

50

На правах рукописи

Третьяк Евгения Борисовна

АУТОАНТИТЕЛА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ ПРИ АУТОИММУННЫХ УВЕИТАХ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук



Москва – 2009 год

Работа выполнена в ФГОУ Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Сучков Сергей Викторович
доктор медицинских наук, профессор Трубилин Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Земсков Владимир Михайлович – академик РАЕН и РАМН,
Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор
Несвижский Юрий Владимирович – доктор медицинских наук,
профессор

Ведущая организация: Государственный научный центр «Институт
иммунологии Федерального медико-биологического агентства РФ».

Защита состоится 17 февраля 2009 г. на заседании диссертационного
совета Д.208.040.08 при ГОУ ВПО Московская медицинская академия им.
И.М. Сеченова по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Москов-
ской медицинской академии им. И.М. Сеченова (117998, Москва, Нахимов-
ский проспект, д. 49).

Автореферат разослан «____» января 2009 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д208.040.08
доктор медицинских наук, профессор

Миронов
Андрей Юрьевич

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Особая роль среди воспалительных заболеваний глаза, имеющих аутоиммунную природу, принадлежит аутоиммунным увеитам (АУ) – тяжелым воспалительным процессам, зачастую принимающим хроническое рецидивирующее течение и приводящим к слепоте и инвалидизации. Благодаря исследованиям молекулярно-клеточных механизмов иммунорегуляции, цитотоксичности и свойств природных аутоантител (аутоАТ) в последние 8-12 лет в этой сфере наметился значительный прогресс.

Один из ключевых объектов исследований в этиопатогенезе АУ – обширное семейство аутоАТ различных уровней специфичности, изучению которых сегодня уделяется огромное внимание. АутоАТ к специфическим детерминантам сетчатки и сосудистой оболочки активно участвуют в развитии локализованного воспалительного процесса, как правило, аутоиммунного характера, реализуя патогенное действие как через классические пути иммунного ответа, так и через механизмы цитотоксичности и апоптоза.

Наличие у больных с АУ аутоАТ различных уровней специфичности и функциональности служит не только чисто диагностическим критерием, поскольку такие аутоАТ активно вносят свой вклад в развитие патологического процесса и претендуют на роль индикаторов прогноза заболевания. Существующая на сегодняшний день проблема применения серодиагностических методов для верификации диагноза АУ, оценке эффективности проводимой терапии и формулировании прогноза заболевания заключается в отсутствии патогенетически обоснованных сочетаний тест-систем. Эта ситуация обусловлена недостаточной информацией о патогенетической и клинической значимости данных категорий аутоАТ, а также слабым взаимодействием между офтальмологией и клинической иммунологией.

Таким образом, обнаружение и исследование аутоАТ с различной специфичностью и функциональностью, изучение их основных свойств и клинической значимости при АУ является актуальной медицинской проблемой.

Цель работы

Изучение роли аутоАТ различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе АУ и оценка их возможной клинико-диагностической значимости в ходе мониторинга больных с АУ.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости аутоАТ – к специфическим увеаретинальным антигенным маркерам и ДНК-связывающих – в сыворотках крови больных с различными клиническими вариантами АУ.
2. Провести сравнительное исследование содержания в сыворотках крови больных с различными клиническими вариантами АУ аутоАТ различных уровней специфичности – от специфических увеаретинальных (к S-антигену, α_1 -антигену, IRBP, родопсину, рековерину, фосдуцину) до ДНК-связывающих с широкой межорганной специфичностью.
3. Исследовать частоту встречаемости аутоАТ с эффекторным потенциалом (ДНК-связывающих аутоАТ с ДНК-гидролизующими и цитотоксическими свойствами/ДНК-абзимов) в сыворотках крови больных с различными клиническими вариантами АУ.
4. Проанализировать характер ассоциативной зависимости между специфическими увеаретинальными и неспецифическими ДНК-связывающими аутоАТ и различными клиническими вариантами АУ.
5. Провести сравнительное исследование показателей каталитической и цитотоксической активности ДНК-абзимов в сыворотках крови больных с различными клиническими вариантами АУ.
6. Исследовать характер ассоциативной зависимости между каталитической и цитотоксической активностью ДНК-абзимов в крови больных с АУ, с одной стороны, и особенностями течения заболевания, с другой.
7. Разработать протокол клинической серодиагностики на основе аутоАТ с различной специфичностью и функциональностью для применения в офтальмологической практике в качестве дополнительного иммунологического критерия оценки течения и прогноза развития увеита.

Научная новизна

Присутствие в крови больных увеитами аутоАТ к специфическим увеаретинальным маркерам и аутоантигенам широкой межорганной специфичности, в т.ч. аутоАТ с наличием каталитических и цитотоксических свойств, является одним из основных иммунологических критериев степени тяжести и активности процесса, прогноза развития и прогрессирования АУ.

Практическая значимость работы

1. Сочетанная серопозитивность по аутоАТ с различной специфичностью и функциональностью служит высокоинформативным биоиндикатором генерализации аутоиммунного воспаления и может расцениваться как неблагоприятный иммунопрогностический фактор в клинике АУ.
2. Результаты проведенных исследований позволяют начать разработку современных клиничко-иммунологических критериев течения АУ и формулировать клиничко-лабораторные протоколы, основанные на комбинациях серодиагностических тест-систем, которые необходимы для оптимизации практической деятельности врача-офтальмолога.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе АУ весомая роль принадлежит широкому спектру аутоАТ различных уровней специфичности и функциональности, определяющих степень повреждения тканей глаза как органа-«мишени».
2. Особенности клинической картины АУ обнаруживают прямую зависимость от содержания и сывороточных титров специфических и неспецифических аутоАТ и функциональности ДНК-абзимов (т.е. их каталитического и цитотоксического потенциала).
3. ДНК-абзимы и их эффекторный ресурс могут служить дополнительным высокоинформативным и надежным клиничко-иммунологическим критерием, позволяющим уточнять диагноз, прогнозировать течение увеита, а также осуществлять мониторинг больных.

