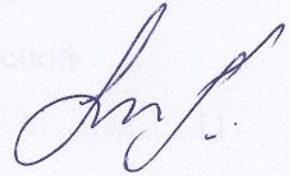


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЦЫБРИЙ КРИСТИНА СЕРГЕЕВНА



УДК 616.5-002.525.2-018.2-031.25-099-071-08.168

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ, ВЫЗВАННОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКОЙ

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Золотухин Сергей Евгеньевич
доктор медицинских наук,
профессор

Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.



Донецк – 2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЦЫБРИЙ КРИСТИНА СЕРГЕЕВНА

УДК 616.5-002.525.2-018.2-031.25-099-071-08.168

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ, ВЫЗВАННОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКОЙ**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Золотухин Сергей Евгеньевич
доктор медицинских наук,
профессор

*Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.*

Донецк – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр
Список условных сокращений.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Синдром эндогенной интоксикации и факторы, его определяющие, при полиартрите, вызванном системной красной волчанкой (Обзор литературы)	11
Глава 2. Материал и методы исследования.....	24
2.1. Характеристика обследованных больных.....	24
2.2. Методы исследования.....	27
Глава 3. Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке.....	31
Глава 4. Эндотоксиновые антитела в крови больных системной красной волчанкой	43
Глава 5. Токсичные микроэлементы в крови больных системной красной волчанкой	52
Глава 6. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки	62
Глава 7. Эффективность лечения больных системной красной волчанкой	67
Обобщение и анализ результатов исследования	77
Выводы	84
Практические рекомендации	87
Список использованных источников литературы	88

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДНК	антитела к нативной ДНК
АКЛ	антитела к кардиолипину
АНФ	антинуклеарный фактор
АТ	азатиоприн
АФЛС	антифосфолипидный синдром
ВА	волчаночный артрит
ГКГ	глюкокортикоидные гормоны
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИИИ	интегральный индекс интоксикации
КМСМ	критерий МСМ
ММ	мофетила микофенолат
МСМ	молекулы средней массы
МТ	метотрексат
МЭ	микроэлементы
ПН	поверхностное натяжение
ПНС	периферическая нервная система
ПФС	полиферментные смеси
СКВ	системная красная волчанка
СС	суставной синдром
СЭИ	синдром эндогенной интоксикации
ЦНС	центральная нервная система
ЦС	циклоспорин
ЦФ	циклофосфамид
ЭИ	эндогенная интоксикация
ЭТА	эндотоксические антитела
ЭТИ	эндотоксический индекс
Ва	барий
D	критерий дисперсии
Ig	иммуноглобулин
Li	литий
M	среднее значение
m	стандартная ошибка среднего значения
p	критерий достоверности
Pb	свинец
r	коэффициент корреляции
SD	стандартное отклонение среднего значения
Sr	стронций
t	критерий Стьюдента
WR	критерий Уилкоксона-Рао
χ^2	критерий Макнемара-Фишера

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое системное заболевание с многообразными дефектами иммунной регуляции, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, характеризующееся нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран с образованием аутоантител к этим структурам, проявляющееся скелетно-мышечными изменениями и почечными, кожно-слизистыми, неврологическими, кардиоваскулярными и респираторными проявлениями [3, 4, 11, 19, 20, 24, 28, 38, 63, 80, 82, 105, 116, 136, 154, 188]. СКВ относится к наиболее частым системным заболеваниям соединительной ткани [99, 163], которое резко ухудшает качество жизни больных [46]. В мире распространенность СКВ составляет 9-10 человек на 100 тыс. населения [134].

При СКВ возникает симметричный полиартрит преимущественно мелких суставов. Наряду с поражением сухожильно-связочного аппарата суставов в патогенез включаются мышцы [3]. Со временем в суставах формируются подвывихи, сгибательные контрактуры, реже костно-хрящевая деструкция [127]. В синовиальной оболочке развивается воспалительный процесс, который определяет клиническую картину суставной патологии и является движущей силой ее прогрессирования [179].

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), формирующийся при СКВ, связан с поражением почек [41, 47, 95, 179], печени [28, 37], кожи [6, 85, 164], респираторной [43, 70] и нервной систем [20, 62, 86, 153], лимфатических узлов и желез внутренней секреции [52]. Он усиливает нарушения в структуре и функции суставов [112, 124, 127].

Усиливать СЭИ могут негативные экологические факторы окружающей среды регионов проживания больных [106, 162]. Определенные токсические эффекты способны оказывать основные средства патогенетической терапии больных СКВ – глюкокортикоидные гормоны (ГКГ) [50, 61, 93], цитостатики [48, 56], противоцитокиновые средства [45, 60, 172], 4-аминохинолиновые

производные [51].

Необходимо отметить, что еще не определены клиническая значимость скрытого СЭИ у больных полиартритом, вызванным СКВ и степень его влияния на тяжесть течения системных проявлений заболевания. Остаются также неизученными факторы, определяющие ЭИ, не ясны их взаимосвязи с лабораторными показателями патологического процесса, не выяснена роль отдельных групп медикаментозных препаратов на выраженность СЭИ, а того – на эффективность патогенетической терапии.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертация выполнялась в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР. Она являлась фрагментом темы Министерства здравоохранения Украины «Оптимизация патогенетической терапии поражений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов при ревматических заболеваниях (клинико-экспериментальные исследования)» (№ госрегистрации 0105U008727). Соискательница являлась соисполнителем данной темы. Работа также являлась фрагментом темы МЗ ДНР «Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе», где соискательница была соисполнителем.

Цель и задачи исследования. Цель исследования – определить значение эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки и оценить эффективность и токсичность проводимой терапии. Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить частоту развития СЭИ у больных с полиартритом при СКВ с разным клиническим течением заболевания, определить в крови характер изменений маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, токсичных МЭ) и выделить прогностические критерии.

2. Исследовать в крови больных уровень эндотоксических антител (IgG-

ЭТА, IgM-ЭТА), определить величину эндотоксического индекса, проанализировать связь этих показателей с тяжестью клинических признаков патологического процесса, с аутоантителообразованием и различными маркерами ЭИ, выделить прогностические критерии.

3. Определить в крови больных содержание токсичных МЭ (Ba, Cd, Li, Pb, Sr), выявить степень зависимости их содержания от клинико-лабораторных проявлений болезни, установить взаимосвязи микроэлементоза с концентрациями продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций и эндотоксических антител, выделить прогностические критерии.

4. Проанализировать значение СЭИ и отдельных маркеров ЭИ (параметров малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности ксантиноксидазы, значений аммиака, мочевины, креатинина, нитритов, пептидной, аминокпептидной, нуклеотидной фракций МСМ и фракции, содержащей ароматические хроматофоры, КМСМ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, эндотоксиный индекс, Ba, Cd, Li, Pb, Sr) в патогенезе СКВ.

5. Оценить эффективность патогенетического лечения больных системной красной волчанкой с СЭИ и без такового, выявить влияние используемых препаратов на уровень в крови продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител и токсичных МЭ изучить характер влияния отдельных маркеров ЭИ на результаты терапевтических мероприятий и выделить прогностические критерии эффективности лечения.

Объект исследования – СЭИ при СКВ.

Предмет исследования – частота развития и характер проявлений СЭИ при СКВ, параметры маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител, токсичных МЭ) в крови, значение СЭИ, показателей малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности ксантиноксидазы, значений аммиака, мочевины, креатинина, нитритов, пептидной, аминокпептидной,

нуклеотидной фракций МСМ и фракции, содержащих ароматические хромофоры, КМСМ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, эндотоксического индекса (ЭТИ), Ва, Сd, Li, Рb, Sr в патогенезе СКВ, степень влияния предшествующей патогенетической терапии на уровни маркеров ЭИ, сравнительная эффективность лечения больных с СЭИ и без такового, зависимость результатов терапевтических мероприятий больных СКВ от исходных показателей ЭИ.

Методы исследования – клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерение артериального давления), инструментальные (электрокардиография, рентгенография суставов и органов грудной клетки, сонография суставов, внутренних органов, щитовидной железы и лимфатических узлов, эхокардиография), биохимический (изучение в крови диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности ксантиноксидазы, аммиака, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, нитритов, МСМ разных фракций с подсчетом интегрального индекса интоксикации – ИИИ), физико-химический (изучение ПН и критерия МСМ – КМСМ), атомно-абсорбционный спектрометрический (определение содержания Ва, Сd, Li, Рb, Sr в сыворотке крови больных), иммуноферментный (исследование уровней IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, АНФ, АДНК, АКЛ с подсчетом ЭТИ), статистические (вариационный, непараметрический, корреляционный, одно- и многофакторный дисперсионный компьютерный анализ).

Научная новизна полученных результатов. Впервые определены частота развития и характер лабораторных проявлений СЭИ при полиартрите, вызванным СКВ. Установлены в крови параметры маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител, токсичных МЭ), характеризующие тяжесть ЭИ. Впервые установлено патогенетическое значение в СЭИ при СКВ показателей малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности ксантиноксидазы, значений аммиака, мочевины, креатинина, нитритов, пептидной, аминокислотной, нуклеотидной фракций МСМ и фракции, содержащей ароматические хромофоры, КМСМ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, ЭТИ, Ва,

Cd, Li, Pb, Sr. Впервые дана оценка предшествующей патогенетической терапии на маркеры ЭИ у больных полиартритом при СКВ.

Практическое значение полученных результатов. На основе изучения маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител, токсичных МЭ) определены факторы, позволяющие прогнозировать течение СКВ. Разработаны прогностические критерии высокой активности СКВ, почечной недостаточности, напряженности аутоиммунитета, а также токсичности фармакологических препаратов, применяющихся при лечении больных с полиартритом, вызванным СКВ.

Положения, выносимые на защиту.

1. СКВ обычно протекает с СЭИ. Этот синдром формируют поражения органов и тканей аутоиммунным воспалением, эндотоксин грамнегативной кишечной флоры, токсические факторы внешней среды, в том числе токсические микроэлементы и большинство лекарственных препаратов, используемых в составе патогенетической терапии. Диагностируется этот синдром у больных с волчаночным полиартритом на основании определения в крови повышенной активности ксантиноксидазы, концентрации нитритов, фракций МСМ и Pb.

2. Антитела к эндотоксину грамнегативной кишечной флоры имеют прогностическое значение, а их концентрация зависит от степени активности патологического процесса, содержания АКЛ и тяжести поражения внутренних органов и тканей опорно-двигательного аппарата.

3. Уровень токсических микроэлементов – Li и Pb, влияют на выраженность СЭИ. Концентрация Ba, Li и Sr коррелирует с ядерными аутоантителами, подтверждает участие микроэлементоза в механизмах аутоиммунного процесса и СЭИ.

4. Продукты перекисного окисления липидов участвуют в патогенезе поражения тканей сердца и легких, азотистые соединения – лимфоузлов и почек, МСМ – некрозов кости, поражении серозных оболочек и скелетных мышц.

5. Эффективность патогенетической фармакотерапии зависит от

выраженности СЭИ. В свою очередь эндогенную интоксикацию увеличивают глюкокортикоидные гормоны, НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику консультативной поликлиники РТЦ МЗ ДНР, ревматологического и нефрологического отделений Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, в ревматологическом отделении Донецкой городской клинической больницы №5, в Донецкой городской клинической больнице №20, в терапевтических клиниках Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины и Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького.

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в полученные результаты исследований является основным и состоит в разработке научной концепции диссертации, анализе литературных источников по проблеме, подборе, обследовании и лечении больных СКВ. Автор предложила критерии, позволяющие прогнозировать течение СКВ и контролировать эффективность терапевтических мероприятий, самостоятельно выполнила статистическую обработку результатов и внедрила их в практику. Диссертанткой не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа

апробирована на заседании общества травматологов-ортопедов МЗ ДНР, совместном заседании кафедр пропедевтики внутренней медицины и общей практики – семейной медицины, пропедевтической и внутренней медицины, семейной медицины факультета последипломного образования, внутренней медицины №1 и №2, ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 24 научных работы, в том числе 11 статей в рецензируемых изданиях и 3 статьи в журналах и сборниках (4 статьи – без соавторов), 10 тезисов в материалах конференций и форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах текста, состоит из введения, 7 глав (в том числе обзора литературы, материалов и методов, 5 глав собственных исследований), обобщения и анализа полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы, который содержит 191 наименование (68 кириллицей и 123 латиницей). Работа иллюстрирована 22 таблицами и 30 рисунками.

ГЛАВА 1
СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
И ФАКТОРЫ, ЕГО ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ, ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ,
ВЫЗВАННОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

СКВ – хроническое мультисистемное заболевание с многообразными дефектами иммунной регуляции, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, характеризующийся нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран с образованием аутоантител к этим структурам, скелетно-мышечными проявлениями, а также почечными, кожно-слизистыми, неврологическими, кардиоваскулярными и респираторными проявлениями [3, 4, 11, 19, 20, 24, 28, 38, 63, 80, 82, 105, 116, 136, 154, 188]. СКВ относится к наиболее частым системным заболеваниям соединительной ткани, на долю которой приходится $\frac{1}{4}$ от числа таких больных [99, 113, 163]. Распространенность СКВ составляет 9-10 человек на 100 тыс. населения [134], а в России – 17 на 100 тыс. [5, 54]. При этом каждый второй больной, страдающий СКВ, уже в течение первых двух лет от начала заболевания стойко теряет трудоспособность [1, 46].

СКВ развивается на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, В-клеточной гиперактивностью, приводящей к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение органов и систем [57, 76, 79, 96, 107, 111, 117, 120, 137, 140, 190]. Сейчас широко обсуждаются роль гендерных, демографических, этнических, социально-экономических факторов и факторов окружающей среды (ультрафиолетовое облучение, инфекции, лекарственные препараты, ксенобиотики). Имеет место наследственная предрасположенности в развитии заболевания, в частности генетически детерминированная дисфункция

клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, наследственный дефицит системы комплемента (C1q, C2, C4). СКВ ассоциирован с некоторыми агентами системы HLA (A-1, B-8, DR-2, DR-3), с полиморфизмом генов цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, TNF α), генов Fc γ RIIA и Fc γ RIIIA рецепторов, связывающих подклассы иммуноглобулина (IgG) [119, 128, 148, 170, 189]. Отмечается нарушение гормональной регуляции (отрицательное влияние эстрогенов на течение СКВ, протективное действие андрогенов). Гиперэстрогения является фактором риска возникновения СКВ, поэтому заболевание чаще развивается у девушек и молодых женщин с высокой гормональной насыщенностью организма эстрогенами. У юношей гормональная насыщенность организма андрогенами низкая, часто наблюдаются проявления гипоандрогении и задержка полового развития. У мужчин чаще выявляют серозиты и пневмонит, а у женщин – антинуклеарные антитела, алопецию и язвенный стоматит [125].

Частота изменений со стороны суставов у больных СКВ составляет 97-100% [112, 127, 139]. Суставной синдром является наиболее ранним в 40% случаев и в течение нескольких лет может быть единственным проявлением СКВ в виде артралгий в крупных и мелких суставах или артрита. Артралгии занимают центральное место в клинической картине СКВ. Важную роль в формировании болевых ощущений играет патология сухожильно-связочного аппарата, периартикулярных тканей и в меньшей степени внутрисуставных мягких тканей. Основным клиническим проявлением поражения является боль, которая усиливается при движении с участием пораженных структур, локальная болезненность при пальпации и нарушение функции измененного сегмента. Активация арахидоновой кислоты приводит к продукции простагландинов и лейкотриенов; иммунные клетки перемещаются в сторону поражения и выделяют медиаторы воспаления, включая цитокины, в том числе фактор некроза опухоли. В результате системного аутоиммунного воспаления, затрагивающего мышцы, сухожилия, связки, синовиальную оболочку сустава возникают нарушения иммунного ответа с нарушением функциональной

активности иммунокомпетентных клеток [119, 128]. Результатом взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов является выработка антител, при соединении с антигеном образующие иммунные комплексы, запускающие каскад иммунновоспалительных реакций [57, 96]. Это приводит к быстрой трансформации защитной острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление [136, 154]. При СКВ преобладает Т-клеточный тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (интерлейкин-1 (IL-1), IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)). При вовлечении поверхностно расположенных анатомических образований можно видеть припухлость в области соответствующих сухожилий и синовиальных сумок, что ведет к развитию хронического артрита [4, 19, 188].

При синовите происходит изменение обмена хондроцитов при участии sMMP, что в свою очередь и визуализируется при рентгенографии или МРТ как изменения суставной щели. При синовите и остеоите происходит активация остеокластов, деградация кости при участии sMMP и катепсина – в этом случае при рентгенографии или МРТ изменения как будут визуализироваться как эрозии [38, 80].

Волчаночный артрит носит мигрирующий и в основном обратимый характер. Он также может быть острым, подострым и хроническим. Для острого артрита типично множество и чаще симметричное поражение суставов. Наиболее часто поражаются проксимальные межфаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные и локтевые суставы [3, 24, 136]. Характерны выраженные периартикулярные реакции, болевые контрактуры. Симптомы быстро исчезают после начала лечения ГКГ [31]. Подострый артрит характеризуется длительным, волнообразным и нередко прогрессирующим течением. Пораженные суставы болезненны, экссудативные изменения в них умеренные; ограниченные функции – преходящее, утренняя скованность – продолжительная. При хроническом артрите формируется веретенообразная деформация проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. При рентгенографическом исследовании диагностируют остеопороз [78, 91, 106].

Имеется четкая связь между функциональной способностью больных и прогрессивной деградацией хряща (степенью сужения суставной щели) и кости (появлению асептических некрозов). Волчаночный артрит, чаще неэрозивный, с вовлечением 2 или более периферических суставов с наличием синовита, характеризуется болезненностью, отеком или выпотом, утренней скованностью более 30 минут, является признаком СКВ и включен как в классификационные критерии, так и в критерии активности СКВ. Необходимо проводить осмотр, пальпацию всех групп суставов, оценивать цвет кожи над суставами, местную температуру, наличие отека и боли, припухлость, оценивать объем пассивных и активных движений суставов, походку пациента при ходьбе и беге [3, 19, 38].

При поражении костной системы у 10-15% больных развивается асептический некроз (костно-хрящевая секвестрация с вторичным остеосклерозом) эпифиза головки бедренной кости. Другие кости поражаются редко. Клинически эта патология проявляется стойкой болью и нарушением функции сустава [43, 124, 127, 178, 191]. Недостаточный синтез протеогликанов, фрагментация протеогликановых агрегатов и уменьшение их количества, усиление катаболических процессов, наличие супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы A₂, уменьшение синтеза гиалуроновой кислоты синовиоцитами на фоне деструктивных изменений суставов, ФНО α и выработка интерлейкинов ведут к развитию вторичного остеоартроза [128, 161]. Поражение мышц (у 30-40 %) наблюдается в активном периоде СКВ. Чаще поражаются проксимальные мышцы конечностей: развиваются миалгии с вовлечением симметрично расположенных мышц и полимиозит, возникает болезненность при их пальпации, умеренное повышение активности ферментов мышечного распада (креатинфосфокиназы, альдолазы) [92, 162].

При СКВ отмечается поражение почек 40-90% [41, 47, 179], а почечная недостаточность у больных развивается в 1/3 случаев [39, 168]. Даже на фоне постоянной иммунодепрессивной терапии спустя 5 лет снижение функции почек регистрируется у 12% больных, через 10 лет – у 17%, а через 15 лет – у 29% [95]. Наличие артериальной гипертензии у больных волчаночным нефритом является

одним из фактором риска возникновения кардиоваскулярных осложнений заболевания [87]. Помимо гломерулонефрита СКВ может сопровождаться изолированным почечным канальцевым ацидозом [27, 133]. К серьезным проявлениям СКВ относятся поражения печени [62].

Одну из наиболее выраженных степеней ЭИ при СКВ вызывает поражение почек [101]. К индукторам ЭИ при СКВ относятся тяжелые изменения кожи [130] и слизистых оболочек [118], например, синдромы Стивенса Джонса и Роуэлла [52]. «Токсическая эритема кожи» у больных СКВ может быть обусловлена осложнениями иммунодепрессивной терапии [114].

Во многом прогноз заболевания и эффективность лечебных мероприятий определяют изменения со стороны ЦНС [153]. Частота нейропсихических расстройств у больных СКВ достигает 80% [32], а течение нейролюпуса может осложняться мозговым инсультом в 5% наблюдений [86]. Характерным признаком волчаночного церебрита является синдром ЭИ с повышением внутричерепного давления [178, 180], а повреждения тканей головного мозга при магнитно-резонансной томографии обнаруживают у 2/3 обследованных [156]. Ведущее значение отводится иммунным комплексам, антинейрональным и антифосфолипидным (АФЛ) антителам [75, 142, 144, 159].

Синдром ЭИ у больных СКВ вызывает выраженное поражение печени [28, 37], респираторной системы [43, 70], лимфатических узлов и желез внутренней секреции [52], ЦНС и ПНС [20, 62, 86, 153]. В свою очередь, весь комплекс факторов ЭИ при СКВ оказывает негативное влияние на ЦНС [11]. Значительные токсические эффекты при поражении спинного мозга зависят от наличия у больных АФЛ–синдрома [131].

При формировании патологических признаков СКВ изучается роль антифосфолипидных антител [2], повышенный уровень которых в крови определяют у 5-25% от числа больных [155]. Лучше всего изучено значение в этих процессах АКЛ [28]. У больных СКВ отмечается корреляция уровня АКЛ с параметрами в крови АДНК и Е-селектина. Взаимодействуя с фосфолипидными детерминантами тромбоцитов, эндотелиальных клеток сосудов и эндокарда,

антифосфолипидные антитела индуцируют развитие АФЛС, в основе которого лежат системные или локальные васкулопатии с рецидивирующими артерио-венозными тромбозами. У такой категории пациентов субэндотелиально могут депонироваться антитела к фосфолипидам [62, 75] и β 2-гликопротеину [66], обладающих токсическими свойствами.

В патогенезе СКВ придается значение дисбалансу содержания иммунцитов, противоядерным аутоантителам, провоспалительным цитокинам, матриксным металлопротеиназам, острофазовым белкам и молекулам клеточной адгезии [7, 16, 53, 77]. Обращено внимание на тот факт, что состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных СКВ слабо коррелирует с параметрами АДНК и АКЛ [101], хотя уровень АДНК прямо соотносится с показателями фактора роста сосудистого эндотелия [106], при этом на концентрацию эндотелина-1 влияет активность провоспалительных цитокинов [44, 55]. При СКВ практически закономерно развивается эндотелиальная дисфункция сосудов [134], которую выявляют у 40-50% больных СКВ [97]. Снижение вазорегулирующей функции эндотелия (в среднем на 31%) отражает нарушения функции эндотелия, что усугубляется по мере увеличения продолжительности заболевания [141, 160].

Степень ЭИ позитивно коррелирует с уровнем нарушений системы иммунитета [105], в частности, с формированием антинуклеарных антител [149]. СЭИ при СКВ зачастую прямо ассоциируется с массивным апоптозом клеток [89]. Свой вклад в ЭИ при СКВ вкладывает эндогенная микрофлора (кишечная палочка, стафилококк, стрептококк и др.) [21, 33].

К факторам риска СЭИ при СКВ относятся высокие уровни в крови среднемолекулярных провоспалительных интерлейкинов [100] и других МСМ [126], некоторые белковые высокомолекулярные соединения [185], небелковые низкомолекулярные [135], хемокины [2], циркулирующие иммунные комплексы [53], гидроксинеаль и другие токсичные альдегиды [2], желатиназосвязанный липокалин [32], цистацин-С [94, 98], остеопротегерин [82], тромбоцитопения с дефицитом кальцитриола [71, 83], коррелируемого с гипоальбуминемией и

гиперкреатининемией [15]. На мышах BDF1 с моделью СКВ показан выраженный токсический эффект 4-гидроксиквинолина-3-формамида [149].

Интоксикационный синдром при СКВ во многом определяется повышенными параметрами в крови небелковых азотистых продуктов [41] – аммиака [73], мочевины [173], креатинина [174] и мочевой кислоты [121], что также продемонстрировано на мышах линии MRL/lpr – естественной модели СКВ [149].

Развитие СКВ и ускорение ее темпов прогрессирования связаны с высоким уровнем аммонемии, что обусловлено не только экзогенными токсическими факторами окружающей среды, но также и нарушениями процессов транспорта ацилкоэнзима-А через систему карнитина и β -оксидации с гиперпродукцией N-ацетила [87]. Высокое содержание в крови аммиака у больных СКВ вызывает формирование выраженной эндотелиальной дисфункции сосудов [160].

Еще одной причиной возникновения СЭИ у больных СКВ является оксидативный стресс [102]. Образование активных форм кислорода (супероксидного аниона, гидроксильного радикала, синглетного кислорода, гипохлоритного аниона, перекиси водорода, оксида азота), с которыми связаны процессы свободнорадикального окисления, занимают особое место в патогенезе СКВ. Увеличение количества активных форм кислорода отрицательно действует на функцию эндотелия сосудов. Как известно, активные формы кислорода при СКВ, поражая мембранные липиды, белки, клеточные нуклеиновые кислоты, нарушают их структуру, обменные процессы и, тем самым, вызывают СЭИ. Действие активных форм кислорода усиливается из-за неадекватного функционирования системы антиоксидантной защиты [160, 168, 182].

Высокий уровень малонового диальдегида и 4-гидроксинонеала [92] и антител к ним [7] на фоне низких концентраций сульфгидрильных групп в крови [146] и глутатиона [150], повышенное содержание гидроперекисей липидов, прямо коррелирующих с содержанием С-реактивного протеина [94], закономерно обнаруживается при СКВ.

СЭИ при СКВ усиливается внешним экологическим воздействием

ксенобиотиков атмосферы в благоприятных зонах проживания больных [106], содержанием в организме углеводов пристана и дексадекана [15].

Неблагоприятная роль отрицательных факторов окружающей среды широко обсуждается в контексте учащения показателей распространенности СКВ [176]. Загазованность атмосферы токсичными продуктами является одним из ведущих факторов риска возникновения и последующего неблагоприятного течения СКВ [62]. Особое внимание отводится постоянному вдыханию воздуха с высоким содержанием угарного газа, двуокиси серы, нитратов и органических соединений, что способствует развитию в регионе СКВ [48]. Как известно, уровни органических и неорганических ксенобиотиков в воздухе городов намного выше, чем в сельских районах, а в городских регионах СЭИ при СКВ больший [162]. Токсическое действие ксенобиотиков потенцируется высоким содержанием в окружающей среде токсичных МЭ [46].

Особое значение в развитии ЭИ отводится СКВ, вызванной отравлениями Tl [158], Cd, Cr, Pb [104], а также другими токсичными химическими элементами [151]. В последние годы стали описывать в организме больных СКВ изменения содержания токсичных Co и Ni [104], Hg [158], Li [152]. Обсуждается роль Al в патогенезе СКВ [151]. Содержание Al в крови повышается параллельно с увеличением синтеза токсичных продуктов арахидоновой кислоты [158]. Было показано [104], что соли Al не изменяют состояние циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, не вызывают стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов. Al в организме включается в трансферрин, связывает ферритин и усугубляет окислительное повреждение тканей. Гипералюминемия сопровождается развитием артритов или ухудшением течения существующих, энцефалопатией и диспротеинемией [112]. Вместе с тем, при СКВ гидроокись Al может оказывать положительный клинический эффект и стимулировать функцию иммунной системы [126].

Va относится к нервно-мышечным ядам, откладывается в незначительных количествах в костях и почти во всех внутренних органах. Известно участие данного МЭ в формировании противотромбиновых антител у больных СКВ с

АФЛС [175]. Основания Ве могут вызывать гранулематозный процесс в легких, что нарушает их способность к диффузии окиси углерода [151]. Известен провоспалительный эффект V за счет стимуляции синтеза цитокинов [158]. Этот МЭ обладает мутагенными и тератогенными свойствами, способен вызывать поражение кожи, легких, скелетных мышц и ЦНС. Необходимо отметить, что гипованадиемия регистрируется у женщин с АФЛС [155].

Признаки висмутовой интоксикации напоминают таковы при действии Hg и Pb. Наиболее типично развитие энцефалопатии с преобладанием конгитивных и аффектных расстройств, судорожных подергиваний дистальных мышц рук и дизартрии. У больных СКВ под действием Vi наблюдаются язвенный стоматит, остеопороз, колит, гепатит [36]. Фактором риска развития СКВ считается Cd [158]. «Критическими органами», концентрирующими МЭ в организме, являются печень и почки, кадмийсодержащим ферментом – иминодипептидаза, а гормоном – инсулин. В обмене Cd принимает участие металлотioneин, определяющий апоптоз клеток и процессы свободнорадикального окисления [89]. Этот МЭ стимулирует синтез белка кальретикулума, связанного с аутоантигеном Ro/SS-A (во многом изменяет функцию кератиноцитов с последующими кожными поражениями) [6].

К мощным контактными аллергенами относится Co. Больные, страдающие СКВ, часто имеют аллергию к Co и Ni [104]. При вдыхании металлической пыли у рабочих кобальтового производства может иногда развиваться волчаночноподобный синдром, который проявляется эритематозно-дискоидными очагами на коже, артритом, миозитом, серозитами, пневмонитом, лейкопенией и формированием АНФ и АДНК [78]. Увеличение содержания Co в организме больных сопровождается повышением концентраций аминокислот и других биомолекул или их дисбалансом (гистидин, треонин, тирозин, глицин, глутамин, фенолаланин, аланин, валин, креатин, ацетат, пируват) [97].

Препараты Li используются для лечения церебральных расстройств при СКВ [152], а эффективность хлорида Li продемонстрирована на мышцах линии NZB/NZW (естественной модели СКВ) [149]. Использование карбоната Li при

психических расстройствах у больных нейрорлюпусом противопоказано в связи с возможностью активации патологического процесса [35]. Литиевые антидепрессантные препараты при СКВ часто вызывают язвенный стоматит [141], способствуют ухудшению течения артритов [183].

