

АНТИТЕЛА К ГУАНОЗИНУ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Александров А.В., Макарова Т.С., Алехина И.Ю., Емельянова О.И., Емельянов Н.И.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград, Россия, e-mail: imlab@mail.ru

Изучено клинико-диагностическое значение наличия антител к гуанозину у больных системной красной волчанкой (СКВ). Поражение нервной системы имело место у 41 (68,3 %) больного СКВ и характеризовалось более высоким уровнем антител к гуанозину ($p=0,008$), а также более частым выявлением данных антител ($\chi^2=4,32$, $p=0,048$). Роль антител к гуанозину в поражении нервной системы у больных СКВ может быть связана как с возможностью перекрестного реагирования данных антител с рецепторами нейронов, 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.

Ключевые слова: системная красная волчанка, гуанозин, антитела, нервная система.

ANTIBODIES TO GUANOSINE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH THE LESION OF NERVOUS SYSTEM

Alexandrov A.V., Makarova T.S., Alekhina I.Y., Emelyanova O.I., Emelyanov N.I.

Research Institute for clinical and experimental rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia, e-mail: imlab@mail.ru

Clinical and diagnostic value of presence of antibodies to guanosine in systemic lupus erythematosus (SLE) patients is studied. The lesion of the nervous system took place in 41 (68,3%) SLE patients and was characterized by more higher level of antibodies to guanosine ($p=0,008$), and more frequent revealing of these antibodies ($\chi^2=4,32$, $p=0,048$) also. The role of antibodies to guanosine in lesion of the nervous system in SLE patients can be associated as to possibility of crossed reacting of these antibodies with receptors of neurons, and with the fact of depression of the secondary messenger - cyclic guanosin-3',5'-monophosphates, participating in signaling in synapses of the central nervous system.

Key words: systemic lupus erythematosus, guanosine, antibodies, nervous system.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется генетически обусловленным несовершенством иммунорегуляторных процессов, развитием аутоиммунных нарушений и иммунокомплексного хронического воспаления. При СКВ отмечается продукция большого количества аутоантител: антинуклеарных, к ДНК, фосфолипидам, микросомам, лизосомам, митохондриям, форменным элементам крови и т.д. Наибольшее патогенетическое значение имеют антитела к нативной ДНК. Современная лабораторная диагностика позволяет определять антитела и к более мелким структурам, таким как нуклеотиды и нуклеозиды [7]. Нуклеозиды представляют собой большое семейство природных и химически модифицированных аналогов, характеризующихся огромным структурным разнообразием; являясь фрагментом структуры нуклеотидов, многие нуклеозиды встречаются также и в свободном состоянии [2, 6]. Типичным примером

промежуточного субстрата при метаболизме пуринов является гуанозин, играющий важную роль в процессах белкового синтеза, регуляции взаимодействия гормонов с рецепторами и др. [8].

Неконтролируемая гиперпродукция В-лимфоцитами аутоантител к компонентам собственных тканей и развитие хронического воспаления, обуславливает прогрессирующее поражение многих органов и систем у больных СКВ. Одним из значимых клинических проявлений данной патологии является развитие люпус-ЦНС, причем неврологические синдромы включены в диагностические критерии и критерии активности системной красной волчанки [3, 5, 11].

Цель исследования: совершенствование диагностики клинических вариантов СКВ путем исследования процессов антителообразования к гуанозину.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 больных СКВ, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Городской клинической больницы № 25 г. Волгограда. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации и рекомендациями по этике биомедицинских исследований [13]. Диагноз СКВ ставился на основании тщательного клиничко-лабораторного обследования больных и верифицировался по критериям американской коллегии ревматологов 1997 года.

Средний возраст больных СКВ, вошедших в исследование, 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 %), вместе с тем 41 пациент (68,3 %) имел ту или иную степень стойкой утраты трудоспособности. Описательные статистики исходных клинических показателей больных СКВ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные показатели больных СКВ

Показатель	M	SD	95% ДИ для M	Me
Продолжительность болезни (лет)	7,97	7,36	6,1...9,9	5,56
Возраст дебюта болезни (лет)	28,5	13,2	25,2...32,0	25,4
Активность: SLEDAI	8,9	5,7	7,5...10,4	8,07
Активность: ECLAM	5,3	2,8	4,6...6,0	5,03
Повреждение: SLICC/ACR DI	1,9	1,7	1,5...2,4	2,02

Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал, Me – медиана.

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 (1985 г.). Показатели активности СКВ, выраженные в виде индексов SLEDAI и ECLAM, демонстрировали небольшое число больных, имеющих неактивную фазу заболевания. Несмотря на то, что тип распределения оценок по разным шкалам не совпадал, отмечена статистически значимая корреляция при разных способах оценки активности СКВ ($r=0,49$; $p<0,001$).

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. 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.

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.

Антитела к гуанозину определяли в модифицированном ELISA-тесте с использованием антигенных наносистем, разработанных в НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН [1]. В качестве антигена использовался коммерческий препарат гуанозина (Guanosine; Product Number G6752, $\geq 98\%$; Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA). Результаты учитывали на многоканальном микропланшетном спектрофотометре при длине волны 450 нм, полученные значения выражали в единицах оптической плотности (Ед). Наличие антител считалось положительным при превышении значений оптической плотности на 3 стандартных отклонения от средних значений контрольной группы.

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). Представление описательных статистик и выбор статистических критериев производились нами исходя из

цели исследования, решаемых при этом задач и рекомендаций руководств по биостатистике.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования не выявили существенных различий в содержании антител к гуанозину у лиц контрольной группы (30 практически здоровых лиц – доноров станции переливания крови в возрасте от 19 до 40 лет) 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 0,096 е.о.п. в ELISA-тесте с использованием АНС было принято за верхнюю границу нормы (показатели, превышающие эти значения, считались положительными).

Антитела к гуанозину были выявлены у 31 (51,7 %) больных СКВ (иммуноферментным методом) и не были выявлены ни у одного обследованного в контрольной группе. Уровни антител к гуанозину положительно коррелировали с увеличением SLEDAI ($p=0,007$) и ECLAM ($p=0,025$). В многомерном анализе клинических проявлений антитела к гуанозину демонстрировали тесную связь с поражением нервной системы (люпус-ЦНС) ($p=0,008$) у больных СКВ.

Патология нервной системы при СКВ нередко определяет прогноз, клиническую картину заболевания и качество жизни больных. Анализ частоты различных нейропсихических проявлений у больных СКВ, находившихся под нашим наблюдением, был проведен по рекомендациям Американской коллегии ревматологов 1999 г. (таб. 2).

Таблица 2

Частота проявлений поражений нервно-психической сферы у больных СКВ.

Симптомы (синдромы)	Количество больных	%
<i>Центральная нервная система</i>		
Цереброваскулярное поражение	11	26,8
Головные боли (включая мигрень и доброкачественную внутричерепную гипертензию)	40	97,5
Судорожные расстройства	2	4,8
Невротические расстройства	6	14,6
Расстройства настроения (аффективные расстройства)	18	43,9
Психоз	1	2,4

<i>Периферическая нервная система</i>		
Поражение вегетативной нервной системы	29	70,7
Мононейропатия (единичная/множественная)	3	7,3
Нейропатия черепных нервов	7	17,1
Плексопатия (поражение нервных сплетений)	1	2,4
Полинейропатия	3	7,3

Более высокая частота выявления поражения нервной системы у больных СКВ, находившихся под нашим наблюдением, связана, по-видимому, с использованием классификации нейропсихических проявлений СКВ [12], в то время, как в ряде других исследований применялся иной подход, позволявший выявить только наиболее тяжелые нейропсихические проявления (от 19 % до 26 %) [9, 14].

Поражение нервной системы 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 вегетативной нервной системы у больных с наличием данных антител (у 19 из 31), чем у больных без антител к гуанозину (у 10 из 29) ($\chi^2=4,32$, $p=0,048$).

Роль антител к гуанозину в поражении нервной системы может быть связана как с возможностью перекрестного реагирования данных антител с рецепторами нейронов, изменяя их функциональную активность (как это было ранее продемонстрировано для антител к ДНК и N-метил-D-аспартатных рецепторов, NMDA-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 [4, 10].

Учитывая высокий удельный вес неврологической патологии, больные СКВ должны проходить не только лабораторное, но и комплексное клинико-инструментальное неврологическое исследование уже на ранней стадии патологического процесса.

Заключение

Таким образом, у больных СКВ с поражением нервной системы имеет место повышенное образование антител к гуанозину. Дальнейшее изучение роли аутоантител к гуанозину, являющихся, по-видимому, отдельной фракцией антител к ДНК, может обеспечить более полное понимание основных патогенетических механизмов развития люпус-ЦНС.

Список литературы

1. Гонтарь, И.П. Эмульсионная полимеризация как метод, модифицирующий ферменты с сохранением биологических свойств их наноструктур / И.П. Гонтарь, Г.Ф. Сычева, А.В. Александров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – №12. – С. 715-719.
2. Жеребцов, Н.А. Биохимия / Н.А. Жеребцов, Т.Н. Попова, В.Г. Артюхов. – Воронеж: Издательство ВГУ, 2002. – 696 с.
3. Иванова М. М. ЦНС-Люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) (лекция) // Тер. архив. – 2001. – №5. – С. 25-28.
4. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
5. Лисицина Т. А., Вельтищев Д. Ю., Серавина О. Ф. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой // Научно-практ. ревматол. – 2008. – №4. – С. 21–27.
6. Химия и биохимия аминокислот и полипептидов. Методические указания. - МГУП, Могилев, 2003. – 43 с.
7. Colburn, K.K. Circulating antibodies to guanosine in systemic lupus erythematosus: correlation with nephritis and polyserositis by acute and longitudinal analyses / K.K. Colburn, L.M. Green, A.K. Wong // Lupus. – 2001. – Vol.10, № 6. – P. 410-417..
8. Domek-Łopacińska K. Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology / K. Domek-Łopacińska, J.B. Strosznajder // J. Physiol. Pharmacol. – 2005. – № 56, Suppl.2. – P. 15-34.
9. Hanly J.G. Neuropsychiatric lupus // Curr. Rheumatol. Rep. – 2001. – Vol.3, №3. – P. 205-212.
10. Kimura, A. Antibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus / A. Kimura, Y. Kanoh, T. Sakurai, A. Koumura // Neurology. – 2010. – Apr 27, №74(17). – P. 1372-9.
11. Nived O. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited / O. Nived, G. Sturfelt, M. H. Liang, P. De Pablo // Lupus – 2003. №12. – P. 872–876.
12. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. // Arthritis Rheum. – 1999. Vol.42, №4. – P. 599-608.
13. Weijer C., Dickens B., Meslin E.M. Bioethics for clinicians: 10. Research ethics // CMAJ. – 1997. Vol.156. – P. 1153-1157.

14. West S.G. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests / S.G. West, W. Emlen, M.H. Wener, B.L. Kotzin // Am. J. Med. – 1995. – Vol.99, №2. – P. 153-163.

Рецензенты:

Бабаева А.Р., д.м.н., зав. кафедрой факультативной терапии, ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Волгоград.

Краюшкин С.И., д.м.н., зав. кафедрой амбулаторной и скорой мед. помощи, ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Волгоград.

Работа получена 10.10.2011.