Апробация работы

Основные результаты диссертации представлены на на 4-ом Конгрессе Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» в 2001 г. в г. Москве, на Научно-практической конференции «Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении осколочных ранений глаза и орбиты» в 2001 г. в г. Москве, на I Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» в 2002 г. в г. Москве, во время конференции «Национальные дни лабораторной медицины» в 2002 г. в г. Москва, на VIII Съезде офтальмологов России в 2005 г. в г. Москва, на X форуме «Дни иммунологии» в 2006 г. в г. Санкт-Петербург, на VI Съезде аллергологов и иммунологов СНГ–Российском национальном конгрессе аллергологов и иммунологов–III Российской конференции по иммунотерапии в 2006 г. в г. Москва, на 8-ом Дрезденском симпозиуме по антителам «Prediction and early diagnosis of disease by autoantibodies» в 2007 г. в г. Дрезден (Германия).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 145 страницах машинописного текста, иллюстрированы 18 рисунками и 9 таблицами, состоят из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, перечня практических рекомендаций и списка литературы, включающего 298 источников (33 отечественных и 265 иностранных авторов).

Содержание работы

Материалы и методы

В работу включены результаты исследований у 198 больных (114 женщин, 84 мужчины) с различными клиническими формами и вариантами течения увеитов в возрасте 7–73 лет, находившихся на лечении в Цен-

тральном отделении микрохирургии глаза ФМБА России, отделениях глазных болезней МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца и Национального института глаза Национальных институтов здоровья (г. Бетезда, США) с 1989 по 2007 гг. В качестве контроля были взяты данные иммунологического обследования клинически здоровых доноров без признаков какой-либо формы аутоиммунной патологии ($n = 53$). При постановке диагноза увеита использована классификация Кацнельсона и Зайцевой [Кацнельсон Л.А. и Танковский В.Э., 2003], а также классификация, предложенная международной рабочей группой по увеитам [Jabs D.A. et al., 2000; Jabs D.A. et al., 2005; Nussenblatt R.B. and Whitcup S.M., 2004].

Диагноз увеита ставился на основании жалоб пациентов, анамнеза заболевания, а также данных офтальмологического обследования. Для уточнения версии диагноза АУ использовались дополнительные клинико-иммунологические критерии, рекомендованных международной рабочей группой по увеитам [Forrester J.V., 1999; Jabs D.A. et al., 2005], в первую очередь наличие в периферическом кровотоке аутоАТ к специфическим аутоантигенам и повышенные титры сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgM.

Из 198 взятых в исследование сывороток крови 42 получены от больных с увеитами вирусной этиологии; 42 и 91 – от больных с посттравматическими и послеоперационными увеитами, соответственно; 4 – от больных с факогенным иридоциклитом; 8 – от больных с симпатической офтальмией (СО) во втором глазу; 11 – от больных с увеитами при болезни Бехчета.

В зависимости от локализации процесса группу передних увеитов составили 102 пациентов, задних увеитов – 76 и панувеитов – 20 человек.

По характеру течения процесса в 26 случаях отмечен острый увеит, в 34 – подострый и в 138 – хронически-рецидивирующий увеит, из которых 72 пациента находились в стадии ремиссии, а 66 – обострения.

Иммунологические и молекулярно-биологические методы обследования

Определение содержания в сыворотках крови аутоАТ к специфическим антигенам сетчатки и ДНК-связывающих аутоАТ проводили методом твер-

дофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Концентрации IgG, IgM и IgA определяли по Манчини. Определение содержания в сыворотках крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили на лазерном нефелометре «ЛАНБИ-04» (длина волны 810 нм) с использованием ПЭГ-6000.

Экспресс-скрининг образцов крови больных и клинически здоровых доноров на наличие ДНК-абзимов проводили методом аффинной сорбции на парамагнитных шариках со стрептавидиновым покрытием.

Фракционирование, выделение и очистку ДНК-абзимов проводили методом колоночной хроматографии на сефадексе, Cibacron Blue 3GA-сефарозе, DEAE-сефарозе, Hi-Trap Protein-G сефарозе и ДНК-сефакриле.

Определение ДНК-гидролизующей активности в препаратах анти-ДНК аутоАТ проводили с помощью реакции превращения сверхспирализованной плазмидной ДНК (ссДНК) в циркулярную или линейную с использованием для визуализации электрофорез в геле агарозы. За одну условную единицу (усл. ед.) ДНК-гидролизующей активности принимали полное превращение плазмидной ссДНК в циркулярную после 10 ч инкубации с антителами.

Цитотоксические свойства ДНК-абзимов исследовали по схеме и с использованием методов, описанных ранее в работах [Сашченко и др., 2001; Сучков, Козырь и др., 2000; Sashchenko et al., 1993]. В качестве критерия цитотоксической активности использовали минимальную концентрацию ДНК-абзимов (М) в инкубационной смеси, при которой обеспечивается цитотоксический эффект в отношении клеток-мишеней линии L929.

Для оценки наличия ДНК-абзимов в цитоплазматической фракции клеток клетки-мишени линии HL-60 инкубировали в течение 48 ч. в присутствии ДНК-абзимов, ФНО- α или агонистических анти-Fas антител IPO-4, индуцирующих апоптоз. Клетки собирали центрифугированием и подвергали лизису. После обработки РНКазой А и протеиназой К ДНК подвергали электрофорезу в 1,5% агарозном геле и окрашивали этидия бромидом.

Результаты исследования

АутоАТ к увеоретинальным аутоантигенам обнаруживаются при АУ в диапазоне встречаемости от 30% до 90% (см. рис. 1).