В иммунологическом отношении токсичный Ni выступает как индуктор синтеза цитокинов, опосредующих активацию хелперного и супрессорного звеньев клеточного иммунитета [104]. Водорастворимые соединения Ni оказывают супрессивный эффект на естественные киллерные клетки, однако водонерастворимые вещества способны повышать литическую активность этих иммуноцитов. Ni относятся к контактными аллергенами, вызывает волчаночные пневмониты и дегенеративные изменения со стороны печени [11]. Вдыхание никелевой металлической пыли может вызывать развитие СКВ [28]. У женщин, страдающих СКВ, изменения содержания Ni в организме зависят от фазы менструального цикла [125]. Ni принимает участие в ускорении лимфоидной гиперплазии, формировании АДНК, изменениях активности лимфоцитов, продукции интерлейкина-2 [114].

Hg при СКВ истощает активность антиоксидантного глутатиона [150], а Pb способствует развитию СКВ у генетически детерминированных людей [103]. Являясь сильным окислителем, Cr нарушают нормальное течение многих обменных процессов и угнетают активность ряда ферментных систем [101], способствует структурной целостности молекул нуклеиновых кислот, участвует в обменных процессах в мышце сердца, усиливает выведение солей тяжелых металлов из организма [158]. Гиперхромемии способствуют избыточные концентрации Al и Co в крови [151, 104].

Эффективное лечение больных СКВ остается очень сложной проблемой [29, 45, 138]. Несмотря на постоянное внедрение в практику новых методов медикаментозного лечения больных СКВ [36,141, 157], эффективность терапевтических мероприятий зачастую оказывается неудовлетворительной [26].

В контексте средств патогенетической терапии СКВ в комплексном

лечении используют иммунодепрессанты цитотоксического действия (ЦФ [48], АТ, ММ, МТ, ЦС [14, 23, 34]), 4-аминохинолины (хлорохин, дезоксихлорохин) [51], прямые и непрямые антикоагулянты [35]. Помимо упомянутых групп препаратов для патогенетического лечения больных СКВ применяют полиферментные смеси ПФС системной энзимотерапии, рекомбинантную ДНКазу, интерфероны, простагландин-Е1, рекомбинантный человеческий протеин CTLA-4, В-лимфоцитарный толероген LJP394, антагонисты нуклеиновых лигандов TLR7/9, аутоантигенные пептиды, стимуляторы комплемента, витамин D, статины и другие группы препаратов [24, 25, 31, 143]. Необходимо отметить, что многие методы медикаментозного лечения больных СКВ обладают значительными токсическими эффектами [56].

ГКГ остаются основными средствами лечения СКВ [29, 66, 93], а их мегадозы особенно показаны при развитии церебрального васкулита [61], люпускардита [4, 87], тромбоцитопенической пурпуры [71] и гемолитической анемии [82]. ГКГ обладают мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [133], повышают в крови больных СКВ число CD25 [177] и Р-гликопротеинпозитивных CD4 [109, 170]. Осложнением глюкокортикоидной терапии является формирование остеопороза, асептических некрозов головки бедренной кости, сахарного диабета и артериальной гипертензии [8, 91]. Длительное применение при СКВ ГКГ и циклофосфида может осложняться туберкулезной инфекцией [88] и психическими расстройствами [24].

С каждым годом все шире в клиническую практику внедряется биологическая терапия СКВ [31, 36, 67], которая нередко у такой категории больных является очень токсичной [79]. Ритуксимаб и эспратузумаб, являющиеся соответственно моноклональными антителами к CD20 [129, 172] и CD22 [129], при СКВ угнетают количество в крови этих субпопуляций иммуноцитов и фактически относятся к селективным ингибиторам активности В-лимфоцитов [122, 187]. Необходимо отметить, что на содержание клеток с рецепцией CD19 эти средства оказывают слабое действие [82]. Данные препараты у такой категории больных дают хороший эффект в случаях развития тромбоцитопении

[71], волчаночного нефрита [179], нейролюпуса [122] и гастроинтестинальных поражений [17].

Противоцитокиновые препараты инфликсимаб [132], адалимумаб [14], цертолизумаб [36], белимумаб [40, 81], сифалимумаб [48] у больных СКВ способен снижать активность патологического процесса в тех случаях, когда предшествующая гормонально-цитостатическая терапия неэффективна [169], хотя он может вызывать плевропульмональные изменения [167]. Инфликсимаб уменьшает не только содержание провоспалительного TNF в крови, но также уровни АДНК и АКЛ [108]. Тоцилицумаб (моноклональный ингибитор интерлейкина-6) [67] способен при СКВ вызывать лейкопению, диарею и гиперлипидемию [165].

Статины чаще всего используют для достижения кардиопротекторного эффекта у больных СКВ [8]. Вместе с тем, они обладают не только гиполипидемическим (гипохолестеринемическим) действием, но также иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным и антитромботическим [51].

В процессе лечения больных СКВ известны токсичные эффекты используемых ГКГ [50, 61, 93], цитостатиков [48, 56], противоцитокиновых средств [45, 60, 172], 4-аминохинолиновых препаратов [51], триптолида [35], психотропных средств при нейролюпусе [14]. Противомаларийные 4-аминохинолиновые производные способны вызывать лизосомальную дисфункцию с накоплением различных токсичных метаболитов, вызывающих ретинопатию, кардиопатию, рестриктивную пневмопатию [51], нарушать транспорт в организме мочевины и электролитов [66, 173]. Подчеркнем, что такие группы медикаментозных средств, как ингибиторы протонной помпы [24], обезболивающие препараты [35] и гидралазин [34] сами по себе способны вызывать развитие СКВ.

Резюме. СКВ является самым распространенным системным заболеванием соединительной ткани, при котором развивается синдром ЭИ, взаимосвязанный с тяжелым характером поражения кожи, почек, печени и других органов, с

накоплением в крови небелковых азотистых продуктов (аммиак, мочевина, креатинин, мочевая кислота и др.), токсичного малонового диальдегида и других продуктов перекисного окисления липидов, среднемолекулярных соединений (иногда некоторых низко- и высокомолекулярных), токсичных МЭ (Al, Cd, Co, Cr, Hg, Li, Ni, Pb и др.), что может быть связано с высоким уровнем ксенобиотиков в окружающей среде проживания больных, а в комплексе проведения патогенетической терапии используют ГКГ, иммунодепрессанты цитотоксического действия (цитостатики), 4-аминохинолины, биологические противоцитокиновые препараты, которые могут вызывать определенные дополнительные составляющие синдрома ЭИ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Под наблюдением находились 63 больных СКВ в возрасте от 16 до 57 лет (в среднем $34,1 \pm 10,6 \pm 1,3$ лет), среди которых было 5 (7,9%) мужчин в возрасте $29,0 \pm 10,5 \pm 4,7$ лет и 58 (92,1%) женщин в возрасте $34,6 \pm 10,5 \pm 1,4$ лет ($t=1,1$, $p=0,3$).

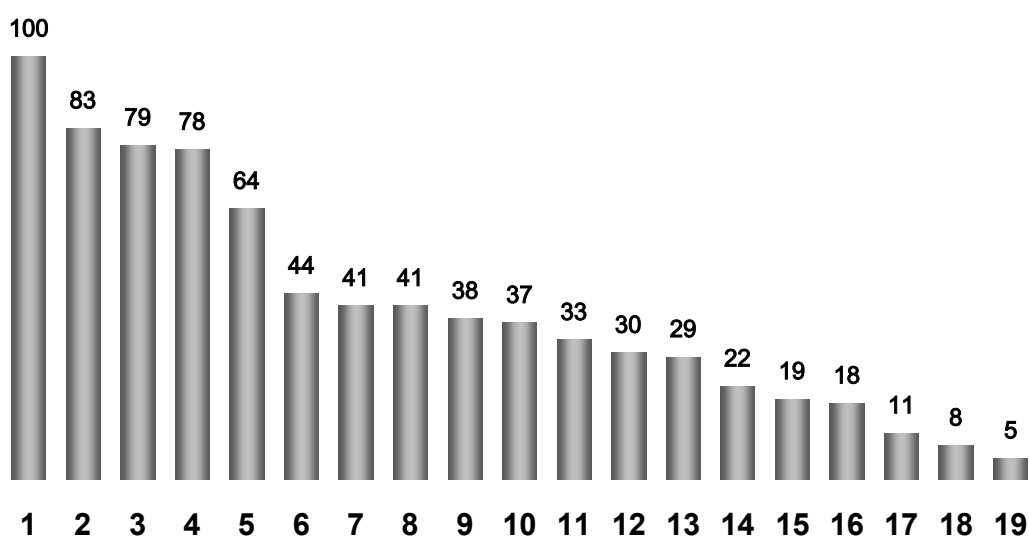


Рис. 2.1. Частота отдельных признаков СКВ (%).

Примечание. 1 – поражение суставов, 2 – поражение кожи, 3 – поражение эндокарда и клапанов сердца, 4 – поражение почек, 5 – поражение миокарда, 6 – поражение легких, 7 – алопеция, 8 – поражение лимфатических узлов, 9 – АФЛС, 10 – поражение печени, 11 – поражение ЦНС, 12 – синдром Рейно, 13 – поражение серозных оболочек, 14 – поражение скелетных мышц, 15 – поражение селезенки, 16 – поражение щитовидной железы, 17 – поражение ПНС, 18 – поражение слизистых оболочек, 19 – асептические остеонекрозы.

Длительность манифестации заболевания составила $10,0 \pm 7,6 \pm 0,1$ лет, подострое течение СКВ констатировано в 12 (19,1%) наблюдениях, хроническое

– в 80,9%), минимальная степень патологического процесса имела место в 14 (22,2%) случаях, умеренная – в 25 (39,7%), высокая – в 24 (38,1%).

Как видно из рис. 2.2, синовиты обнаружены в 81,4% случаев, энтезопатии – в 77,5%, симметричный полиартрит – в 63,3%, деформирующую неэрозивную артропатию – в 23,6%, остеонекрозы – в 58,5%, кальцификаты мягких тканей – в 36,2%, остеосклероз дистальных фаланг пальцев (атеросклероз) – в 49,1%, вторичный остеоартроз установлен у 37,1% от числа больных.

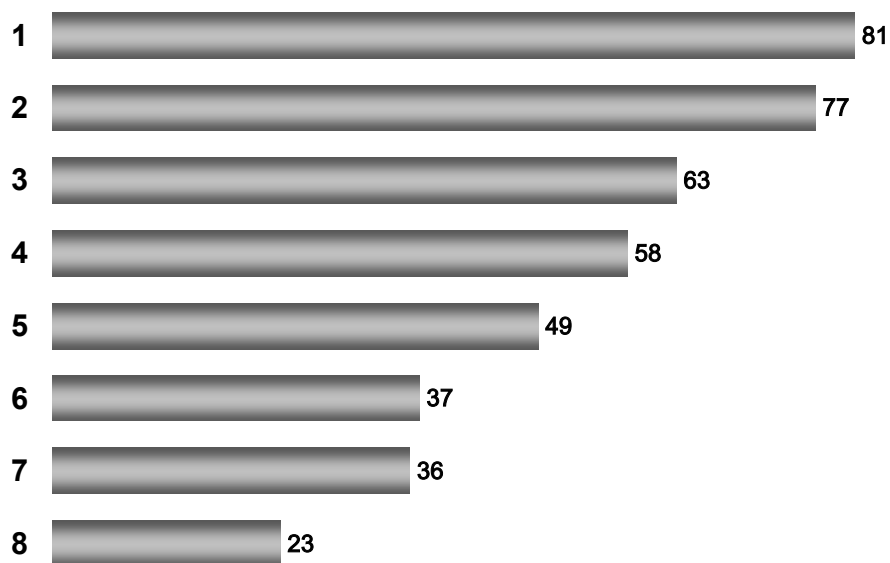


Рис. 2.2. Частота отдельных признаков поражения суставов у больных СКВ (%).

Примечание. 1 – синовиты, 2 – энтезопатии, 3 – симметричный полиартрит, 4 – остеонекрозы, 5 – остеосклероз дистальных фаланг пальцев (атеросклероз), 6 – вторичный остеоартроз, 7 – кальцификаты мягких тканей, 8 – деформирующая неэрозивная артропатия.

Поражение суставов отмечено у 100% от общего числа обследованных пациентов, костной системы - асептические остеонекрозы (костно-хрящевая секвестрация со вторичным остеосклерозом эпифиза, чаще головки бедренной кости) выявлены в 4,8% от общего числа больных СКВ, кожи - у 82,5%, слизистых оболочек – у 7,9%, скелетных мышц – у 22,2%, лимфатических узлов – у 41,3%, миокарда – у 63,5%, эндокарда и клапанов сердца – у 79,4%, серозных

оболочек – у 28,6%, легких – у 44,4%, почек – у 77,8%, печени – у 36,5%, селезенки – у 19,1%, щитовидной железы – у 17,5%, ЦНС – у 33,3%, ПНС – у 11,1%, алоpecia диагностирована в 41,3% наблюдениях, синдром Рейно – в 30,2%, АФЛС – в 38,1%, что нашло свое отражение на рис. 2.1.–2.3. Нефротический синдром имел место у 12,3% от числа больных с волчаночным нефритом, снижение функции почек – у 10,2%.

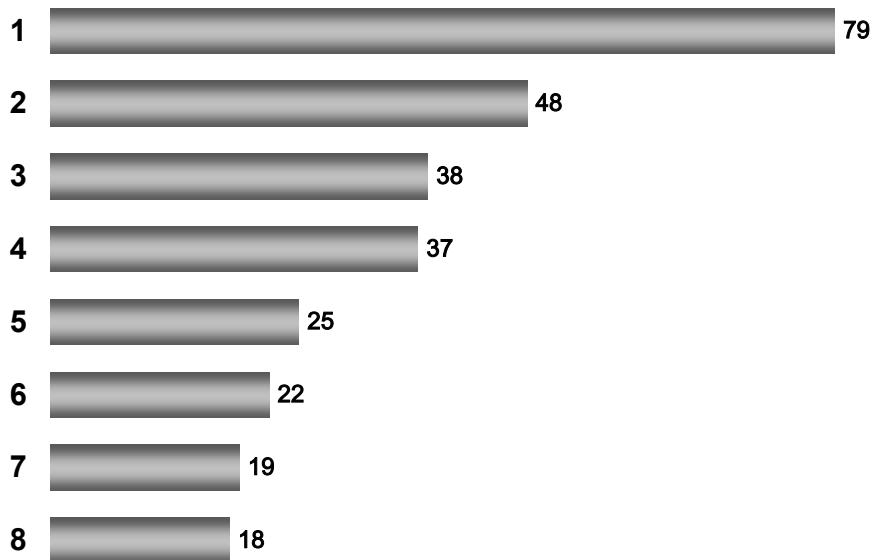


Рис. 2.3. Частота отдельных признаков поражения сердечно-сосудистой системы у больных СС СКВ (%).

Примечание. 1 – фиброзно-воспалительные изменения клапанов сердца, 2 – увеличение размеров камер сердца, 3 – артериальная гипертензия, 4 – нарушения электрической проводимости сердца, 5 – нарушения возбудимости миокарда, 6 – легочная гипертензия, 7 – диастолическая дисфункция левого желудочка сердца, 8 – перикардит.

Как видно из рис. 2.3. нарушения возбудимости миокарда обнаружены в 25,4% случаев, изменения электрической проводимости сердца – в 36,5%, фиброзные изменения клапанного аппарата сердца с признаками регургитации – в 79,4%, увеличение размеров камер сердца – в 47,6%, поражение перикарда – в 17,5%, легочная гипертензия (>25 мм рт.ст.) – в 22,2%, диастолическая дисфункция левого желудочка – в 19,1%. Артериальная гипертензия (>140/90 мм

рт.ст. установлена у 38,1% от числа больных, показатели среднего артериального давления составили $112,8 \pm 20,7 \pm 2,6$ мм рт.ст., периферического сосудистого сопротивления – $2308,3 \pm 773,7 \pm 97,5$ дин \times с \times см⁻⁵.

Волчаночные клетки Харгревса и феномен Хазерика в периферической крови были обнаружены у 47 (74,6%) пациентов, АНФ – у 51 (80,9%), АДНК – у 45 (71,4%), АКЛ – у 20 (31,8%). При этом средние параметры АНФ составили 1:281,3 \pm 342,0 \pm 43,1, АДНК – 11,5 \pm 13,6 \pm 1,7 Е/мл, АКЛ – 5,6 \pm 6,2 \pm 0,8 Е/мл.

2.2. Методы исследования

Больные находились на обследовании и лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения и клинике. Комплекс обследования был построен на клиническом, рентгенологическом (рентгенография периферических суставов и органов грудной клетки), лабораторном (биохимическом, иммунологическом, иммуноферментном, физико-химическом, атомно-абсорбционном), электрофизиологическом (электрокардиография), ультразвуковом (эхокардиография, сонография печени, почек, селезенки, суставов, щитовидной железы, лимфатических узлов) исследовании. При диагностике СКВ пользовались Нью-Йоркскими критериями Американской ревматологической ассоциации 1997 года [27], рекомендованных Ассоциацией ревматологов Украины.

Больным выполняли электрокардиографию (апараты “МІДАК-ЕК1Т” Украина и “Fukuda Denshi Cardimax-FX326”, Япония), трансторакальную (а при необходимости и эзофагеальную) эхокардиографию (“Acuson-Aspen-Siemens”, Германия), проводили рентгенологическое (“Multix-Compact-Siemens”, Германия) и ультразвуковое (“Envisor-Philips” (Нидерланды) исследование периферических суставов, позвоночника внутренних органов, лимфоузлов щитовидной железы. У части из обследованных больных проведена компьютерная (“Somazom-Emotion-6 Siemens”, Германия) и магнитно-

резонансная томография (“Gygoscan-Intera-Philips”, Нидерланды) головного мозга и внутренних органов, а также спирография (“Master-Scope-Jaeger”, Германия).

Среди лабораторных тестов оценки степени ЭИ организма предложены методы миграции полинуклеарных лейкоцитов под слоем агарозы [2], эмбриотоксичности сыворотки крови на экспериментальных животных (крысах) [149], фотоустойчивый люминесцентный кварцевый тест [73]. Нами изучены $M+SD$ 18 показателей крови (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, ксантинооксидаза, аммиак, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, нитриты, MCM_{238} , MCM_{254} , MCM_{260} , MCM_{280} , адсорбционный коэффициент MCM ($KMCM$), Ba, Cd, Li, Pb, Sr). Все показатели были оценены в 1 балл, в случаях $>M+SD$ – в 2 балла, а при $>M+2SD$ – в 3 балла. Сумму баллов делили на число исследованных показателей, получая интегральный индекс интоксикации (ИИИ). О наличии интоксикации говорили в случаях, когда $ИИИ > 1$.

Для определения концентраций аммиака, мочеви́ны, креатинина, моче́вой кислоты и активности ксантинооксидазы в крови использовали биохимический анализатор “BS-200” (Китай). MCM (маркеры эндогенной интоксикации) исследовали скрининговым спектрофотометрическим методом (“СФ-46”, Россия) при длинах волны 238, 254, 260 и 280 нм, что соответствовали аминокептидной, пептидной, нуклеотидной фракции и фракции, содержащей ароматические хромофоры (осаждение белков из сыворотки проводили 10% раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции) [42]. Параметры диеновых конъюгатов и малонового диальдегида также определяли спектрофотометрически [10]. Исследование уровня нитритов в крови выполняли с применением реактива Гриса [12], а адсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 546 нм (в качестве стандарта использовали нитрит натрия).

Иммуноферментным методом исследовали содержание в сыворотке крови АНФ, АДНК, АКЛ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА (ридер “PR2100 Sanofi diagnostic

pasteur”, Франция, наборы “ProCon”, Россия и “Amercham pharmacia biotech”, Великобритания) [13]. Подсчитывали эндотоксический индекс (ЭТИ) по формуле:

$$\text{ЭТИ} = (\text{IgG-ЭТА} : \text{IgM-ЭТА}) \times \text{ИИИ} \quad (2.1)$$

Межфазная тензиореометрия сыворотки крови проведена с помощью методов максимального давления в пузырьке и анализа формы осесимметричных капель. Использованы компьютерные адсорбционные тензиометры «MPT2-Lauda» (Германия) и «ADSA-Toronto» (Германия-Канада). Результаты представлялись в виде тензиограмм – кривых зависимости межфазного натяжения от времени (t), на которых компьютер определял точки, соответствующие t=100 с (ПН), t=0,01 с (ПН1) и t→∞ (ПН2) [22, 18]. ПН характеризовало уровень в крови среднемолекулярных веществ. Кроме того, подсчитывали адсорбционный коэффициент МСМ (КМСМ) по формуле:

$$\text{КМСМ} = (\text{ПН2} : \text{ПН1}) \times (\Sigma \text{МСМ} : 4) \quad (2.2)$$

где $\Sigma \text{МСМ}$ – сумма концентраций МСМ разных фракций, 4 – число фракций.

С помощью метода атомно-абсорбционной спектроскопии с электрографитовым атомизатором (аппарат “SolAAr-Mk2-MOZe”, Великобритания) в сыворотке крови изучали содержание токсичных МЭ – Ва, Сd, Li, Pb, Sr. В качестве контроля МЭ в крови исследованы у 30 практически здоровых людей (10 мужчин и 20 женщин в возрасте от 18 до 60 лет).

Иммуноферментные и физико-химические исследования выполнены в ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, биохимические – в ЦНИЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, нитриты, МСМ) и в лабораторном отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, атомно-абсорбционные – в Донецком центре «Биотическая медицина».

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA)

дисперсионного анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica-Stat-Soft”, США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао (WR), Макнемара-Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p) [9, 30, 59, 68].

ГЛАВА 3

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Особенности клиники и патогенеза СКВ вызывают развитие синдрома эндогенной интоксикации СЭИ [28, 32, 64, 145, 182]. В наибольшей степени ЭИ при СКВ вызывает тяжелые поражения суставов [124, 127], почек [41, 47, 95, 179], кожи [6, 85, 164] и слизистых оболочек [15, 65], печени [37], респираторной [43, 70] и нервной систем [86, 153], лимфатических узлов и желез внутренней секреции [52]. Определенные токсические эффекты способны оказывать основные средства патогенетической терапии больных СКВ – ГКГ [50, 61, 93, цитостатики [48, 56], противцитокиновые средства [45, 60, 172], 4-аминохинолиновые производные [51] и др.

Нами по данным выполненных лабораторных исследований СЭИ обнаружен у 46 (73,0%) больных, который, как свидетельствует дисперсионный анализ, достоверно влияет на параметры в крови АДНК ($D=3,9$, $p=0,05$) и АКЛ ($D=4,9$, $p=0,03$), тяжесть поражения почек ($D=9,3$, $p=0,01$) и АФЛС ($D=4,3$, $p=0,04$). Как видно из табл. 3.1 и рис. 3.1-3.2, формирование СЭИ сопровождается повышением в 5,2 раза показателей АДНК ($t=1,9$, $p=0,06$) и в 2,4 раза АКЛ ($t=2,2$, $p=0,03$).

Таблица 3.1

Показатели аутоантител в крови больных СКВ
с отсутствием и наличием СЭИ ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Группы больных		Отличия	
	без СЭИ (n=17)	с СЭИ (n=46)	t	p
АНФ, геом. титр	1:212,9±331,3±80,3	1:306,5±349,1±51,0	0,96	0,339
АДНК, Е/мл	6,2±5,4±1,3	13,5±15,1±2,2	1,95	0,055
АКЛ, Е/мл	2,8±3,2±0,8	6,6±6,7±0,9	2,22	0,030

У больных СКВ с СЭИ (табл. 3.2, рис. 3.3-3.4) в 1,9 раза чаще диагностировали поражение почек ($\chi^2=12,7$, $p<0,001$), в 3,7 раза – печени ($\chi^2=5,5$, $p=0,02$) и в 4,1 раза отмечали наличие АФЛС ($\chi^2=6,8$, $p=0,01$). В целом, по

данным ANOVA/MANOVA, на интегральные клинические признаки СКВ наличие СЭИ оказывает слабое воздействие ($WR=0,9$, $p=0,6$). Сказанное касается и патологии сердечно-сосудистой системы ($WR=0,9$, $p=0,5$), хотя ANOVA демонстрирует достоверное воздействие СЭИ на развитие легочной гипертензии ($D=3,8$, $p=0,05$). Эти данные представлены на рис. 3.5.

Как видно из табл. 3.3, у больных СКВ с СЭИ показатели в крови диеновых конъюгатов составляют $3,8 \pm 1,2 \pm 0,2$ Е/мл, малонового диальдегида – $11,6 \pm 2,8 \pm 0,5$ мкмоль/л/ч, активности ксантинооксидазы – $5,7 \pm 0,9 \pm 0,1$ мкмоль/л/мин, концентрации аммиака – $16,4 \pm 1,5 \pm 0,2$ ммоль/л, мочевины – $7,6 \pm 2,9 \pm 0,4$ ммоль/л, креатинина – $105,9 \pm 43,3 \pm 6,4$ мкмоль/л, мочевой кислоты – $319,4 \pm 91,4 \pm 13,5$ мкмоль/л, нитритов – $5,9 \pm 1,0 \pm 0,1$ мкмоль/л, МСМ₂₃₈ – $845,3 \pm 148,7 \pm 21,9$ Е/мл, МСМ₂₅₄ – $316,1 \pm 123,4 \pm 18,2$ Е/мл, МСМ₂₆₀ – $280,7 \pm 106,9 \pm 15,8$ Е/мл, МСМ₂₈₀ – $344,5 \pm 83,1 \pm 12,3$ Е/мл, ПН – $59,1 \pm 3,4 \pm 0,5$ мН/м, КМСМ – $113,7 \pm 31,9 \pm 4,8$ о.е., Ва – $3,2 \pm 1,2 \pm 0,3$ мкг/л, Cd – $2,4 \pm 0,3 \pm 0,07$ мкг/мл, Li – $6,6 \pm 4,2 \pm 1,1$ мкг/л, Pb – $49,9 \pm 24,5 \pm 6,1$ мкг/л, Sr – $60,1 \pm 36,7 \pm 9,2$ мкг/л. По сравнению с пациентами без СЭИ отмечается достоверное повышение на 27% ксантинооксидазы ($t=4,8$, $p<0,001$), на 14% нитритов ($t=14,1$, $p<0,001$), на 7% МСМ₂₃₈ ($t=67,0$, $p<0,001$), на 20% МСМ₂₅₄ ($t=15,5$, $p<0,001$), на 14% МСМ₂₆₀ ($t=2,3$, $p=0,027$) и на 79% Pb ($t=4,7$, $p<0,001$).

ИИИ при СКВ составляет $1,2 \pm 0,2 \pm 0,02$ баллов. Превышение средних значений ($M+SD$) диеновых конъюгатов в крови наблюдается у 8,9% от числа обследованных, малонового диальдегида – у 13,3%, ксантинооксидазы – у 19,7%, аммиака – у 14,3%, мочевины – у 12,7%, креатинина – у 9,5%, мочевой кислоты – у 11,1%, нитритов – у 22,2%, МСМ₂₃₈ – у 17,5%, МСМ₂₅₄ – у 9,5%, МСМ₂₆₀ – у 6,4%, МСМ₂₈₀ – у 14,3%, КМСМ – у 13,1%, Ва – у 9,5%, Cd – у 23,8%, Li – у 4,8%, Pb – у 28,6% и Sr – у 14,3% (рис. 3.10). Таким образом, более чем у 1/5 больных СКВ наблюдаются увеличенные параметры в крови нитритов, Cd и Pb. Колебания (в баллах) отдельных показателей ЭИ представлена на рис. 3.1. Самые низкие отклонения касаются малонового диальдегида, МСМ₂₆₀, Ва и Li, наиболее высокие – нитритов и Sr.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа, на значения ИИИ достоверно влияют уровни в крови АНФ ($D=9,9$, $p=0,003$) и АДНК ($D=8,6$, $p=0,005$), наличие асептических остеонекрозов ($D=29,0$, $p<0,001$) и легочной гипертензии ($D=5,0$, $p=0,029$), поражения легких ($D=6,7$, $p=0,012$) и почек ($D=4,5$, $p=0,038$).

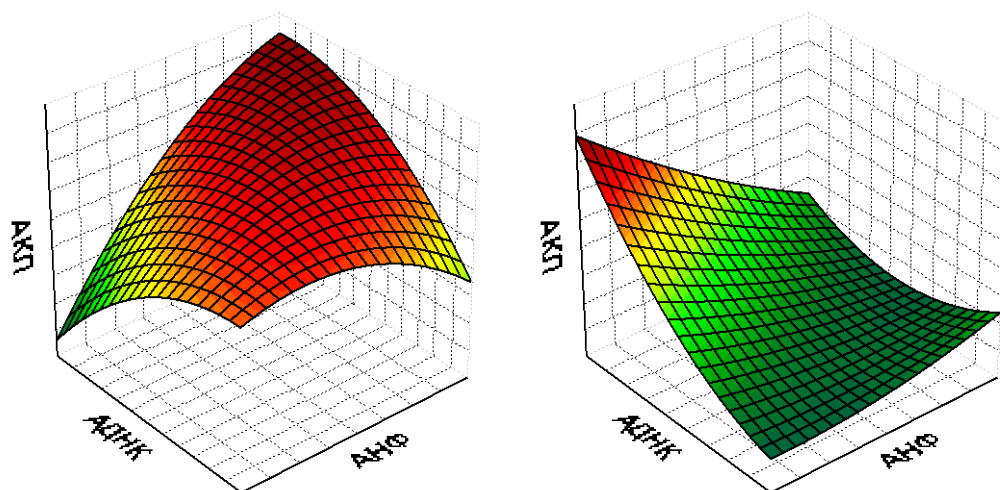


Рис. 3.1. Интегральные гистограммы уровней аутоантител в крови больных СКВ без СЭИ (слева) и с СЭИ (справа).

