Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437

Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ISBN 978-5-907192-54-6

**ИЗМЕНЕНИЯ АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ**

Гонтарь И.П.¹, Русанова О.А.¹, Емельянова О.И.¹,

Хортиева С.С.², Черкесова Е.Г.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,

Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград, Россия

Целью исследования являлся поиск диагностических и прогностических тестов и корреляционных связей между показателями антител к эластину и эластазе у больных СКВ и ССД с легочной патологией. Было сформировано три группы. Первую группу составили 42 человека с диагнозом ССД, вторую – 65 человек с диагнозом СКВ, и контрольную группу составили 30 здоровых доноров. АТ к эластину и эластазе определяли в сыворотке крови вариантом непрямого иммуноферментного метода с применением нерастворимых форм с повышенным содержанием антигена по оригинальной технологии Гонтаря и соавторов (1990 г). Верхняя граница нормы АТ к эластину при ССД в пределах 0,131 е.о.п., антител к эластазе 0,131 е.о.п. Значения антител к эластину в группе больных ССД составляли $0,125 \pm 0,068$ е.о.п.; к эластазе $0,143 \pm 0,071$ е.о.п. Уровень антител к эластину у больных ССД с поражением легких составил $0,149 \pm 0,074$ е.о.п., к эластазе $0,146 \pm 0,043$ е.о.п. Значения антител к эластину в группе больных СКВ составляли $0,135 \pm 0,077$ е.о.п.; к эластазе составили $0,158 \pm 0,067$ е.о.п. Уровень антител к эластину у больных СКВ с поражением легких составил $0,132 \pm 0,071$ е.о.п., к эластазе $0,149 \pm 0,071$ е.о.п. Определяя антитела к эластину и эластазе вариантом иммуноферментного метода на ранних стадиях системной склеродермии можно прогнозировать поражение легочной паренхимы, проявляемой различной клинической симптоматикой, и усугубление процессов фиброобразования.

Ключевые слова: антитела, эластин, эластаза, системная склеродермия, системная красная волчанка, поражение легких.

AUTOIMMUNITY ISSUES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH PREDOMINANT PULMONARY INVOLVEMENT

**Gontar' I.P.¹, Rusanova O.A.¹, Emelyanova O.I.¹,
Khortieva S.S.², Cherkesova E.G.²**

*¹FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named
after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russian Federation;*

*²FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia*

The objective of the study was to search for diagnostic and prognostic tests and correlations between elastin and elastase antibody values in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma and pulmonary conditions. The first group comprised 42 individuals with systemic scleroderma diagnosis, the second group -- 65 individuals with systemic lupus erythematosus diagnosis; the control group comprised 30 healthy doors. Elastin and elastase antibodies were determined in the blood serum by way of indirect immunoenzyme assay using insoluble forms with elevated antigen content under technology by Gontar' et al (1990). The upper normal level of elastin antibodies in systemic scleroderma is about 0.131 absorbance units, of elastase antibodies -- 0.131 absorbance units. The value of elastin antibodies in the group of systemic scleroderma patients was 0.125 ± 0.068 absorbance units, elastase antibodies -- 0.143 ± 0.071 absorbance units. The level of antibodies in systemic scleroderma patients with lung involvement was 0.149 ± 0.074 absorbance units, of elastase antibodies -- 0.146 ± 0.043 absorbance units. The value of elastin antibodies in the group of patients with systemic lupus erythematosus was 0.135 ± 0.077 absorbance units, of elastase antibodies -- 0.158 ± 0.067 absorbance units. The level of elastin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus with lung involvement was 0.132 ± 0.071 absorbance units, of elastase antibodies 0.149 ± 0.071 absorbance units. By determining elastin and elastase antibodies by way of immunoenzyme assay in patients with early systemic scleroderma one can predict lesion of pulmonary parenchyma manifesting as various clinical signs, and aggravation of fibrosis.

Key words: antibodies, elastin, elastase, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, pulmonary involvement.