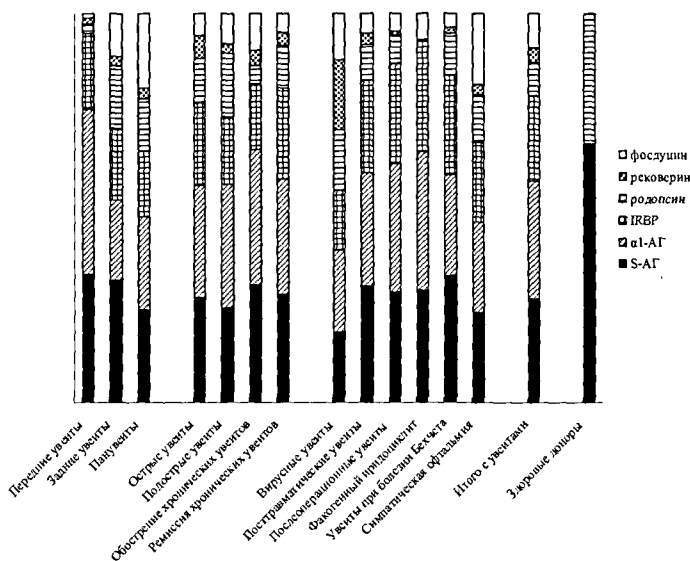


Рис. 1. Частота встречаемости увеаретинальных аутоАТ при АУ.

Доминируют аутоАТ к α_1 -антигену (88%), S-антигену (78%) и IRBP (64%); значительно реже встречаются аутоАТ к фосдуцину (26%), родопсину (25%) и рековерину (11%). Около двух третей образцов крови больных с АУ серопозитивны в отношении всех шести аутоантигенов ткани-мишени.

Наибольшая частота встречаемости и сывороточные титры увеаретинальных аутоАТ отмечен для СО и увеитов при болезни Бехчета (см. рис. 2). У таких больных установлен и активный рост сывороточных титров различного рода сочетаний специфических аутоАТ – серологических тандемов, триплетов и тетрад (см. рис. 3). Формирование феноменов мультисеропозитивности по двум и более специфическим увеаретинальным аутоАТ сопровождалось появлением новых жалоб, интенсивным нарастанием стойкой и трудно поддающейся коррекции офтальмологической симптоматики, а в дальнейшем – затяжным течением и минимальной вероятностью регресса.

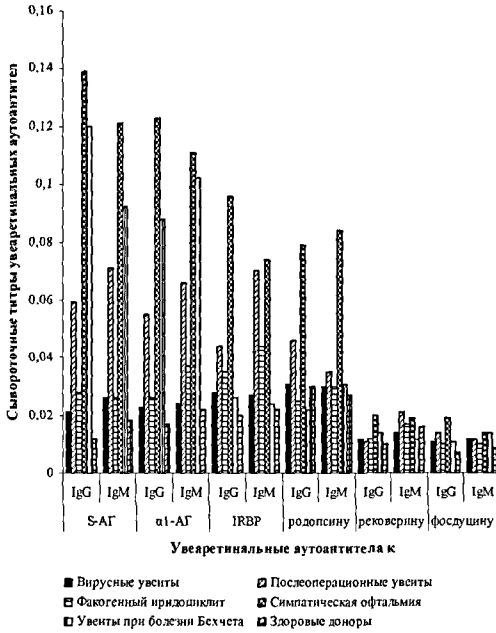


Рис. 2. Сывороточные титры увеаретинальных аутоАТ в зависимости от нозологической формы АУ.

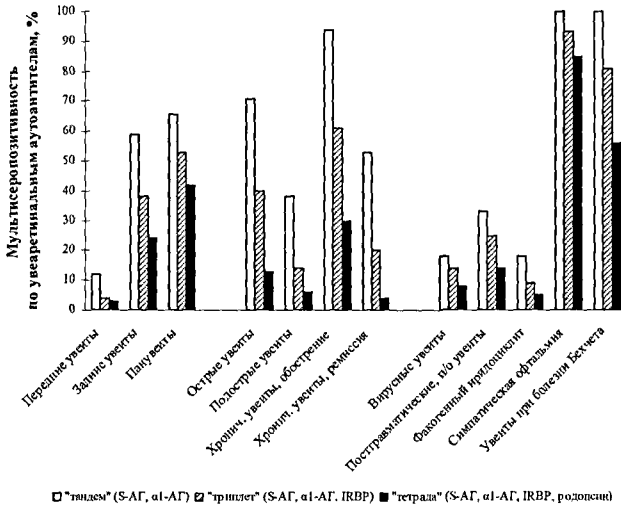


Рис. 3. Мультисеропозитивность по увеаретинальным аутоАТ при АУ.

В доклинической и острой стадии увеита частота встречаемости и сы-
вороточные титры увеаретинальных аутоАТ невысоки (см. рис. 4), несмотря
на то, что феномен двойной, а также тройной и тетрадной серопозитивности
проявляется достаточно ярко, составляя 71%, 40% и 13%, соответственно.

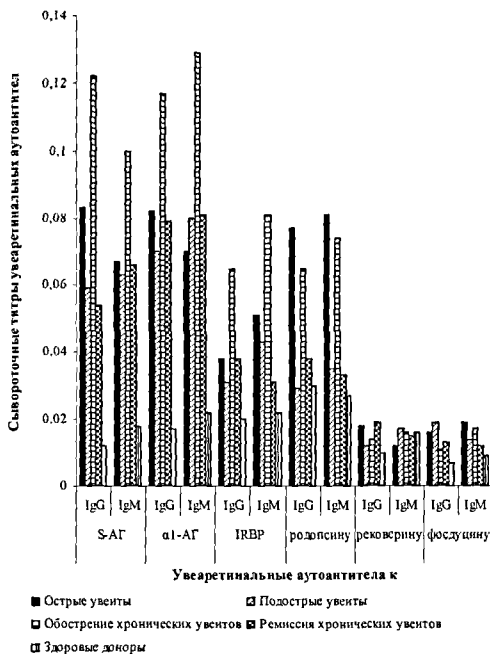


Рис. 4. Сывороточные титры увеаретинальных аутоАТ в зависимости от стадии АУ.

