

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К ЭЛАСТИНУ И ЭЛАСТАЗЕ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

И.П. Гонтарь¹, О.А. Русанова¹, О.И. Емельянова¹, А.Н. Красильников²

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

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель: изучение влияния антителогенеза к эластину и эластазе у больных системной склеродермией (ССД) и системной красной волчанкой (СКВ) на сердечно-сосудистую систему. Методы исследования: в исследования были включены 42 пациента с диагнозом ССД и 65 больных СКВ. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Антитела (АТ) к эластину и эластазе определяли вариантом непрямого иммуноферментного метода. Результаты: у пациентов с ССД по сравнению с контролем выявили значительное увеличение частоты образования антител к эластазе (52 %) и эластину (38 %). У больных с диагнозом СКВ АТ к эластину были выявлены у 41,5 %. Антитела к эластазе были обнаружены у 78,5 %. Выводы: среди обследованных нами больных у 47 % пациентов с ССД и 16 % больных с СКВ отмечалось поражение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с повышением количества антител к эластину и эластазе, что является предиктором развития кардиоваскулярной патологии при системных заболеваниях.

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

DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-27-30

CORRELATION OF ELASTIN AND ELASTASE ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

I.P. Gontar¹, O.A. Rusanova¹, O.I. Emel'janova¹, A.N. Krasil'nikov²

¹FSBSI «Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy»;

²FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

Objective: to study the effect of antitogenesis on elastin and elastase in patients with systemic scleroderma (SSD) and systemic lupus erythematosus (SLE) on the cardiovascular system. Research methods: 42 patients with a diagnosis of SSD and 65 patients with SLE were included in the study. The control group consisted of 30 healthy individuals. Antibodies (AB) to elastin and elastase were determined by the indirect enzyme immunoassay method. Results: in patients with SSD, compared with the control, a significant increase in the incidence of antibodies to elastase (52 %) and elastin (38 %) was revealed. In patients with a diagnosis of SLE, AB to elastin were detected in 41,5 %. Antibodies to elastase were detected in 78,5 %. Conclusions: among the patients examined by us, in 47 % of patients with SSD and 16 % of patients with SLE, there was a cardiovascular system lesion associated with an increase in the number of antibodies to elastin and elastase, which is a predictor of the development of cardiovascular pathology in systemic diseases.

Key words: magnetic sorbent material, elastin, elastase, antibodies, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus.

Аутоиммунное воспаление в соединительной ткани и ее производных – это ключевое звено патогенеза многих ревматических заболеваний, включая системную склеродермию и системную красную волчанку. Характерное для этих заболеваний вовлечение в патологический процесс различных внутренних органов определяется поражением как соединительной стромы, так и сосудов. В отличие от коллагена, метаболизм другого доминирующего элемента межклеточного вещества соединительной ткани – эластина – при системной склеродермии (ССД) и системной красной волчанке (СКВ) изучен менее детально. Известно, что деградация пептидных связей в эластине и некоторых других белках катализируется ферментом эластазой, которая выделяется из гранулоцитарных

лизосом в очагах воспаления и деструкции эластических структур [2–5]. Эластин в большом количестве содержится в стенках сосудов и клапанном аппарате сердца. Эластаза активно участвует в развитии артериальной гипертензии и атерогенеза, посредством положительного заряда своих молекул протеиназы взаимодействуют с эндотелием сосудов так, что изменяют электрические поля, что способствует задержке натрия в сосудистой стенке, вызывающей отек [1, 7]. Ремоделирование эластических волокон под воздействием эластазы сопровождается потерей сосудистого тонуса и снижением эластичности стенки артерий, способствуя прогрессированию атеросклероза. Антитела к эластину и эластазе имеются в сыворотке крови у всех людей, однако их уровень определяется

состоянием здоровья. Данные антитела являются своеобразными предикторами развития сосудистой патологии при системной склеродермии и системной красной волчанке. Механизмом прямого проатерогенного действия антител является стимуляция синтеза молекул адгезии и цитокинов, захват окисленных ЛПНП, индукция каскада сериновых протеиназ коагуляционной системой. Аутоиммунное воспаление при системных ревматических заболеваниях в настоящее время рассматривается как один из факторов риска развития раннего атеросклероза, нарушение структуры и эластичности сосудистой стенки и связанных с ним кардиоваскулярных заболеваний.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния аутоантителогенеза к эластину и эластазе у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой на сердечно-сосудистую систему.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 42 пациента, госпитализированных в МУЗ ГKB СМП № 25, с диагнозом ССД, верифицированного с помощью диагностических критериев АРА (1980 г.) и считающегося достоверным при наличии у больного одного «большого» и двух «малых» критериев в любом сочетании, одновременно или последовательно, независимо от времени их возникновения. 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. А также 65 больных 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 г. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров Волгоградской областной станции переливания крови. 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 (рис. 1).

