

Е.В. Кундер*Витебский государственный
медицинский университет,
Республика Беларусь***Ключевые слова:***спондилоартропатия,
поликлональный
иммуноглобулин, сыворотка,
дезоксирибонуклеазная
активность.*

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И СЫВОРОТОК КРОВИ ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ

Резюме. Цель исследования — установить иммунопатогенетическую роль, а также определить клиническую и диагностическую значимость дезоксирибонуклеазной (ДНКазной) активности поликлональных иммуноглобулинов (IgG) и сывороток крови при спондилоартропатии.

Обследовано 266 пациентов со спондилоартропатией (95 — псориатическим артритом, 120 — реактивным артритом и 51 — анкилозирующим спондилитом) и 69 здоровых лиц. Использовали метод определения ДНКазной активности поликлональных IgG и сывороток крови, основанный на образовании сгустка риванола с ДНК обратно пропорционально деполимеризации последней под действием ДНКазной активности различного происхождения.

Установлено, что уровень и частота выявляемости ДНКазной активности поликлональных IgG и сывороток крови у пациентов со спондилоартропатией достоверно превышают контрольные значения. Проанализированы корреляционные взаимоотношения между уровнями абзимной и сывороточной ДНКазной активности и некоторыми клиническими, лабораторными показателями и лечебными мероприятиями, подтверждающие патогенетическую роль ДНКазной активности IgG и сывороток крови при спондилоартропатии.

У больных псориатическим артритом выявлены наибольшие уровни ДНКазной активности поликлональных IgG и сывороток крови по сравнению с реактивным артритом и анкилозирующим спондилитом. Разработаны тесты дифференциальной диагностики спондилоартропатий на основе определения ДНКазной активности IgG и сывороток крови. Установлено, что определение удельной ДНКазной активности IgG соответствует критериям полезных диагностических тестов, а сывороточной ДНКазной активности — критериям наиболее полезных диагностических тестов.

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартропатии (SpA) — значимая медико-социальная проблема, связанная с существенным влиянием не только на экономическое состояние общества в целом, но и на качество жизни каждого отдельного индивидуума [6, 8]. На сегодняшний день SpA продолжают оставаться недостаточно изученной патологией. Окончательно не ясна этиология, много спорных вопросов связано с иммунопатогенетическими механизмами данных заболеваний. Активно обсуждаются патоморфологические изменения при SpA, дискутируются вопросы инициации и прогрессирования спондилита, сакроилеита, энтезопатий.

Значительные сложности представляет и дифференциальная диагностика отдельных SpA. В частности, такие ситуации, как типичное для анкилозирующего спондилита (АС) поражение позвоночника при наличии кожного псориаза, эрозивный периферический артрит и рецидиви-

рующие синовиты при клинической картине АС, сакроилеит и спондилит IV рентгенологической стадии без признаков поражения периферических суставов при наличии кожного псориаза, серопозитивные по ревматоидному фактору SpA, изолированный сакроилеит и т.д.

Особенно перспективными следует признать новые, не имеющие аналогов направления изучения SpA, которые могут расширить существующие представления об иммунопатогенезе данных заболеваний, а также использоваться для их диагностики. На роль подобного современного направления в изучении SpA может претендовать абзимология (наука об антителах и иммуноглобулинах, обладающих каталитической активностью), развитие которой в последние годы открывает значительные возможности для исследования иммунологических изменений при различных заболеваниях. Каталитические антитела уже определяются как «новый молекулярный инструмент» [3, 7] для изучения ревматических

и кардиологических заболеваний, болезней эндокринной системы.

Абзимная активность изучается при системных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите (РА), а также при патологии щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, инфекционных болезнях и др. [1, 2]. Полученные предварительные результаты в этом направлении дают основания для дальнейших исследований, в том числе и с целью разработки новых методов диагностики и дифференциальной диагностики СпА.

Принимая во внимание наличие взаимосвязи между каталитической активностью иммуноглобулинов и сывороток крови, а также, учитывая трудоемкость определения различных видов абзимной активности, представляют значительный интерес исследования, посвященные изучению сывороточной каталитической активности и возможности использования результатов ее определения с диагностической целью.