При оценке вариантов топической локализации АУ (см. рис. 5) обра-
щают на себя внимание различия по частоте встречаемости и содержанию
увеаретинальных аутоАТ. Задние увеиты протекают чаще ареактивно, вовле-
кая в аутоиммунный процесс сетчатку и сосудистую оболочку на самых ран-
них фазах. Это находит свое отражение в серологической картине: достаточ-
но высокая частота встречаемости увеаретинальным аутоАТ сочетается с 8-
кратным подъемом их сывороточных титров и формированием феноменов
мультисеропозитивности. В случае передних увеитов, для которых характер-
но быстрое развертывание клинической симптоматики, классические аутоан-
тигены сетчатки и увеа не являются главной «мишенью» для аутоиммунной

атаки. Рост содержания аутоАТ к ним – более низкий (3-кратный) по сравнению с задними увеитами – и крайне редкие случаи формирования феноменов мультисеропозитивности свидетельствуют о скорее токсическом, а не аутоиммунном характере поражения заднего отрезка глаза. Для панuveитов, сочетающих в себе симптоматику иридоциклитов и хориоретинитов, корреляция между титрами и частотой встречаемости увеаретинальных аутоАТ, с одной стороны, и степенью аутоиммунного поражения структур глаза, с другой, выражена наиболее ярко: чем выше частота встречаемости увеаретинальных аутоАТ, тем выше их сывороточная концентрация и тем быстрее нарастает глазная симптоматика. Активный рост содержания увеаретинальных аутоАТ сопровождается возникновением феноменов мультисеропозитивности.

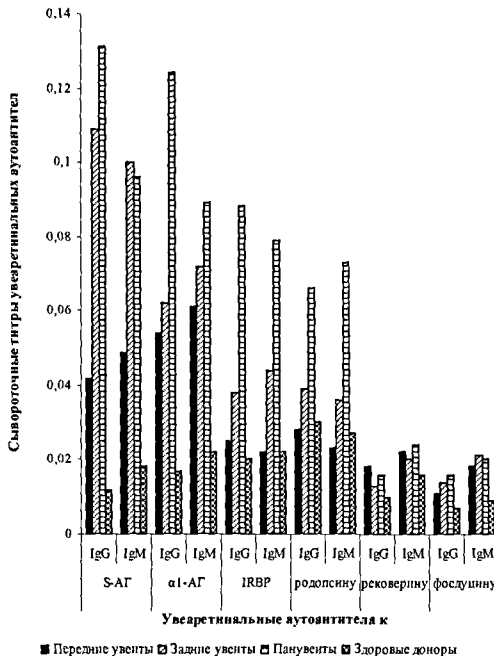


Рис. 5. Сывороточные титры увеаретинальных аутоАТ в зависимости от топической локализации АУ.

Характер динамики сывороточных титров увеаретинальных антител указывает на весьма существенную роль этих аутоАТ с узкой специфично-

стью в патогенезе АУ и формировании у больного клинического варианта заболевания с тем или иным объемом нарушения зрительных функций. Описанные феномены тандемной, триплетной и тетрадной серопозитивности можно расценивать как новый высокочувствительный и дифференциально-диагностический иммунологический признак в практике офтальмолога.

Далее проводили анализ частоты встречаемости и сывороточных титров ДНК-связывающих аутоАТ, в т.ч. ДНК-связывающих аутоАТ с ДНК-гидролизующей и цитотоксической активностью, или ДНК-абзимов.

ДНК-связывающие аутоАТ выявляются практически при всех клинических формах и вариантах течения увеитов (см. рис. 6).

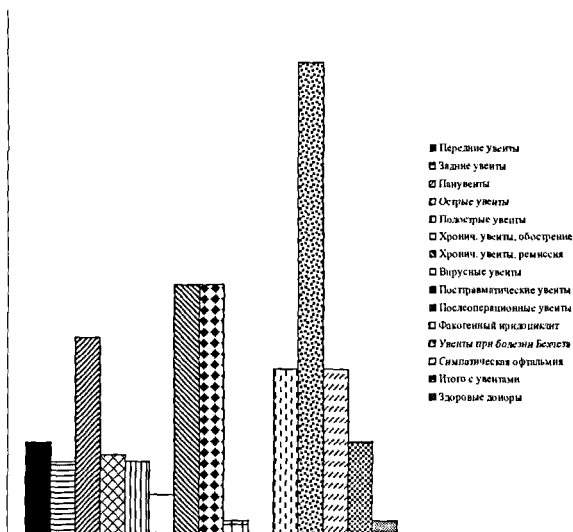


Рис. 6. Частота встречаемости ДНК-связывающих аутоАТ при АУ.

Самый ощутимый всплеск сывороточных титров ДНК-связывающих аутоАТ, сочетающийся с их высокой распространенностью, с одной стороны, и крайне тяжелым течением воспалительного процесса в глазу, с другой, отмечен для нескольких клинических вариантов АУ – СО, увеитов при болезни Бехчета и, в меньшей степени, вирусных увеитов (см. рис. 7). В доклинических стадиях и при подостром течении ДНК-связывающие аутоАТ чаще отсутствуют или выявляются в небольшом титре. Колебания частоты встречае-

мости и титров ДНК-связывающих аутоАТ достоверно коррелируют с динамикой смены фаз при хронически-рецидивирующем течении увеита, опережая по времени клиническую симптоматику.