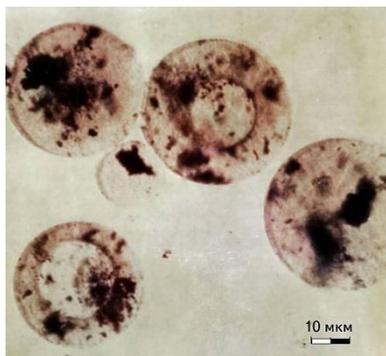


Рис. 1. Микрофотография полиакриламидных гранул с магнитным материалом. Световая микроскопия

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 Multiscan EX (Thermo Electron Corp., 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 (M) и среднеквадратичное отклонение. Для корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ 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 0,131 е.о.п., антител к эластазе 0,131 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. У больных с диагнозом СКВ АТ к эластину были выявлены у 27 (41,5 %), составляя в среднем $(0,135 \pm 0,077)$ е.о.п. (верхняя граница нормы 0,104 е.о.п.). Антитела к эластазе были обнаружены у 78,5 % (51 человек). Среднее их значение составило $(0,158 \pm 0,067)$ е.о.п., верхняя граница нормы составила 0,113 е.о.п. Повышенный уровень АТ ассоциировался с поражением сердца и сосудов у 47 % пациентов с диагнозом системная склеродермия. При проведении исследования у пациентов с СКВ с хроническим течением 16,9 % (11) выявлен уровень АТ к эластину $(0,107 \pm 0,009)$ е.о.п., из них с поражением сердца 18,7 % (7) с показателями АТ $(0,118 \pm 0,009)$ е.о.п. У пациентов с подострым течением заболевания 72,3 % (47) АТ к эластину составляли $(0,136 \pm 0,007)$ е.о.п., с сопутствующей кардиальной патологией $(0,149 \pm 0,007)$ е.о.п. У больных СКВ с острым течением 10,7 % (7) АТ $(0,168 \pm 0,004)$ и $(0,158 \pm 0,006)$ соответственно. Показатели достоверны. Уровень АТ к эластазе в группе больных с хроническим течением СКВ составил $(0,153 \pm 0,006)$ е.о.п., с поражением сердца в данной группе $(0,149 \pm 0,007)$ е.о.п. С подострым течением $(0,156 \pm 0,004)$ и $(0,158 \pm 0,004)$ е.о.п. У пациентов с острым течением СКВ АТ к эластазе составили

(0,185 ± 0,008) е.о.п., с кардиальной патологией (0,187 ± 0,005) е.о.п. Уровень АТ к эластину и эластазе у больных системной склеродермией

с поражением сердечно-сосудистой системы в зависимости от характера течения заболевания представлены на рис. 2, 3.

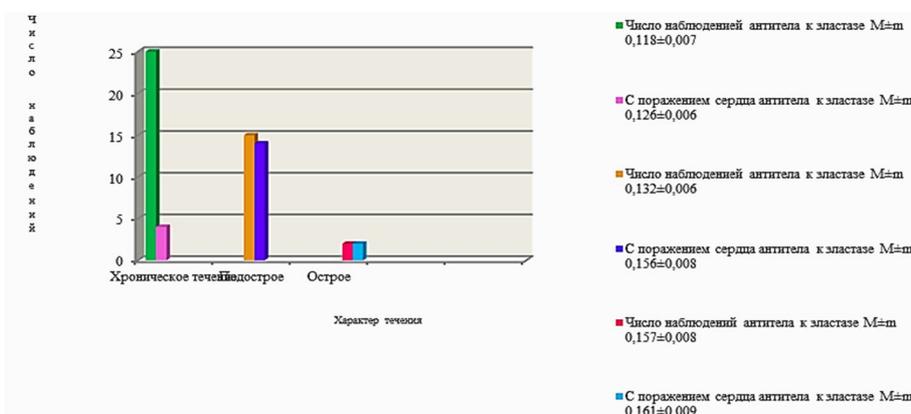


Рис. 2. Антитела к эластазе у больных ССД с поражением сердечно-сосудистой системы в зависимости от характера течения



Рис. 3. Антитела к эластину у больных ССД с поражением сердечно-сосудистой системы в зависимости от характера течения

У 20 пациентов обследуемой группы выявлялась сердечно-сосудистая патология (ИБС, крупноочаговый кардиосклероз с псевдоинфарктными изменениями, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты). В группе пациентов с СКВ выявлялось поражение сердца в виде миокардита, проявлявшегося типичными изменениями ЭКГ, кардиалгиями, нарушениями ритма и проводимости наблюдалось у 18 пациентов (27,6 %). Содержание антител к эластину у пациентов с первой степенью активности СКВ (18 человек) составило (0,019 ± 0,007) е.о.п., антител к эластазе (0,126 ± 0,008) е.о.п., из них с поражением сердца (6 человек) АТ к эластину (0,116 ± 0,008) е.о.п., к эластазе (0,129 ± 0,007) е.о.п. У пациентов со второй степенью активности (40 человек) антитела к эластину в пределах (0,137 ± 0,006) е.о.п., к эластазе (0,159 ± 0,007) е.о.п., из них поражение сердца выявлено у 15 человек, АТ к эластину выявлены (0,139 ± 0,007), к эластазе (0,126 ± 0,008) е.о.п. При третьей степени активности у 7 пациентов АТ к эластину (0,164 ± 0,004) е.о.п., к эластазе (0,158 ± 0,008) е.о.п., с поражением сердца из них 5 человек и антитела (0,186 ± 0,008) е.о.п.

и (0,181 ± 0,007) е.о.п. соответственно. При первой степени активности ССД уровень АТ к эластину у пациентов с поражением сердца статистически достоверно выше ($p < 0,01$). При первой степени активности системной красной волчанки антитела к эластину в пределах (0,019 ± 0,007) е.о.п., эластазе (0,0126 ± 0,008) е.о.п., из них у пациентов с поражением сердца к эластину (0,006 ± 0,008) е.о.п. При второй степени активности антитела к эластину (0,0137 ± 0,006) е.о.п., к эластазе (0,159 ± 0,007) е.о.п., при поражении сердца соответственно (0,139 ± 0,007) и (0,126 ± 0,008) е.о.п. У пациентов с третьей степенью активности СКВ АТ к эластину (0,064 ± 0,004) е.о.п., АТ к эластазе (0,081 ± 0,007) е.о.п., при поражении сердечно-сосудистой системы антитела к эластину в пределах (0,156 ± 0,008) е.о.п., к эластазе (0,181 ± 0,007) е.о.п. При первой степени активности ССД уровень АТ к эластину у пациентов с поражением сердца статистически достоверно выше ($p < 0,001$). Поражение клапанного аппарата сердца (недостаточность и пролапс митрального клапана, недостаточность аортального клапана) обнаружены у 8 (12,3 %) пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди обследованных нами больных у 47 % пациентов с ССД и 40 % больных с СКВ отмечалось поражение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с повышением антител к эластину и эластазе. Достоверное увеличение уровня антител наблюдалось у пациентов с первой степенью активности заболевания, что объясняется высокой реактивностью заболевания. Данный факт свидетельствует о том, что аутоиммунное воспаление, при системных ревматических заболеваниях, является фактором риска развития раннего атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Антитела к эластину и эластазе являются своеобразными предикторами развития сосудистой патологии при системных патологиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисова Э.Р., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Клиническое значение антител к эластину и эластазе при системной склеродермии // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, № 4. – С. 90–92.
2. Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Маслакова Л.А., Русанова О.А., Трофименко А.С. Особенности нарушений в системе эластин-эластаза как процесс, манифестирующий отдельные клинические проявления системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – С. 34.
3. Гонтарь И.П., Ненасьева Н.В., Матасова Н.А. и др. Клинико-диагностическое значение определения антител к эластину и эластазе в сыворотке крови больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011, № 2. – С. 52–56.
4. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И., Маслакова Л.А., Зборовская И.А. Возможная патогенетическая роль аутоантител к эластину и эластазе в развитии сердечно-сосудистых осложнений при системной красной волчанке и системной склеродермии // VII Евразийский конгресс кардиологов 2017. – С. 76–77.
5. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Трофименко А.С., Емельянова О.И., Маслакова Л.А., Парамонова О.В. Влияние антител к эластину и эластазе на сердечно-сосудистую систему у больных системной склеродермией // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2017. – С. 876.
6. Матасова Н.А., Аветисов Э.Р., Кочнева Л.И., Гонтарь И.П. Гуморальный ответ на эластин и эластазу у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией // Материалы конференции «Актуальные проблемы современной кардиологии и терапии». – Киров, 2009. – С. 119–121.
7. 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. акад. РАМН А.Б. Зборовского. – 2009. – С. 57–58.

REFERENCES

1. Avetisova Je.R., Paramonova O.V., Gontar' I.P., Zborovskij A.B. Klinicheskoe znachenie antitel k jelastinu i jelastaze pri sistemoj sklerodermii [The clinical significance of antibodies to elastin and elastase in systemic scleroderma]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2012, Vol. 21, no. 4, pp. 90–92. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Gontar' I.P., Emel'janova O.I., Maslakova L.A., Rusanova O.A., Trofimenko A.S. Osobennosti narushenij v sisteme jelastin-jelastaza kak process, manifestirujushhij otdel'nye klinicheskie pojavlenija sistemoj krasnoj volchanki [Features of disorders in the elastin-elastase system as a process manifesting individual clinical manifestations of systemic lupus erythematosus]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Scientific and Practical Rheumatology], 2017, Vol. 55, pp. 34. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Gontar' I.P., Nenasheva N.V., Matasova N.A., et al. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie opredelenija antitel k jelastinu i jelastaze v syvorotke krovi bol'nyh revmatoidnym artritom, sistemoj krasnoj volchankoj, sistemoj sklerodermiej [Clinical and diagnostic value of the determination of antibodies to elastin and elastase in the serum of patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma]. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik* [Kremlin Medicine. Clinical Herald], 2011, no. 2., pp. 52–56. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Gontar' I.P., Rusanova O.A., Emel'janova O.I., Maslakova L.A., Zborovskaja I.A. Vozmozhnaja patogeneticheskaja rol' autoantitel k jelastinu i jelastaze v razviti serdechno-sosudistykh oslozhenenij pri sistemoj krasnoj volchanke i sistemoj sklerodermii [Possible pathogenetic role of autoantibodies to elastin and elastase in the development of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma]. VII Evrazijskij kongress kardiologov 2017 [VII Eurasian Congress of Cardiology 2017]. P. 76–77.
5. Gontar' I.P., Rusanova O.A., Trofimenko A.S., Emel'janova O.I., Maslakova L.A., Paramonova O.V. Vlijanie antitel k jelastinu i jelastaze na serdechno-sosudistuju sistemu u bol'nyh sistemoj sklerodermiej [Effect of antibodies to elastin and elastase on the cardiovascular system in patients with systemic scleroderma]. Rossijskij nacional'nyj kongress kardiologov [Russian National Congress of Cardiology], 2017. P. 876.
6. Matasova N.A., Avetisov Je.R., Kochneva L.I., Gontar' I.P. Gumoral'nyj otvet na jelastin i jelastazu u bol'nyh revmatoidnym artritom, sistemoj krasnoj volchankoj, sistemoj sklerodermiej [Humoral response to elastin and elastase in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma]. In Materialy konferencii «Aktual'nye problemy sovremennoj kardiologii i terapii» [Conference Materials «Actual problems of modern cardiology and therapy»]. Kirov, 2009. P. 119–121.
7. Matasova N.A., Kochneva L.I., Avetisova Je.R., Zborovskij A.B. Antiteloobrazovanie k sisteme «jelastin-jelastaza» u bol'nyh revmatoidnym artritom, sistemoj krasnoj volchankoj i sistemoj sklerodermiej [Antibody formation to the elastin elastase system in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma]. In Aktual'nye problemy sovremennoj revmatologii. Sbornik nauchnyh rabot pod red. akad. RAMN A.B. Zborovskogo [Actual problems of modern rheumatology. Collection of scientific papers under the editorship of Acad. RAMS A.B. Zborovskij], 2009. P. 57–58.

Контактная информация

Гонтарь Илья Петрович – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии, Научно-исследовательский институт имени А.Б. Зборовского, e-mail: i.p.gontar@mail.ru