 человек), снижение индекса SLEDAI в среднем составило 9 баллов.

ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ АДЕНИЛОВОЙ ВЕТВИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Была проведена оценка эффективности дифференцирования СКВ от других аутоиммунных ревматических заболеваний (группа сравнения) при помощи антител к АДА, 5-НТ и АДК (см. таблицу 13).

Таблица 13.

Результаты характеристических кривых для уровня антител к АДА, 5-НТ и АДК в разграничении СКВ и других ревматических заболеваний

	AUC	p	95% ДИ
Антитела к АДА	0,712	0,049	0,615...0,808
Антитела к 5-НТ	0,892	0,000	0,841...0,946
Антитела к АДК	0,609	0,061	0,512...0,698

Анализ характеристической кривой антител к АДК в разграничении больных СКВ от группы сравнения показал не возможность применения этого параметра (точка разделения – 0,326 Ед при низкой чувствительности 36,9% и специфичности 38,6%).

Характеристическая кривая для дифференциации больных СКВ от группы сравнения показала удовлетворительные параметры для использования Ат к АДА в качестве диагностического теста. Отличие от AUC равной 0,5 было статистически значимым ($p < 0,001$). В пределах отрезка ROC-кривой, соответствующего положительным результатам, максимальная сумма чувствительности и специфичности была выявлена практически на границе положительных и отрицательных значений (0,115 Ед). Точка отсечения составила 0,107 Ед (чувствительность 53,3%, специфичность 83,0%).

Характеристическая кривая для дифференциации больных СКВ от группы сравнения показала удовлетворительные параметры для использования уровня Ат к 5-НТ (см. таблицу 13). Точка разделения составила 0,089 Ед (чувствительность 79,8%, специфичность 80,4%).

Принимая во внимание достоверные отличия характеристических кривых от диагонали (AUC = 0,5, диагностически незначимый тест) и наличие точек разделения с пригодными для использования операционными характеристиками данные тесты (определение Ат к АДА и 5'-НТ) были сравнены с наиболее распространенными скрининговыми тестами, используемыми в диагностике СКВ (см. таблицу 14). Такими тестами на настоящий день являются определение антинуклеарного фактора (АНФ) и Ат к нативной ДНК.

Таблица 14.

Сопоставление чувствительности и специфичности диагностических тестов

	АНФ	Ат к нДНК	Ат к АДА	Ат к 5-НТ
Чувствительность	89%	38%	53%	79%
Специфичность	78%	98%	83%	80%

При подозрении на СКВ на первом этапе тестирования оптимальным считается определение антинуклеарных антител. Отрицательный результат выявления АНФ делает диагноз СКВ маловероятным. При положительном результате, учитывая относительно низкую специфичность антинуклеарных антител в целом, рекомендуется подтвердить наличие отдельных подклассов антител, характерных для СКВ. Ат к АДА и 5-НТ обладают сбалансированными значениями чувствительности и специфичности, что позволяет поставить их в ряд диагностических тестов, используемых для оценки активности СКВ в настоящее время (титры АНФ, Ат к нативной ДНК и др.). Кроме того, совместное использование данных тестов позволит достоверно повысить суммарную чувствительность диагностики СКВ.