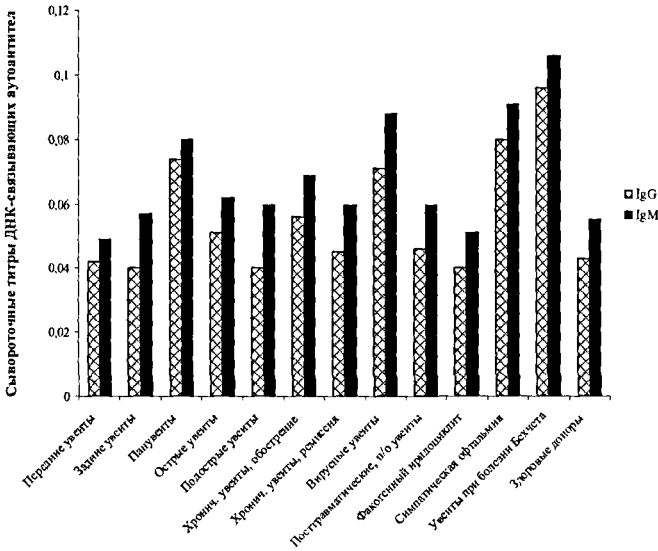


Рис. 7. Сывороточные титры ДНК-связывающих аутоАТ при АУ.

Увеличение распространенности ДНК-связывающих аутоАТ одновременно с ростом их сывороточных титров сопряжено с быстрым нарастанием стойкой и рефрактерной к медикаментозному лечению картины офтальмопатологии, а также возникновением более выраженного в динамике функционального дефицита при наступлении ремиссии. Ремиссия АУ, как правило, сопровождается снижением частоты встречаемости и уровней ДНК-связывающих аутоАТ, коррелируя с ослаблением клинических симптомов. В ряде случаев регресс клинической симптоматики по времени отставал от положительных сдвигов в картине серологических показателей.

ДНК-абзимы, служащие маркерами системных аутоиммунных заболеваний, встречаются и при различных клинических вариантах АУ (см. рис. 8).

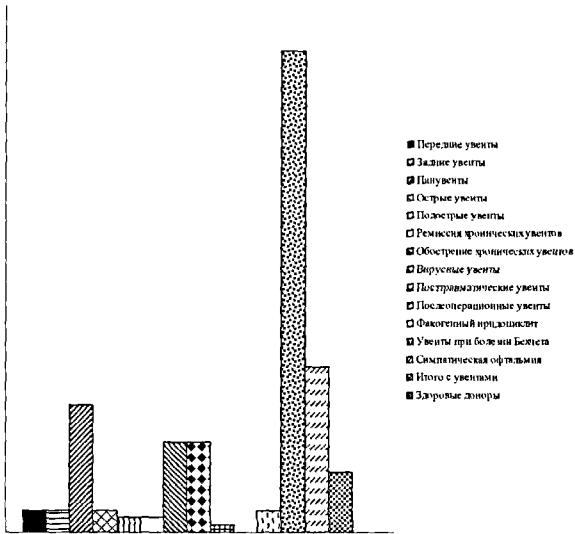


Рис. 8. Частота встречаемости ДНК-абзимов при АУ.

Наиболее высокая частота встречаемости ДНК-абзимов характерна для крайне тяжелого течения аутоиммунного воспалительного процесса в глазу, а именно – для увеитов при болезни Бехчета и СО (см. табл. 1).

В начальных фазах аутоиммунного воспаления, при острых и подострых увеитах неспецифические аутоАТ (в т.ч. ДНК-абзимы), как правило, отсутствуют, а увеаретинальные аутоАТ активно участвуют в формировании клинико-иммунологической картины заболевания. При хронически-рецидивирующих увеитах с длительным, затяжным течением фазы обострения АУ сопровождаются всплеском частоты встречаемости и титров аутоАТ с различной специфичностью и функциональностью (в т.ч. ДНК-абзимов), опережая по времени глазную симптоматику. В стадию ремиссии распространенность ДНК-абзимов существенно снижается по сравнению с фазой обострения, что коррелирует с уменьшением активности пула специфических аутоАТ, с одной стороны, и уменьшением проявлений воспалительного процесса в глазу, с другой, причем серологических показателей нормализуются раньше, чем купируется клиническая симптоматика.

Таблица 1

Частота встречаемости аутоантител различной специфичности у больных с аутоиммунными увеитами

Больные с аутоиммунными увеитами	n	Наличие в крови аутоантител, %						
		ДНК-связывающие аутоантитела	S-АГ	IRBP	родопсин	фосдуцин	рековерин	α-АГ
В зависимости от локализации процесса								
Передние увеиты	102	14	59	35	4	2	3	76
Задние увеиты	76	11	91	53	46	32	7	60
Панувеиты	20	30	100	71	55	81	11	100
В зависимости от стадии заболевания								
Острые увеиты	26	12	54	42	23	11	12	57
Подострые увеиты	34	11	31	22	21	10	3	41
Хронически-рецидивирующие увеиты в стадии:								
обострения	66	6	83	46	13	26	11	96
ремиссии	72	38	70	59	27	12	9	74
В зависимости от этиопатогенетических причин								
Вирусные увеиты	42	38	14	12	12	9	14	16
Посттравматические увеиты	42	2	75	59	23	13	7	73
Послеоперационные увеиты	91	0	56	51	14	9	2	66
Факогенный иридоциклит	4	25	30	30	0	7	0	37
Увеиты при болезни Бехчета	11	72	91	72	30	10	4	73
Симпатическая офтальмия	8	25	100	88	52	78	12	100
Итого с АУ	198	14	78	64	25	26	11	88
Здоровые доноры	53	2	2	0	1	0	0	0

В случае панuveитов выявляется характерная для генерализованного аутоиммунного воспаления всех оболочек глаза клинико-иммунологическая картина: высокие частота встречаемости и титры аутоАТ различных уровней специфичности и функциональности, с одной стороны, и формирование ярко выраженных феноменов мультисеропозитивности, с другой, сопряжены с симптомами сочетанного вовлечения в воспалительный процесс переднего и заднего отрезка глазного яблока.

Крайне важная роль отводится феномену сочетанной серопозитивности по аутоАТ различных уровней специфичности (увеаретинальным и ДНК-связывающим аутоАТ) и, более того, функциональности (ДНК-абзимам). Она может расцениваться как неблагоприятный иммунопрогностический фактор в плане сохранения не только зрительных функций, но и глаза как анатомически целостного органа.