В исследованиях последнего десятилетия установлено повышение сывороточной ДНКазной активности при остром инфаркте миокарда [12], а определение активности этого сывороточного фермента уже предлагается в качестве нового эффективного маркера для ранней диагностики инфаркта миокарда. Выявлены изменения ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности при ревматических заболеваниях (РА и системной красной волчанке) [13].

Однако до настоящего времени не изучены патогенетическое значение и диагностические возможности изменения сывороточной каталитической активности при СпА.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 266 пациентов со СпА (95 больных псориатическим артритом (ПА), 120 — реактивным артритом (РеА) и 51 — анкилозирующим спондилитом (АС)). Контрольную группу составили 69 практически здоровых лиц — доноров Витебской областной станции переливания крови.

Исследование выполняли в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований с участием людей, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Принадлежность заболеваний к СпА устанавливали в соответствии с критериями ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) [11]. Диагноз ПА устанавливали согласно критериям CASPAR 2006 г. [15]. Диагноз РеА устанавливали с использованием предварительных Международных критериев (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999) [9]. Диагноз АС устанавливали в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. [16].

Характеристика пациентов со СпА и здоровых лиц по полу и возрасту представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов со СпА и здоровых лиц по полу и возрасту

Показатель	СпА	ПА	РеА	АС	Здоровые лица
Количество, лет					
Мужчины	168 (63)	44 (46)	73 (60,8)	51 (100)	44 (64)
Женщины	98 (37)	51 (54)	47 (39,2)	—	25 (36)
Возраст, лет					
Средний	40,37±8,85 (95% ДИ: 39,29– 41,43)	42,82±8,18 (95% ДИ: 41,16– 44,49)	37,82±9,04 (95% ДИ: 36,18– 39,45)	42,0±9,01 (95% ДИ: 39,52– 44,48)	41,1±10,94 (95% ДИ: 38,45– 43,67)
Мужчины	39,56±8,97 (95% ДИ: 38,19– 40,93)	41,57±8,80 (95% ДИ: 38,89– 44,24)	36,97±9,04 (95% ДИ: 34,86– 39,08)	42,0±9,01 (95% ДИ: 39,52– 44,48)	42,20±8,63 (95% ДИ: 39,58– 44,83)
Женщины	41,74±8,50 (95% ДИ: 40,04 43,44)	43,90±7,51 (95% ДИ: 41,78– 46,01)	38,81±9,18 (95% ДИ: 36,11– 41,5)	—	40,64±7,67 (95% ДИ: 37,47– 43,81)

Характеристика пациентов с ПА представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика пациентов с ПА

Показатель	Все пациенты с ПА, n (%)
Количество пациентов	95 (100)
Отягощенная наследственность по псориазу	20 (21)
Распространенный псориаз	55 (58)
Ограниченный псориаз	40 (42)
Обыкновенный (вульгарный) псориаз	69 (73)
Обыкновенный и интертригинозный псориаз	14 (15)
Эритродермический псориаз	9 (9)
Экссудативный псориаз	3 (3)
Стационарная стадия	73 (77)
Регрессирующая стадия	8 (8)
Стационарно-регрессирующая стадия	14 (15)
Непрерывно рецидивирующее течение	59 (62)
Торпидное течение	12 (13)
Поражение ногтей	86 (90)
Полиартрит	84 (88)
Олигоартрит	11 (12)
Дактилит	27 (28)
Сacroилеит	37 (39)
Спондилит	46 (48)
Внутричужавной остеолит	11 (11,5)
Акральный остеолит	2 (2)
Активность I степени	36 (38)
Активность II степени	38 (40)
Активность III степени	21 (22)
Рентгенологическая II стадия	59 (62)
Рентгенологическая III стадия	25 (26)
Рентгенологическая IV стадия	11 (12)
Функциональная недостаточность I степени	65 (69)
Функциональная недостаточность II степени	25 (26)
Функциональная недостаточность III степени	5 (5)
Терапия НПВП	95 (100)
Базисная терапия метотрексатом (7,5–15 мг/нед еженедельно)	42 (44)

В табл. 3 и 4: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Характеристика пациентов с РеА представлена в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика пациентов с РеА

Показатель	Все пациенты с РеА, n (%)
Количество пациентов	120 (100)
Полиартрит	34 (28)
Олигоартрит	45 (37,5)
Сacroилеит	39 (32,5)
Спондилит	22 (18,3)
Ахиллобурсит	73 (60,8)
Энтезопатии	86 (71,6)
Активность I степени	49 (40,8)

Продолжение табл. 3

Показатель	Все пациенты с РеА, n (%)
Активность II степени	32 (26,6)
Активность III степени	39 (32,6)
Рентгенологическая I стадия	50 (41,6)
Рентгенологическая II стадия	66 (55,9)
Рентгенологическая III стадия	3 (2,5)
Функциональная недостаточность I степени	117 (97,5)
Функциональная недостаточность II степени	3 (2,5)
Конъюнктивит	11 (9)
Увеит	2 (1,7)
Иридоциклит	3 (2,5)
Лихорадка	10 (8,3)
Изолированная хламидийная урогенитальная инфекция	98 (82)
Хламидийная инфекция и трихомониаз	12 (10)
Хламидийная, уреоплазменная инфекция и трихомониаз	10 (8)
Терапия НПВП	120 (100)

Характеристика пациентов с АС представлена в табл. 4.

Таблица 4

Характеристика пациентов с АС

Показатель	Все пациенты с АС, n (%)
Количество пациентов	51 (100)
Центральная форма	36 (71)
Ризомелическая форма	7 (14)
Периферическая форма	8 (15)
Сакроилеит I стадия	4 (7,8)
Сакроилеит II стадия	12 (23,5)
Сакроилеит III стадия	14 (27,5)
Сакроилеит IV стадия	18 (35,3)
Спондилит I стадия	4 (7,8)
Спондилит II стадия	10 (19,6)
Спондилит III стадия	19 (37,3)
Спондилит IV стадия	18 (35,3)
Энтезопатии	43 (84)
Активность I степени	10 (19,6)
Активность II степени	24 (47)
Активность III степени	17 (33,4)
Рентгенологическая I стадия	4 (7,8)
Рентгенологическая II стадия	10 (19,6)
Рентгенологическая III стадия	19 (37,3)
Рентгенологическая IV стадия	18 (35,3)
Функциональная недостаточность I степени	14 (27,5)
Функциональная недостаточность II степени	34 (66,7)
Функциональная недостаточность III степени	3 (5,8)
Терапия НПВП	51 (100)
Базисная терапия сульфасалазином (2,0 г/сут ежедневно)	15 (29)

В качестве материала для исследований использовали сыворотки крови и поликлональные IgG, выделенные из сыворотки крови пациентов со СпА и здоровых лиц. Выделение препаратов поликлональных IgG 1; 2 и 4 подкласса из сыворотки крови проводили комбинированным риванол-аффиннохроматографическим методом [1, 2]. Контроль чистоты полученных IgG проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в диссоциирующих и восстанавливающих условиях [5].

Постановка реакций ДНКазной активности осуществлялась согласно методикам, разработанным нами и апробированным на различных биологических моделях [3, 4]. Оценивалась ДНКазная активность IgG на 1 мг образца (удельная ДНКазная активность IgG). Учет реакции проводили визуально в баллах. Отсутствие активности — компактный сгусток ДНК — 0 баллов; 1 балл — минимальная активность — рыхлый сгусток; 2 балла — слабая активность — рыхлый сгусток, хлопья, нити; 3 — умеренная активность — хлопья, нити; 4 — высокая

активность — распад сгустка, хлопья, нити; 5 баллов — максимальная активность — полный распад сгустка ДНК с образованием гомогенной взвеси. Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием аналитического пакета Statistica 7.0. Для оценки диагностической точности разработанных лабораторных тестов проводили расчет операционных характеристик [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровни удельной ДНКазной активности IgG у обследованных лиц представлены в табл. 5.

Таблица 5

Уровни удельной ДНКазной активности IgG у обследованных лиц

Группа	Уровни удельной ДНКазной активности IgG				
	Медиана	Размах (min-max)	95% ДИ для медианы	25-75-я перцентиль	Наблюдений, n
СпА	2,50	0,00-5,00	2,50-3,00	1,5-3,50	266
ПА	3,50	1,00-5,00	3,29-3,71	3,00-4,00	95
РеА	2,50	0,00-5,00	2,00-2,56	1,50-3,00	120
АС	1,50	0,00-4,00	1,0-1,50	1,00-2,00	51
Здоровые лица	0,00	0,00-2,50	0,00-0,50	0,00-0,50	69

Различия между уровнями удельной ДНКазной активности IgG у пациентов со СпА, а также у пациентов с РеА, ПА и АС по сравнению с контрольными величинами в группе здоровых лиц оказались статистически высокозначимыми ($p < 0,0001$). Выявлены статистически высокозначимые различия между уровнями удельной ДНКазной активности IgG у пациентов с ПА и РеА, ПА и АС, а также РеА и АС ($p < 0,0001$).

Частота выявляемости положительных результатов при определении удельной ДНКазной активности IgG (≥ 1 балла) у обследованных лиц представлена в табл. 6.

Таблица 6

Частота выявляемости положительных результатов определения удельной ДНКазной активности IgG у обследованных лиц

Группа	Частота выявляемости положительных результатов определения удельной ДНКазной активности IgG		
	%	95% ДИ	Наблюдений, n
СпА	93,61	90,67-96,55	266
ПА	100,00	100,00-100,00	95
РеА	95,00	91,10-98,90	120
АС	78,43	67,14-89,72	51
Здоровые лица	23,19	13,23-33,15	69

Определены статистически высокозначимые различия между частотами выявляемости положительных результатов определения удельной ДНКазной активности IgG у пациентов со СпА и у здоровых лиц, а также у пациентов с ПА, РеА и АС и в контрольной группе ($p < 0,0001$). Различия между частотами выявляемости положительных результатов определения удельной ДНКазной активности IgG у пациентов с ПА и РеА оказались статистически значимыми ($p = 0,035$), как и у пациентов с РеА и АС ($p = 0,0018$). Установлены статистически высокозначимые различия между данными показателями у пациентов с ПА и АС ($p < 0,0001$).

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюда-

ются при уровне удельной ДНКазной активности (cut-off), равном 2,5 балла.

ROC-кривая для теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG представлена на рис. 1.

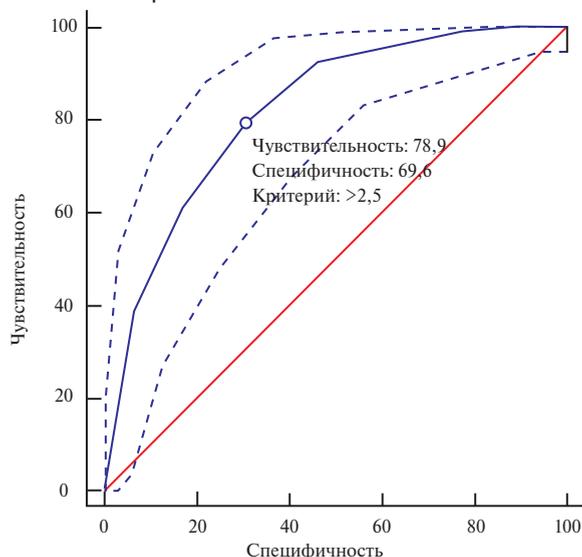


Рис. 1. ROC-кривая для теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG

Показатели ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG представлены в табл. 7.

Таблица 7

Показатели ROC-анализа для теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG

Показатель ROC-анализа	Значение
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,82
Стандартная ошибка	0,09
95% ДИ	0,77–0,83
Уровень значимости (p)	0,0001

Результаты расчета основных показателей теста для дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG представлены в табл. 8.

Таблица 8

Результаты расчета основных показателей теста для дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG

Характеристики теста	ПА и СпА (АС+РеА)
Диагностическая чувствительность	78,95% (95% ДИ: 69,40–86,60)
Диагностическая специфичность	69,59% (95% ДИ: 62,10–76,40)
Прогностическая ценность положительная (прогностическая ценность положительного результата теста), %	59,10
Прогностическая ценность отрицательная (прогностическая ценность отрицательного результата теста), %	85,60
Индекс точности (диагностическая эффективность), %	67,67
Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+)	2,60
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-)	0,30

При изучении взаимосвязи между уровнями удельной ДНКазной активности IgG и клиническими, лабораторными и инструментальными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц получены результаты, представленные в табл. 9 (указаны коэффициенты корреляции при уровне значимости $p < 0,05$).