Таким образом, в сыворотке крови больных СКВ выявлены Ат к АДА, 5-НТ и АДК определение которых позволяет улучшить диагностику СКВ, способствует более точному определению активности патологического процесса и указывает на наличие определенных клинических форм болезни. Применение этих показателей для мониторинга проводимой терапии позволяет более точно оценить ее эффективность.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и апробирован способ получения иммобилизованных форм аденозиндезаминазы (ЕС 3.5.4.4.), 5-нуклеотидазы (ЕС 3.1.3.5) и аденозинкиназы (ЕС 2.7.1.20). При применении иммобилизованных форм ферментов в модификации иммуноферментного метода лабораторного анализа в более высоком титре и значительно чаще выявляются антитела к ферментам адениловой ветви пуринового метаболизма (аденозиндезаминазе – в 53%, 5-нуклеотидазе – в 53%, аденозинкиназе – в 46% случаев) в сыворотке крови больных СКВ, чем в среднем при других аутоиммунных ревматических заболеваниях (18%, 23% и 20% соответственно). У здоровых лиц антитела к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе в диагностически значимых титрах отсутствуют.
2. Уровень антител к аденозиндезаминазе зависит от активности СКВ и не зависит от варианта течения и продолжительности заболевания, что может быть использовано в качестве дополнительного индикатора активности патологического процесса. Наиболее высокие значения антител к аденозиндезаминазе выявлены у больных СКВ с признаками поражения нервной системы, наличием антифосфолипидных антител и привычным невынашиванием беременности иммунного генеза.
3. Уровень антител к 5-нуклеотидазе зависит от активности и степени выраженности повреждения при СКВ. Наиболее высокие значения антител к 5-нуклеотидазе выявлены у больных СКВ с признаками поражения почек и органов ретикуло-эндотелиальной системы.
4. Антитела к аденозинкиназе появляются на ранних стадиях СКВ, и их обнаружение может быть использовано для своевременной диагностики заболевания. Наиболее высокие значения антител к аденозинкиназе выявлены у больных СКВ на стадии развернутых клинических проявлений и связаны с наличием «васкулопатии».
5. Динамика уровня антител к ферментам адениловой ветви пуринового метаболизма, наблюдаемая на фоне проводимой терапии, позволяет использовать их в качестве дополнительных критериев эффективности лечения больных СКВ наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями.
6. Наиболее эффективно подавляет образование антител к АДА, 5-НТ и АДК комплексная терапия с включением процедур плазмафереза; цитостатические препараты в комбинации с глюкокортикостероидами оказывают значимое влияние только на содержание антител к АДА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные иммобилизованные препараты на основе аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы и аденозинкиназы рекомендуется использовать в диагностических целях для выявления специфических антител у больных системной красной волчанкой в иммуноферментном методе исследования.

2. При определении антител к аденозиндезаминазе в сыворотке крови иммуноферментным методом за норму следует считать показатели в диапазоне до 0,107 Ед; положительными следует считать значения, превышающие 0,115 Ед. При определении антител к 5-нуклеотидазе в сыворотке крови иммуноферментным методом за норму следует считать показатели в диапазоне до 0,089 Ед; положительными следует считать значения, превышающие 0,097 Ед. При определении антител к аденозинкиназе в сыворотке крови иммуноферментным методом за норму следует считать показатели в диапазоне до 0,326 Ед; положительными следует считать значения, превышающие 0,47 Ед.
3. Для уточнения степени активности СКВ рекомендуется дополнительно использовать совместное определение показателей уровня антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе. При минимальной активности СКВ предпочтительно ориентироваться на показатели уровня антител к аденозинкиназе в диапазоне 0,208—0,582 Ед; для умеренной активности СКВ характерны значения экстинкции антител к АДА в диапазоне 0,05–0,22 Ед, антител к 5-НТ в диапазоне 0,06–0,23 Ед, антител к АДК в диапазоне 0,39–1,0 Ед; для высокой активности СКВ – в диапазоне 0,08–0,23 Ед, 0,09–0,24 Ед и 0,47–1,31 Ед соответственно.
4. Выявление высокого уровня антител к ферментам адениловой ветви пуринового метаболизма у больных СКВ при отсутствии нормализации определяемых показателей в течение 3-4 недель стационарного лечения может свидетельствовать о наличии органических поражений: нейропсихические проявления, развитие цитопенического и антифосфолипидного синдромов – для антител к аденозиндезаминазе (выше 0,15 Ед); поражение почек и органов ретикуло-эндотелиальной системы – для антител к 5-нуклеотидазе (выше 0,16 Ед); поражение сосудов – для антител к аденозинкиназе (выше 0,85 Ед).
5. В процессе стационарного лечения больных СКВ рекомендуется использовать комплексное определение антител к аденозиндезаминазе, 5-нуклеотидазе и аденозинкиназе в качестве критерия эффективности проводимой терапии (снижение уровня антител коррелирует с клиническим улучшением).
6. Определение антител к аденозиндезаминазе и 5-нуклеотидазе рекомендуется применять для дифференциальной диагностики между СКВ и другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями (системной склеродермией, дерматомиозитом, системными васкулитами, болезнью Шегрена, ревматоидным артритом), используя в качестве точки отсечения показатели экстинкции 0,107 Ед для антител к аденозиндезаминазе и 0,089 Ед для антител к 5-нуклеотидазе.

ПУБЛИКАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Александрова Н.В., Ткаченко Л.В., Алехина И.Ю., Александров А.В., Махачев М.А., Зборовская И.А. Клинико-диагностическое значение определения антител к аденозиндезаминазе у женщин с привычным невынашиванием беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия "Медицина", 2009, №6: 304-309.
2. Александров А.В., Алехина И.Ю., Сущук Е.А., Сычева А.В., Александрова Н.В., Махачев М.А., Маслова-Сорокина Е.В., Зборовская И.А. Роль аутоантител к антиоксидантным ферментам в поражении нервной системы у больных системной красной волчанкой // Клиническая неврология, 2009, №2: 10-14.
3. Алехина И.Ю., Махачев М.А., Маслова-Сорокина Е.В., Александрова Н.В., Емельянов Н.И. Клинико-патогенетическая роль антител к аденозиндезаминазе и ксантиноксидазе у больных с системной красной волчанкой с лабораторными признаками антифосфолипидного синдрома // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009, №1(25). – С.586-587.
4. Махачев М.А., Александрова Н.В., Алехина И.Ю., Шилова Л.Н., Новикова О.В., Емельянов Н.И.. Использование новых технологий для определения антител к аденозиндезаминазе в лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний // Материалы VII Съезда Союза аллергологов и иммунологов СНГ, Санкт-Петербург, 25-28 апреля 2009 г. – Аллергология и иммунология, 2009, Т.10, №2: 221.
5. Makhachev M.A., Alexandrova N.V., Alekhina I.Y., Zborovskaja I.A. Role of antibodies to adenosine deaminase for diagnostics of clinical variants of systemic lupus erythematosus // Annual European Congress of RHEUMATOLOGY, EULAR 2009. - Annals of the Rheumatic Diseases, 2009; Vol.68 (Suppl. №3): 729.
6. Александрова Н.В., Бенедицкая И.В., Шилова Л.Н., Алехина И.Ю. Роль антител к пуриннуклеозидфосфорилазе в иммунодиагностике клинических вариантов системной красной волчанки и системной склеродермии // Российский аллергологический журнал, 2010, №5, вып.1. – С.8-9.
7. Александров А.В., Шилова Л.Н., Бенедицкая Е.В., Новикова О.В., Александрова Н.В., Курбанова Р.Д., Зборовская И.А. Клинико-диагностическое значение аутоантител к аденозиндезаминазе и пуриннуклеозидфосфорилазе при системных ревматических заболеваниях // Профилактическая и клиническая медицина (Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова), 2010, №4(2). – С. 17-19.
8. Александрова Н.В., Шилова Л.Н., Черкашина И.В., Александров А.В., Дегтярев В.К., Коренская Е.Г., Емельянов Н.И. Оценка эффективности реабилитационно-восстановительного лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов // Аллергология и иммунология, 2011, Т.12, №1: 72.

9. **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 аденозиндезаминазе и гуанозину у больных системной красной волчанкой // *Практическая медицина*, 2011, №3-1(50): 55.
10. **Александрова Н.В., Курбанова Р.Д., Алехина И.Ю., Емельянова О.И., Бондаренко Е.А., Коренская Е.Г.** Клинико-диагностическое значение антител к аденозиндезаминазе у женщин с системной красной волчанкой // *Российский аллергологический журнал*, 2011, №4, вып.1.: 18-19.
11. **Александрова Н.В., Алехина И.Ю., Шилова Л.Н., Александров А.В., Бенедицкая Е.В., Емельянов Н.И., Бондаренко Е.А., Гонтарь И.П.** Практическое использование современных иммуноферментных технологий при выявлении аутоантител к ферментам у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – №10. – С.4.

Публикации в научных сборниках и журналах

12. Александрова Н.В., Ткаченко Л.В, Зборовская И.А. Роль аутоантител к аденозиндезаминазе в выявлении репродуктивных потерь иммунологического генеза // *Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья»*, Москва, 2009: 11-13.
13. Махачев М.А., Маслова-Сорокина Е.В., Александрова Н.В., Алехина И.Ю., Зборовская И.А. Роль антител к аденозиндезаминазе и ксантиноксидазе в диагностике клинических вариантов системной красной волчанки // *Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ /под ред. Академика РАМН А.Б.Зборовского/*. – Вып. XXVI, Волгоград, ООО «Царицынская Полиграфическая компания», 2009. с.46-48.
14. Alexandrova N., Tkachenko L., Zborovskaya I. Antibodies to adenosine deaminase: autoimmune aspects of habitual noncarrying of pregnancy // *The 3rd International IVI Congress “Reproductive medicine and Beyond”*, Madrid, Spain, 14-16.05.2009. Abstracts. – EQUIPO IVI, 2009: 78.
15. Alexandrova N.V., Tkachenko L.V., Zborovskaya I.A. The role of autoantibodies to adenosine deaminase in diagnosis of habitual noncarrying of pregnancy of autoimmune origin // *Annual XIX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics*, South Africa, Cape Town, 4-9.10.2009. Abstracts. – FIGO, 2009: 108.
16. Александрова Н.В., Ткаченко Л.В. Определение антител к аденозиндезаминазе у женщин с привычным невынашиванием беременности // *Сборник тезисов IV Международного конгресса по репродуктивной медицине*, Москва, 18-21.01.2010. – М., 2010: 6-7.
17. Александрова Н.В. Определение аутоантител к аденозиндезаминазе – новый метод лабораторной диагностики привычного невынашивания беременности // *Сборник статей Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»*, Москва, 29.03-02-04.2010. - М., «МЕДИ Экспо», 2010: 10-11.
18. Александрова Н.В., Зборовская И.А., Александров А.В. Аутоантителогенез к аденозиндезаминазе у больных системной красной волчанкой с клинико-

лабораторными признаками антифосфолипидного синдрома и поражением сосудов // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов, Москва 24-26. 11. 2010 г. – М., Издательство «Бионика», 2010. – С.8-9.

19. Александрова Н.В., Зборовская И.А. Антитела к аденозиндезаминазе: аутоиммунные аспекты репродуктивных потерь у женщин с системной красной волчанкой // Сборник материалов II конгресса ревматологов России, Ярославль 26-29 апреля 2011 г. – М., 2011. – С.5.
20. Alexandrova N.V., Alekhina I.Y., Alexandrov A.V., Zborovskaja I.A. Autoantibodies to adenosine deaminase as marker of immunological disorders in systemic lupus erythematosus // Сборник материалов Национальной конференции по вопросам внутренней медицины в Республике Молдова с международным участием, Кишинев 19-20 мая 2011 г. – Кишинев, Издательство «ИРС», 2011. – С.8-10.
21. 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.
22. Александрова Н.В., Парамонова О.В., Емельянов Н.И., Коренская Е.Г., Александров А.В., Зборовская И.А. Антитела к аденозиндезаминазе: дисбаланс иммунорегуляторных процессов у женщин с системной красной волчанкой // Материалы II Съезда терапевтов Юга России, 29-30.09.2011 года, Ростов-на-Дону – М. ООО "Издательский дом "Бионика", 2011. – С.46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДА	аденозиндезаминаза
АДК	аденозинкиназа
АНФ	антинуклеарный фактор
Ат	антитела
аФЛ	β_2 -гликопротеин I зависимые антитела к фосфолипидам
АФС	антифосфолипидный синдром
БШ	болезнь Шегрена
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ДИ	доверительный интервал
ДМ	дерматомиозит
нДНК	нативная ДНК
ПМ	пуриновый метаболизм
ПНБ	привычное невынашивание беременности
РА	ревматоидный артрит
РЗ	ревматические заболевания
СКВ	системная красная волчанка
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СВ	системный васкулит
ССД	системная склеродермия
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
AUC	Area Under the Curve – площадь под кривой

А Л Е К С А Н Д Р О В А Н и н е л ь Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ
АДЕНИЛОВОЙ ВЕТВИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

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

Подписано в печать 21.10.2011. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Arial. Печать офсетная. Физ. печ. л. 1,5. Тираж 100. Заказ 439.
Отпечатано с готовых диапозитивов заказчика в типографии ООО «Мастер»
400087, г. Волгоград, ул. Невская, 126.