На фоне доминирования при увеитах увеаретинальных аутоАТ более 8% пациентов АУ обладают ассоциированной с анти-ДНК аутоАТ каталитической (см. рис. 9) и цитотоксической активностью (см. рис. 10).

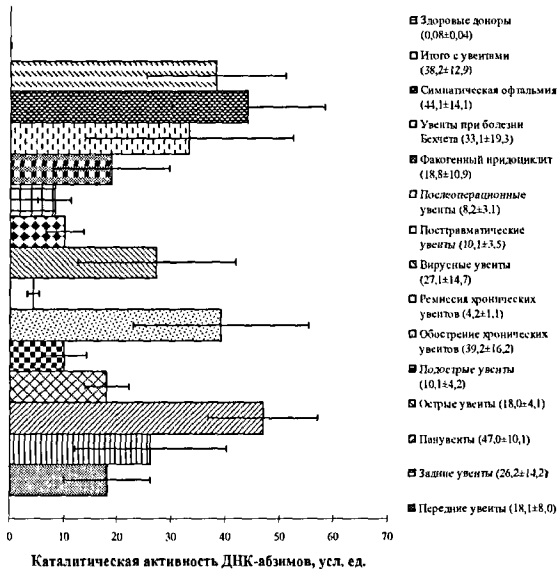


Рис. 9. Каталитическая активность ДНК-абзимов при АУ.

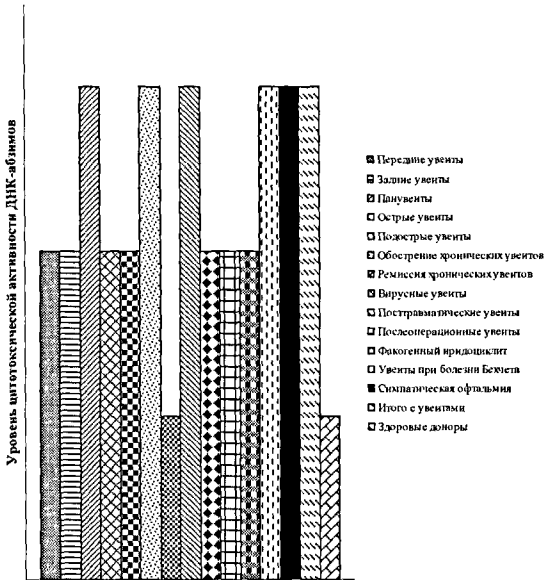


Рис. 10. Цитотоксическая активность ДНК-абзимов при АУ.

Наибольшей каталитической и цитотоксической активностью, равно как и распространенностью ДНК-абзимов, коррелирующей с высокими титрами ДНК-связывающих аутоАТ, с одной стороны, и высокими титрами увеаретинальных аутоАТ и формированием феноменов мультисеропозитивности, с другой, характеризуются наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные генерализованные формы аутоиммунного воспаления в глазу, а именно – СО и увеиты при болезни Бехчета.

При обострениях хронически-рецидивирующих увеитов наблюдается всплеск каталитической и цитотоксической активности ДНК-абзимов, который обнаруживает выраженную ассоциативную зависимость с частотой встречаемости ДНК-абзимов, равно как и обострением офтальмологической симптоматики, сопровождающейся появлением у больного дополнительного набора жалоб. Ремиссия сочетается с падением средних уровней каталитической и цитотоксической активности почти в 10 раз.

Для больных с прогностически благоприятными клиническими вариантами течения АУ вне зависимости от их топической локализации, стадии и конкретной нозологической формы характерно присутствие ДНК-абзимов с низким каталитическим и цитотоксическим потенциалом, который обнаруживает явную тенденцию к росту по мере усугубления глазной симптоматики и ухудшения зрительных функций.

ДНК-абзимы и связанный с ними эффекторный ресурс отражают не только взаимосвязь с клиническими вариантами течения АУ, но и корреляцию с каталитической и цитотоксической активностью (см. табл. 2), а присущая таким аутоАТ перекрестная реактивность является одним из важнейших факторов, определяющих их патогенность и широту клинико-диагностической значимости.

Таблица 2

**Ассоциативные взаимосвязи между каталитической
и цитотоксической активностью ДНК-абзимов у больных с АУ**

Больные с АУ	n	Наличие в крови ДНК-абзимов*				% совпадения каталитических и цитотоксических свойств
		с каталитическими свойствами		с цитотоксическими свойствами		
		абс.	%	абс.	%	
АУ	68	10	15	10	15	50
Здоровые доноры	28	0	0	0	10	50

Примечание: * – в эти группы включены только больные с наличием в крови анти-ДНК аутоАТ.

Таким образом, аутоАТ широкой межорганной специфичности, являясь серологическими маркерами системных аутоиммунных заболеваний, встречаются и у больных АУ одновременно с аутоАТ к увеаретинальным маркерам. Их появление в кровотоке (несмотря на то, что при увеитах лишь в половине случаев обнаруживаются ДНК-абзимы, способные к реализации цитотоксического эффекта на клетках-«мишенях») рассматривается рядом исследователей как ранний предвестник аутоиммунного конфликта, в связи с чем семейства аутоАТ с широкой специфичностью, в т.ч. ДНК-абзимы, играют не менее важную роль в прогрессировании увеитов.