Введение/цель

Актуальность изучения эластина в качестве антигена определяется большой распространенностью его в органах и тканях, подвергающихся

значительным деформациям под воздействием нагрузок (связки, кожа, легкие, сосуды). Эластазы, в свою очередь, представляют интерес не только в качестве основных участников катаболизма эластина, но и как медиаторы воспалительных процессов. Проблема дисбаланса в системе эластин-эластаза прослеживается на примере хронической обструктивной болезни легких. Самой популярной в современной теории возникновения ХОБЛ является гипотеза нарушения протеазно-антипротеазного и оксидантно-антиоксидантного равновесия. Эластин составляет около 2,5% от сухого веса легочной ткани, однако его роль в поддержании тонуса и предотвращении экспираторного коллапса терминальных отделов нижних дыхательных путей является первостепенной. Поскольку лёгочная ткань не способна к регенерации, разрушение эластина в стенках альвеол ведёт к потере легкими эластичных свойств и развитию эмфиземы. Помимо деградации эластина легочной паренхимы в очаге воспаления, эластаза подвергает лизису фосфатидилсериновые рецепторы, ответственные за инициацию фагоцитоза и элиминацию погибших клеток, тем самым оказывая провоспалительный эффект. Интерстициальное заболевание легких является частым осложнением системной склеродермии и системной красной волчанки, приводящим к снижению качества жизни, что делает особенно актуальной диагностику раннего вовлечения легких в патологический процесс. Актуальность изучения эластина и эластазы в качестве морфологического субстрата интерстициальной ткани легких и бронхов различного калибра. Нарушение обмена эластина, появление измененных растворимых изоформ с последующим включением механизмов аутоиммунитета обуславливают причастность изучаемого биополимера к патогенезу полиорганной патологии при системном склерозе. В катаболизме эластина принимают участие ферменты с широкой субстратной специфичностью – эластазы. Именно от равновесия в динамической системе эластин – эластаза зависит физиологическое функционирование органов и тканей, содержащих эластические волокна: коже, связках, легких и стенках кровеносных сосудов. Избыточная продукция нейтрофильной эластазы либо невозможность ее адекватного ингибирования наблюдается при целом

ряде заболеваний легких, из которых наиболее значимыми являются острый респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и муковисцидоз. Антитела к эластину и эластазе являются своеобразными предикторами развития легочной патологии при ССД и СКВ. Аутоиммунное воспаление при данных патологиях в настоящее время рассматривается как один из факторов риска развития легочной патологии и требует дальнейшего детального изучения.

Цель: совершенствование иммунологической диагностики системной склеродермии и системной красной волчанки с помощью иммобилизованных форм эластина и эластазы.

Материалы и методы

Отбор больных для исследования производили среди пациентов, отделения ревматологии МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» города Волгограда. Было сформировано три группы. Первую составили 65 человека с диагнозом СКВ. Из них 60 женщин (92,3%) и 5 мужчин (7,7%) в возрасте от 18 до 68 лет. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 12,1$ лет. Диагноз СКВ верифицировался с помощью диагностических критериев ACR в редакции 1997 года. Вторую: 42 человека с диагнозом ССД, верифицированным по диагностическим критериям ACR/EULAR 2013г., не имеющие критериев исключения. Среди больных системной склеродермией было 11 мужчин и 31 женщина в возрасте от 22 до 72 лет. Средний возраст больных составил $44,1 \pm 15,4$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц – доноров Волгоградской областной станции переливания крови, прошедших тщательное медицинское обследование и не имеющих критериев исключения.

АТ к эластину и эластазе определяли в сыворотке крови методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием магнитосорбентов, которые представляют собой полиакриламидные гранулы размером 10-100 мкм с магнитным материалом в центре, содержащие антиген в поверхностном слое.