Таблица 9

Результаты анализа взаимосвязи между уровнями удельной ДНКазной активности IgG и клиническими, лабораторными и инструментальными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц

Коррелирующие признаки	Коэффициент корреляции, r
СпА	
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и пролиферативные явления в суставах	0,35
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и наличие скованности в суставах кистей	0,36
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и наличие кожного псориаза	0,50
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и наличие артрита	0,48
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и наличие полиартрита	0,38
ПА	
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и экссудативные явления в суставах	0,35
РеА	
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и концентрация в сыворотке С-реактивного белка	0,38
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и количество Т-лимфоцитов	0,35
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и количество Т-хелперов	0,40
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и уровень СОЭ	0,42
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и активность заболевания	0,43
АС	
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и уровень гемоглобина	-0,33
Уровень удельной ДНКазной активности IgG и пульс-терапия глюкокортикоидами	0,4

Уровни ДНКазной активности сыворотки крови у обследованных лиц представлены в табл. 10.

Таблица 10

Уровни ДНКазной активности сыворотки крови у обследованных лиц

Группа	Уровни ДНКазной активности сыворотки крови				Наблюдений, n
	Медиа-на	Размах (min-max)	95% ДИ для медианы	25–75-я перцентиль	
СпА	3,00	0,00–5,00	3,00–3,00	2,00–4,00	266
ПА	4,00	2,00–5,00	4,00–4,42	4,00–5,00	95
РеА	3,00	1,00–5,00	2,00–3,00	2,00–3,00	120
АС	2,00	0,00–4,00	1,00–2,00	1,00–2,00	51
Здоровые лица	1,00	0,00–3,00	1,00–2,00	1,00–2,00	69

Различия между уровнями ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов со СпА, а также с РеА, ПА и АС по сравнению с контрольными величинами оказались статистически высокозначимыми ($p < 0,0001$). Определены статистически высокозначимые различия между уровнями ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов с ПА и РеА, ПА и АС, а также РеА и АС ($p < 0,001$).

Частоты выявляемости положительных результатов определения ДНКазной активности сыворотки крови у обследованных лиц представлена в табл. 11.

Таблица 11

Частота выявляемости положительных результатов определения ДНКазной активности сыворотки крови у обследованных лиц

Группа	Частота выявляемости положительных результатов определения ДНКазной активности сыворотки крови		
	%	95% ДИ	Наблюдений, n
СпА	89,10	85,35–92,84	266
ПА	100,00	100,00–100,00	95
РеА	92,50	87,79–97,21	120
АС	60,78	47,38–74,18	51
Здоровые лица	42,03	30,38–53,68	69

При оценке частот выявляемости положительных результатов определения ДНКазной активности сыворотки крови (≥ 2 балла) выявлены статистически высокозначимые ($p < 0,0001$) различия у пациентов со СпА и у здоровых лиц, а также у пациентов с ПА, РеА и контрольной группы. Установлены статистически значимые различия ($p = 0,042$) между частотами выявляемости положительных результатов определения ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов с АС и у здоровых лиц. Статистически высокозначимыми оказались различия между частотами выявляемости положительных результатов определения ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов с ПА и РеА ($p = 0,0064$), ПА и АС, РеА и АС ($p < 0,0001$).

При выполнении ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней ДНКазной активности сыворотки крови установлено, что максимальные показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при уровне ДНКазной активности сыворотки (cut-off), равном 3 балла.

ROC-кривая для теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней ДНКазной активности сыворотки крови представлена на рис. 2.

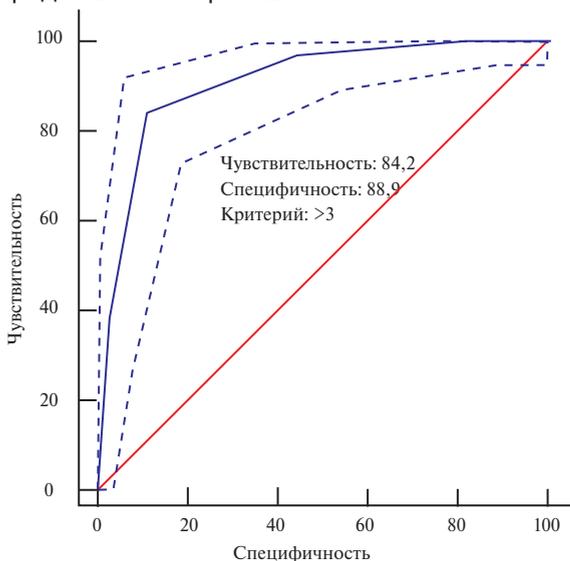


Рис. 2. ROC-кривая для теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней ДНКазной активности сыворотки крови

Показатели ROC-анализа теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней ДНКазной активности сыворотки крови представлены в табл. 12.

Таблица 12

Показатели ROC-анализа для теста дифференциальной диагностики ПА и СпА по результатам определения уровней ДНКазной активности сыворотки крови

Показатели ROC-анализа	Значение
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,91
Стандартная ошибка	0,022
95% ДИ	0,87–0,94
Уровень значимости (p)	0,0001

Результаты расчета основных показателей теста для дифференциальной диагностики ПА и СпА по данным определения уровней удельной ДНКазной активности IgG представлены в табл. 13.

Таблица 13

Результаты расчета основных показателей теста для дифференциальной диагностики ПА и СпА по данным определения уровней удельной ДНКазной активности IgG

Характеристики теста	ПА и СпА (АС+РеА)
Диагностическая чувствительность	84,21% (95% ДИ: 75,30–90,90)
Диагностическая специфичность	88,89% (95% ДИ: 83,20–93,20)
Прогностическая ценность положительная (прогностическая ценность положительного результата теста), %	80,80
Прогностическая ценность отрицательная (прогностическая ценность отрицательного результата теста), %	91,00
Индекс точности (диагностическая эффективность), %	70,30
Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+)	7,58
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП–)	0,18

При изучении взаимосвязи между уровнями ДНКазной активности сыворотки крови и клиническими, лабораторными и инструментальными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц получены результаты, представленные в табл. 14 (указаны коэффициенты корреляции при уровне значимости $p < 0,05$).

Таблица 14

Результаты анализа взаимосвязи между величинами ДНКазной активности сыворотки крови и клиническими, лабораторными и инструментальными данными, лечебными мероприятиями у обследованных лиц

Коррелирующие признаки	Коэффициент корреляции, r
СпА	
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и боли в суставах кистей	0,48
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и скованность в суставах кистей	0,47
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и наличие артрита суставов кистей	0,46
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и наличие кожного псориаза	0,63
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и количество Т-активных лимфоцитов	0,30
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и уровень ДНКазной активности IgG	0,74
ПА	
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и боли в суставах кистей	0,48
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и скованность в суставах кистей	0,47
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и наличие полиартрита	0,41
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и наличие артрита суставов кистей	0,46

Продолжение табл. 14

Коррелирующие признаки	Коэффициент корреляции, r
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и терапия метотрексатом	0,60
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и уровень ДНКазной активности IgG	0,63
РеА	
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и активность воспалительного процесса	0,30
АС	
Уровень ДНКазной активности сыворотки крови и длительность болезни	0,30

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в крови пациентов со СпА циркулируют антитела, обладающие собственной ДНКазной активностью, уровни и частоты выявляемости которых превышают аналогичные показатели у здоровых лиц. Максимальные уровни ДНКазной активности отмечены при ПА, что доказывает более выраженную аутоиммунную агрессию при данном заболевании по сравнению с другими представителями СпА. Учитывая наличие при псориазе антинуклеарных антител, антител к двухспиральной ДНК, к РНП, антиперинуклеарных антител [10], нельзя исключить, что абзимы с ДНКазной активностью на ранних этапах заболевания имеют приспособительное значение, разрушая избыток нуклеиновых кислот, появляющихся в процессе цитолиза. В дальнейшем обладающие ДНКазной активностью антитела могут оказывать повреждающее воздействие на ткани, реализуя цитотоксические эффекты. Абзимы регулируют клеточное развитие, участвуют в процессах апоптоза, что подтверждает их патогенетическое значение при ПА.

ДНКазная активность IgG находится во взаимосвязи с некоторыми клиническим проявлениями СпА (пролиферативные явления, боль и скованность в суставах кистей, наличие артрита, полиартрита, псориатическое поражение кожи при всех СпА; экссудативные явления в суставах при ПА; активность заболевания при РеА). Выявлена зависимость между уровнем ДНКазной активности IgG и лабораторными данными и лечебными мероприятиями (концентрация С-реактивного белка и СОЭ, количество Т-лимфоцитов при РеА, уровень гемоглобина при АС, пульс-терапия глюкокортикоидами при АС), что доказывает участие абзимов, обладающих ДНКазной активностью в патогенетических процессах хронического аутоиммунного воспаления при СпА.

Нами проведен сравнительный анализ ДНКазной активности IgG при ПА, РеА и АС, на основании результатов которого разработаны критерии дифференциальной диагностики СпА. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [14] наиболее полезными для диагностики ревматических заболеваний являются лабораторные тесты с ОП+>5 и ОП-<0,2; полезными — с ОП+>2 и ≤5, ОП->0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы — с ОП+≤2 и ОП->0,5. Таким образом, тест дифференциальной диагностики ПА и СпА, по результа-

там определения уровней удельной ДНКазной активности IgG соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Нами впервые проведен анализ ДНКазной сывороточной активности у пациентов со СпА. При ПА выявлена наибольшая активность по сравнению с РеА и АС. Определены статистически значимые взаимосвязи между уровнями сывороточной ДНКазной активности и клиническими (боль и скованность в суставах, артрит суставов кистей, наличие кожного псориаза при СпА; боль и скованность в суставах, наличие полиартрита и артрита суставов кистей при ПА; активность воспаления при РеА, длительность болезни при АС), лабораторными данными (уровень Т-лимфоцитов при СпА), лечебными мероприятиями (терапия метотрексатом при ПА).

На основе определения сывороточной ДНКазной активности нами впервые разработан тест дифференциальной диагностики ПА и СпА, соответствующий критериям наиболее полезных диагностических тестов.

ВЫВОДЫ

Уровень и частота выявляемости ДНКазной активности поликлональных IgG и сывороток крови у больных СпА статистически значимо превышают контрольные значения ($p < 0,001$).

У пациентов с ПА ДНКазная активность IgG и сывороток крови наибольшая по сравнению с РеА и АС.

У пациентов со СпА ДНКазная активность IgG и сывороток крови находится во взаимосвязи с некоторыми клиническими, лабораторными данными, лечебными мероприятиями, что подтверждает участие абзимов, обладающих ДНКазной активностью, а также сывороточной ДНКазной активности в иммунопатогенезе ПА, РеА и АС.

Тест дифференциальной диагностики ПА и СпА, по результатам определения уровней удельной ДНКазной активности IgG, соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Тест дифференциальной диагностики ПА и СпА, по результатам определения уровней сывороточной ДНКазной активности, соответствует критериям наиболее полезных диагностических тестов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генералов И.И. (1998) Абзимная активность препаратов IgG у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Иммунология, 3: 54–56.
2. Генералов И.И. (2002) Поликлональные каталитические иммуноглобулины: причины появления, механизмы действия, патогенетическое и клиническое значение. Иммунология, аллергология, инфектология, 2: 19–37.
3. Мальцев К.А., Хитров А.Н., Введенская О.Ю. (2006) Каталитические аутоантитела – новый молекулярный инструмент в кардиологии и офтальмологии. Тер. арх., 11: 70–76.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. (2006) Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва, 70 с.

5. **Остерман Л.А.** (1981) Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование. Москва, 286 с.
6. **Пфлюгер Б.** (2001) Оценка глобального бремени костно-мышечных заболеваний. Науч.-практ. ревматология, 4: 4–9.
7. **Хитров А.Н., Мальцев К.А., Введенская О.Ю.** (2006) Каталитические аутоантитела как новый молекулярный инструмент в ревматологической практике. Тер. арх., 6: 59–66.
8. **Bergman M.J.** (2006) Social and economic impact of inflammatory arthritis. Postgrad. Med., 5: 11.
9. **Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., Sieper J.** (1999) On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. J. Rheumatol., 24: 2185–2192.
10. **Calzavara-Pinton P.G., Franceschini F.** (1999) Incidence of antiperinuclear factor in patients with psoriatic arthritis. Adv. Exp. Med. Biol., 455: 215–220.
11. **Dougados M.** (1991) The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum., 34: 1218–1227.
12. **Kawai Y.** (2004) Diagnostic Use of Serum Deoxyribonuclease I Activity as a Novel Early-Phase Marker in Acute Myocardial Infarction. Circulation., 109: 2398–2400.
13. **Sallai K.** (2005) Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology., 1: 56–59.
14. **Shojania K.** (2000) What laboratory tests are needed? CMAJ, 162: 743–746.
15. **Taylor W.** (2006) CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Ann. Rheum. Dis., 54: 2665–2673.
16. **van der Linder S., Valkenburg H.A., Cats A.** (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum., 27: 361–368.

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗНА АКТИВНІСТЬ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ТА СИРОВАТОК КРОВІ ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТІЇ

О.В. Кундер

Резюме. Мета дослідження — встановити імунопатогенетичну роль, а також визначити клінічну та діагностичну значимість дезоксирибонуклеазної (ДНКазної) активності поліклональних імуноглобулінів (IgG) і сироваток крові при спондилоартропатії. Обстежено 266 пацієнтів зі спондилоартропатією (95 хворих на псоріатичний артрит, 120 — на реактивний артрит і 51 — на анкілозивний спондиліт) та 69 здорових осіб. Використовували метод визначення ДНКазної активності поліклональних IgG та сироваток крові, що базується на утворенні згустку риванолу з ДНК обернено пропорційно деполімеризації останньої під дією ДНКазної активності різного походження. Установлено, що рівень і частота виявлення ДНКазної активності поліклональних IgG та сироваток крові у пацієнтів зі спондилоартропатією достовірно перевищують контрольні значення. Проаналізовано кореляційні взаємозв'язки між рівнями абзимної та сироваткової ДНКазної активності і деякими клінічними, лабораторними показниками та лікувальними заходами, що підтверджують патогенетичну роль ДНКазної активності IgG та сироваток крові при спондилоартропатії.

У хворих на псоріатичний артрит виявлено найвищі рівні ДНКазної активності поліклональних IgG та сироваток крові порівняно з реактивним артритом і анкілозивним спондилітом. Розроблено тести диференційної діагностики спондилоартропатій на основі визначення ДНКазної активності IgG та сироваток крові. Встановлено, що визначення питомої ДНКазної активності IgG відповідає критеріям корисних діагностичних тестів, а визначення сироваткової ДНКазної активності — критеріям найбільш корисних діагностичних тестів.

Ключові слова: спондилоартропатія, поліклональний імуноглобулін, сироватка, дезоксирибонуклеазна активність.

DEOXYRIBONUCLEASE ACTIVITY OF IMMUNOGLOBULINS AND SERA IN SPONDYLOARTHROPATHIES

E.V. Kunder

Summary. The aim of the study is to assess the immunopathogenetic role, clinical and diagnostic significance of catalytic deoxyribonuclease (DNAse) activity of polyclonal immunoglobulins (IgG) and sera in patients with spondyloarthropathies. The 266 patients with spondyloarthropathies (95 — with psoriatic arthritis, 120 — with reactive arthritis and 51 — with ankylosing spondylitis) and 69 healthy donors were examined. The method for DNAse activity assessment relied upon rivanol capacity to form a clot with DNA reversely proportional to this acid depolymerisation on the action of DNAse. The levels of DNAse activity of polyclonal IgG and sera were significantly higher in patients with spondyloarthropathies in comparison with healthy controls. The correlation between DNAse activity of polyclonal IgG and sera with some clinical, laboratory findings and treatment were revealed. The detection of high DNAse activity of polyclonal IgG and sera in patients with spondyloarthropathies indicates the role of this activity in their immunopathogenesis. The patients with psoriatic arthritis demonstrate the highest level of polyclonal IgG and serum DNAse activity. The determination of increased levels of serum and IgG DNAse activity might be applied for discrimination of psoriatic arthritis from other spondyloarthropathies.

Key words: spondyloarthropathies, polyclonal immunoglobulins, serum, deoxyribonuclease activity.

Адрес для переписки:

Кундер Елена Владимировна
210038, Республика Беларусь,
Витебск, просп. Победы, 2, к. 48
Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии
E-mail: elsid7@mail.ru