Выводы

1. В сыворотках крови больных с АУ обнаруживаются два различных семейства аутоАТ: (а) к специфическим аутоантигенным маркерам (α_1 - и S-антигенам, IRBP, родопсину, фосдуцину и рековерину) и (б) к аутоантигенам широкой межорганной специфичности (дцДНК).
2. Наиболее значимыми антигенными маркерами АУ являются аутоАТ к α_1 - и S-антигенам, причем установленная значимость сохраняется в случае двойной, тройной и тетрадной серопозитивности.
3. ДНК-связывающие аутоАТ, в т.ч. ДНК-абзимы, могут служить одним из инструментов тонкого контроля динамики АУ и связанных с аутоиммунным воспалением процессов деструкции тканей глаза.
4. В большинстве случаев распространенность и сывороточные титры увеаретинальных и ДНК-связывающих аутоАТ обнаруживают выраженную корреляцию между собой и с клинической картиной АУ.
5. ДНК-абзимы и связанный с ними эффекторный (каталитический и цитотоксический) ресурс отражают взаимосвязь как с клинической картиной АУ, так и с сывороточными титрами ДНК-связывающих аутоАТ.
6. Обнаруженные в крови больных с увеитами аутоАТ и феномены мультисеропозитивности могут служить: (а) достоверным серологическим критерием тяжести и активности увеита; (б) косвенным свидетельством масштабов аутоиммунного воспаления; (в) прогностическим критерием развития СО в посттравматическом и/или послеоперационном периоде; (г) предвестниками обострения у больных с хронически рецидивирующими увеитами; (д) индикатором наличия у больного системной формы патологии (например, болезни Бехчета), на фоне которой протекает АУ, или генерализованного характера поражения структур глазного яблока с вовлечением широкой системы этиопатогенных факторов (в случае ДНК-абзимов).
7. Использование технологий иммунодиагностики в офтальмологии является дополнительным высокоинформативным и надежным клинико-

иммунологическим критерием, позволяющим уточнять конкретную версию диагноза АУ, прогнозировать течение заболевания, а также осуществлять мониторинг пациентов на фоне проводимой терапии.

Практические рекомендации

Для подтверждения диагноза АУ, оценки его степени активности и тяжести, определения масштабов генерализации процесса и прогноза заболевания рекомендуется определять в образцах сывороток крови больных содержание аутоАТ различных уровней специфичности и функциональности – от специфических антител до аутоАТ широкой межорганной специфичности.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сучков С.В., Сащенко Л.П., Габибов А.Г., Козырь А.В., Третьяк Е.Б. ДНК-абзимы и их возможное участие в регуляции апоптоза при системных и локальных аутоиммунных заболеваниях // Сборник трудов 4-го Конгресса Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». – Москва, 2001 г. – Т.2. – С. 221.
2. Сучков С.В., Рябцева А.А., Суrowикин В.В., Третьяк Е.Б. Современные серодиагностические и серопрогностические критерии в клинике аутоиммунных увеитов // Сборник трудов Научно-практической конференции «Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении осколочных ранений глаза и орбиты». – Москва, 2001 г. – С. 135-137.
3. Сучков С.В., Третьяк Е.Б., Суrowикин В.В., Рябцева А.А., Габибов А.Г. Специфические и неспецифические аутоантитела при локальных аутоиммунных заболеваниях глаз // *International Journal of Immunorehabilitation*. – 2001. – Vol. 3. – No. 1. – P. 91-92.
4. Сучков С.В., Суrowикин В.В., Рябцева А.А., Габибов А.Г., Сащенко Л.П., Третьяк Е.Б. Анти-ДНК аутоантитела у пациентов с аутоиммунными увеитами как инструмент для контроля механизмов цитотоксичности *in vitro* // *International Journal of Immunorehabilitation*. – 2001. – Vol. 3. – No. 1. – P. 96.
5. Ефремов И.Н., Дурова О.М., Третьяк Е.Б., Габибов А.Г., Сучков С.В. Анти-ДНК аутоантитела у пациентов с аутоиммунными увеитами как инструмент контроля

- механизмов цитотоксичности *in vitro* // Материалы I Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – Москва, 2002 г. – С. 500-501.
6. Ефремов И.Н., Дурова О.М., Третьяк Е.Б., Габибов А.Г., Сучков С.В. ДНК-абзимы и их возможное участие в регуляции апоптоза при системных и локализованных аутоиммунных заболеваниях // Материалы I Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – Москва, 2002 г. – С. 502-503.
 7. Ефремов И.Н., Дурова О.М., Третьяк Е.Б., Рябцева А.А., Габибов А.Г., Сучков С.В. Современные серодиагностические и серопрогностические критерии в клинике аутоиммунных увеитов // Материалы I Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – Москва, 2002 г. – С. 503-504.
 8. Третьяк Е.Б., Ефремов И.Н., Дурова О.М., Рябцева А.А., Габибов А.Г. и др. Ауто-АТ различных уровней специфичности в диагностике аутоиммунных увеитов // Сборник материалов Научно-практической конференции «Медицина будущего». – Краснодар–Сочи, 2002 г. – С. 97-98.
 9. Ефремов И.Н., Архипова В.А., Третьяк Е.Б., Габибов А.Г., Сучков С.В. К вопросу об участии ДНК-абзимов в контроле процессов апоптоза при аутоиммунных увеитах // Материалы II Конференции иммунологов Урала. – Пермь, 2002 г. – С. 37-38.
 10. Ефремов И.Н., Архипова В.А., Третьяк Е.Б., Габибов А.Г., Сучков С.В. Аутоантитела различных уровней специфичности при аутоиммунных увеитах // Материалы II Конференции иммунологов Урала. – Пермь, 2002 г. – С. 38.
 11. Третьяк Е.Б., Рябцева А.А., Габибов А.Г., Сучков С.В. Аутоантитела различных уровней специфичности в диагностике аутоиммунных увеитов // Материалы конференции «Национальные дни лабораторной медицины России». – Москва, 2002 г. – С. 34-35.
 12. Третьяк Е.Б., Рябцева А.А., Сучков С.В. Аутоиммунные увеиты: серологические критерии в современной лабораторной диагностике // Материалы конференции «Национальные дни лабораторной медицины России». – Москва, 2002 г. – С. 35.
 13. Ефремов И.Н., Дурова О.М., Третьяк Е.Б., Рябцева А.А., Габибов А.Г. и др. Аутоантитела различных уровней специфичности в диагностике АУ // Сборник работ 68-й итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН – Курск, КГМУ, 2002. – С. 85-86.
 14. Ефремов И.Н., Третьяк Е.Б., Рябцева А.А., Габибов А.Г., Сучков С.В. Аутоантитела к увеаретинальным маркерам в мониторинге больных с аутоиммунными увеитами на фоне комбинированной иммунотерапии // Сборник работ 68-й итоговой научной

15. Третьяк Е.Б., Ефремов И.Н., Рябцева А.А., Сучков С.В. Традиционные схемы терапии аутоиммунных увеитов с использованием препаратов широкого спектра действия // Клиническая офтальмология. – 2002. – Т.3. – № 4. – С. 169-172.
16. Suchkov S.V., Ryabtseva A.A., Gabibov A.G., Syroedova O.N., Tretyak E.B. Anti-DNA autoantibodies (autoAbs) from autoimmune uveitis (AU) patients as a tool to control in vitro cytotoxicity // Abstracts of the World Allergy Organization Congress. – Vancouver, Canada, 2003. – P. 99.
17. Suchkov S.V., Syroedova O.N., Tretyak E.B., Ryabtseva A.A., Gabibov A.G. Specific and non-specific autoantibodies in the local ophthalmic autoimmunity // Abstracts of the World Allergy Organization Congress. – Vancouver, Canada, 2003. — P. 100.
18. Третьяк Е.Б., Сыроедова О.Н., Рябцева А.А., Сучков С.В. Современные представления о патогенезе аутоиммунных увеитов // Клиническая офтальмология. – 2003. – Т.4. – № 4. – С. 144-145.
19. Третьяк Е.Б., Рябцева А.А., Сыроедова О.Н., Сучков С.В. Перспективы иммуно- и генотерапии аутоиммунных увеитов // Офтальмохирургия и терапия. – 2003. – Т.3. – № 1-2. – С. 17-22.
20. Сучков С.В., Наумова Т.Е., Третьяк Е.Б., Грачева Т.С., Алекберова З.С. и др. Молекулярные основы патогенности ДНК-связывающих аутоАТ и их клиническое значение при системных аутоиммунных заболеваниях // Иммунология. – 2004. – Т.25. – № 2. – С. 115-119.
21. Третьяк Е.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении аутоиммунных увеитов // Анналы ФПНПК ММА им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.Х. – С. 83-84.
22. Сучков С.В., Ченцова О.Б., Третьяк Е.Б. Аутоантитела к специфическим увеальным маркерам в клинике аутоиммунных увеитов // Тезисы докладов VIII Съезда офтальмологов России. – Москва, 2005 г. – С. 132.
23. Хитров А.Н., Мальцев К.А., Введенская О.Ю., Пономаренко Н.А., Исаева М.А., Кимова М.В., Третьяк Е.Б. и др. Каталитические аутоантитела как новый молекулярный инструмент в ревматологической практике // Терапевтический архив. – 2006. – Т.78. – №6. – С. 59-66.
24. Gabibov A.G., Ponomarenko N.A., Tretyak E.B., Paltsev M.A., Suchkov S.V. Catalytic autoantibodies in clinical autoimmunity and moderne medicine // Autoimmunity Reviews. – 2006. – Vol. 5. – P. 324-330.

25. Третьяк Е.Б., Трубилин В.Н., Сыроедова О.Н., Сучков С.В. Специфические и неспецифические аутоантитела в патогенезе локализованных форм аутоиммунного воспаления // Материалы VI Съезда аллергологов и иммунологов СНГ, Российского национального конгресса аллергологов и иммунологов и III Российской конференции по иммунотерапии. – Москва, 2006 г. – С. 425-426.
26. Третьяк Е.Б., Сыроедова О.Н., Черепяхина Н.Е., Бурдакова Ю.А., Требухина Е.Л. и др. Увеаретинальные аутоантитела и их клинико-диагностическая значимость в практике увеитов// Офтальмология. – 2006. – Т.3. – №4. – С. 14-20.
27. Мальцев К.А., Хитров А.Н., Введенская О.Ю., Пономаренко Н.А., Исаева М.А., Кимова М.В., Третьяк Е.Б. и др. Каталитические аутоантитела – новый молекулярный инструмент в кардиологии и офтальмологии // Терапевтический архив. – 2006. – Т.78. – №11. – С. 70-76.
28. Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н., Вострикова И.Л., Третьяк Е.Б. и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенодиагностики // Терапевтический архив. – 2007. – Т.79. – №4. – С. 71–76.
29. Третьяк Е.Б., Трубилин В.Н., Пономаренко Н.А., Габибов А.Г., Сучков С.В. Каталитические антитела как новый молекулярный инструмент в диагностике и мониторинге аутоиммунных увеитов // Офтальмология. – 2007. – Т.4. – №1. – С. 26-32.
30. Khitrov A.N., Shogenov Z.S., Tretyak E.B., Ischenko A.I., Matsuura E. et al. Postinfectious immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 3. – No. 3. – P. 323-331.
31. Catalytic autoantibodies in organ-specific autoimmunity: an update // Abstracts of 8th Dresden Symposium on autoantibodies “Prediction and early diagnosis of disease by autoantibodies”. – Dresden, Germany, 2007. – P. 127-129.
32. Хитров А.Н., Шогенов З.С., Вострикова И.Л., Третьяк Е.Б., Земсков В.М. и др. Феномен молекулярной мимикрии и его место в патогенезе постинфекционного аутоиммунного синдрома. – Молекулярная медицина. – 2007. – №4. – С. 24-32.

Список сокращений

АУ – аутоиммунный увеит

аутоАТ – аутоантитела

дцДНК – двухцепочечная ДНК

ПИФАС – постинфекционный аутоиммунный синдром

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Для заметок

Для заметок

Заказ № 25/01/09 Подписано в печать 13.01.2009 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,5



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; [e-mail:info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)