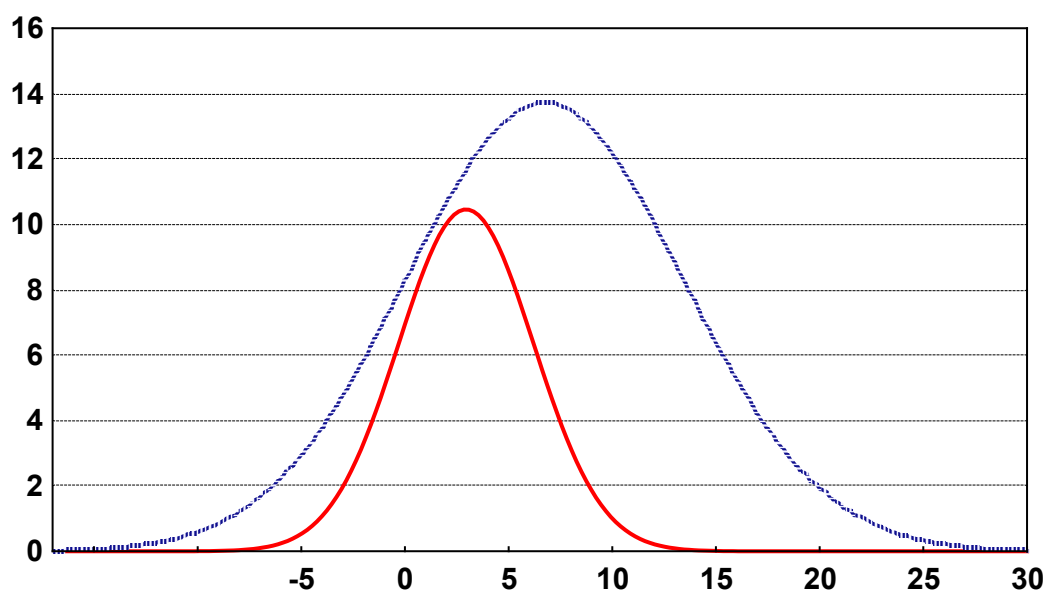


Рис. 3.2. Гистограммы показателей АКЛ у больных СКВ с СЭИ (сплошная линия) и без СЭИ (пунктирная линия).

Таблица 3.2

Частота отдельных клинических признаков СКВ в зависимости от наличия и отсутствия СЭИ

Признаки	Группы больных				Отличия групп	
	без СЭИ (n=17)		с СЭИ (n=46)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
1	15	88,2	37	80,4	0,5	0,5
2	8	47,1	18	39,1	0,3	0,6
3	15	88,2	40	87,0	0,02	0,8
4	-	-	5	10,9	2,0	0,2
5	-	-	3	6,5	1,2	0,3
6	4	23,5	15	32,6	0,5	0,5
7	2	11,8	12	26,1	1,5	0,2
8	6	35,3	20	43,5	0,3	0,6
9	8	47,1	32	69,6	2,7	0,1
10	12	70,6	38	82,6	1,1	0,3
11	4	23,5	14	30,4	0,3	0,6
12	5	29,4	23	50,0	2,1	0,1
13	8	47,1	41	89,1	12,7	0,001
14	2	11,8	20	43,5	5,49	0,2
15	2	11,8	10	21,7	0,81	0,4
16	3	17,7	8	17,4	0,01	0,9
17	4	23,5	17	37,0	1,01	0,3
18	3	17,7	4	8,7	1,01	0,3
19	2	11,8	22	47,8	6,84	0,01

Примечание (здесь и на рис. 3.3-3.4). 1 – поражение кожи, 2 – алопеция, 3 – поражение суставов, 4 – поражение слизистых оболочек, 5 – асептические остеонекрозы, 6 – синдром Рейно, 7 – поражение скелетных мышц, 8 – поражение лимфатических узлов, 9 – поражение миокарда, 10 – поражение эндокарда и клапанов сердца, 11 – поражение серозных оболочек, 12 – поражение легких, 13 – поражение почек, 14 – поражение печени, 15 – поражение селезенки, 16 – поражение щитовидной железы, 17 – поражение ЦНС, 18 – поражение ПНС, 19 – АФЛС.

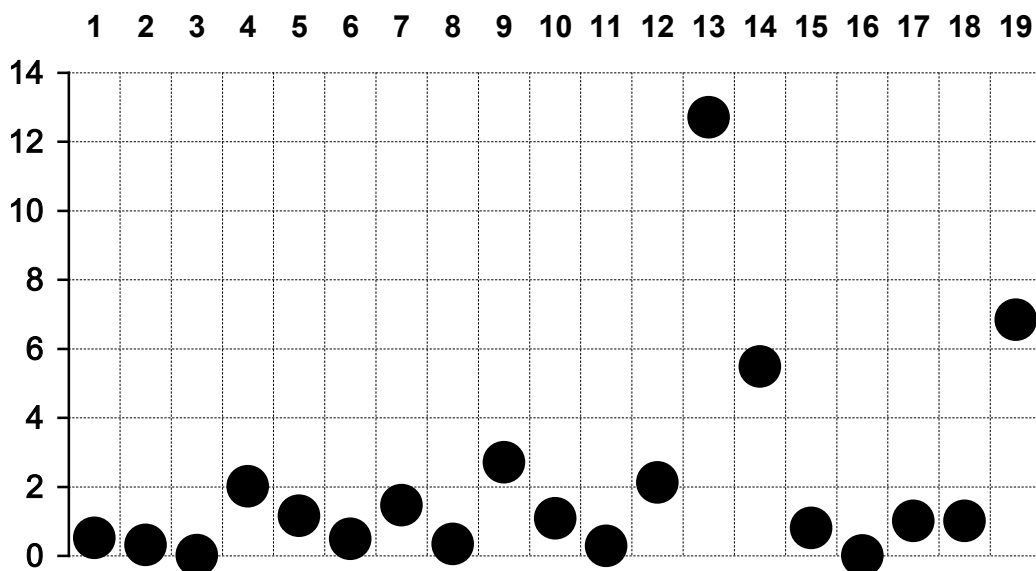


Рис. 3.3. Степень частоты отличий факторов течения СКВ в зависимости от наличия и отсутствия СЭИ (χ^2).

Параметры ИИИ прямо коррелируют с содержанием АНФ ($r=+0,3$ $p=0,02$ и АДНК ($r=+0,3$ $p=0,02$), а также со степенью активности СС ($r=+0,4$ $p=0,004$), которая достоверно влияет на значения ИИИ ($D=2,6$ $p=0,05$). По нашему мнению, показатели ИИИ $>1,4$ баллов ($>M+SD$ больных) отражают высокую степень активности СКВ.

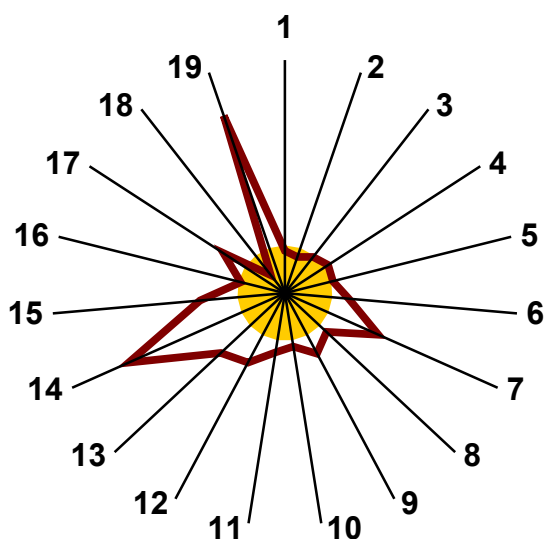


Рис. 3.4. Различия частоты отдельных признаков с СЭИ и без такового, которая принята за 100%.

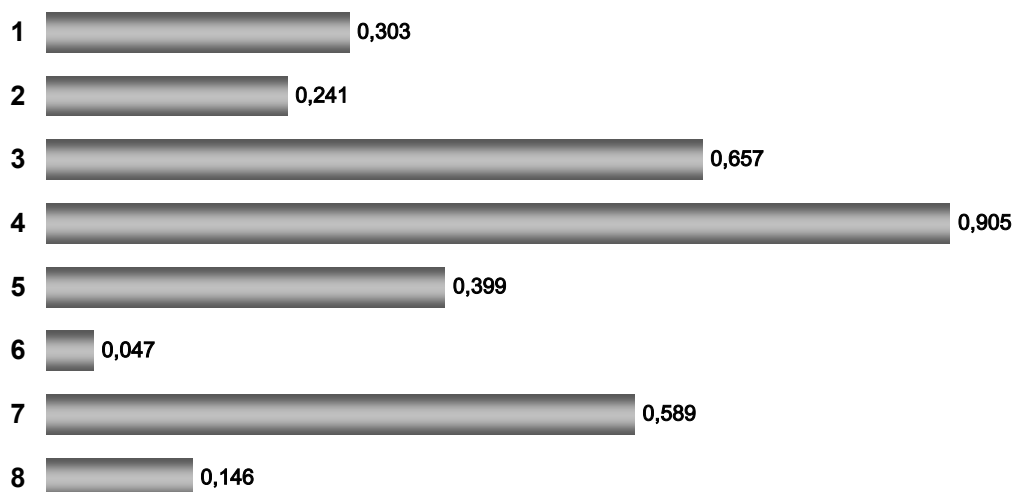


Рис. 3.5. Достоверность влияния СЭИ на частоту отдельных признаков поражения сердечно-сосудистой системы у больных СКВ (р D).

Примечание. 1 – фиброзно-воспалительные изменения клапанов сердца, 2 – увеличение размеров камер сердца, 3 – артериальная гипертензия, 4 – нарушения электрической проводимости сердца, 5 – нарушения возбудимости миокарда, 6 – легочная гипертензия, 7 – диастолическая дисфункция левого желудочка сердца, 8 – перикардит.

Таблица 3.3

Показатели маркеров ЭИ в крови больных СКВ
с отсутствием и наличием СЭИ (M±SD±m)

Показатели	Группы больных		Отличия	
	без СЭИ (n=17)	с СЭИ (n=46)	t	p
1	3,1±0,6±0,2	3,8±1,2±0,2	1,7	0,1
2	10,9±2,3±0,7	11,6±2,8±0,5	0,7	0,5
3	4,5±0,7±0,2	5,7±0,9±0,1	4,8	<0,001
4	15,7±0,7±0,2	16,4±1,5±0,2	1,7	0,1
5	6,4±0,6±0,1	7,6±2,9±0,4	1,7	0,01
6	89,0±9,0±2,2	105,9±43,3±6,4	1,6	0,1
7	283,1±36,1±8,8	319,4±91,4±13,5	1,6	0,1
8	5,2±0,5±0,1	5,9±1,0±0,1	14,1	<0,001
9	791,6±80,6±19,6	845,3±148,7±21,9	67,0	<0,001
10	264,6±64,9±15,7	316,1±123,4±18,2	15,5	<0,001
11	245,4±59,6±14,5	280,7±106,8±15,8	2,3	0,03
12	311,5±44,9±10,9	344,5±83,1±12,3	1,6	0,1
13	60,1±1,8±0,5	59,1±3,4±0,5	1,1	0,3
14	102,5±16,0±3,9	113,7±31,96±4,82	1,3	0,2
15	3,2±0,3±0,1	3,2±1,2±0,3	0,1	0,9
16	2,1±0,5±0,2	2,4±0,3±0,1	1,9	0,01
17	5,4±1,4±0,6	6,6±4,2±1,1	0,6	0,5
18	27,9±17,3±7,7	49,9±24,5±6,1	4,7	<0,001
19	48,7±3,9±1,8	60,1±36,7±9,1	0,1	0,9

Примечание (здесь и на последующих рисунках). 1 – диеновые конъюгаты (Е/мл), 2 – малоновый диальдегид (мкмоль/л/ч), 3 – ксантинооксидаза (мкмоль/л/мин), 4 – аммиак (ммоль/л), 5 – мочевина (ммоль/л), 6 – креатинин (мкмоль/л), 7 – мочевая кислота (мкмоль/л), 8 – нитриты (мкмоль/л), 9 – МСМ₂₃₈ (Е/мл), 10 – МСМ₂₅₄ (Е/л), 11 – МСМ₂₆₀ (Е/л), 12 – МСМ₂₈₀ (Е/мл), 13 – поверхностное натяжение (мН/м), 14 – КМСМ (о.е.), 15 – Ва (мкг/л), 16 – Cd (мкг/л), 17 – Li (мкг/л), 18 – Pb (мкг/л), 19 – Sr (мкг/л).

Уровень ИИИ позитивно достоверно коррелируют с аминокептидной, пептидной и нуклеотидной фракциями МСМ (соответственно $r=+0,9$, $p=0,01$, $r=+0,9$, $p=0,03$, $r=+0,9$, $p=0,02$). Не установлено влияния на отдельные клинико-лабораторные проявления СКВ параметров в крови малонового диальдегида, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ и Cd. От показателей АНФ зависят значения диеновых конъюгатов ($D=6,2$, $p=0,001$), аммиака ($D=2,5$, $p=0,02$), нитритов ($D=2,8$, $p=0,03$), Li ($D=3,4$, $p=0,02$) и Sr ($D=5,8$, $p=0,03$), от АДНК – уровни мочевины ($D=2,5$, $p=0,02$), КМСМ ($D=5,1$, $p=0,001$), Ва ($D=16,4$, $p<0,001$), Li ($D=7,2$, $p=0,001$) и Sr ($D=7,1$, $p=0,02$).

Степень активности СКВ оказывает достоверное воздействие на содержание нитритов ($D=8,9$, $p<0,001$), Ва ($D=4,2$, $p=0,02$) и Li ($D=4,4$, $p=0,01$) в крови, АФЛС – на значения МСМ₂₈₀ ($D=2,3$, $p=0,05$) и Pb ($D=3,9$, $p=0,04$). Наличие легочной гипертензии влияет на показатели ксантинооксидазы ($D=2,7$, $p=0,04$), нитритов ($D=8,0$, $p<0,001$) и Ва ($D=3,9$, $p=0,02$), диастолической дисфункции левого желудочка – на активность ксантинооксидазы ($D=2,8$, $p=0,03$) и параметры креатининемии ($D=1,9$, $p=0,05$).

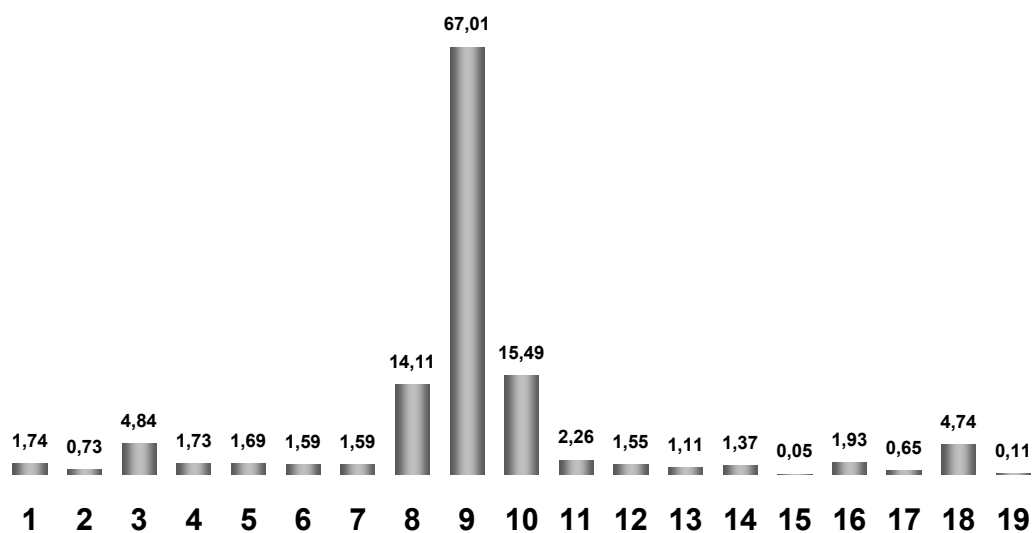


Рис. 3.6. Различия показателей маркеров ЭИ у больных СКВ с СЭИ и без такового (t).

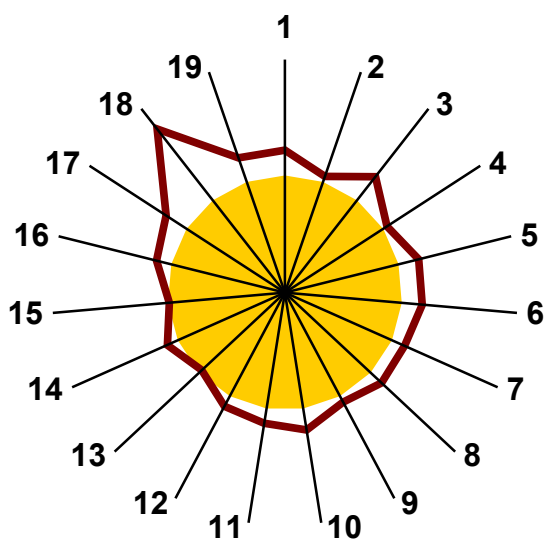


Рис. 3.7. Различия показателей маркеров ЭИ у больных СКВ с СЭИ и без такового, которые приняты за 100%.

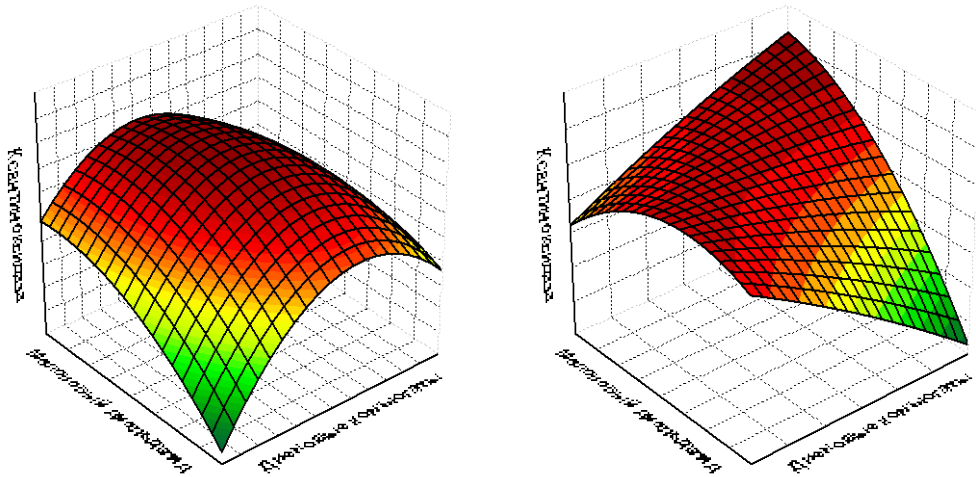


Рис. 3.8. Интегральные гистограммы продуктов перекисного окисления липидов в крови больных СКВ без СЭИ (слева) и с СЭИ (справа).

Необходимо отметить, что степень ЭИ прямо коррелирует с формированием антинуклеарных антител [49]. СЭИ при СКВ ассоциируется с массивным апоптозом клеток [52]. Свой вклад в ЭИ при СКВ вкладывает эндогенная микрофлора (кишечная палочка, стафилококк, стрептококк и др.) [21, 33]. К факторам риска волчаночного СЭИ относятся высокие уровни в крови МСМ [69], некоторые белковые высокомолекулярные соединения [185], небелковые низкомолекулярные [135]. Интоксикационный синдром при СКВ во многом определяется повышенными параметрами в крови небелковых азотистых продуктов [41] – аммиака [73], мочевины [173], креатинина [174] и мочевой кислоты [121].

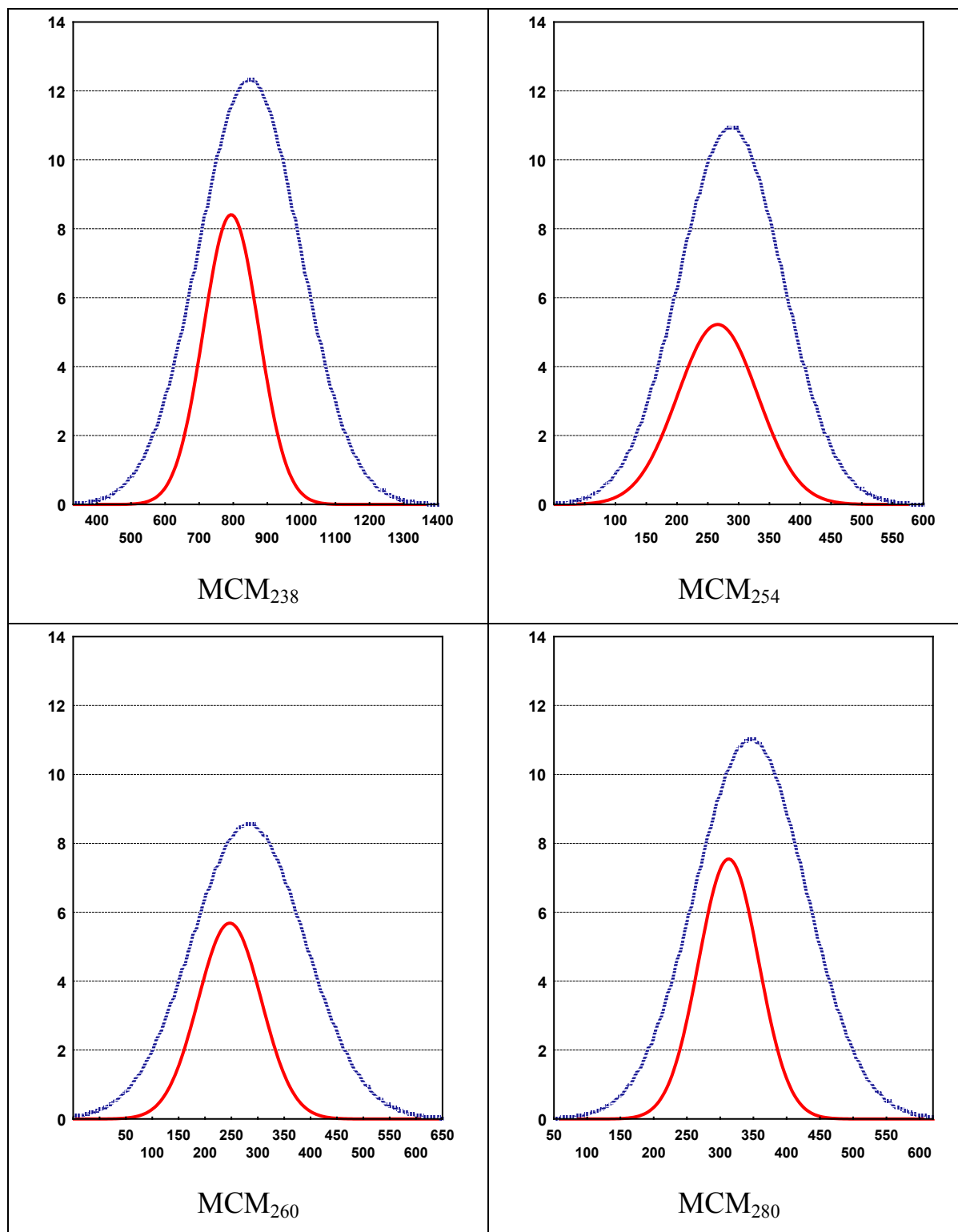


Рис. 3.9. Гистограммы МСМ в крови больных СКВ без СЭИ (пунктирная линия) и с СЭИ (сплошная линия).

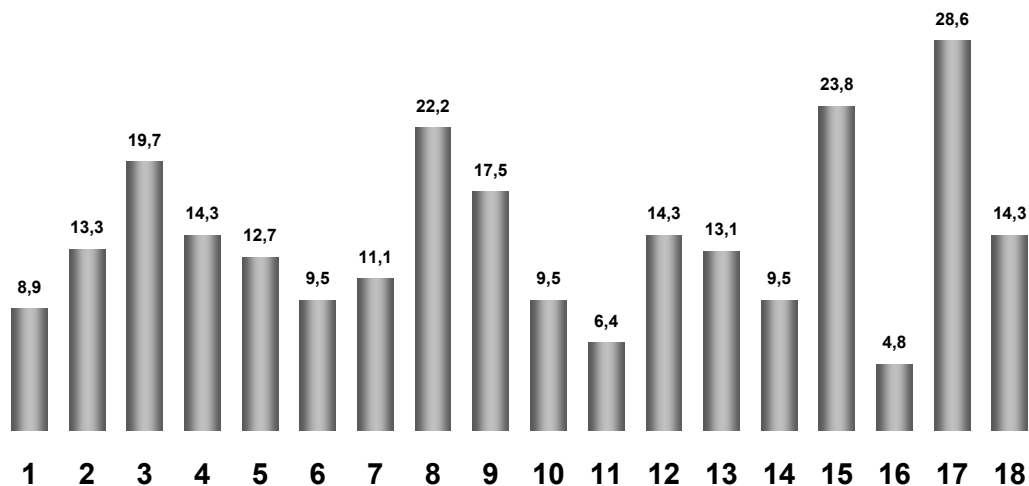


Рис. 3.10. Частота превышения концентраций маркеров ЭИ в крови больных СКВ (>M+SD%)

Примечание (здесь и на рис. 3.11). 1 – диеновые конъюгаты, 2 – малоновый диальдегид, 3 – ксантинооксидаза, 4 – аммиак, 5 – мочевины, 6 – креатинин, 7 – мочевая кислота, 8 – нитриты, 9 – MCM₂₃₈, 10 – MCM₂₅₄, 11 – MCM₂₆₀, 12 – MCM₂₈₀, 13 – KMCM, 14 – Ba, 15 – Cd, 16 – Li, 17 – Pb, 18 – Sr.

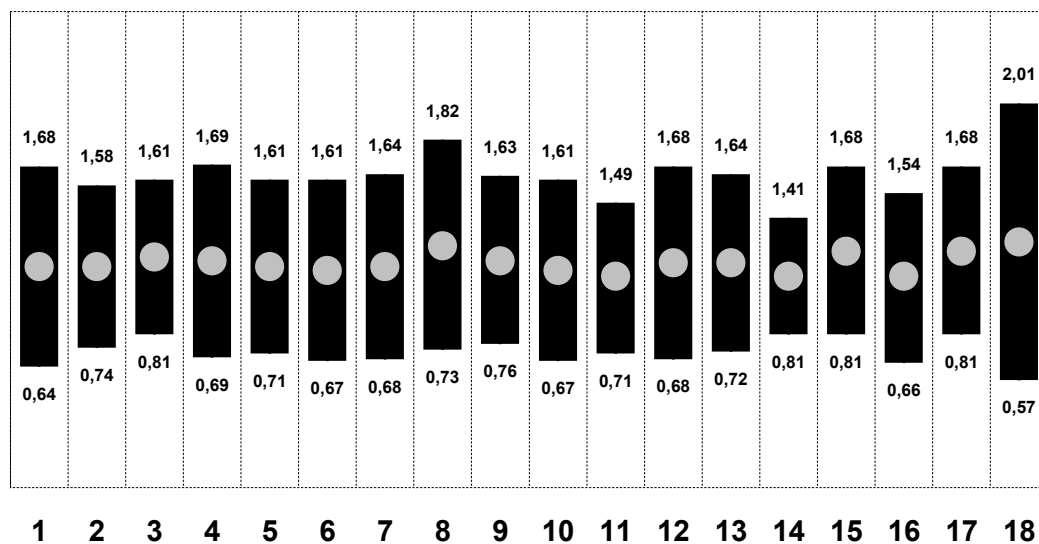


Рис. 3.11. Колебания концентраций маркеров ЭИ в крови больных СКВ (M±SD баллов).

Резюме. СЭИ развивается у 73% от числа больных СКВ, который тесно связан со степенью активности заболевания, поражением почек, печени, легких, асептическими остеонекрозами, легочной гипертензией, АФЛС, АДНК и АКЛ,

сопровождается повышением в крови активности ксантиноксидазы, уровней нитритов, MCM_{238} , MCM_{254} , MCM_{260} и Pb, а от клинико-лабораторных признаков течения патологического процесса зависят параметры диеновых конъюгатов, ксантиноксидазы, аммиака, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, нитритов, MCM_{280} , Ba, Li, Pb и Sr, но не малонового диальдегида, аминокептидной, пептидной и нуклеотидной фракций MCM, а также содержания Cd.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Цыбрий К.С. Экспирация молекул средней массы при системной красной волчанке / К.С. Цыбрий // Питання експериментальної та клінічної медицини. - Вип. 14, Т.1. – 2010. - С.109-113.
2. Експіраторне виведення молекул середньої маси при системному червоному вовчаку і системній склеродермії / Совпель І.В., Єрмолаєва М.В., Синяченко О.В., **К.С. Цыбрий** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Том 12, № 2. - С.201-203. *(Диссертант изучила особенности изменений биохимических показателей крови и в выдыхаемом воздухе).*
3. Молекули середньої маси в організмі хворих на системний червоний вовчак / Єрмолаєва М.В., Толстой В.А., Левада І.М., **К.С. Цыбрий** // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. - №12. - P.253-254. *(Диссертант провела исследование, изучила изменения биохимических показателей крови в условиях оксидативного стресса).*
4. Цыбрий К.С. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки / К.С. Цыбрий // Міжнародний вісник медицини. - Т.6, № 2. – 2013. - С.55-58.
5. Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке / О.В. Синяченко, П.О. Синяченко, Е.Г. Игнатенко, **К.С. Цыбрий** // Український терапевтичний журнал. - №4. – 2013. - С.26-30. *(Диссертант провела исследование, изучила изменения биохимических показателей крови).*
6. Цыбрий К.С. Эндогенная интоксикация молекулами средней массы у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / К.С. Цыбрий // Тези наукових доповідей V національного конгресу ревматологів України «Український ревматологічний журнал». – Київ. - 3(37). – 2009. - С.76.
7. Цыбрий К.С. Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке / Е.В. Ливенцова, Е.Г. Игнатенко, П.О. Синяченко **К.С. Цыбрий** // Тези наукових доповідей V національного конгресу ревматологів України «Український ревматологічний журнал». – Київ. - 3(53). – 2013. - С. 163-164.