Магнитосорбенты синтезировали методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота. В качестве антигена использовали

коммерческие препараты эластина легких человека и свиной панкреатической эластазы (Sigma-Aldrich, США). Применяли оптимальные количества иммобилизованных эластина (1,5 мкг/мл), эластазы (2,5 мкг/мл) и рабочего разведения сыворотки (1:200). Результаты оценивали с помощью ИФА-ридера MultiscanEX (ThermoElectronCorp., КНР) при длине волны 450 нм и выражали в единицах оптической плотности (ед). Точки распределения положительных и отрицательных результатов, рассчитанные с помощью ROC-анализа с использованием группы здоровых лиц, были равны 0,104 ед. для антител к эластину и 0,113 для антител к эластазе. Если показатели были меньше данных значений, их считали отрицательными. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 12.0. Рассчитывали средние арифметические значения (М) и среднее квадратичное отклонение. Для корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена.

Результаты/обсуждение

У пациентов с ССД по сравнению с контролем выявили значительное увеличение частоты образования антител к эластазе (52%), и эластину (38%). Верхняя граница нормы АТ к эластину в пределах 0,104 е.о.п., антител к эластазе 0,113 е.о.п. Антитела к эластину в группе больных ССД составляли $0,125 \pm 0,068$ е.о.п. Значение АТ к эластазе составило $0,143 \pm 0,071$ е.о.п. Поражение легких было самым распространенным висцеральным проявлением в группе больных ССД и включало в себя базальный пневмофиброз – 20 (47,6%), легочную гипертензию – 11 (26,2%) и адгезивный плеврит – 7 (16,7%). %. В половине случаев поражение легких носило бессимптомный характер и выявлялось при дополнительных обследованиях: рентгенографии органов грудной клетки, исследовании функции внешнего дыхания, ЭхоКГ, проводившихся для определения степени тяжести висцеритов и дифференциальной диагностики с сердечной недостаточностью. Уровень антител к эластину при наличии клинических проявлений патологии дыхательной системы составил $0,149 \pm 0,0174$ е.о.п. Повышенный уровень антител к эластину и эластазе ассоциировался у больных с поражением легких (базальный пневмофиброз – 20 (47,6%), легочную гипертензию – 11

(26,2%) и адгезивный плеврит – 7 (16,7%). Анализ результатов показал, что статистически значимое повышение концентрации антител к эластину выявляется в группе больных с поражением легочной системы ($p < 0,003$). Антитела к эластазе выявляются в пределах $0,146 \pm 0,082$ е.о.п., что существенно превышало средние показатели в исследуемой группе (Таб. 1).

Таблица 1

Уровень антител к эластину и эластазе в зависимости от наличия клинико-иммунологических проявлений.

Клиническая патология	Концентрация антител к эластину, е.о.п. $M \pm SD$	Концентрация антител к эластазе, е.о.п. $M \pm SD$
Без проявления патологии	0,104	0,113
ССД	$0,125 \pm 0,068^*$	$0,143 \pm 0,071$
СКВ	$0,135 \pm 0,077$	$0,158 \pm 0,067^{**}$
ССД с поражением дыхательной системы	$0,149 \pm 0,0174^{**}$	$0,146 \pm 0,082^*$
СКВ с поражением дыхательной системы	$0,132 \pm 0,071$	$0,149 \pm 0,071$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

У пациентов с СКВ по сравнению с контролем выявили значительное увеличение частоты образования антител к эластазе (78%) и эластину (41%). Средние значения антитела к эластину в группе больных СКВ составляли $0,135 \pm 0,077$ е.о.п. Значение АТ к эластазе составило $0,158 \pm 0,067$ е.о.п. Повышенный уровень антител к эластину и эластазе ассоциировался у больных с поражением легких (базальный пневмофиброз – 33 (50,7%), легочную гипертензию – 16 (24,6%) и адгезивный плеврит – 11 (16,9%). Уровень антител к эластину у больных СКВ с поражением легких составил

0,132±0,071 е.о.п., у эластазе 0,149±0,071 е.о.п, что существенно превышало средние показатели в исследуемой группе.