ГЛАВА 4

ЭНДОТОКСИНОВЫЕ АНТИТЕЛА В КРОВИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Эндотоксин – это липополисахарид грамотрицательной флоры кишечника. Он представляет собой наибольший гликопептидный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий [48]. В здоровом кишечнике человека на эти бактерии приходится 70% всей флоры. Эндотоксин высвобождается при разрушении бактериальной клеточной стенки внутри и вне кишечника человека. Воздействие эндотоксина посредством CD14 рецепторов на клетках моноцитарно-макрофагального ряда и растворимых CD14 рецепторов приводит к активации ядерного фактора $\kappa\beta$ и синтезу провоспалительных цитокинов и факторов адгезии [33].

Таблица 4.1

Показатели эндотоксиновых антител в крови больных
СКВ и здоровых людей ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Группы обследованных		Отличия	
	Больные (n=63)	Здоровые (n=30)	t	p
IgG-ЭТА, 10^3 у.е.	412,8 \pm 87,6 \pm 11,0	160,9 \pm 20,5 \pm 3,7	15,5	<0,001
IgM-ЭТА, 10^3 у.е.	294,3 \pm 41,3 \pm 5,2	251,7 \pm 28,3 \pm 5,2	6,9	<0,001

Как видно из табл. 4.1, у больных СКВ показатели IgG-ЭТА составляют $412,8 \pm 87,6 \pm 11,0 \cdot 10^3$ у.е. оптической плотности, а IgM-ЭТА – $294,3 \pm 41,3 \pm 5,2 \cdot 10^3$ у.е., что соответственно достоверно выше в 2,6 раза ($t=15,5$, $p<0,001$) и на 23% ($t=6,9$, $p<0,001$) по сравнению со здоровыми людьми (рис. 4.1) и выявляются ($>M+SD$ здоровых) в 100,0% и 81,0% случаев. При этом ЭТИ при СКВ составляет $2,7 \pm 1,2 \pm 0,2$ у.е. По данным анализа Уилкоксона-Рао, на интегральное эндотоксиновое антителообразование достоверно влияют степень активности патологического процесса ($WR=2,2$, $p=0,05$), параметры в крови АКЛ ($WR=3,2$, $p=0,03$), наличие асептических остеонекрозов ($WR=2,7$, $p=0,04$), волчаночного нефрита ($WR=3,8$, $p<0,001$) и поражения печени ($WR=3,5$, $p=0,02$), что нашло

свое отражение на рис. 4.2.

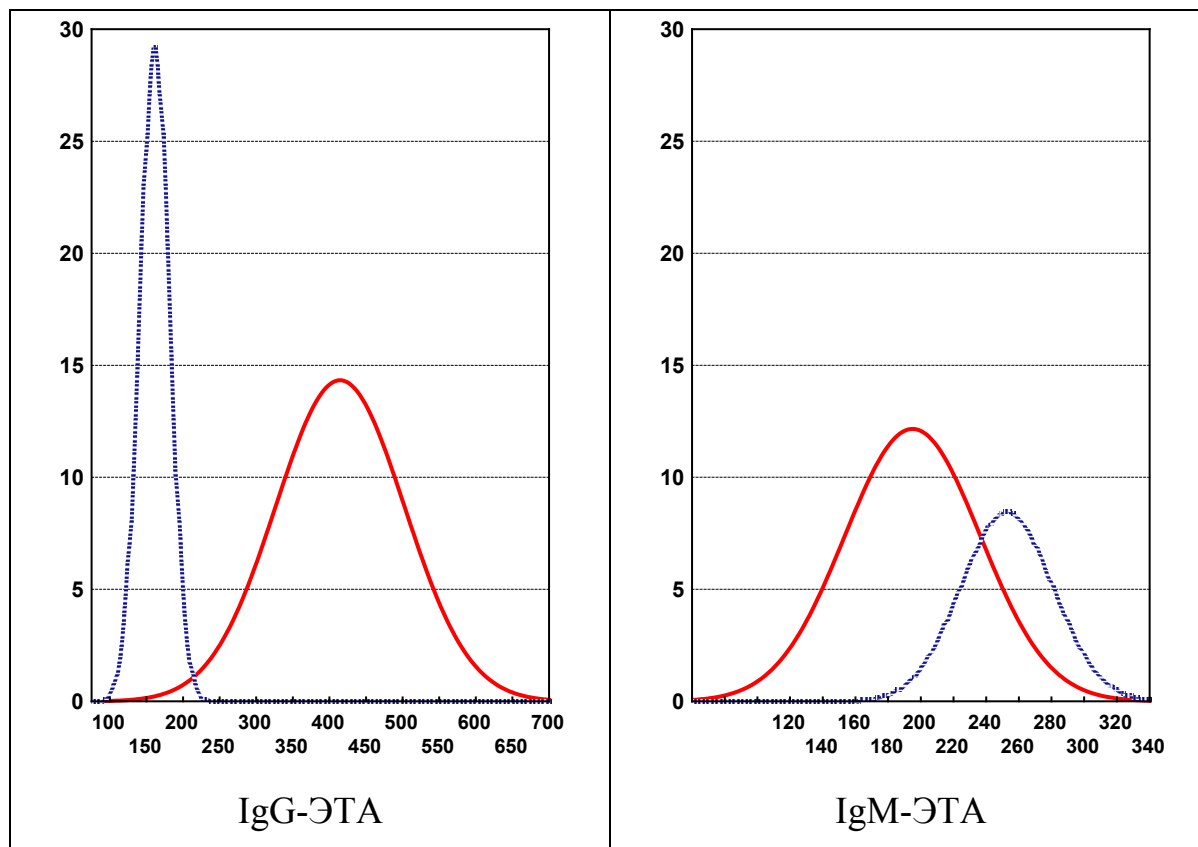


Рис. 4.1. Гистограммы показателей эндотоксиновых антител в крови больных СКВ (сплошная линия) и здоровых людей (пунктирная линия).

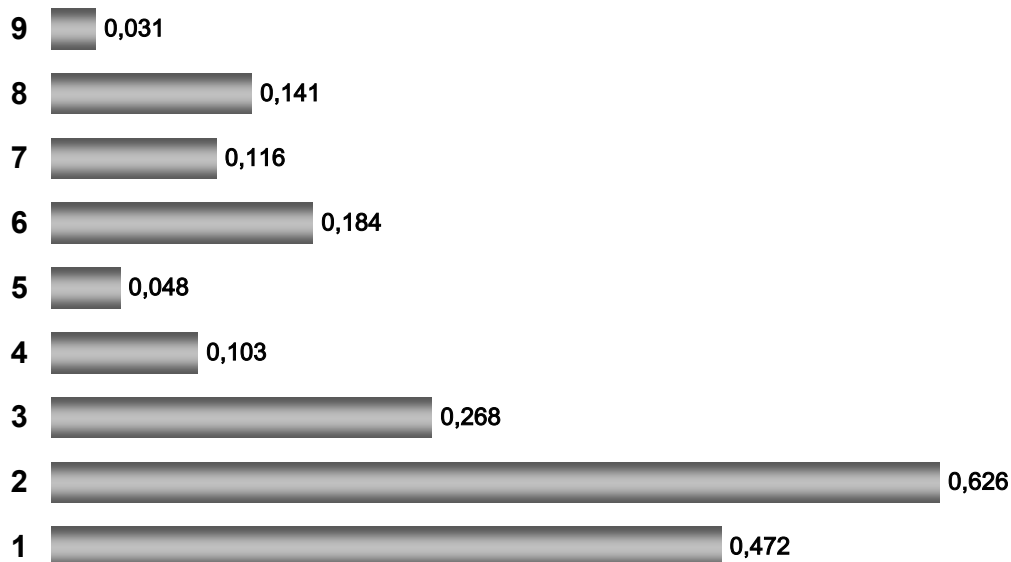


Рис. 4.2. Достоверность влияния отдельных факторов течения СКВ на интегральное эндотоксиновое антителообразование (p WR).

Примечание. 1 – пол больных, 2 – возраст больных, 3 – длительность манифестации заболевания, 4 – течение заболевания, 5 – степень активности заболевания, 6 – LE-клеточный феномен, 7 – АНФ, 8 – АДНК, 9 – АКЛ.

Как свидетельствует ANOVA, на параметры IgG-ЭТА в крови достоверно воздействует степень активности заболевания ($D=2,6$, $p=0,05$), на ЭТИ – уровни АНФ и АДНК (соответственно $D=2,2$, $p=0,05$ и $D=2,9$, $p=0,01$). Показатели IgG-ЭАТ при СКВ (табл. 4.2) зависят от тяжести поражения суставов ($D=2,8$, $p=0,03$), а ЭТИ – от поражения слизистых оболочек ($D=2,6$, $p=0,03$), наличия асептических остеонекрозов ($D=4,6$, $p=0,001$) и волчаночного нефрита ($D=4,1$, $p=0,002$).

Таблица 4.2

Степень влияния отдельных признаков течения СКВ
на уровень в крови эндотоксиновых антител

Признаки	Показатели					
	IgG-ЭТА		IgM-ЭТА		ЭТИ	
	D	p	D	p	D	p
1	0,5	0,9	0,9	0,6	1,2	0,3
2	0,9	0,6	0,9	0,5	1,0	0,4
3	2,8	0,03	0,8	0,8	0,3	0,9
4	0,6	0,9	0,7	0,8	2,6	0,02
5	1,0	0,5	0,9	0,5	4,6	0,001
6	1,5	0,2	0,9	0,6	1,3	0,2
7	1,0	0,5	0,6	0,9	0,7	0,6
8	0,9	0,6	0,9	0,5	0,7	0,6
9	0,7	0,8	1,0	0,5	1,0	0,4
10	0,9	0,6	1,1	0,3	0,7	0,7
11	0,8	0,7	0,8	0,7	1,3	0,3
12	0,9	0,6	0,7	0,8	1,1	0,4
13	0,7	0,8	1,3	0,2	4,1	0,002
14	1,1	0,4	1,1	0,3	0,9	0,5
15	1,6	0,2	1,0	0,5	1,3	0,3
16	1,0	0,5	1,4	0,2	0,5	0,8
17	0,9	0,6	0,6	0,9	1,2	0,3
18	0,6	0,9	0,9	0,6	0,9	0,5
19	0,9	0,5	0,9	0,6	1,1	0,4

Примечание. 1 – поражение кожи, 2 – алопеция, 3 – поражение суставов, 4 – поражение слизистых оболочек, 5 – асептические остеонекрозы, 6 – синдром Рейно, 7 – поражение скелетных мышц, 8 – поражение лимфатических узлов, 9 – поражение миокарда, 10 – поражение эндокарда и клапанов сердца, 11 – поражение серозных оболочек, 12 – поражение легких, 13 – поражение почек, 14 – поражение печени, 15 – поражение селезенки, 16 – поражение щитовидной железы, 17 – поражение ЦНС, 18 – поражение ПНС, 19 – АФЛС.

Кроме того, ЭТИ тесно связан с наличием СЭИ ($D=3,5$, $p=0,006$), что демонстрирует дисперсионный анализ. Показатели IgG-ЭТА прямо коррелируют с возрастом больных ($r=+0,3$, $p=0,04$), со значениями АДНК ($r=+0,2$, $p=0,05$) и степенью активности болезни ($r=+0,23$, $p=0,02$), ЭТИ – с возрастом ($r=+0,3$, $p=0,03$), АДНК ($r=+0,3$, $p=0,005$), и содержанием АНФ ($r=+0,3$, $p=0,03$).

С учетом представленных данных дисперсионного и корреляционного анализа, параметры IgG-ЭТА $>500 \cdot 10^3$ у.е. оптической плотности ($>M+SD$ больных) отражают высокую степень активности СКВ.

Как видно из табл. 4.3, показатели IgG-ЭТА у больных с СЭТ составляют $434,4 \pm 86,5 \pm 12,7 \cdot 10^3$ у.е. оптической плотности, IgM – $192,3 \pm 46,4 \pm 6,8 \cdot 10^3$ у.е., ЭТИ – $3,0 \pm 1,3 \pm 0,2$ о.е.

Таблица 4.3

Показатели в крови эндотоксиновых антител
и ЭТИ у больных СКВ ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Группы больных		Отличия	
	без СЭИ (n=63)	с СЭИ (n=30)	t	p
IgG-ЭТА, 10^3 у.е.	$354,4 \pm 61,3 \pm 14,9$	$434,4 \pm 86,5 \pm 12,7$	3,5	0,001
IgM-ЭТА, 10^3 у.е.	$199,8 \pm 22,7 \pm 5,5$	$192,3 \pm 46,4 \pm 6,8$	0,6	0,
ЭТИ, о.е.	$1,8 \pm 0,4 \pm 0,09$	$3,0 \pm 1,3 \pm 0,2$	3,5	$<0,001$

По сравнению с пациентами без СЭИ были достоверно большими (на 23%) концентрации IgG-ЭТА ($t=3,5$, $p=0,001$) и на 67% ЭТИ ($t=3,7$, $p<0,001$).

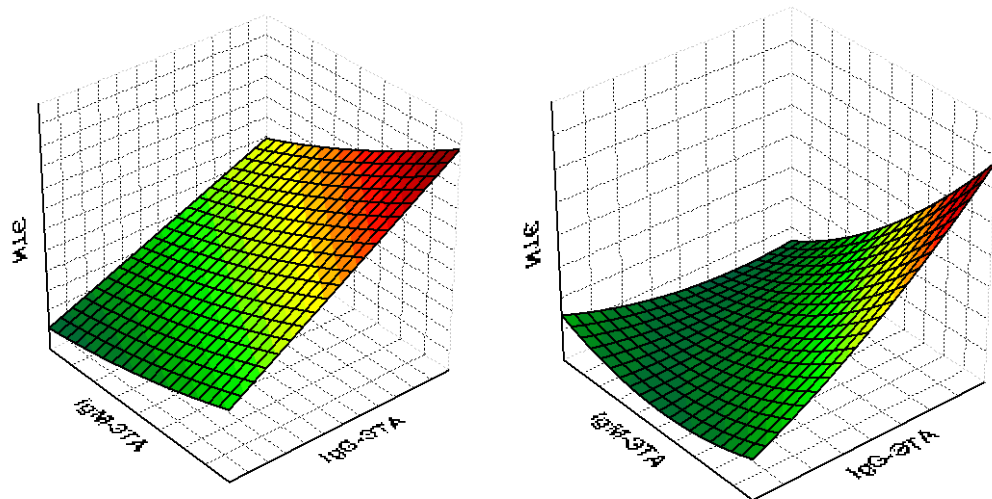


Рис. 4.3. Интегральные гистограммы эндотоксических антител в крови больных СКВ без СЭИ (слева) и с СЭИ (справа).

Как видно из рис. 4.4, по данным ANOVA/MANOVA на интегральное антителообразование к эндотоксину оказывают достоверное влияние концентрации в крови таких показателей ЭИ, как диеновые конъюгаты (WR=2,7, $p=0,02$), аммиак (WR=5,2, $p<0,001$), мочевины (WR=6,5, $p<0,001$), креатинин (WR=3,1, $p=0,007$), мочевиная кислота (WR=3,0, $p=0,009$), MCM₂₃₈ (WR=9,9, $p<0,001$), MCM₂₅₄ (WR=6,5, $p<0,001$), MCM₂₆₀ (WR=4,2, $p=0,001$), MCM₂₈₀ (WR=11,0, $p<0,001$), ПН (WR=9,2, $p<0,001$) и Sr (WR=13,7, $p<0,001$).

На формирование IgG-ЭТА оказывают воздействие концентрации в крови нуклеотидной фракции MCM (D=2,5, $p=0,05$) и ПН (D=2,7, $p=0,05$), на IgM-ЭТА – уровень урикемии (D=2,3, $p=0,01$), на ЭТИ – содержание ксантиноксидазы (D=2,6, $p=0,03$), аммиака (D=3,7, $p=0,004$), мочевины (D=4,8, $p=0,001$), креатинина (D=2,3, $p=0,04$), мочевиной кислоты (D=3,3, $p=0,007$), MCM₂₃₈ (D=6,1, $p<0,001$), MCM₂₅₄ (D=6,1, $p<0,001$), MCM₂₆₀ (D=7,0, $p<0,001$), MCM₂₈₀ (D=8,6, $p<0,001$), ПН (D=2,6, $p=0,03$), KMCM (D=9,7, $p<0,001$) и Sr (D=6,4, $p=0,004$).

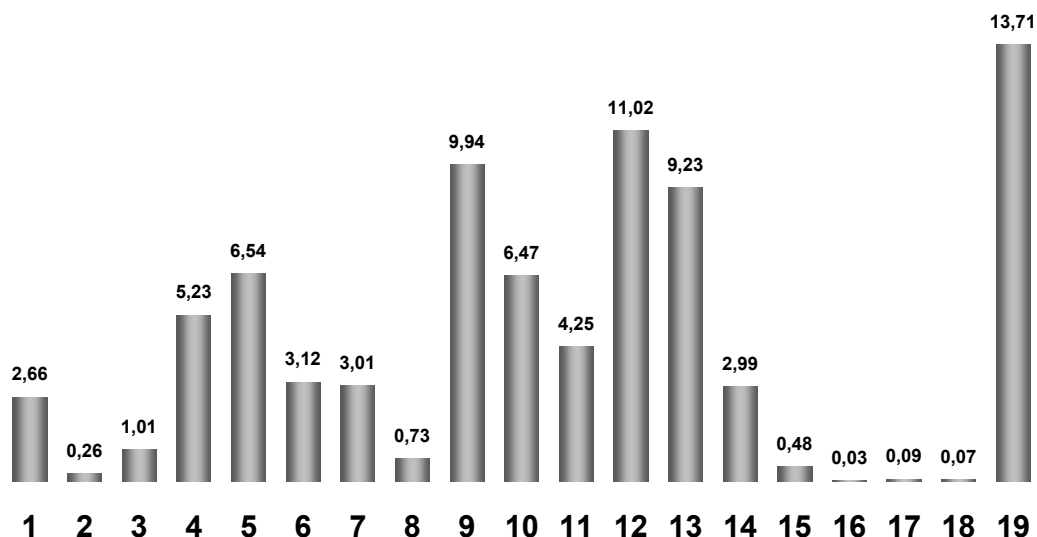


Рис. 4.4. Степень влияния отдельных маркеров ЭИ на интегральное антителообразование эндотоксинов при СКВ (WR).

Примечание (здесь и в табл. 4.4-4.5). 1 – диеновые конъюгаты, 2 – малоновый диальдегид, 3 – ксантинооксидаза, 4 – аммиак, 5 – мочевины, 6 – креатинин, 7 – мочевины кислоты, 8 – нитриты, 9 – МСМ₂₃₈, 10 – МСМ₂₅₄, 11 – МСМ₂₆₀, 12 – МСМ₂₈₀, 13 – ПН, 14 – КМСМ, 15 – Ва, 16 – Сd, 17 – Li, 18 – Рb, 19 – Sr.

Как видно из табл. 4.5, корреляционные связи показателей ЭИ с содержанием в крови IgG-ЭТА отсутствуют, тогда как IgM-ЭТА обратно соотносятся с уровнем аммонемии ($r=-0,9$, $p=0,03$) и прямо – с межфазной активностью в зоне средних времен существования поверхности ($r=+0,9$, $p=0,04$), а ЭТИ – только позитивно с концентрацией аммония ($r=+0,9$, $p=0,04$).

Таблица 4.4

Степень влияния отдельных маркеров ЭИ
на уровень в крови эндотоксиновых антител

Маркеры ЭИ	Показатели эндотоксиновых антител					
	IgG-ЭТА		IgM-ЭТА		ЭТИ	
	D	p	D	p	D	p
1	1,4	0,3	0,9	0,5	1,6	0,2
2	0,5	0,9	0,8	0,7	0,4	0,9
3	1,2	0,4	0,9	0,6	2,6	0,02
4	1,4	0,3	0,9	0,5	3,7	0,004
5	0,9	0,6	1,4	0,2	4,8	0,001
6	0,9	0,6	1,6	0,1	2,3	0,04
7	0,7	0,8	2,3	0,01	3,3	0,007
8	1,2	0,4	1,1	0,3	1,1	0,3
9	1,2	0,4	0,5	0,9	6,1	<0,001
10	1,5	0,2	0,6	0,9	6,1	<0,001
11	2,5	0,05	0,5	0,9	7,0	<0,001
12	1,8	0,1	0,9	0,7	8,6	<0,001
13	2,7	0,05	0,9	0,6	2,6	0,03
14	1,3	0,4	0,7	0,9	9,7	<0,001
15	0,9	0,6	1,3	0,4	2,7	0,01
16	0,7	0,7	0,9	0,6	0,7	0,5
17	2,3	0,3	0,5	0,8	0,06	0,9
18	0,4	0,9	3,2	0,1	0,2	0,9
19	0,6	0,8	1,7	0,3	6,4	0,004

Таблица 4.5

Корреляционные связи отдельных маркеров ЭИ
с уровнем в крови эндотоксиновых антител

Показатели ЭИ	Показатели эндотоксиновых антител					
	IgG-ЭТА		IgM-ЭТА		ЭТИ	
	D	p	D	p	D	p
1	-0,7	0,3	+0,8	0,1	-0,6	0,4
2	-0,5	0,5	+0,6	0,3	-0,42	0,6
3	+0,5	0,5	-0,2	0,8	+0,5	0,5
4	+0,9	0,1	-0,9	0,04	+0,9	0,04
5	+0,1	0,9	+0,2	0,8	+0,2	0,8
6	-0,1	0,9	-0,01	0,9	-0,03	0,9
7	-0,1	0,8	+0,3	0,6	-0,3	0,7
8	-0,3	0,7	+0,4	0,6	-0,1	0,9
9	+0,05	0,9	+0,2	0,8	+0,2	0,8
10	-0,1	0,9	+0,3	0,7	+0,03	0,9
11	-0,06	0,9	+0,2	0,8	+0,1	0,9
12	+0,56	0,4	-0,5	0,5	+0,7	0,3
13	-0,8	0,2	+0,9	0,05	-0,7	0,3
14	+0,06	0,9	+0,07	0,9	+0,2	0,8
15	-0,4	0,6	+0,4	0,5	-0,6	0,4
16	+0,4	0,6	-0,5	0,5	+0,2	0,8
17	+0,3	0,7	-0,3	0,7	+0,4	0,5
18	-0,3	0,7	+0,3	0,6	-0,5	0,5
19	+0,7	0,3	-0,6	0,3	+0,8	0,2

С учетом полученных данных можно сделать следующее заключение, имеющее практическую направленность: показатели ЭТИ > 4,3 о.е. (>M+SD больных) указывают на наличие у больных СКВ азотемии и могут отражать снижение функции почек.

Резюме. У больных СКВ статистически достоверно увеличиваются показатели в крови IgG-ЭТА и IgM-ЭТА, соответственно в 2,6 раза и на 23% по сравнению со здоровыми людьми. Величина этих показателей зависит от степени активности патологического процесса, содержания АКЛ, наличия и тяжести асептических остеонекрозов, поражений суставов, почек и печени, нуклеотидной фракции МСМ, межфазной активности в зоне средних времен существования поверхности сыворотки, параметров аммонемии и урикемии. Установлено, что ЭТИ тесно связан с антинуклеарными антителами (АНФ, АДНК), с небелковыми азотистыми продуктами, МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀, МСМ₂₈₀ и Sr.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Цыбрий К.С. Эндотоксиновые антитела в крови больных системной красной волчанкой / К.С. Цыбрий // Питання експериментальної та клінічної медицини. - Вип.17, Т.3. – 2013. - С.48-52.

ГЛАВА 5

ТОКСИЧНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Особое значение в развитии ЭИ отводится СКВ, вызванной Cd, Cr, Pb, Tl [158] и другими токсичными МЭ [152]. Описывается патогенетическая значимость изменений в организме больных СКВ содержания Al [151], Hg [158], Li [152], Co и Ni [104], что нередко сопровождается параллельным увеличенным синтезом токсичных органических и неорганических продуктов [146].

Таблица 5.1

Показатели МЭ в крови больных СКВ и здоровых ($M \pm SD \pm m$, мкг/л)

МЭ	Группы обследованных		Отличия групп	
	больные (n=63)	здоровые (n=30)	t	p
Ba	3,2±1,0±0,2	3,9±1,8±0,3	1,6	0,1
Cd	2,4±0,4±0,1	2,2±0,7±0,1	1,2	0,2
Li	6,3±3,7±0,8	2,3±0,2±0,04	5,9	<0,001
Pb	44,7±24,5±5,4	37,5±17,4±3,2	1,2	0,2
Sr	57,4±32,2±7,0	32,5±9,7±1,8	4,0	<0,001

Как видно из табл. 5.1 и рис. 5.1-5.2, показатели в крови больных СКВ Ba составляют 3,2±1,0±0,2 мкг/л, Cd – 2,4±0,4±0,08 мкг/л, Li – 6,3±3,7±0,8 мкг/л, Pb – 44,7±24,5±5,4 мкг/л, Sr – 57,4±32,2±7,0 мкг/л. По сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей содержание Li повышается в 2,7 раза ($t=5,9$, $p<0,001$), а Sr на 77% ($t=4,0$, $p<0,001$), что соответственно регистрируется у 93,7% и 71,4% от числа обследованных больных.

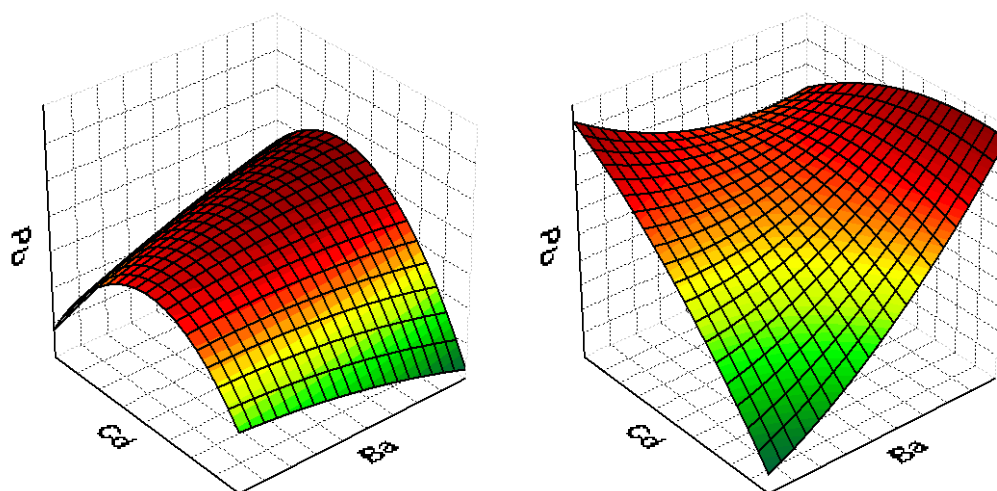


Рис. 5.1. Гистограммы интегральных концентраций токсичных МЭ (Ba, Cd, Pd) в крови здоровых людей (слева) и больных СКВ (справа).

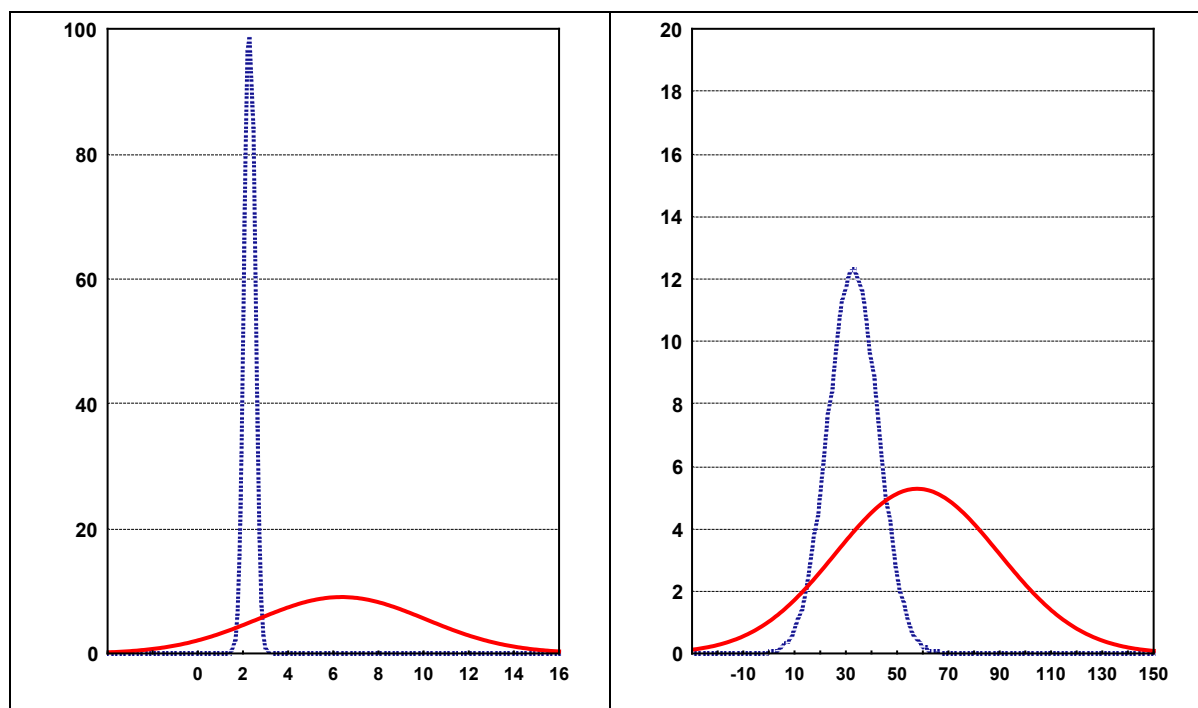


Рис. 5.2. Гистограммы показателей в крови токсичного Li (слева) и Sr (справа) у больных СКВ (сплошная линия) и здоровых людей (пунктирная линия).

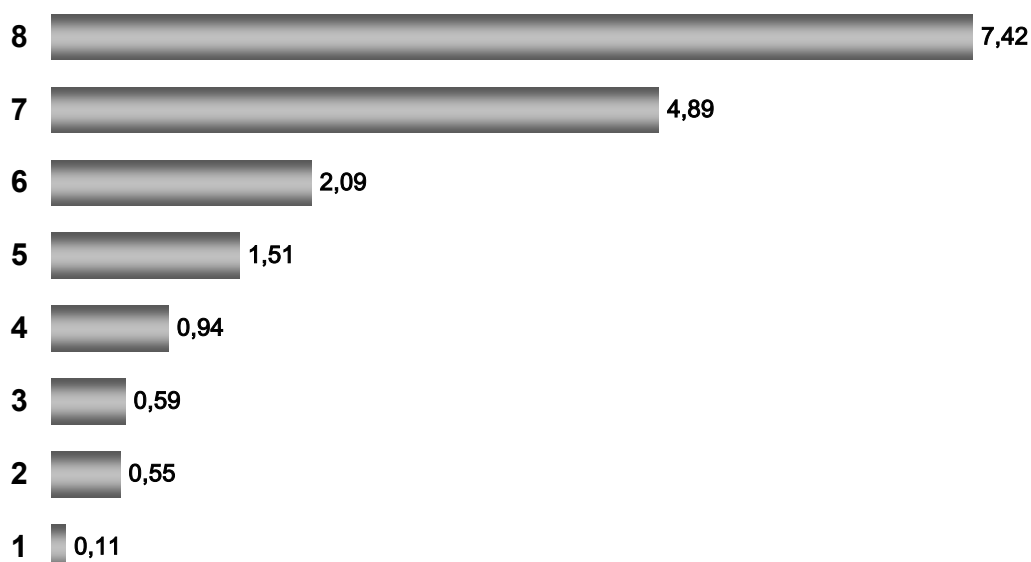


Рис. 5.3. Степень влияния отдельных факторов на интегральное состояние микроэлементоза в крови больных СКВ (WR).

Примечание. 1 – АКЛ, 2 – характер течения СКВ, 3 – АДНК, 4 – LE-клеточный феномен, 5 – АНФ, 6 – длительность манифестации заболевания, 7 – степень активности патологического процесса, 8 – возраст больных.

По данным анализа Уилкоксона-Рао (рис. 5.3), на интегральный микроэлементоз в крови больных СКВ достоверно влияют возраст больных (WR=7,4, $p<0,001$), длительность манифестации заболевания (WR=2,01, $p=0,04$) и степень активности патологического процесса (WR=4,9, $p<0,001$), а также поражение печени (WR=2,2, $p=0,05$), эндокарда и клапанов сердца (WR=2,2, $p=0,05$), наличие возбудимости миокарда (WR=2,8, $p=0,04$) и диастолической дисфункции левого желудочка (WR=2,9, $p=0,04$). Характеристика изменений микроэлементного состава не связана с уровнем аутоантителообразования, что касается концентраций в крови АНФ (WR=1,5, $p=0,2$), АДНК (WR=0,6, $p=0,7$) и АКЛ (WR=0,1, $p=0,9$).

Необходимо отметить, что степень активности СКВ обратно коррелирует с показателями Ba ($r=-0,5$, $p=0,02$), а прямо соотносится с параметрами Li ($r=+0,5$, $p=0,02$) и Sr ($r=+0,6$, $p=0,008$). Однофакторный анализ ANOVA демонстрирует связь со степенью активности болезни только Ba ($D=9,1$, $p=0,002$) и Sr ($D=25,8$,

$p < 0,001$). Мы считаем, что содержание в крови $Sr > 90$ мкг/л ($> M + SD$ больных) свидетельствует о высокой активности СКВ.

С учетом представленных результатов исследования нужно дать некоторые комментарии. Ва относится к нервно-мышечным ядам, откладывается в незначительных количествах в костях и почти во всех внутренних органах. Известно участие данного МЭ в формировании противотромбиновых антител у больных СКВ с АФЛС [175]. В случаях бариевой интоксикации, а не гипобаремии, развиваются гипокалиемия, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца. Наблюдаемая мышечная слабость является следствием прямого деполяризующего эффекта и нервно-мышечной блокады, обусловленной низким содержанием в организме калия (Ва блокирует пассивную проводимость калия в мышцах). Вначале мембранный потенциал остается нормальным благодаря базальной активности натрий-калиевого насоса, но поскольку Ва в равной степени ингибирует отток и приток калия, натрий-калиевое нагнетание приводит к поглощению калия.

Таблица 5.2

Достоверность связей МЭ с уровнями аутоантител
в крови больных СКВ

МЭ	Влияние на МЭ (p D)			Корреляции с МЭ (p r)		
	АНФ	АДНК	АКЛ	АНФ	АДНК	АКЛ
Ba	0,1	<0,001	0,7	0,09	0,002	0,89
Cd	0,5	0,8	0,6	0,5	0,67	0,8
Li	0,4	0,001	0,4	0,4	0,3	0,9
Pb	0,3	0,4	0,3	0,6	0,9	0,9
Sr	0,03	0,02	0,9	0,04	0,003	0,7

Таблица 5.3

Достоверность взаимовлияния МЭ с уровнями эндотоксиновых антител в крови
больных СКВ (р D)

МЭ	Влияние на МЭ			Влияние МЭ		
	IgG-ЭТА	IgM-ЭТА	ЭТИ	IgG-ЭТА	IgM-ЭТА	ЭТИ
Ba	0,5	0,3	0,01	0,6	0,4	0,08
Cd	0,4	0,9	0,4	0,7	0,6	0,
Li	0,3	0,3	0,007	0,3	0,9	0,9
Pb	0,02	0,9	0,6	0,9	0,1	0,9
Sr	0,4	0,7	0,2	0,8	0,3	0,004

Таблица 5.4

Показатели МЭ в крови больных СКВ с СЭИ и без такового
($M \pm SD \pm m$, мкг/л)

МЭ	Группы больных		Отличия групп	
	без СЭИ (n=17)	с СЭИ (n=46)	t	p
Ba	3,2±0,3±0,1	3,2±1,2±0,3	0,05	0,9
Cd	2,1±0,5±0,2	2,4±0,3±0,07	1,9	0,07
Li	5,4±1,4±0,6	6,6±4,2±1,1	0,6	0,5
Pb	27,9±17,3±7,7	49,9±24,5±6,1	1,8	0,08
Sr	48,7±3,9±1,8	60,1±36,6±9,2	0,7	0,5

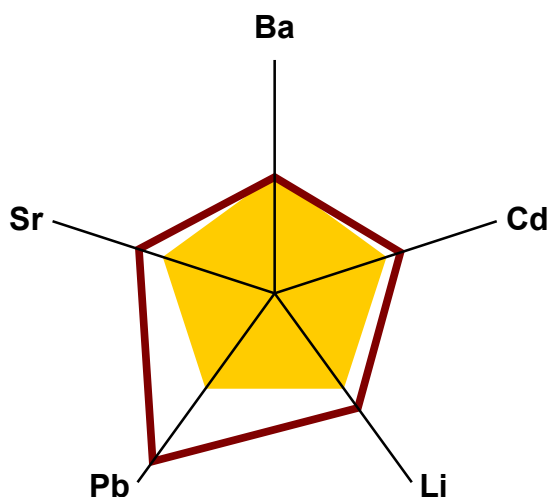


Рис. 5.4. Различия отдельных показателей МЭ в крови больных СКВ с СЭИ и без такового, которые приняты за 100%.

Таблица 5.5

Достоверность корреляционных связей МЭ с уровнями эндотоксиновых антител в крови больных СКВ (p r)

МЭ	ИИИ	IgG-ЭТА	IgM-ЭТА	ЭТИ
Ba	0,009	0,7	0,04	0,009
Cd	0,7	0,1	0,8	0,3
Li	0,1	0,9	0,8	0,4
Pb	0,5	0,2	0,7	0,6
Sr	0,003	0,4	0,02	<0,001

Высокое содержание Ba в организме людей может вызывать гиперсаливацию, тошноту, боли в животе, послабление стула, раздражительность, головную боль, парестезии, судороги, снижение сухожильных рефлексов, мидриаз, одышку, миалгии.

Sr в основном содержится в костях, разлагает воду с образованием сильного основания $\text{Sr}(\text{OH})_2$ и водорода, удаляется из организма с мочой и калом. Соединения Sr индуцируют развитие пневмофиброза, вызывают ломкость костей, способствуют поражениям опорно-двигательного аппарата. При ревматических заболеваниях концентрации Sr в крови и синовию возрастают, что

коррелирует с параметрами в этих биологических жидкостях альбумина, но не соотносится с уровнями ревматоидного фактора, мочевой кислоты и С-реактивного протеина [72, 104].

Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует влияние на содержание в крови Sg концентраций АНФ ($D=5,8$, $p=0,03$) и АДНК ($D=7,1$, $p=0,02$), что нашло свое отражение в табл. 5.2. Кроме того, от показателей АДНК зависят значения Ва ($D=16,4$, $p<0,001$) и Li ($D=7,2$, $p=0,001$). Существуют прямые корреляционные связи между Sg и параметрами АНФ ($r=+0,4$, $p=0,04$) и АДНК ($r=+0,6$, $p=0,003$), а также обратные Ва с ДНК ($r=-0,6$, $p=0,002$). Уровень в крови Ва оказывает достоверное воздействие на показатели АДНК ($D=2,8$, $p=0,05$), а от значений ИИИ зависят уровни того же Ва ($D=5,36$, $p=0,006$) и Li ($D=4,4$, $p=0,01$). В этой связи можно считать, что показатели Ва $<2,2$ мкг/л ($<M-SD$ больных) свидетельствуют у больных СС СКВ о напряженности аутоиммунитета с формированием АНФ и АДНК.

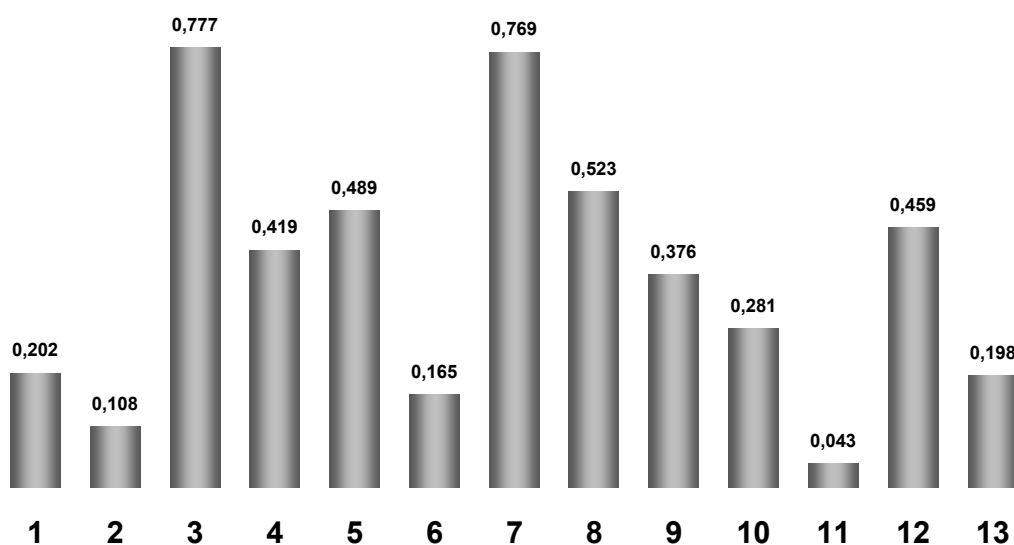


Рис. 5.5. Достоверность влияния отдельных показателей ЭИ на интегральное состояние микроэлементоза у больных СКВ (p WR).

Примечание (здесь и в табл. 5.6-5.7). 1 – диеновые конъюгаты, 2 – малоновый диальдегид, 3 – ксантинооксидаза, 4 – аммиак, 5 – мочевины, 6 – креатинин, 7 – мочевая кислота, 8 – нитриты, 9 – MCM_{238} , 10 – MCM_{254} , 11 – MCM_{260} , 12 – MCM_{280} , 13 – КМСМ.

Как видно из табл. 5.3, на содержание в сыворотке Pb влияет уровень IgM-ЭТА, а на показатели Ba и Li – значения ЭТИ (соответственно $D=4,6$, $p=0,01$ и $D=5,0$, $p=0,007$). В свою очередь, параметры стронцемии определяют ЭТИ ($D=6,4$, $p=0,004$), о чем свидетельствует выполненный ANOVA.

Таблица 5.6

Достоверность влияния токсичных МЭ в крови на содержание показателей ЭТ у больных СКВ (р D)

Показатели	МЭ				
	Ba	Cd	Li	Pb	Sr
1	0,5	0,3	0,6	0,9	0,6
2	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5
3	0,6	0,7	0,5	0,4	0,5
4	0,3	0,6	0,5	0,8	0,7
5	0,8	0,3	0,2	0,5	0,4
6	0,1	0,2	0,1	0,9	0,04
7	0,9	0,1	0,01	0,5	0,8
8	0,1	0,9	0,6	0,7	0,05
9	0,3	0,1	0,1	0,7	0,04
10	0,8	0,9	0,3	0,4	0,8
11	0,05	0,8	0,04	0,2	0,01
12	0,2	0,8	0,2	0,6	0,4
13	0,9	0,1	0,9	0,9	0,6

Уровни МЭ в крови больных СКВ с наличием и отсутствием СЭИ не отличаются между собой, что представлено в табл. 5.4. Вместе с тем, ИИИ обратно коррелирует с показателями Ba ($r=-0,6$, $p=0,009$), а прямо со Sr ($r=+0,6$, $p=0,003$). С параметрами баремии и стронцемии существуют разнонаправленные корреляционные связи значений IgM (соответственно $r=+0,4$, $p=0,04$ и $r=-0,5$, $p=0,02$) и ЭТИ ($r=-0,5$, $p=0,009$ и $r=+0,7$, $p<0,001$), что видно из табл. 5.5.

Таблица 5.7

Достоверность корреляций токсичных МЭ в крови с содержанием показателей ЭТ у больных СКВ (p r)

Показатели	МЭ				
	Ba	Cd	Li	Pb	Sr
1	0,9	0,1	0,9	0,9	0,8
2	0,7	0,01	0,6	0,6	0,9
3	0,7	0,5	0,8	0,8	0,5
4	0,3	0,7	0,4	0,4	0,1
5	0,9	0,3	0,9	0,9	0,8
6	0,2	0,6	0,1	0,1	0,4
7	0,2	0,9	0,1	0,1	0,3
8	0,4	0,02	0,4	0,4	0,6
9	0,4	0,1	0,4	0,4	0,4
10	0,5	0,01	0,4	0,4	0,6
11	0,3	0,07	0,2	0,2	0,4
12	0,03	0,6	0,1	0,06	0,01
13	0,2	0,1	0,2	0,2	0,3

Как показывает выполненный ANOVA/MANOVA, интегральный характер микроэлементоза (изменений МЭ в крови) зависит от показателей в крови нуклеотидной фракции МСМ ($WR=3,1$, $p=0,04$), что представлено на рис. 5.5, но не от состояния перекисного окисления липидов, небелковых азотистых продуктов и других среднемолекулярных соединений. На показатели Ba влияют уровни нитритов и $МСМ_{260}$ (соответственно $D=3,3$, $p=0,04$ и $D=3,4$, $p=0,0$), на Li – мочевины ($D=2,9$, $p=0,04$) на Pb – $МСМ_{254}$ ($D=4,3$, $p=0,03$).

Как видно из табл. 5.6, уровень $МСМ_{260}$ тесно связан с параметрами Ba ($D=235,2$, $p=0,048$), Li ($D=329,6$, $p=0,04$) и Sr ($D=341,91$, $p=0,01$), который, в свою очередь, также достоверно воздействует на показатели креатининемии ($D=9,4$, $p=0,04$), нитритемии ($D=3,2$, $p=0,049$) и значения аминокислотной фракции МСМ ($D=221,4$, $p=0,04$). Концентрация мочевой кислоты зависит от параметров в крови Li ($D=9,1$, $p=0,01$). Фракция МСМ, содержащая ароматические хромофоры, обратно коррелирует с показателями Ba ($r=-0,9$, $p=0,03$) и прямо – с Sr ($r=+0,9$, $p=0,01$). Концентрация Cd имеет отрицательные корреляционные

связи с уровнями в крови малонового диальдегида ($r=-0,9$, $p=0,01$), нитритов ($r=-0,9$, $p=0,02$) и пептидных среднемолекулярных соединений ($r=-0,9$, $p=0,01$). Таким образом, исключая содержание Pb, имеют место различные связи токсичных МЭ в организме больных СКВ с продуктами перекисного окисления липидов, азотистыми небелковыми соединениями и МСМ.

Резюме. СКВ сопровождается достоверным увеличением концентраций в крови токсичных Li в 2,7 раза и Pb на 77%, что соответственно наблюдается у 94% и 71% от числа больных, причем, интегральное состояние микроэлементоза зависит от возраста пациентов, длительности манифестации и степени активности патологического процесса, тяжести поражения печени и клапанов сердца, нарушений возбудимости миокарда и диастолической функции левого желудочка, а содержание Ba и Sr соотносится с формированием противоядерных аутоантител и ЭТИ, уровни Ba, Cd, Li и Sr (но не Pb) – с параметрами продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений и МСМ разных фракций.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Клініко-патогенетичне значення змін вмісту мікроелементів у крові хворих на системний червоний вовчак/ Є.П. Стефаненко, М.В. Єрмолаєва, П.О. Синяченко, **К.С. Цыбрий** // Університетська клініка. – Донецьк. – 2008. - Том 4, № 2. - С. 95-99. (*Диссертант провела исследование, изучила изменение минерального обмена*).
2. Клинико-патогенетическое значение кремния при системной красной волчанке / О.В. Синяченко, Е.В. Ливенцова, Ю.В. Новикова, **К.С. Цыбрий** // Український терапевтичний журнал. - №1. – 2014. - С.18-22. (*Диссертант изучила роль кремниевого обмена*).
3. Цыбрий К.С. Рівень токсичних мікроелементів в організмі хворих на системний червоний вовчак / К.В. Ливенцова, О.П. Стефаненко, М.В. Єрмолаєва, **К.С. Цыбрий** // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»-Вінниця-2010-С. 74-75.
4. Цыбрий К.С. Содержание токсичных микроэлементов в крови и волосах больных системной красной волчанкой / К.В. Ливенцова, Е.Н. Каминская, О.П. Стефаненко, **К.С. Цыбрий** // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Актуальні питання ревматологів». – Київ. – 2010. - С. 26.

ГЛАВА 6

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

СКВ развивается на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, В-клеточной гиперактивностью, приводящей к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение органов и систем [110, 115, 123, 147, 171].

Патологический процесс при СКВ происходит посредством активации клеток синовиальной оболочки с продукцией провоспалительных цитокинов, участвующих в формировании синовиального воспаления и деструктивных процессов. В результате генетической предрасположенности, иммунного удара (бактерии, вирусы) и под действием ФНО α , ИЛ1 β происходит хроническая активация макрофагов, фибробластоподобных синовиоцитов [78]. Так же происходит цитокиновый каскад GM-CSF ИЛ1, ИЛ6 и других, что в свою очередь приводит в выработке циклооксигеназы и простагландинов[7].

Синдром ЭИ у больных СКВ вызывает выраженное поражение суставов[78, 184, 191], печени [11, 49], респираторной системы [167], лимфатических узлов и желез внутренней секреции [84], ЦНС и ПНС [153, 175]. В свою очередь, весь комплекс факторов ЭИ при СКВ оказывает негативное влияние на ЦНС [20, 86]. Значительные токсические эффекты, воздействующие на спинной мозг при СКВ зависят от наличия у больных АФЛС [131, 155].

В патогенезе СКВ придается значение дисбалансу содержания иммуноцитов, противоядерным аутоантителам, провоспалительным цитокинам, матриксным металлопротеиназам, острофазовым белкам и молекулам клеточной адгезии [16, 55, 58, 72, 146, 161, 181, 186]. Обращено внимание на тот факт, что состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных с СКВ слабо коррелирует с параметрами АДНК и АКЛ [47, 102], хотя уровень АДНК прямо соотносится с показателями фактора роста сосудистого эндотелия [166], при

этом на концентрацию эндотелина-1 влияет активность провоспалительных цитокинов [102].

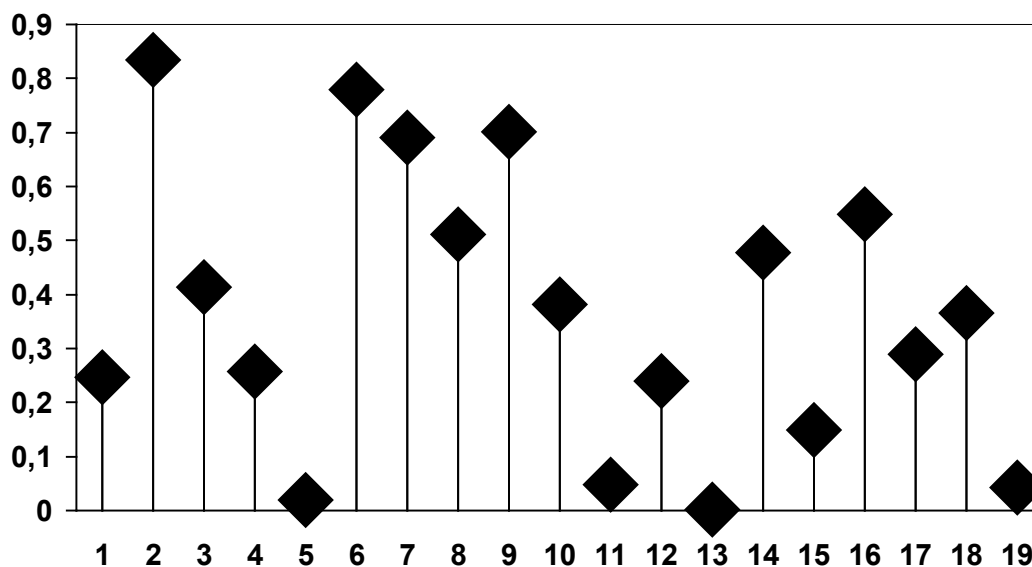


Рис. 6.1. Достоверность влияния ИИИ на клинические признаки СКВ (р D).

Примечание. 1 – поражение кожи, 2 – поражение суставов, 3 – алопеция 4 – поражение слизистых оболочек, 5 – асептические остеонекрозы, 6 – синдром Рейно, 7 – поражение скелетных мышц, 8 – поражение лимфатических узлов, 9 – поражение миокарда, 10 – поражение эндокарда и клапанов сердца, 11 – поражение серозных оболочек, 12 – поражение легких, 13 – поражение почек, 14 – поражение печени, 15 – поражение селезенки, 16 – поражение щитовидной железы, 17 – поражение ЦНС, 18 – поражение ПНС, 19 – АФЛС.

Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, ИИИ оказывает достоверное воздействие на степень активности заболевания ($D=4,6$, $p=0,01$), параметры АНФ ($D=5,6$, $p<0,001$) и АДНК ($D=2,8$, $p=0,002$), но не на характер течения заболевания ($D=0,01$, $p=0,9$) и уровень АКЛ ($D=1,4$, $p=0,2$). На рис. 6.1 видно, что от ИИИ зависит развитие и тяжесть асептических остеонекрозов ($D=5,7$, $p=0,02$), серозитов ($D=3,2$, $p=0,05$), волчаночного нефрита ($D=6,3$, $p=0,001$) и АФЛС ($D=3,6$, $p=0,04$). На увеличенные размеры камер сердца и легочную гипертензию также влияет ИИИ (соответственно $D=4,5$, $p=0,04$ и $D=37$, $p=0,05$), что нашло свое отражение на рис. 6.2. Артериальное давление и

периферическое сосудистое сопротивление с ИИИ не связаны (соответственно $D=1,3$, $p=0,2$ и $D=0,7$, $p=0,5$).

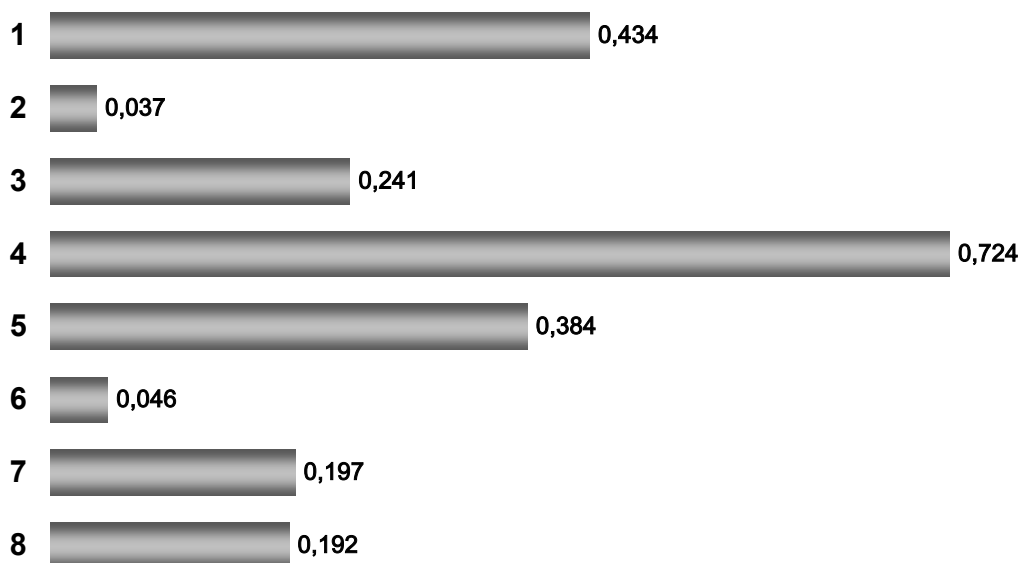


Рис. 6.2. Достоверность влияния ИИИ на частоту отдельных признаков поражения сердечно-сосудистой системы у больных СКВ (p D).

Примечание. 1 – фиброзно-воспалительные изменения клапанов сердца, 2 – увеличение размеров камер сердца, 3 – артериальная гипертензия, 4 – нарушения электрической проводимости сердца, 5 – нарушения возбудимости миокарда, 6 – легочная гипертензия, 7 – диастолическая дисфункция левого желудочка сердца, 8 – перикардит.

Многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона-Рао (табл. 6.1) демонстрирует влияние на интегральные клинико-лабораторные признаки СКВ параметров в крови аммиака ($WR=1,7$, $p=0,05$), мочевины ($WR=3,0$, $p<0,001$) и креатинина ($WR=2,3$, $p=0,001$), а на состояние костно-суставной патологии – показателя нитритемии ($WR=1,98$, $p=0,026$).

Таблица 6.1

Влияние на интегральные клинико-лабораторные
признаки СКВ отдельных показателей ЭИ

Показатели ЭИ	Суставные признаки		Внесуставные признаки	
	WR	p	WR	p
Диеновые конъюгаты	0,8	0,6	1,2	0,3
Малоновый диальдегид	1,2	0,3	0,7	0,8
Ксантинооксидаза	0,6	0,7	0,9	0,5
Аммиак	1,1	0,3	1,7	0,05
Мочевина	1,5	0,1	3,0	<0,001
Креатинин	1,2	0,3	2,3	0,001
Мочевая кислота	1,0	0,4	0,9	0,5
Нитриты	1,9	0,03	0,9	0,6
MCM ₂₃₈	1,1	0,3	1,3	0,1
MCM ₂₅₄	0,9	0,6	0,8	0,7
MCM ₂₆₀	0,8	0,7	0,8	0,7
MCM ₂₈₀	0,9	0,6	1,1	0,4
KMCM	0,4	0,9	0,8	0,8

По результатам выполненного ANOVA, от ЭИ мало зависят развитие и степень тяжести кожного синдрома и синдрома Рейно, поражений печени, щитовидной железы и ЦНС. В свою очередь, алоpecia и периферическая нейропатия тесно связаны с содержанием Ba (соответственно D=7,8, p=0,01 и D=5,1, p=0,04) и Sr (D=7,0, p=0,02 и D=5,1, p=0,04), с диеновыми конъюгатами – патология суставов (D=3,89, p=0,05), эндокарда (D=8,4, p=0,006) и миокарда (D=7,1, p=0,01), в том числе нарушения проводимости (D=8,4, p=0,006), а также возникновение асептических остеонекрозов (D=14,9, p<0,001), с активностью ксантинооксидазы – развитие пневмонита (D=5,6, p=0,02), нефрита (D=4,6, p=0,006), легочной гипертензии (D=5,0, p=0,03) и диастолической дисфункции левого желудочка сердца (D=4,59, p=0,036), с MCM₂₃₈, MCM₂₆₀ и MCM₂₈₀ – появление серозитов (соответственно D=6,1, p=0,004, D=5,5, p=0,006, D=5,7, p=0,006) и асептических остеонекрозов (D=5,5, p=0,03); D=5,9, p=0,02; D=6,77, p=0,01), с гиперплюмбемией – артериальная гипертензия (D=3,1, p=0,04). Оказались неспособными участвовать в патогенетических построениях СКВ

малоновый диальдегид, пептидная фракция МСМ, Сd и Li. В интегральном виде роль маркеров ЭИ в патогенезе СКВ представлена на рис. 6.2.

Таблица 6.2

Наиболее типичные связи признаков СКВ и параметров ЭИ

Признаки		Факторы СЭИ			
		продукты перекисного окисления липидов	небелковые азотистые продукты	МСМ	МЭ
Алоpecia		–	–	–	●
АФЛС		–	●	–	–
Остеонекрозы		–	–	●	–
Серозиты		–	–	●	–
Поражение	сердца	●	–	–	–
	легких	●	–	–	–
	лимфоузлов	–	●	–	–
	почек	–	●	–	–
	мышц	–	–	●	–
	ПНС	–	–	–	●

Примечание. ● достоверное влияние, – отсутствие влияния.

Резюме. ЭИ оказывает достоверное влияние на степень активности СКВ, появление антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), асептических остеонекрозов, серозитов, нефрита, АФЛС и легочной гипертензии. По данным ANOVA/MANOVA, на интегральные признаки течения заболевания воздействуют концентрации небелковых азотистых продуктов (аммиака, мочевины, креатинина, нитритов), и, как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, повышенное перекисное окисление липидов. Последнее также участвует в патогенетических механизмах поражения сердца и легких. Азотистые соединения – в поражении лимфоузлов и почек (чем замыкается порочный круг), а МСМ – остеонекрозов, серозных оболочек (плеврита, перикардита) и скелетных мышц. Токсичные МЭ участвуют в развитии алопеции и патологии периферической нервной системы (ПНС).

ГЛАВА 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Результаты патогенетической терапии больных СКВ нередко оказываются неудовлетворительными [23, 29, 39], а многие методы медикаментозного лечения больных СКВ обладают значительными токсическими эффектами [25, 35, 189]. При СКВ известны токсичные эффекты используемых ГКГ [50, 61, 93], цитостатиков [48, 56], противоцитокиновых средств [45, 60, 172], 4-аминохинолиновых препаратов [51], триптолида [35], психотропных средств при нейролюпусе [14] и пр. Противомаларийные 4-аминохинолиновые производные способны вызывать лизосомальную дисфункцию с накоплением различных токсичных метаболитов, вызывающих ретинопатию, кардиопатию, рестриктивную пневмопатию [14, 56], нарушать транспорт в организме мочевины и электролитов [66, 173]. Подчеркнем, что такие группы медикаментозных средств, как ингибиторы протонной помпы [24], обезболивающие средства [35] и гидралазин [34] сами по себе способны вызывать развитие СКВ. Частота применения использованных в нашем исследовании препаратов представлена на рис. 7.1.

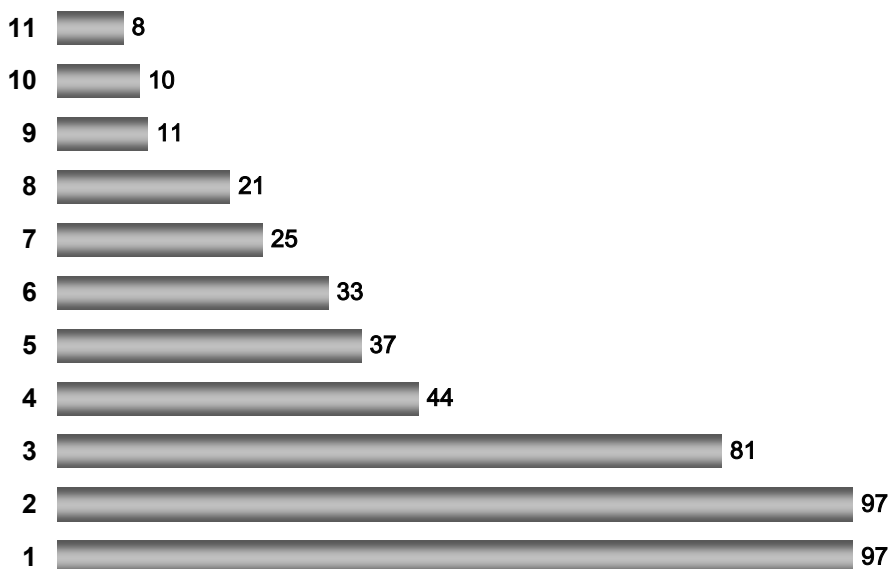


Рис. 7.1. Частота использованных препаратов у больных СКВ (%).

Примечание. 1 – ГКГ, 2 – цитостатики (общая группа), 3 – антиагреганты, 4

– НПВП, 5 – ЦФ, 6 – ПФС системной энзимотерапии, 7 – АТ, 8 – ММ, 9 – антикоагулянты, 10 – МТ, 11 – ЦС.

Как свидетельствует выполненный многофакторный анализ Уилкоксона-Рао, на весь комплекс показателей в крови больных СКВ маркеров ЭИ оказывает достоверное воздействие использование на предыдущих этапах ЦС ($WR=2,5$, $p=0,05$). Исходя из табл. 7.1, состояние перекисного окисления липидов зависит от применения ранее АТ ($WR=2,9$, $p=0,04$), уровень небелковых азотистых продуктов – от ММ ($WR=3,2$, $p=0,01$), МСМ – от МТ ($WR=2,4$, $p=0,05$), эндотоксиновых антител – от антикоагулянтов ($WR=2,9$, $p=0,04$) и НПВП ($WR=2,9$, $p=0,04$).

Таблица 7.1

Достоверность влияния предшествующей терапии на интегральные показатели ЭИ у больных СКВ (p WR)

Препараты		Составляющие СЭИ				
		1	2	3	4	5
ГКГ		0,2	0,8	0,6	0,7	0,3
Антикоагулянты		0,2	0,7	0,8	0,6	0,04
Антиагреганты		0,9	0,1	0,9	0,4	0,8
НПВП		0,4	0,1	0,6	0,07	0,04
Цитостатики		0,3	0,1	0,9	0,8	0,3
Цитостатики	ЦФ	0,5	0,2	0,5	0,3	0,9
	ММ	0,6	0,2	0,01	0,5	0,7
	АТ	0,8	0,04	0,4	0,9	0,6
	МТ	0,8	0,4	0,6	0,05	0,8
	ЦС	0,05	0,8	0,8	0,2	0,9

Примечание. 1 – все показатели, 2 – продукты перекисного окисления липидов, 3 – небелковые азотистые продукты, 4 – МСМ, 5 – эндотоксиновые антитела.

По данным ANOVA на ИИИ имеет место достоверное влияние назначаемого АТ ($D=3,4$, $p=0,05$).

В крови параметры диеновых конъюгатов, аммиака, мочевой кислоты, МСМ, содержащих ароматические хроматофоры, IgG-ЭТА и активности

ксантинооксидазы мало зависят от предшествующей терапии. На уровне малонового диальдегида, креатинина и ЭТИ влияет применение ГКГ (соответственно $D=3,2$, $p=0,005$, $D=2,2$, $p=0,02$ и $D=3,1$, $p=0,01$), на уровень мочевины – ЦФ ($D=2,2$, $p=0,04$) и ЦС ($D=2,4$, $p=0,3$), МСМ₂₃₈ – МТ ($D=2,9$, $p=0,01$), МСМ₂₅₄ и КМСМ – АТ ($D=1,9$, $p=0,04$ и $D=3,6$, $p=0,005$), МСМ₂₆₀ – антиагрегантов ($D=2,3$, $p=0,05$), ПН – ЦФ ($D=2,5$, $p=0,01$), IgM-ЭТА – ММ ($D=2,3$, $p=0,01$) и МТ ($D=3,4$, $p=0,001$).

Достоверность отличий показателей ЭИ у больных СКВ, которые получали или не получали на предыдущих этапах определенные медикаментозные препараты, касалась только мочевины на фоне ЦС ($t=3,7$, $p=0,001$) и КМСМ при использовании АТ ($t=2,7$, $p=0,009$). В первом случае концентрация мочевины при назначении цитостатика была большей в 1,6 раза, соответственно составляя $6,9 \pm 1,9 \pm 0,2$ ммоль/л и $11,0 \pm 5,8 \pm 2,6$ ммоль/л, а во втором уровень КМСМ на 21% (соответственно $104,9 \pm 22,1 \pm 3,30$ у.е. и $126,4\% \pm 38,7 \pm 9,7$ у.е.).

В клинике 96,8% от числа наблюдаемых больных получали ГКГ (15-100 мг/сут преднизолона или адекватного количества их аналогов, а в 5 случаях проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут трёхдневными курсами) и иммунодепрессанты цитотоксического действия, 81,0% - антиагреганты (дипиридамол в дозе 150-225 мг/сут, пентоксифилин – по 600 мг/сут), 44,4% - НПВП (препараты арилуксусной кислоты группы диклофенака, мелоксикам или мовалис, целекоксиб или рофикоксиб, нимесулид или нимесил), 36,5% - ЦФ (эндоксан) по 50-200 мг/сут, 33,3% - ПФС системной энзимотерапии (вобэнзим по 9-15 др/сут или флогэнзим по 6 др/сут), 25,4% - АТ или имуран по 50-150 мг/сут, 20,6% - ММ по 1000-2000 мг/сут в 2 приема, 11,1% - МТ по 7,5-15 мг/нед, 9,5% - антикоагулянты (фраксипарин по 225 аХа IUC/кг, распределенного на 2 приема), 7,9% - ЦС (лайфмун) по 100-200 мг/сут в 2 приема, что нашло свое отражение на рис. 7.1. Как видно из табл. 7.2 и рис. 7.2, больные с СЭИ достоверно (на 52%) чаще получали антиагреганты ($\chi^2=7,4$, $p=0,007$), но реже (на 43%) НПВП ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$).

Таблица 7.2

Достоверность влияния предшествующей терапии на интегральные показатели ЭИ у больных СКВ (р WR)

Препараты		Группы больных				Отличия групп	
		без СЭИ (n=17)		с СЭИ (n=46)			
		абс.	%	абс.	%	χ^2	p
ГКГ		17	100,0	44	95,7	0,8	0,4
Антикоагулянты		1	5,9	5	10,9	0,4	0,6
Антиагреганты		10	58,8	41	89,1	7,4	0,007
ПФС		3	17,6	18	39,1	2,6	0,1
НПВП		11	64,7	17	37,0	3,9	0,05
Цитостатики		16	94,1	45	97,8	0,6	0,4
Цитостатики	ЦФ	4	23,5	19	41,3	1,7	0,2
	ММ	3	17,6	10	21,7	0,1	0,7
	АТ	6	35,3	10	21,7	1,2	0,3
	МТ	2	11,8	5	10,9	0,01	0,9
	ЦС	1	5,9	4	8,7	0,1	0,7

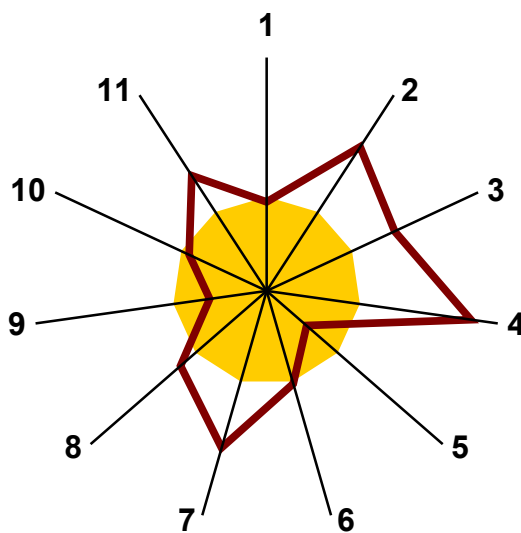


Рис. 7.2. Различия частоты использования отдельных групп препаратов у больных СКВ с СЭИ и без такового, которые приняты за 100%.

Примечание. 1 – ГКГ, 2 – антикоагулянты, 3 – антиагреганты, 4 – ПФС, 5 – НПВП, 6 – цитостатики (все), 7 – ЦФ, 8 – ММ, 9 – АТ, 10 – МТ, 11 – ЦС.

Эффективность лечения больных СКВ в стационаре и на последующих амбулаторных этапах оценивали спустя 3-30 недель от начала наблюдения (в среднем через $12,8 \pm 0,3$ недель). Под «значительным улучшением» понимали достижение уменьшения активности заболевания на две степени, исчезновение клинических признаков болезни, а обязательными условиями «улучшения» были уменьшение лабораторной степени активности болезни, неврологических расстройств, исчезновение серозитов и нефротического синдрома, восстановление диастолической функции левого желудочка и функции почек. Отсутствие эффекта констатировано в 4 (6,4%) наблюдениях, незначительное улучшение – в 17 (27,0%), улучшение – в 41 (65,1%) и значительное улучшение – в 1 (1,6%).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, результаты лечения больных СКВ достоверно зависят от тяжести поражения кожи ($D=2,9$, $p=0,04$), серозных оболочек ($D=3,1$, $p=0,04$) и почек ($D=6,8$, $p<0,001$), что представлено на рис. 7.3.

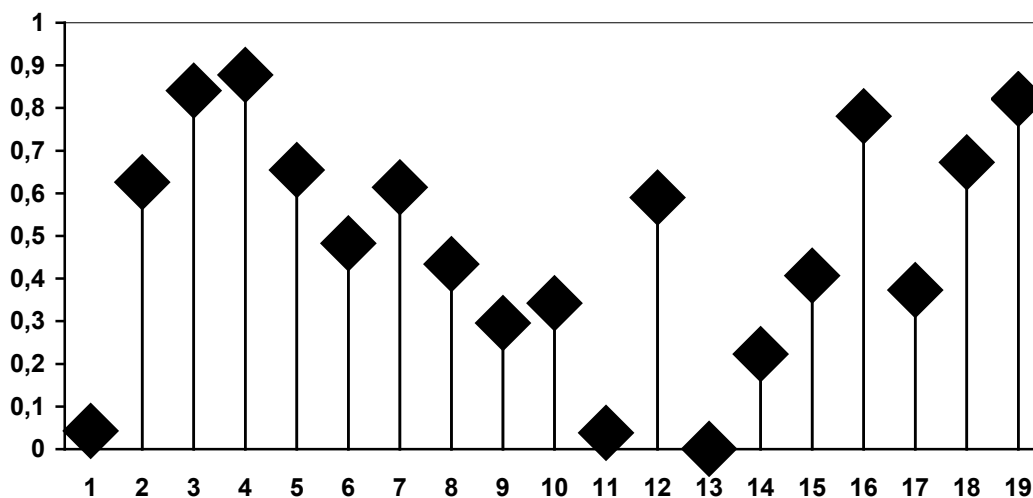


Рис. 7.3. Достоверность влияния отдельных клинических признаков СКВ на эффективность лечения больных (r D).

Примечание. 1 – поражение кожи, 2 – поражение суставов, 3 – алопеция 4 – поражение слизистых оболочек, 5 – асептические остеонекрозы, 6 – синдром Рейно, 7 – поражение скелетных мышц, 8 – поражение лимфатических узлов, 9 – поражение миокарда, 10 – поражение эндокарда и клапанов сердца, 11 – поражение серозных оболочек, 12 – поражение легких, 13 – поражение почек, 14 – поражение печени, 15 – поражение селезенки, 16 – поражение щитовидной железы, 17 – поражение ЦНС, 18 – поражение ПНС, 19 – АФЛС.

Кроме того, эффективность терапевтических мероприятий тесно связана с применением цитостатиков ($D=2,8$, $p=0,04$), антикоагулянтов ($D=3,5$, $p=0,02$) и ПФС ($D=3,5$, $p=0,02$). Параметры ИИИ на эффективность лечения влияния не оказывал, хотя результаты лечения у больных без СЭИ оказались значительно лучше ($\chi^2=17,8$, $p=0,001$), что представлено на рис. 7.4.

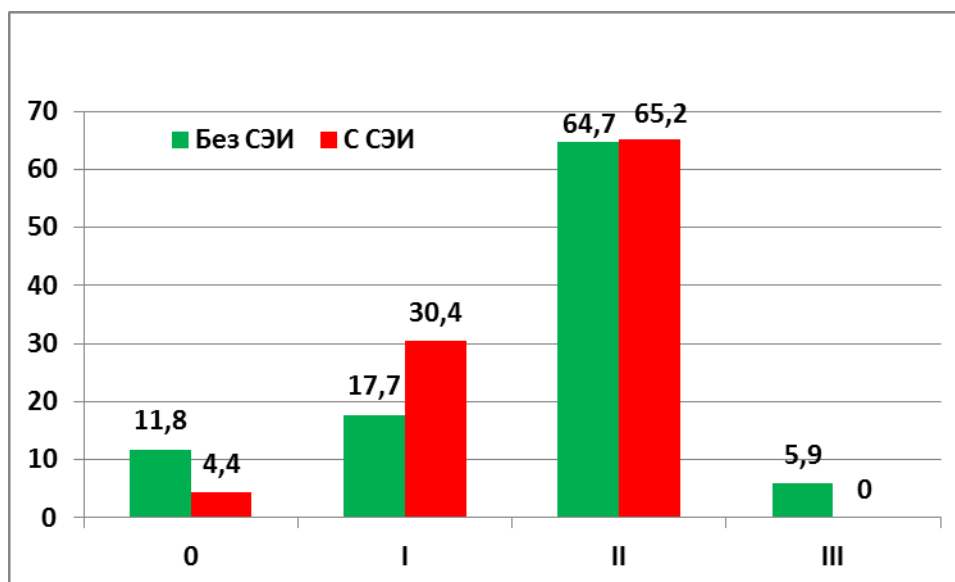


Рис. 7.4. Распределение больных СКВ по эффективности лечения заболевания.

Примечание: 0 – отсутствие эффекта лечения; I – незначительное улучшение; II – улучшение; III – значительное улучшение (сумма всех показателей эффективности лечения в каждой группе равна 100%).

Мы проанализировали связь эффекта лечебных мероприятий от исходных 22 показателей ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых продуктов, МСМ разных фракций, эндотоксиновых антител и токсичных МЭ). Эти данные отражены в табл. 7.3 и 7.4. На результаты лечения достоверно влияют активность ксантинооксидазы ($D=2,8$, $p=0,05$) и концентрация в крови Cd ($D=2,9$, $p=0,05$), а корреляционные связи касаются ксантинооксидазы ($r=-0,6$, $p<0,001$) и уровня нитритемии ($r=+0,3$, $p=0,05$). С учетом сказанного необходимо представить некоторые комментарии.

Как известно, основными источниками биосинтеза пуриновых нуклеотидов

являются фосфорибозилпирофосфат и глутамин, из которых образуется инозиновая кислота. Метаболизм ее осуществляется путем расщепления на гипоксантин, ксантин и мочевую кислоту. Обратное угнетение фосфорибозилпирофосфата и гипоксантина под действием гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы с образованием инозиновой кислоты и других производных нуклеотидов поддерживает равновесие этой биохимической системы. Трансформацию гипоксантин в ксантин и потом в мочевую кислоту катализирует ксантиноксидаза.

Высокую активность ксантиноксидазы определяют в печени, селезенке, слизистой оболочке тонкой кишки, почках и мозгу.

Таблица 7.3

Связи эффективности лечения больных СКВ
с отдельными показателями ЭИ

Показатели ЭИ	Влияние на эффективность лечения		Корреляции с эффективностью лечения	
	D	p D	r	p r
Диеновые конъюгаты	0,2	0,9	-0,03	0,9
Малоновый диальдегид	1,1	0,3	-0,1	0,4
Ксантиноксидаза	2,8	0,05	-0,6	<0,001
Аммиак	1,1	0,3	+0,2	0,2
Мочевина	0,3	0,8	+0,001	0,9
Креатинин	0,4	0,7	-0,04	0,8
Мочевая кислота	0,7	0,5	+0,1	0,5
Нитриты	1,8	0,1	+0,3	0,05
MCM ₂₃₈	0,2	0,9	+0,01	0,9
MCM ₂₅₄	0,3	0,8	-0,04	0,8
MCM ₂₆₀	0,05	0,9	-0,009	0,9
MCM ₂₈₀	0,4	0,8	+0,001	0,9
ПН	0,07	0,9	+0,1	0,5
КМСМ	0,2	0,9	-0,1	0,6
IgG-ЭТА	0,3	0,8	-0,1	0,4
IgM-ЭТА	1,3	0,3	+0,05	0,7
ЭТИ	0,5	0,7	-0,07	0,6

Индукторами активности фермента являются интерферон и молибдаты. Интерферон обуславливает экспрессию генов, кодирующих синтез

ксантинооксидазы, а молибден активирует собственный фермент. Суточная потребность организма человека в молибдене, необходимая для физиологической активности ксантинооксидазы, составляет примерно 1-2 мг. Менее значительными активаторами энзима являются аскорбиновая кислота и глутатион. Вольфрам наоборот, необратимо угнетает активность ксантинооксидазы, участвующая в образовании супероксида и пероксинитритов, которые, в свою очередь, способны повреждать нуклеиновые кислоты, белковые молекулы клеточных мембран, потенцировать процессы апоптоза.

Таблица 7.4

Связи эффективности лечения больных СКВ
с уровнями в крови токсичных МЭ

МЭ	Влияние на эффективность лечения		Корреляции с эффективностью лечения	
	D	p D	r	p r
Ba	0,8	0,4	-0,1	0,4
Cd	2,9	0,04	-0,2	0,2
Li	0,8	0,4	-0,2	0,2
Pb	0,01	0,9	-0,003	0,9
Sr	0,4	0,7	+0,07	0,6

Cd легко образует комплексные токсичные соединения, активирует или тормозит действие гормонов и некоторые ферментативные процессы (блокирует сульфгидрильные группы в энзимах). Высокой токсичностью обладают CdO, CdSO₄ и CdS. При хронической интоксикации Cd наблюдаются головная боль, головокружения, снижение аппетита, боли в эпигастральной области, запоры, тошнота, диарея, аносмия (утрата обоняния), неврастения, судорожные подёргивания мышц, появление желтой линии на зубах, ухудшение фильтрационной и секреторно-реабсорбционной функции почек, воспаление верхних и нижних дыхательных путей, изменения со стороны печени и желчевыводящей системы, декальцинация костей (лопаточные, бедренные, большеберцовые, тазовые). «Критическими органами», концентрирующими Cd в организме, являются печень и корковое вещество почек, кадмийсодержащим ферментом – иминодипептидаза, а гормоном – инсулин. В обмене Cd принимает

участие металлотионеин, определяющий апоптоз клеток и процессы свободнорадикального окисления. Cd относится к микроэлементам, которые ингибируют активность щелочной фосфатазы и пирофосфатазы, стимулирует синтез белка кальретикулама, связанного с аутоантигеном Ro/SS-A (во многом изменяет функцию кератиноцитов с последующими кожными поражениями). Данный МЭ считается фактором риска развития СКВ, индуцирует в клетках экспрессию белков металлотионеинов и иммунофиллинов, которые реализуют защиту лимфоцитов от разнообразных токсических воздействий.

Учитывая результаты дисперсионного и корреляционного анализа, сделано заключение, имеющее практическую направленность: прогнознегативным признаком дальнейших терапевтических мероприятий при СКВ являются исходные показатели в крови активности ксантиноксидазы более 7 мкмоль/л/мин ($>M+SD$ больных).

Резюме. Интегральный характер маркеров ЭИ при СКВ зависит от применения на предыдущих этапах ГКГ, антикоагулянтов, антиагрегантов, НПВП и иммунодепрессантов цитотоксического действия. Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует связь уровней малонового диальдегида, креатинина и ЭТИ с использованием ГКГ, мочевины – ЦФ и ЦС, МСМ₂₃₈ – МТ, МСМ₂₅₄, КМСМ и ИИИ – АТ, МСМ₂₆₀ – антиагрегантов, ПН – ЦФ, IgM-ЭТА – ММ и МТ. Наличие СЭИ достоверно ухудшает эффективность лечебных мероприятий. Ее также ухудшает влияние токсичного Cd, параметры нитритемии и активность ксантиноксидазы, последние показатели имеют прогностическую значимость.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Гюльмамедова М.Ф. Эффективность лечения больных системной красной волчанкой/ Гюльмамедова М.Ф., Синяченко О.В., **К.С. Цыбрий** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – Донецк. – 2008. - Том9, №4. - С.550-553. (*Диссертант изучила особенности фармакокоррекции при системной красной волчанке*).
2. Гюльмамедова М.Ф. Эффективность цитостатической терапии больных с системной красной волчанкой в зависимости от степени метаболических расстройств / Гюльмамедова М.Ф., Синяченко О.В., **К.С. Цыбрий** //

- Дерматология та венерология. - № 2 (44). – 2009. - С.40-44. *(Диссертант изучила особенности фармакокоррекции цитостатической терапии в условиях оксидативного стресса).*
3. Оценка эффективности лечения больных волчаночным артритом // С.Е. Золотухин, К.С. Цыбрий / Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. - №3. - С.42-46. *(Диссертант изучила особенности фармакокоррекции при системной красной волчанке).*
 4. Рентгенологическая диагностика и эффективность лечения больных волчаночным артритом / Н.Н. Шпаченко, К.С. Цыбрий, О.П. Зерний, Т.М. Чирах // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. - №4. - С.43-48. *(Диссертант принимала участие в разработке алгоритма рекомендаций лечения).*

ОБОБЩЕНИЕ И АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проводимого исследования вызвана широким распространением системной красной волчанки (СКВ) в популяции, большим удельным весом ее в структуре системных заболеваний соединительной ткани и тяжелым течением, которое резко ухудшает качество жизни.

Исследование выполнено с целью определения значения эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки и оценки эффективности и токсичности проводимой терапии.

Работа основана на анализе 63 больных СКВ в возрасте от 16 до 57 лет (в среднем $34,1 \pm 10,6 \pm 1,3$ лет), среди которых было 5 (7,9%) мужчин и 58 (92,1%) женщин.

В работе использованы клинические, инструментальные и биохимические методы исследования. С помощью биохимических методов определяли в крови значения диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активность ксантиноксидазы, концентрацию аммиака, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, нитритов, МСМ разных фракций с подсчетом интегрального индекса интоксикации – ИИИ. Применяли также физико-химический (изучение поверхностного натяжения и критерия МСМ – КМСМ), атомно-абсорбционный спектрометрический методы (определение содержания Ba, Cd, Li, Pb, Sr в сыворотке крови больных). Для исследования значений аутоантител – IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, АНФ, АДНК, АКЛ использовали иммуноферментный метод. Для статистического анализа данных применяли вариационный, непараметрический, корреляционный, одно- и многофакторный дисперсионный компьютерный анализ.

Установлено, что синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) у больных СКВ развивался в 73,0% случаев. Он был обусловлен поражением суставов, почек, кожи и слизистых оболочек, печени, респираторной и нервной систем, лимфатических узлов и желез внутренней секреции (рис. 1).

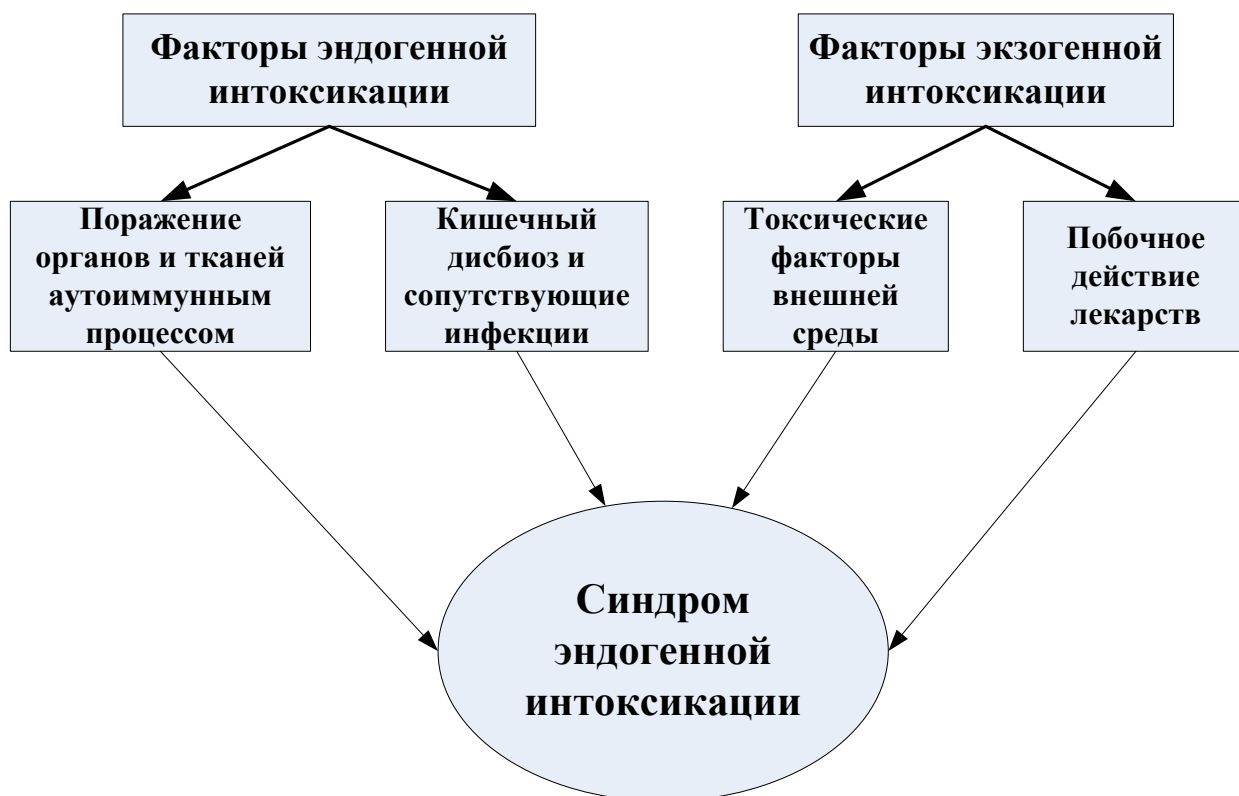


Рис. 1. Слагаемые синдрома эндогенной интоксикации при системной красной волчанке.

Определенные токсические эффекты в патогенезе болезни способны были вызывать токсины патогенной флоры очагов инфекции и кишечной микрофлоры, токсические факторы внешней среды и основные средства патогенетической терапии больных СКВ – ГКГ, цитостатики, противцитотоксические средства, 4-аминохинолиновые производные и др. (рис. 2).

Для оценки токсического фактора в патогенезе СКВ мы сравнили лабораторные показатели в двух группах больных СКВ у которых не было СЭИ и у которых он был (табл. 3.1. и табл. 3.2.).

По данным дисперсионного анализа было установлено, что на формирование СЭИ влияет уровень антител к ДНК (АДНК) ($p < 0,05$) и кардиолипину (АКЛ, $p = 0,03$), тяжесть поражения почек ($p = 0,01$), АФЛС ($p = 0,04$). Показано также, что при СЭИ в крови повышается активность ксантинооксидазы (рис. 3.10.), концентрация нитритов, MCM_{238} , MCM_{254} , MCM_{260} и Pb ($p < 0,01$).

Для изучения роли эндотоксиновых антител в патогенезе СКВ и СЭИ были сравнены значения IgG-ЭТА и IgM-ЭТА у больных и здоровых людей (табл. 4.1.).

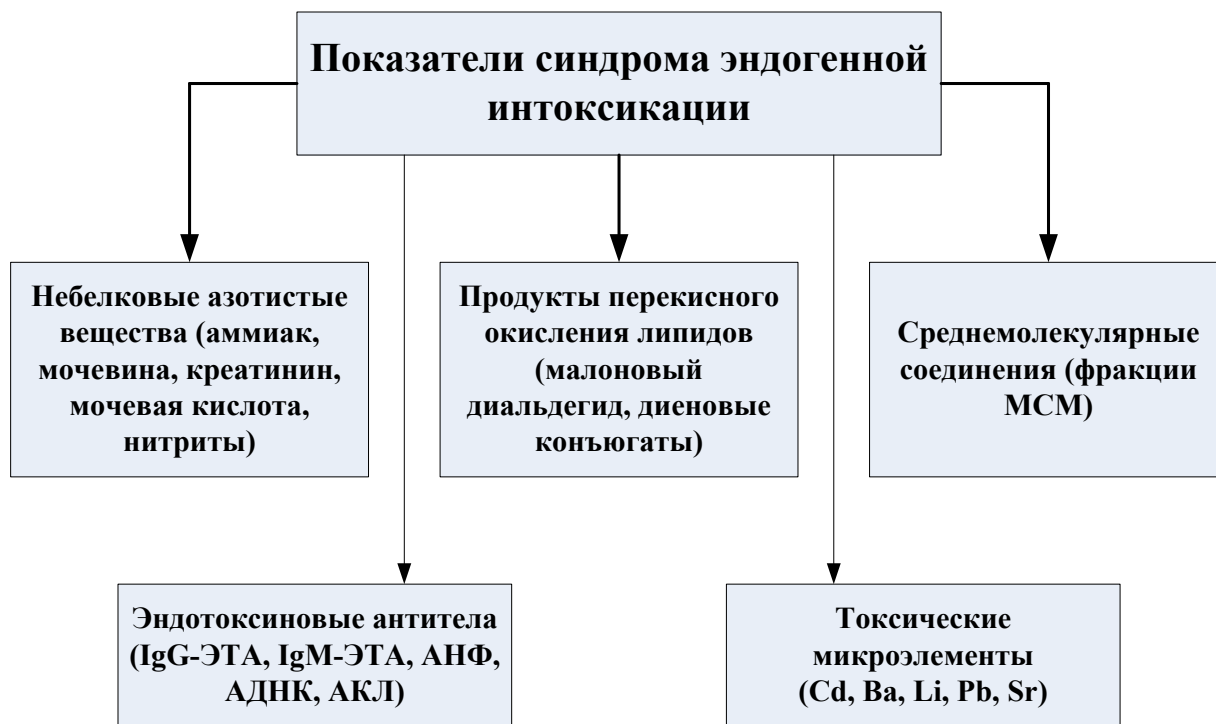


Рис. 2. Концентрация веществ в крови, которые характеризуют синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке.

Эндотоксиновые антитела – это антитела к эндотоксину–липосахариду грамнегативной флоры кишечника [42]. В здоровом кишечнике человека на эти бактерии приходится 70% всей флоры. Эндотоксин высвобождается при разрушении бактериальной клеточной стенки внутри и вне кишечника человека. Эндотоксин способен активировать синтез провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда [33].

Как видно из данных таблицы 4.1, у больных показатели IgG-ЭТА в 2,6 раза ($p < 0.001$), а IgM-ЭТА на 23% ($p < 0.001$).

По данным анализа Уилкоксона-Рао, на интегральное эндотоксиновое антителообразование достоверно влияют (рис. 4.2.): активность патологического процесса, параметры в крови антител к кардиолипину, наличие асептических некрозов, волчаночного нефрита и поражения печени. Установлено, что ЭТИ

(рис. 4.4.) тесно связан с антинуклеарными антителами (АНФ, АДНК), с небелковыми азотистыми продуктами, MCM_{238} , MCM_{254} , MCM_{260} и Sr.

Для уточнения роли токсических микроэлементов в патогенезе системной красной волчанки исследованы в крови пять микроэлементов – Ba, Cd, Li, Pb, Sr. Проведено сравнение содержания этих МЭ в двух группах – больных СКВ и здоровых (табл. 5.1.). По сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей содержание Li повышалось в 2,7 раза ($p < 0,001$), а Pb на 77,0% ($p < 0,001$).

Известно, что Li является активатором воспалительного процесса, особенно неблагоприятно влияет он на течение артритов [104]. Соединения стронция индуцируют развитие пневмофиброза, вызывают ломкость костей, что способствует поражению опорно-двигательного аппарата в целом [72].

Влияние некоторых факторов патогенеза течения СКВ и возраста больных на интегральное состояние микроэлементов в крови показано на рис. 5.3.

По данным анализа Уилкоксона-Рао, наибольшее влияние имел возраст больных ($WR=7,4$, $p < 0,001$), степень активности патологического процесса ($WR=4,9$, $p < 0,001$) и длительность манифестации заболевания ($WR=2,1$, $p < 0,04$).

Нами выявлены достоверные корреляционные связи Ba, Li и Sr (табл. 5.3. и табл. 5.4.) с ядерными аутоантителами – АНФ, АДНК, АКЛ и ЭТИ, что указывает на роль этих показателей в процессе формирования аутоиммунного процесса и эндогенной интоксикации.

Участие Ba в патогенезе СКВ и синдрома ЭИ заключается в том, что этот МЭ ингибирует отток и приток калия через клеточную мембрану. Это позволило отнести Ba к нервно-мышечным ядам [175]. Ba откладывается в костях и внутренних органах [152]. Наши исследования выявили участие Ba в формировании ядерных аутоантител.

Для выявления связи между показателями эндогенной интоксикации (ЭИ) и признаками СКВ проведен одно- и многофакторный дисперсионный анализ. Этот анализ показал, что ЭИ оказывает достоверное влияние на степень активности СКВ и появление антинуклеарных антител (АНФ, АДНК). ЭИ формирует остеонекрозы, серозиты, нефрит, АФЛС и легочную гипертензию. На

рисунке 3 представлены наиболее типичные связи признаков СКВ и параметров ЭИ. Как видно из рис. 3, продукты перекисного окисления липидов участвуют в патогенетических механизмах поражения сердца и легких. азотистые соединения – в поражении лимфоузлов и почек (чем замыкается порочный круг), МСМ – в поражении лимфоузлов и почек (чем замыкается порочный круг), МСМ – остеонекрозов, серозных оболочек (плеврита, перикардита) и скелетных мышц, токсические МЭ участвуют в развитии алопеции и патологии периферической нервной системы.

Для оценки эффективности фармакотерапии при СКВ и влияния отдельных препаратов на признаки СЭИ проводили дисперсионный анализ.

Частота использования препаратов у больных СКВ представлена на рис. 7.1. наиболее часто использовали ГКГ, цитостатики и антиагреганты.

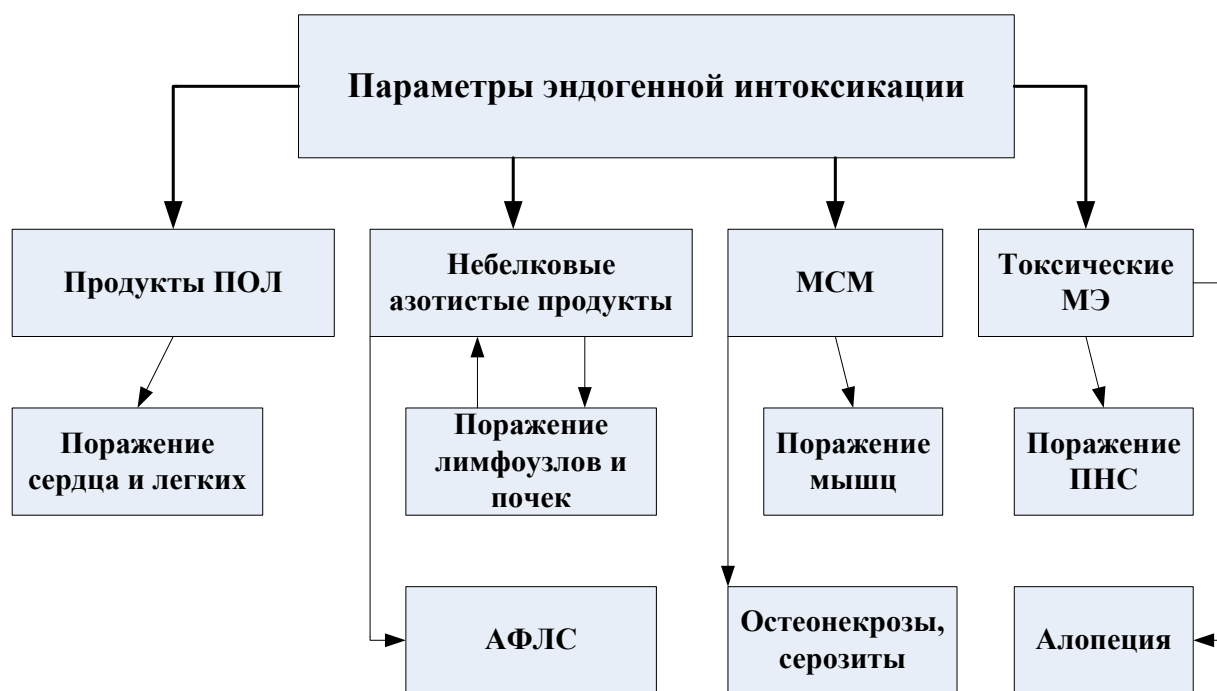


Рис. 3. Наиболее типичные связи признаков системной красной волчанки и параметров эндогенной интоксикации ($p < 0,05$).

Эффективность фармакотерапии оценивали в среднем через $12,8 \pm 0,3$ недели от начала лечения. Под «значительным улучшением» понимали снижение активности заболевания на две степени, а также исчезновение клинических

признаков болезни. Под улучшением – уменьшение лабораторной степени активности болезни, неврологических расстройств, исчезновение серозитов и нефротического синдрома. Незначительное улучшение было связано с уменьшением, но не исчезновением основных признаков СКВ. Отсутствие положительной динамики лечения обозначали как «отсутствие эффекта». В целом (рис. 4) значительное улучшение имело место в 1,6% случаев, улучшение – в 65,1%, незначительное – в 27,0%, а отсутствие эффекта – в 6,4% случаев.

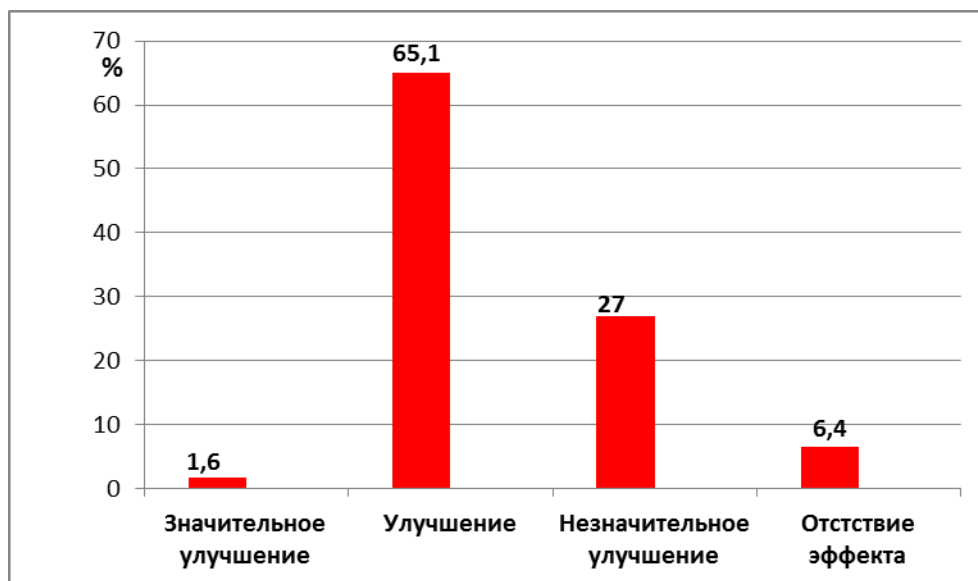


Рис. 4. Эффективность лечения больных при комплексном использовании препаратов (%).

Примечание: за 100% принята сумма всех эффектов лечения.

Распределение больных по эффективности лечения в группах без СИ и с СЭИ представлено на рис. 7.4.

Из рисунков видно, что эффективность лечения больных с СЭИ была ниже. Случаев, когда при СЭИ имело место значительное улучшение состояния больных не было. ЭИ увеличивали ГКГ, антикоагулянты, антиагреганты, НПВП и цитостатики. Однако их вклад в механизм СЭИ был разным (табл. 1.).

Таблица 1.

Влияние отдельных препаратов на показатели СЭИ ($p < 0.001$)

Препарат	Токсический эффект	Препарат	Токсический эффект
Глюкокортикоидные гормоны	Повышение значений малонового диальдегида, креатинина, ЭТИ	Азатиоприн	Повышение значений КМСМ и ИИИ
Циклофосфамид и циклоспорин	Повышение концентрации мочевины	Антиагреганты	Повышение МСМ ₂₆₀
Метотрексат	Повышение уровня МСМ ₂₅₄ , IgM-ЭТА	Мофетила микофенолат	Повышение IgM-ЭТА

Нами также показано, что высокий уровень в крови ксантинооксидазы достоверно ухудшает эффективность лечебных мероприятий. Активность ксантинооксидазы более 7 мкмоль/л/мин являлось прогностическим негативным признаком дальнейших терапевтических мероприятий при СКВ.

Таким образом, в диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи на основании изучения интегрального состояния эндогенной интоксикации и отдельных параметров ее 22 маркеров (продукты перекисного окисления липидов, небелковые азотистые соединения, МСМ разных фракций, эндотоксиновые антитела, токсичные микроэлементы) доказана роль эндогенной интоксикации в патогенезе СКВ, проведена оценка эффективности лечения и определена токсичность основных средств патогенетической терапии больных.

Для пациентов с полиартритом, вызванным СКВ, выделены критерии, позволяющие прогнозировать течение болезни и эффективность патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – на основании изучения интегрального состояния эндогенной интоксикации и отдельных параметров двадцати двух маркеров (продукты перекисного окисления липидов, небелковые азотистые соединения, МСМ разных фракций, эндотоксиновые антитела, токсичные микроэлементы) доказана роль эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки, установлены особенности клинико-лабораторного течения заболевания с СЭИ, проведена оценка эффективности лечения и определена токсичность основных средств патогенетической терапии больных.

1. Синдром эндогенной интоксикации развивается у 73% от числа больных волчаночным полиартритом. Его выраженность зависит от степени активности заболевания, поражения почек, печени, легких, наличия асептических остеонекрозов, легочной гипертензии, АФЛС, концентрации АДНК и АКЛ. Синдром эндогенной интоксикации проявляется повышением в крови активности ксантинооксидазы, концентрации нитритов, фракций МСМ и свинца. Высокую степень активности СКВ отражают: ИИИ>1,4 баллов, IgG-ЭТА>500 10^3 у.е. и Sr>90 мкг/л.

2. У больных с волчаночным полиартритом концентрация антител к эндотоксину грамотрицательной кишечной флоры – IgG-ЭТА и IgM-ЭТА превышает показатели здоровых людей в 2,6 раза ($p<0,001$) и на 23% ($p<0,001$). Она имеет прогностическое значение и зависит от степени активности патогенетического процесса, содержания АКЛ, наличия и тяжести асептических остеонекрозов, поражений суставов, почек, печени, нуклеотидной фракции МСМ, межфазной активности в зоне средних времен существования поверхности сыворотки, параметров аммонемии и урикемии.

Величина эндотоксического индекса тесно связана с концентрацией антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), небелковых азотистых продуктов, фракций МСМ и стронция. На азотемию и почечную недостаточность указывает

величина ЭТИ > 4,3 у.е.

3. У больных с волчаночным полиартритом концентрация токсичных микроэлементов – лития и свинца превышала показатели здоровых людей в 2,7 раза ($p < 0,001$) и на 77,0% ($p < 0,001$). Интегральное состояние микроэлементоза имеет прогностическое значение и достоверно зависит от возраста пациентов, длительности манифестации и степени активности патологического процесса, тяжести поражения печени, клапанов сердца, нарушений возбудимости миокарда и диастолической функции левого желудочка.

Концентрация бария, лития, стронция достоверно коррелирует с ядерными аутоантителами – АНФ, АДНК, АКЛ и ЭТИ, что указывает на роль этих токсических микроэлементов в механизмах аутоиммунного процесса и эндогенной интоксикации.

4. Эндогенная интоксикация связана и достоверно определяет степень активности системной красной волчанки. Она влияет на появление антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), асептических остеонекрозов, серозитов, нефрита, АФЛС и легочной гипертензии. По данным ANOVA/MANOVA, продукты перекисного окисления липидов участвуют в патогенезе поражения сердца и легких, азотистые соединения – в поражении лимфоузлов и почек (чем замыкается порочный круг), МСМ – в появлении остеонекрозов, поражении серозных оболочек и скелетных мышц. Токсические микроэлементы участвуют в развитии алопеции и патологии периферической нервной системы.

5. При комплексном использовании фармакологических препаратов значительное улучшение состояния пациентов через $12,8 \pm 0,3$ недель от начала лечения имело место в 1,6% случаев, улучшение – в 65,1%, незначительное улучшение – в 27,0%, отсутствие эффекта в 6,4% случаев. Эффективность лечения больных с синдромом эндогенной интоксикации была достоверно ниже. Эндогенную интоксикацию достоверно увеличивали глюкокортикоидные гормоны, НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики. С использованием в схемах терапии глюкокортикоидов однофакторный дисперсионный анализ достоверно демонстрировал связь с малоновым

диальдегидом, креатинином и ЭТИ, циклофосфамид и циклоспорин – с мочевиной, метотреат – с МСМ₂₅₄ и IgM-ЭТА, азатиоприн – с КСМН и ИИИ, антиагреганты – с МСМ₂₆₀, мефетила микофенолат – с IgG-ЭТА.

Прогноз негативным признаком дальнейших терапевтических мероприятий при СКВ является активность ксантиноксидазы >7 мкмоль/л/мин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели ИИИ $>1,4$ баллов, IgG-ЭТА $>500 \cdot 10^3$ у.е. и Sr >90 мкг/л отражают высокую степень активности СКВ.

2. Параметры ЭТИ $>4,3$ у.е. указывают на наличие у больных СКВ азотемии и могут отражать снижение функции почек.

3. Концентрация в крови Ва $<2,2$ мкг/л свидетельствует у больных СКВ о напряженности аутоиммунитета с формированием АНФ, АДНК IgM-ЭТА.

4. Активность ксантинооксидазы >7 мкмоль/л/мин при СКВ является прогнознегативным признаком дальнейших терапевтических мероприятий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, И.Н. Соотношение показателей внутренней картины болезни и приверженности лечению пациентов с системной красной волчанкой / И. Н. Абросимов. – Текст: непосредственный // Сборник материалов ХLI (41) Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. – Москва, 2019. – С. 254-256.
2. Александрова, Е.Н. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний / Е.Н. Александрова, А.А. Новико, Е.Л. Насонов. – Текст : непосредственный // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 44-58.
3. Аргунова, К.С. Дифференциальный диагноз ревматоидного артрита и системной красной волчанки / К.С. Аргунова. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина и фармакология. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 26-30.
4. Аршинов, А.В. Сердечно-сосудистые осложнения при ревматических заболеваниях / А.В. Аршинов, В.И. Емануилов, И.Г. Маслова. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 411-418.
5. Балабанова, Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 г.г. / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 120-124.
6. Башкова, И.Б. Поражения кожи при ревматических заболеваниях / И.Б. Башкова, Ю.В. Цыганова. – Текст: непосредственный // Медицинская сестра. – 2016. – № 8. – С. 16-20.
7. Башлакова, Н.А. Выраженность иммунного и аутоиммунного компонентов воспаления у пациенток с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, ишемической болезнью сердца / Н.А. Башлакова, Т.Д. Тябут, А.Е. Буглова. – Текст: непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 445-452.
8. Башлакова, Н.А. Гетерогенность развития субклинического атеросклероза у пациенток с системной красной волчанкой, ревматоидным

артритом / Н.А. Башлакова. – Текст: непосредственный // Медицинские новости. – 2019. – № 7 (298). – С. 70-73.

9. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistika – статистический анализ и обработка данных в среде Windows.-М.: Филинь, 1997. – 608 с.

10. Гаврилов В.Б., Мешкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания малонового диальдегида в плазме крови // Лабор. дело.-1997.-№4.-С.30-32.

11. Гаффарова, А.С. Сравнение необратимых органных повреждений при системной красной волчанке и системной склеродермии / А.С. Гаффарова, А.Н. Муминова. – Текст : непосредственный // Молодая наука: сборник трудов научно-практической конференции для студентов и молодых ученых. - Симферополь, 2019. – С. 121-122.

12. Голиков П.П. и др., Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине.-Донецк: Донеччина, 2000. – 385 с.

13. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій // Патент 70193 А. Заяв. 29.12.2004; опубл. 15.09.2004.-Бюл. №9.

14. Герасимова, Д.А. Рынок лекарственных препаратов для лечения системной красной волчанки: тенденции, перспективы, инновации / Д.А. Герасимова, О.В. Пашанова. – Текст: непосредственный // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2016. – С. 226-228.

15. Демина, О.В. Клинико-лабораторные особенности течения синдрома Шегрена при ревматоидном артрите и системной красной волчанке / О.В. Демина, Е.Н. Ушакова, А.М.Лиля. – Текст : непосредственный // Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского конгресса / под ред. Мазурова В. И., Трофимова Е. А. Москва, 2018. – С. 114.

16. Диагностические показатели церулоплазмينا при ревматоидном артрите и системной красной волчанке / И.П. Гонтарь, О.В. Парамонова, О.И.

Емельянова [и др.]. – Текст: непосредственный // Доктор. Ру. – 2014. – № 4 (92). – С. 56-59.

17. Длительное наблюдение больных с рефрактерной системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом / М.Э. Цанян, С.К. Соловьев, А.В. Торгашина [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 40-49.

18. Думанский Ю.В. Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине. – Донецк: Донеччина, 2011. – 385 с.

19. Загребнева, А.И. Ревматоидный полиартрит как маска системной красной волчанки: особенности клинической картины и сложности диагностики / А.И. Загребнева. – Текст: непосредственный // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 113-114.

20. Зияходжаева, Л.У. Неврологические расстройства при ювенильном ревматоидном артрите и системной красной волчанке / Л.У. Зияходжаева, Ш.Б. Маматкурбонов. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2017. – № 12 (146). – С. 132-135.

21. Инфекционные осложнения как предикторы неблагоприятного исхода у больной с системной красной волчанкой (клиническое наблюдение) / Н.М. Никитина, О.Л. Александрова, Е.Н. Скрябина [и др.]. – Текст: непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 6 (50). – С. 460-466.

22. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Постовая М.В., Файнерман В.Б. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей: Вопросы теории, методы и перспективы использования в медицине // Арх. клин. exper. мед.-2008. - Т.7, №1.-С.5-12.

23. Каледа, М.И. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом / М.И. Каледа, И.П. Никишина. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 4. – С. 405-415.

24. Кан, И.Д. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов лечения / И.Д. Кан, И.В. Крысанкин. – Текст: непосредственный // Современная

медицина: новые подходы и актуальные исследования : сборник статей по материалам X международной научно-практической конференции. – Москва, 2018. – С. 74-78.

25. Каневская, М. З. Особенности терапии беременных с ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией) / М.З. Каневская . – Текст : непосредственный // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 121-122.

26. Клюквина, Н.Г. Алгоритм лечения системной красной волчанки современное состояние проблемы / Н.Г. Клюквина – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2016. – № 8. – С. 99-105.

27. Коваленко В.М. Оптимізація лікування набрякового та запального синдромів у пацієнтів із ревматичними хворобами суглобів: дані доказової медицини та досвід застосування в Україні // Укр. ревматол. журн.-2013.-Т.44. №2.-С.43-47.

28. Корой, П.В. Системная красная волчанка / П.В. Корой. – Текст : непосредственный // Вестник молодого ученого. – 2018. – № 1 (20). – С. 17-25.

29. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономическая оценка таргетной терапии у пациентов с системной красной волчанкой / А.Ю. Куликов, И.А. Комаров, А.А. Почуприна. – Текст: непосредственный // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 91-96.

30. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001.-408 с.

31. Мазуров, В.И. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний / В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов // Вестн. Рос. АМН. – 2015. – N 2. – С. 165-168.

32. Мамилова, Ф.Р. Трудности диагностики системной красной волчанки / Ф.Р. Мамилова. – Текст: непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. –Т. 5, № 5. – С. 401.

33. Маркеры парвовирусной инфекции у пациентов с ревматологическими

заболеваниями / Т.И. Дмитраченко, В.М. Семенов, А.В. Редненко [и др.]. – Текст: непосредственный // Актуальна інфектологія. – 2018. – Том 6, N 5. – С. 77

34. Мок, Т.М. "Лечение до достижения цели" при системной красной волчанке. Вызовы современности / Т.М. Мок. – Текст: непосредственный // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 4-1. – С. 6-9.

35. Насонов Е.Л. Фармакотерапия иммуновоспалительных ревматических заболеваний: новые возможности / Е.Л. Насонов. – Текст: непосредственный // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 6 (32). – С. 151-162.

36. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 98-107.

37. Носова, И.А. Трудный случай диагностики и лечения системной красной волчанки (клиническое наблюдение) / И.А. Носова. – Текст: непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 519.

38. Озерова, В.А. Системная красная волчанка в практике терапевта / В.А. Озерова, В.В.Скворцов, Е.М. Скворцова. – Текст: непосредственный // Терапевт. – 2018. – № 12. – С. 60-67.

39. Опыт применения каскадной плазмофильтрации в комбинированном лечении системной красной волчанки на фоне программного гемодиализа / А. С. Мануилов, С. Н. Бардаков, А. В. Апчел [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. –2018. – № 2 (62). – С. 115-119.

40. Опыт применения Белимуаба у больных системной красной волчанкой / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, А. А. Меснянкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 3. – С. 329-335.

41. Особливості порушень функціонування нирок у дітей із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом / Л.Ф. Богмат, В.В. Ніконова, Н. С. Шевченко [та ін.]. – Текст: непосредственный // Здоровье

ребенка. – 2017. – Т. 12, № 6. – С. 13-19.

42. Парфенова Г.А., Чернядыва И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации // Врачеб. дело.-1997.-№7.-С.8-9.

43. Петров, А.В. Оценка выраженности и характера необратимых органических повреждений у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / А.В. Петров, А.С. Гаффарова. – Текст: непосредственный // Медицинский алфавит. 2019. – Т. 1, № 18 (393). – С. 30-33.

44. Развитие кардиоваскулярных осложнений от дискордантности в системе эластин – эластазы при системной красной волчанке и системной склеродермии / И.П. Гонтарь, О.А. Русанова, О.И. Емельянова [и др.]. – Текст: непосредственный // Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник статей. – Волгоград, 2017. – С. 56-58.

45. Раимкулова, Н.Р. Современные аспекты лечения системной красной волчанки / Н.Р. Раимкулова, Д.С. Баратова. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2017. – № 4 (138). – С. 256-261.

46. Распространенность и социальная значимость ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом / А.Э. Дворовкин, В.И. Один, О.В. Инамова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский биомедицинский журнал. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 136-141.

47. Ребров, А.П. Взаимосвязи между канальцевой дисфункцией и факторами кардиоваскулярного риска у больных системной красной волчанкой / А.П. Ребров, А.Н. Оксеньчук. – Текст: непосредственный // Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III-го тысячелетия: сборник статей международной научно-практической конференции. – Саратов, 2016. – С. 192-193.

48. Роженцева, Д.А. Современный взгляд на этиологию, патогенез и лечение системной красной волчанки / Д.А. Роженцева, В.К. Данилова, М.И. Казанцева. – Текст: непосредственный // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4-5. – С. 641-644.

49. Роль дисфункции нейтрофилов в патогенезе системной красной

волчанки / Е.В. Смирнова, Т.Н. Краснова, Е.В. Проскурнина [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12. – С. 110-113.

50. Середавкина, Н.В. Сложности ведения больных системной красной волчанкой / Н.В. Середавкина, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 463-471.

51. Сефербеков, Г.А. О лечении так называемых аутоиммунных заболеваний / Г.А. Сефербеков. – Текст: непосредственный // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2015. – № 2 (15). – С. 39-49.

52. Системная красная волчанка: междисциплинарный подход к диагностике / М.М. Тлиш, Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 141-147.

53. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1 / Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.П. Никишина [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 19-37.

54. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика системной красной волчанки по данным территориального регистра / Д.В. Шадуро, В.А. Белоглазов, А.В. Петров [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 140-147.

55. Сравнение цитокиновых профилей при системной красной волчанке и ревматоидном артрите / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Ж.Г. Верижникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 19 (282). – С. 26.

56. Стратегия лечения системной красной волчанки "до достижения цели" (teat-to-target sle). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов / С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, Т.В. Попкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 1. – С. 9-16.

57. Супоницкая, Е. В Клиническое значение BAFF/BLYS И APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите // Е.В. Супоницкая, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов [и др.]. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 5. – С. 545-552.

58. Торгашина, А. В. Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой / А.В. Торгашина, С.К. Соловьев. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 9-15.

59. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. - Москва: Инфра-М, 1998.-528 с.

60. Хакбердиева, М.С. Современные взгляды на классификацию, патогенез и лечение системной красной волчанки / М.С. Хакбердиева. – Текст: непосредственный // Russian Biomedical Research. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 20-30.

61. Хамраева Н.А. Оценка эффективности "пульс терапии" у больных с системной красной волчанкой / Н.А. Хамраева, Э.С. Тоиров. – Текст : непосредственный // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2015. – № 12. – С. 103-106.

62. Хіміон, Л.В. Поліморбідність при ревматичних захворюваннях / Л.В. Хіміон, І.В. Климась. – Текст: непосредственный // Український ревматологічний журнал. – 2015. – N 4. – С. 15-18

63. Хіміон Л.В. Системний червоний вовчак та розсіяний склероз: два захворювання чи одне? [Текст] / Л.В. Хіміон, І.В. Климась // Семейная медицина. - 2018. - № 4. - С. 32-39.

64. Шаяхметова, Р.У. Смешанное заболевание соединительной ткани / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 11-18.

65. Шёгрэн: синдром на мокром месте. Часть IV. Ювенильный артрит (ЮРА), системная красная волчанка. – Текст: непосредственный // СтоматологИНФО. – 2018. – N 10. – С. 37-43

66. Щаднева, С.И. Анализ ранней диагностики и эффективности лечения больных с системной красной волчанкой / С.И. Щаднева, Н.А. Баклицкая, Н.Б.

Дамдинова // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов; под ред. Н.В. Ларёвой. – Чита, 2019. С. 85. – Текст : непосредственный.

67. Эффективность терапии тоцилизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы / С.К. Соловьев, А.А. Меснянкина, Д.Е. Каратеев [и др.]. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 85-90.

68. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. - СПб: ВМЕДА, 2002.-266 с.

69. Zheng, W.Y. Поиски биологических механизмов и путей, общих для ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний, при помощи анализа IN SILICO / W.Y. Zheng, W.X. Zheng, L. Hua. – Текст : непосредственный // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50, № 3. – С. 530-539.

70. Acute respiratory involvement in Colombian patients with systemic lupus erythematosus undergoing chest computed tomography [Текст] / Y. Santamaria-Alza [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2019. – Vol. 22, № 10. – P. 1825-1831

71. A delay in diagnosis: thrombotic thrombocytopenia purpura occurring in systemic lupus erythematosus [Текст] / Z. Adam [et al.] // Pan. Afr. Med. J. – 2019. – N 34. – P. 103.

72. Advances in Autoantibodies against C-reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus [Текст] / Q. Y. Li Q [et al.] // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2019. – Vol. 41, N 5. – P. 678-684.

73. A fluorescence sedimentation assay for dsDNA antibodies [Текст] / K. Duus [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2017. – Vol. 77, N 6. – p. 465-471. (Аммиак)

74. Altered Tregs and oxidative stress in pregnancy associated lupus [Text] / N. Pannu [et al.] // Adv Rheumatol. – 2019. – Vol. 59, N 1. – P. 38.

75. Amigo, M.C. Damage index in lupus: the role of antiphospholipid antibodies [Text] / M.C. Amigo, P. Alba // Lupus. – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 3-5.

76. A20 SNP rs77191406 may be related to secondary cancer for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients / L. Zhu, L. Zhou, L. Wang [et al.]. – Text direct // Asia Pac. J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 12, N 4. – P. 409-414.

77. Application and interpretation of functional data analysis techniques to differential scanning calorimetry data from lupus patients / S. K. Kendrick, Q. Zheng, N. C. Garbett [et al.] . – Text direct // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 11. – e0186232.

78. A unilateral erosive arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus / M. Scherlinger, T. Schaefferbeke, P. Blanco [et al.]. – Text direct // Joint Bone Spine. – 2017. – Vol. 84, N 2. – P. 245-246.

79. Autoantibodies' titre modulation by anti-BlyS treatment in systemic lupus erythematosus [Text] / A. Tincani [et al.] // Lupus. – 2019. – Vol. 28, № 9. – P. 1074-1081.

80. Bae, S.C. Vitamin D receptor FokI, TaqI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis / S.C. Bae, Y. H. Lee. – Text direct // Clin. Rheumatol. – 2018. – Vol. 37, N 6. – P. 1529-1537.

81. Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: a prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial [Text] / M. R. Ehrenstein [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, N 12. – P. e032569.

82. Bertias, G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus [Text] / G. Bertias, A. Fanouriakis // Lupus Sci Med. – 2019. – Vol. 6, N 1. – P. e000310. doi: 10.1136/lupus-2018-000310

83. Bertias, G. Suspected systemic rheumatic diseases in patients presenting with cytopenias [Text] / G. Bertias, D. Nikolopoulos, C. Adamichou // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 33, N 4. – P. 101425. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.007.

84. BIOSAR Study Group. Early restoration of immune and vascular phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients after B cell depletion / C. Pérez-Sánchez, I. Cecchi, N. Barbarroja [et al.] . – Text direct // J. Cell Mol. Med. – 2019. – Vol. 23, N 9. – P. 6308-6318.

85. Bogaczewicz, J. Changes of NADH Fluorescence from the Skin of Patients with Systemic Lupus Erythematosus [Text] / J. Bogaczewicz, K. Tokarska, A. Wozniacka // Biomed. Res. Int. – 2019. – 2019:5897487. doi: 10.1155/2019/5897487.

86. Brain 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography detection of neuropsychiatric lupus with normal cerebral magnetic resonance imaging [Text] / C. Soubrier [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – pii: kez233. doi: 10.1093/rheumatology/kez233

87. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention [Text] / G. Bertias [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2019. doi: 10.2174/1570161118666191227101636

88.- Cerebral tuberculosis in a patient with systemic lupus erythematosus following cyclophosphamide treatment: a case report [Text] / G. Sanna [et al.] // *Lupus*. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 670-675. doi: 10.1177/0961203317722849.

89. Circulating Apoptotic Microparticles in Systemic Lupus Erythematosus Patients Drive the Activation of Dendritic Cell Subsets and Prime Neutrophils for NETosis / J. Dieker, J. Tel, E. Pieterse [et al.]. – Text direct // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, N 2. – P. 462-472.

90. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases / Z. Yang, Z. Zhang, F. Lin [et al.]. – Text direct // *APMIS*. – 2017. – Vol. 125, N 10. – P. 863-871

91. Compagnoni, R. Total Joint Arthroplasty in Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases / R. Compagnoni, R. Gualtierotti, P. Randelli. – Text direct // *Adv. Ther.* – 2018. – Vol. 35, № 8. – P. 1133-1139.

92. Computer-aided diagnosis in rheumatic diseases using ultrasound: an overview / J. Gutiérrez-Martínez, C. Pineda, H. Sandoval [et al.]. – Text direct // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – doi: 10.1007/s10067-019-04791-z.

93. Corticosteroids and low bone mineral density affect hip cartilage in systemic lupus erythematosus patients: Quantitative T2 mapping / S. Hagiwara, J. Nakamura, A. Watanabe [et al.]. – Text direct // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2015. – Vol. 42, N 6. – P. 1524-1531.

94. Correlations of serum cystatin C and hs-CRP with vascular endothelial cell injury in patients with systemic lupus erythematosus [Text] / D. Gao [et al.] //

Panminerva Med. – 2018. – Vol. 60, N 4. – P. 151-155.

95. Davidson, A. Lupus nephritis: challenges and progress [Text] / A. Davidson, C. Aranow, M. Mackay // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 682-688. doi: 10.1097/BOR.0000000000000642.

96. Decreased Expression of Semaphorin 3A and Semaphorin 7A Levels and Its Association with Systemic Lupus Erythematosus / P. Wang, Y. M. Mao, L. N. Liu [et al.]. – Text direct // *Immunol. Invest.* – 2019. – N 1. – P. 1-12. doi: 10.1080/08820139.2019.1649280.

97. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry / F. Zhang, K. Wei, K. Slowikowski [et al.]. – Text direct // *Nat. Immunol.* – 2019. – Vol. 20, N 7. – P. 928-942.

98. Diagnostic performance of serum cystatin C and complement component 1q in lupus nephritis [Text] / B. Xu [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2019. – Vol. 21, N 1. – P. 267.

99. Disability due to rheumatic diseases in the city of Junín, Argentina / N. Fara, O. Recchia, G. Sequeira [et al.]. – Text direct // *Rheumatol Int.* – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 729-733.

100. Elevated expression of interleukin-37 in patients with rheumatoid arthritis / Z.C. Yuan, J.M. Wang, A.F. Huang [et al.]. – Text direct // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 22, N 6. – P. 1123-1129.

101. DNA Damage Response and Oxidative Stress in Systemic Autoimmunity [Text] / V.L. Souliotis [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 21, N 1. – P. pii: E55.

102. Endothelial activation and injury by microparticles in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / L. Atehortúa, M. Rojas, G. Vásquez [et al.]. – Text direct // *Arthritis Res. Ther.* – 2019. – Vol. 21, N 1. – P. 34.

103. ENHO gene expression and serum adropin level in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / S. Yolbas, M. Kara, M. Kalayci [et al.]. – Text direct // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 27, N 12. – P. 1637-1641.

104. Environmental Exposures and the Development of Systemic Lupus

Erythematosus / Medha Barbhैया and Karen H. Costenbader – Text direct // *Curr Opin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 28, N 5. – P. 497-505.

105. Epidemiology of rheumatic diseases in Iran from analysis of four COPCORD studies / F. Davatchi, M. Sandoughi, N. Moghimi [et al.]. – Text direct // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 19, N 11. – P. 1056-1062.

106. Epidemiology of rheumatic diseases in Mixtec and Chontal indigenous communities in Mexico: a cross-sectional community-based study / F. Julián-Santiago, C. García-García, I. García-Olivera [et al.]. – Text direct // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 35-42.

107. Feedback between Plasmacytoid Dendritic Cells and Regulatory B Cells Is Aberrant in Systemic Lupus Erythematosus / M. Menon, P. A. Blair, D. A. Isenberg [et al.]. – Text direct // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, N 3. – P. 683-697.

108. Ferrándiz, M.L. Nrf2 as a therapeutic target for rheumatic diseases / M.L. Ferrándiz, J. Nacher-Juan, M.J. Alcaraz. – Text direct // *Biochem. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 152. – P. 338-346.

109. Fleischmann R. A Summary of 2018 and What Lies Ahead for Rheumatology and Therapy in 2019 / R. Fleischmann. – Text direct // *Rheumatol Ther.* – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 1-3.

110. Franceschetti T. The potential role of adult stem cells in the management of the rheumatic diseases / T. Franceschetti, C. De Bari. – Text direct // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2017. – Vol. 9, N 7. – P. 165-179.

111. Garcia S. Role of Semaphorins in Immunopathologies and Rheumatic Diseases / S. Garcia. – Text direct // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 2. – pii: E374.

112. Hammaker, D. Epigenetics of inflammatory arthritis / D. Hammaker, G.S. Firestein. – Text direct // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 30, N 2. – P. 188-196.

113. Hannah, J. Changing hospitalization trends for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in England / J. Hannah, J. Galloway, A. Kaul. – Text direct // *Lupus.* – 2019. – Vol. 28, N 7. – P. 906-913.

114. Her, M. Advances in use of immunomodulatory agents a rheumatology

perspective [Text] / M. Her, A. Kavanaugh // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 363-368. doi: 10.1038/nrgastro.2015.65.

115. Identification of novel biomarker as citrullinated inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4, specifically increased in sera with experimental and rheumatoid arthritis / H. Kawaguchi, I. Matsumoto, A. Osada [et al.]. – Text direct // *Arthritis Res Ther.* –2018. – Vol. 20, N 1. – P. 66.

116. Impact of the polymorphism in vitamin D receptor gene BsmI and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis / W. Hu, G. Niu, Y. Lin [et al.]. – Text direct // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35, N 4. – P. 927-934.

117. Increased circulating CXCL13 levels in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a meta-analysis / Y. Q. Bao, J. P. Wang, Z. W. Dai [et al.]. – Text direct // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – doi: 10.1007/s10067-019-04775-z.

118. Increased Frequency of Hand Osteoarthritis in Patients with Primary Sjögren Syndrome Compared with Systemic Lupus Erythematosus / A. Aksoy, D. Solmaz, G. Can [et al.]. – Text direct // *J. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43, N 6. – P. 1068-1071.

119. Influence of Vitamin D Receptor Gene Fok1 Polymorphism on Bone Mass Accrual Post Calcium and Vitamin D Supplementation / N. Sanwalka, A. Khadilkar, S. Chiplonkar [et al.]. – Text direct // *Indian. J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 82, N 11. – P. 985-990.

120. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / S. Cole, A. Walsh, X. Yin [et al.]. – Text direct // *Arthritis Res. Ther.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 85.

121. Is serum uric acid a predictor of long-term renal outcome in lupus nephritis? Text] / M. R. Ugolini-Lopes [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38, N 10. – P. 2777-2783.

122. Internalization of rituximab and the efficiency of B Cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / V. Reddy, G. Cambridge, D. A. Isenberg [et al.]. – Text direct // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67, N 8. – P.

2046-2055.

123. IRF4 and IRGs Delineate Clinically Relevant Gene Expression Signatures in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis / J. Rodríguez-Carrio, P. López, M. Alperi-López [et al.]. – Text direct // *Front Immunol.* – 2019. – N 9. – P. 3085.

124. Is osteonecrosis due to systemic lupus erythematosus associated with increased risk of complications following total hip arthroplasty? / D.Q. Chen, J.M. Cancienne, B.C. Werner [et al.]. – Text direct // *Int. Orthop.* – 2018. – Vol. 42, N 7. – P. 1485-1490.

125. James, W.H. The significance of the low sex ratios of offspring and of sibs of probands with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis / W. N. James, V. Grech. – Text direct // *Early Hum Dev.* – 2019. – N 104871. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104871.

126. Kahlenberg, J.M. The Clinicopathologic Significance of Inflammasome Activation in Autoimmune Diseases [Text] / J. M. Kahlenberg, I. Kang // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. doi: 10.1002/art.41127

127. Kasturi, S. Current Perspectives on Arthroplasty in Systemic Lupus Erythematosus: Rates, Outcomes, and Adverse Events / S. Kasturi, S. Goodman. – Text direct // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 9. – P. 59.

128. Katz, P. Performance of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, Fibromyalgia, and Systemic Lupus Erythematosus / P. Katz, S. Pedro, K. Michaud. – Text direct // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2017. – Vol. 69, N 9. – P. 1312-1321.

129. Keren, D.F. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum [Text] / D.F. Keren, L.Schroeder // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 54, N 6. – P. 947-961

130. Konda, S. Practicing Safe Dermatology-Screening Out Liability [Text] / S. Konda, A. Torres // *JAMA Dermatol.* – 2018. – Vol. 154, № 2. – P. 142-143. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4838.

131. Lai, Z. W. Oxidative stress and Treg depletion in lupus patients with anti-

phospholipid syndrome [Text] / Z. W. Lai, I. Marchena-Mendez, A. Perl // Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 158, № 2. – P. 148-152.

132. Leveraging Google Trends to investigate the global public interest in rheumatoid arthritis / G.C. Wu, S.S. Tao, C.N. Zhao [et al.]. – Text direct // Rheumatol. Int. – 2019. – Vol. 39, N 8. – P. 1439-1444.

133. Low-dose cyclosporine for active lupus nephritis: a dose titration approach [Text] / K. Sumethkul [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 38, N 8. – P. 2151-2159.

134. McDougall C. Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand / C. McDougall, K. Hurd, C. Barnabe. – Text direct // Semin Arthritis Rheum. – 2017. – Vol. 46, N 5. – P. 675-686.

135. Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders / K. V. Hackshaw, D. P. Aykas, G. T. Sigurdson [et al.]. – Text direct // J. Biol. Chem. – 2019. – Vol. 294, № 7. – P. 2555-2568.

136. Mining the Proteome Associated with Rheumatic and Autoimmune Diseases / C. Ruiz-Romero, M. P. Y. Lam, P. Nilsson [et al.]. – Text direct // J. Proteome Res. – 2019. - doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00360.

137. miR-210 expression in PBMCs from patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / Q. Huang, S. S. Chen, J. Li [et al.]. – Text direct // Ir. J. Med. Sci. - 2018. – Vol. 187, N 1. – P. 243-249.

138. Misra, D.P. Guidelines for management of rheumatic diseases in developing countries from basics to real-world situation: relevance, need, and processes for development / D.P. Misra, A. Sharma, V. Agarwal. – Text direct // Rheumatol. Int. – 2018. – Vol. 38, N 4. – P. 549-556.

139. Moderating effects of immunosuppressive medications and risk factors for post-operative joint infection following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis / E. Salt, A.T. Wiggins, M.K. Rayens [et al.]. – Text direct // Semin Arthritis Rheum. – 2017. – Vol. 46, N 4. – P. 423-429.

140. Monocyte subsets involved in the development of systemic lupus

erythematosus and rheumatoid arthritis / S. Hirose, Q. Lin, M. Ohtsuji [et al.]. – Text direct // Int. Immunol. – 2019. – Vol. 31, N 11. – P. 687-696.

141. Mullen, L. M. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease / L.M. Mullen, G. Chamberlain, S. Sacre. – Text direct // Arthritis Res. Ther. – 2015. – Vol. 17. – P. 122.

142. Neutrophils-Important Communicators in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome [Text] / L. Wirestam [et al.] // Front Immunol. – 2019. – № 10. – P. 2734. doi: 10.3389/fimmu.2019.02734

143. Omega-3 Fatty Acids in Rheumatic Diseases: A Critical Review / U. Akbar, M. Yang, D. Kurian [et al.]. – Text direct // J. Clin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 23, N 6. – P. 330-339.

144. Overexpression of Aiolos in Peripheral Blood Mononuclear Cell Subsets from Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis / X. Cai, X. Liu, S. Du [et al.]. – Text direct // Biochem. Genet. – 2016. – Vol. 54, N 1. – P. 73-82.

145. Oxidative stress and vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in Egyptian children with systemic lupus erythematosus: a single center study / H. Fouad, S. Yahia, A. Elsaid [et al.]. – Text direct // Lupus. – 2019. – Vol. 28, N 6. – P. 771-777.

146. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases [Text] / M.J. Smallwood [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2018. – Vol. 125. – P. 3-14.

147. PAM3 supports the generation of M2-like macrophages from lupus patient monocytes and improves disease outcome in murine lupus [Text] / D.M. Klinman [et al.] // J. Autoimmun. – 2019. – Vol. 99. – P. 24-32.

148. Pasha, H.F. Osteopontin and interleukin-17A genes polymorphisms in Egyptian systemic lupus erythematosus patients: A relation to disease activity and severity / H.F. Pasha, E.A. Tantawy, M.A. Youssef. – Text direct // Gene. – 2019. – Vol. 702. – P. 107-113.

149. Pannu, N. Oxidative stress and immune complexes: Pathogenic mechanisms in pristane induced murine model of lupus [Text] / N. Pannu, A.

Bhatnagar // Immunobiology. – 2019. – P. pii: S0171-2985(19)30202-5.

150. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Have Increased Risk of Short-term Adverse Events after Total Hip Arthroplasty / J.E. Roberts, L.A. Mandl, E.P. Su [et al.]. – Text direct // J. Rheumatol. – 2016. – Vol. 43, N 8. – P. 1498-1502.

151. Panchal S. K, Wanyonyi S., Brown L., Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome // Curr. Drug. Metab.-2017.-Vol.10, N8.-P.914-931

152. Pedro E.M. Trace Elements Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Insulin Resistance // Biological Trace Research – 2019.-Vol.7, N1.-P.34-44.

153. Peripheral neuropathies in rheumatic diseases: More diverse and frequent than expected. A cross-sectional study / C.O. López-López, M.L. Montes Castillo, R.C. Soto-Fajardo [et al.]. – Text direct // Int J Rheum Dis. – 2019. – doi: 10.1111/1756-185X.13755.

154. Persistent Disease Activity Remains a Burden for Patients with Systemic Lupus Erythematosus [Text] / C.A. Peschken [et al.] // J Rheumatol. – 2019. –Vol. 46, N 2. – P. 166-175. doi: 10.3899/jrheum.171454.

155. Prediction of Antiphospholipid syndrome using Annexin A5 competition assay in patients with SLE [Text] / M. Abu-Shakra [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2016. –Vol. 35, N 12. – P. 2933-2938.

156. Pseudotumor Cerebri as the First Manifestation of Juvenile Systemic Lupus Erythematosus [Text] / S. R. Raeskarami [et al.] // Iran J Pediatr. – 2016. – Vol. 26, № 5. – P.:e5176.

157. Pharmacokinetics and safety of single doses of tabalumab in subjects with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus / J. Witcher, R. Fleischmann, V.L. Chindalore [et al.]. – Text direct // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol. 81, N 5. – P. 908-917.

158. Physicochemical Properties, Mineral, Trace Elements, and Heavy Metals in Honey of Different Orgins: A Comprehensive Review. / Md. Solayman, Md Asiful Islam, Sudip Paul, Yousuf Ali, Md. Ibrahim Khalil, Nadia Alam, and Siew Hua Gan. –

Text direct // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol. 15, N 5. – P. 219-243.

159. Plasma interleukin-38 in patients with rheumatoid arthritis. / W. D. Xu, L. C. Su, C. S He [et al.]. – Text direct // Int. Immunopharmacol. – 2018. – Vol. 65. – P. 1-7.

160. Contribution of glutaredoxin-1 to S-glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase for mesenteric nitric oxide generation in experimental necrotizing enterocolitis [Text] / Q. Shang [et al.] // Transl. Res. – 2017. – Vol. 188. – P. 92-105.

161. Prevalence of Co-existing Autoimmune Disease in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study / T. A. Simon, H. Kawabata, N. Ray [et al.]. – Text direct // Adv. Ther. – 2017. – Vol. 34, N 11. – P. 2481-2490.

162. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an urban community in Monagas State, Venezuela: a COPCORD study / Y. Granados, L. Cedeño, C. Rosillo [et al.]. – Text direct // Clin. Rheumatol. – 2015. – Vol. 34, N 5. – P. 871-877.

163. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in the indigenous Qom population of Rosario, Argentina / R. Quintana, A. M. Silvestre, M. Goñi [et al.]. – Text direct // Clin. Rheumatol. – 2016. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 5-14.

164. Progressive annular verrucous erosive plaques on the face [Text] / E. Boontaveeyuwat [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2019. – Vol. 44, № 7 – P. 784-786. doi: 10.1111/ced.13835.

165. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2: an important regulator of Interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts / B. Aradi, M. Kato, M. Filkova [et al.]. – Text direct // Arthritis Rheumatol. – 2015. – Vol. 67, N 10. – P. 2624-2633.

166. Relationship between endothelial dysfunction, videocapillaroscopy and circulating CD3+CD31+CXCR4+ lymphocytes in systemic lupus erythematosus without cardiovascular risk factors [Text] / I. Cavazzana [et al.] // Lupus. – 2019. – Vol. 28, N 2. – P. 210-216.

167. Respiratory failure and macrophage activation syndrome as an onset of systemic lupus erythematosus: A case report [Text] / J. Sun [et al.] // World J Clin.

Cases. –2019. – Vol. 7, № 22. – P. 3859-3865.

168. Retinal toxicity related to hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / H.H. Telek, N. Yesilirmak, G. Sungur [et al.]. – Text direct // Doc. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 135, N 3. – P. 187-194.

169. Rhoads, J.P. Fine tuning of immunometabolism for the treatment of rheumatic diseases / J.P. Rhoads, A.S. Major, J.C. Rathmell. – Text direct // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017. – Vol. 13, N 5. – P. 313-320.

170. Roles of 1,25(OH)2D3 and Vitamin D Receptor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus by Regulating the Activation of CD4+ T Cells and the PKC δ /ERK Signaling Pathway / X.J. He, Y. Ding, W. Xiang [et al.]. – Text direct // Cell Physiol. Biochem. – 2016. – Vol. 40, N 3-4. – P. 743-756.

171. Qian, K. Triptolide prevents osteoarthritis via inhibiting hsa-miR-20b. / K. Qian, L. Zhang, K. Shi. – Text direct // Inflammopharmacology. – 2019. – 27, № 1. – P. 109-119.

172. Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of SBI-087, a CD20-Directed B-cell Depleting Agent: Phase 1 Dose Escalating Studies in Patients With Either Mild Rheumatoid Arthritis or Systemic Lupus / S. Cohen, M. Clowse, P. Pardo [et al.]. – Text direct // Clin. Ther. – 2016. – Vol. 38, N 6. – P. 1417-1434.e2

173. Serum connective tissue growth factor is a highly discriminatory biomarker for the diagnosis of rheumatoid arthritis / X. Yang, K. Lin, S. Ni [et al.]. – Text direct // Arthritis Res. Ther. – 2017. – Vol. 19, N 1. – P. 257.

174. Severe infections in patients with lupus nephritis treated with immunosuppressants: A retrospective cohort study [Text] / C.C. Lim [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2017. – Vol. 22, N 6. – P. 478-484.

175. Sudden sensorineural hearing loss in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. An Update [Text] / J.L. Riera [et al.] // Curr Rheumatol. Rev. – 2019. doi: 10.2174/1573397115666191016101741.

176. Systemic lupus erythematosus is not a risk factor for poor outcomes after total hip and total knee arthroplasty / U.H. Shah, L.A. Mandl, C. Mertelsmann-Voss [et

al.]. – Text direct // Lupus. – 2015. – Vol. 24, N 9. – P. 900-908.

177. T cell receptor β repertoires as novel diagnostic markers for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / X. Liu, W. Zhang, M. Zhao [et al.]. – Text direct // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, N 8. – P. 1070-1078.

178. The EULAR Outcome Measures Library: development and an example from a systematic review for systemic lupus erythematosus instruments / I. Castrejon, L. Carmona, N. Agrinier [et al.]. – Text direct // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33, N 6. – P. 910-916.

179. The new complement inhibitor CR1g/FH ameliorates lupus nephritis in lupus-prone MRL/lpr mice [Text] / Y. Shi [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 424.

180. The heart in systemic lupus erythematosus - A comprehensive approach by cardiovascular magnetic resonance tomography [Text] / T. Burkard [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. :e0202105.

181. The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus [Text] / G. Pocovi-Gerardino [et al.] // *Biol Res Nurs.* – 2019. – 1099800419889192. doi: 10.1177/1099800419889192.

182. The role of metabolism in the pathogenesis of systemic sclerosis / H. Zhu, W. Chen, D. Liu [et al.]. – Text direct / *metabolism.* – 2019. – Vol. 93. – P. 44-51.

183. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases / K. . Rainsford, A., Parke, M. Clifford-Rashotte. – Text direct // *Inflammopharmacology.* – 2015. – Vol. 23, N 5. – P. 231-269.

184. Total Hip Arthroplasty Outcomes: An 18-Year Experience in a Single Center: Is Systemic Lupus Erythematosus a Potential Risk Factor for Adverse Outcomes? / J. Merayo-Chalico, M. González-Contreras, R. Ortiz-Hernández [et al.]. – Text direct // *J. Arthroplasty.* – 2017. – Vol. 32, N 11. – P. 3462-3467.

185. Transcriptomic analysis of human endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus [Text] / L. P. Iñiguez [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* –

2019. –Vol. 116, N 43. – P. 21350-21351.

186. Tyndall, A. Mesenchymal stromal cells and rheumatic disorders / A.Tyndall. – Text direct // Immunol. Lett. – 2015. – Vol. 168, N 2. – P. 201-207.

187. Twin DNA Methylation Profiling Reveals Flare-Dependent Interferon Signature and B Cell Promoter Hypermethylation in Systemic Lupus Erythematosus [Text] / C.J. Ulff-Møller [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol. 70, N 6. – P. 878-890. doi: 10.1002/art.40422.

188. Unraveling the expression of microRNA-27a* & NKG2D in peripheral bloodmononuclear cells and natural killer cells of pediatric systemic lupus erythematosus patients / S.K. Sourour, H.R. Aboelenein, N.M. Elemam [et al.]. – Text direct // Int. J. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 20, N 9. – P. 1237-1246.

189. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: A case-control study / S. F. Azab, Y. F. Ali, M. A. Farghaly [et al.]. – Text direct // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, N 46. – e5233.

190. Vitamin D Receptor rs2228570 and rs731236 Polymorphisms are Susceptible Factors for Systemic Lupus Erythematosus / S. Salimi, F. Eskandari, M. Rezaei [et al.]. – Text direct // Adv. Biomed. Res. – 2019. – N 8. – P. 48.

191. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) / L. Cianferotti, F. Bertoldo, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.]. – Text direct // Endocrine. – 2017. – Vol. 56, N 2. – P. 245-261.