Выводы/заключение

Полученные результаты стоит рассматривать в свете участия антител к эластину в патогенезе указанных клинических проявлений, поскольку именно легкие являются одним из морфологических мест концентрации эластиновых волокон. Нарушение обмена эластина и эластазы, появление измененных растворимых изоформ с последующим запуском механизмов аутоиммунитета обуславливает причастность изучаемого биополимера к патогенезу полиорганной патологии при ССД и СКВ. Определяя антитела к эластину и эластазе в сыворотке крови в качестве критерия активности заболевания, вариантом иммуноферментного метода при системной склеродермии можно прогнозировать поражение легочной паренхимы (острый респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких и муковисцидоз), проявляемой различной клинической симптоматикой, и усугубление процессов фибрирования. Диагностически-прогностического значения уровня антител к эластину и эластазе и корреляционные связи между этими показателями у больных ССД и СКВ представляют собой вариант исследования, способный повысить качество диагностики ревматических заболеваний и своевременность терапии.

Список литературы

1. Ненашева Н.В., Матасова Н.А., Кочнева Л.И., Аветисова Э.Р., Зборовский А.Б. Антителообразование к системе эластин-эластаза у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / под ред. Академика РАМН А.Б.Зборовского/. – Вып. XXVI, Волгоград. – 2009. – С.57-58.

Nenasheva, N.V., Matasova, N.A., Kochneva, L.I., Avetisova, E.R., Zborovsky, A.B. Antibody formation to the elastin-elastase system in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic

scleroderma // Actual problems of modern rheumatology. Collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences AB Zborovsky. – Vol. XXVI, Volgograd. – 2009. – P.57-58.

2. Аутоиммунитет к эластину и эластазе у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / Н.А. Матасова, Н.В. Ненасева, Л.И. Кочнева, Э.Р. Аветисова // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / под ред. Академика РАМН А.Б.Зборовского/. – Вып. XXVII, Волгоград. – 2010. – С.64-65.

Autoimmunity to elastin and elastase in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma / N.A. Matasova, N.V. Nenasheva, L.I. Kochneva, E.R. Avetisov // Actual problems of modern rheumatology. Collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences AB Zborovsky. – Vol. XXVII, Volgograd. – 2010. – P.64-65.

3. Гонтарь И.П., Ненасева Н.В., Матасова Н.А., Аветисова Э.Р., Кочнева Л.И., Парамонова О.В., Зборовская И.А. Антителообразование к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани// Медицинский альманах. – 2012. – №2 (21). – С.79 – 81.

Gontar I.P., Nenasheva N.V., Matasova N.A., Avetisova E.R., Kochneva L.I., Paramonova O.V., Zborovskaya I.A. Antibody formation to elastin and elastase in patients with diffuse connective tissue diseases // Medical Almanac. – 2012. – №2 (21). – P. 79 – 81.

4. Русанова О.А., Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Шилова Л.Н., Зборовская И.А. Аутоиммунное звено в динамической системе эластин-эластаза у больных системной склеродермией с преимущественным поражением легких. // Всероссийский конгресс «Боткинские чтения», 2008 г., С. 328-330.

Rusanova O.A., Gontar I.P., Emelyanova O.I., Shilova L.N., Zborovskaya I.A. Autoimmune link in the dynamic system of elastin-elastase in patients with systemic scleroderma with primary lung damage. // All-Russian Congress "Botkin Readings", 2008, P. 328-330.

5. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И. Показатели аутоиммунного звена системы эластин-эластаза у больных системной склеро-

дермией с преимущественным поражением легких. // Дни ревматологии в Санкт Петербурге. Сборник тезисов. – 2018. – С. – 54-55.

Gontar I.P., Rusanova O.A., Emelyanova O.I. Indicators of an autoimmune component of the elastin-elastase system in patients with systemic scleroderma with primary lung damage. // Days of Rheumatology in St. Petersburg. Collection of theses. – 2018. – P. – 54-55.

6. Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.И., Емельянов Н.И. Иммобилизированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике системной склеродермии. // // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге. Сборник тезисов.- 2018. – С. – 56-58.

Gontar I.P., Emelyanova OI, Rusanova OI, Emelyanov N.I. Immobilized antigenic preparations with magnetic properties in the diagnosis of systemic scleroderma. // // Days of Rheumatology in St. Petersburg. Collection of theses.- 2018. – p. – 56-58.

7. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Патент России № 1582657. 1993. / Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф.