

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

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

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

Резюме. Цель исследования: усовершенствование иммунологической диагностики системной склеродермии путем определения антител к церулоплазмину, его количества и ферментативной активности, а также контроля за эффективностью терапии с помощью иммобилизированной формы магнитоуправляемого иммуносорбента на основе церулоплазмина.

Было обследовано 30 практически здоровых лиц, 68 больных системной склеродермией. В исследование включались больные с направительным диагнозом системной склеродермией, давшие информированное согласие на участие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации пересмотра 2013 года (ACR / EULAR). Всем участникам обследования проводили исследование крови методом иммуноферментного анализа определения антител к церулоплазмину при поступлении в стационар и перед выпиской.

Было выявлено, что у больных системной склеродермией наблюдается снижение оксидазной активности церулоплазмина, увеличение его количества, а также повышение уровня антител к нему по сравнению с контрольной группой. Выявлена зависимость количества антител к изучаемому ферменту от активности, характера течения и стадии заболевания. Обнаружена достоверная обратная корреляция между содержанием антител к церулоплазмину и количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина. Впервые для оценки активности патологического процесса при системной склеродермии применена комплексная оценка трех показателей: ферментативной активности, количества церулоплазмина и содержания антител к нему. Выявлено, что аутоантитела к церулоплазмину чаще обнаруживаются у больных системной склеродермией с высокой активностью болезни, подострым течением, при наличии поражения печени, легких и анемии. Обнаружено, что антитела к церулоплазмину выявляются на ранних стадиях развития системной склеродермии и могут быть использованы для своевременной диагностики заболевания. Показано, что динамика изученных показателей может быть использована для суждения об эффективности проводимой терапии.

Снижение ферментативной активности церулоплазмина, повышение количества его и уровня антител к нему могут быть использованы как дополнительный критерий диагностики активности системной склеродермии, способствуют более точному определению активности, характера течения патологического процесса и указывают на наличие разнообразных клинических форм заболевания. Применение этих показателей для мониторинга проводимой в условиях стационара терапии позволяет более точно оценить ее эффективность и коррекцию. Изучение антителообразования к церулоплазмину, а также его количества и биохимической активности расширяет имеющиеся представления о патогенезе ревматических заболеваний, намечает пути для дальнейших научных изысканий и отражает заинтересованность антиоксидантной системы при иммунологических заболеваниях.

Ключевые слова: церулоплазмин, системная склеродермия, антитела, магнитосорбенты, диагностика, антиоксидантная система

Адрес для переписки:

Емельянова Ольга Ивановна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского»
400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.
Тел.: 8 (8442) 78-90-98.
Факс: 8 (8442) 54-32-01.
E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru

Address for correspondence:

Emelyanova Olga I.
A. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental
Rheumatology
400138, Russian Federation, Volgograd, Zemlyachki str., 76.
Phone: 7 (8442) 78-90-98.
Fax: 7 (8442) 54-32-01.
E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru

Образец цитирования:

О.И. Емельянова, И.П. Гонтарь, О.А. Русанова,
И.А. Зборовская «Диагностическое значение
показателей церулоплазмина при системной
склеродермии» // Медицинская иммунология, 2019,
Т. 21, № 2. С. 351-358.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-351-358

© Емельянова О.И. и соавт., 2019

For citation:

O.I. Emelyanova, I.P. Gontar, O.A. Rusanova,
I.A. Zborovskaya "Diagnostic value of ceruloplasmin in
systemic scleroderma", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 2,
pp. 351-358. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-351-358

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-351-358

DIAGNOSTIC VALUE OF CERULOPLASMIN IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Emelyanova O.I., Gontar I.P., Rusanova O.A., Zborovskaya I.A.

A. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Objective of the present study was to refine immune diagnostics of systemic scleroderma by determining ceruloplasmin antibodies, their amounts and enzymatic activity, as well as control of effectiveness of therapy with ceruloplasmin-based immobilized magnet-controllable immunosorbents.

Thirty apparently healthy individuals and 68 patients with systemic scleroderma were examined. The study included patients with proven diagnosis of systemic scleroderma who signed an informed consent. The study was performed in accordance with the principles of World Medical Association Declaration of Helsinki rev. 2013 (ACR/EULAR). All participants had their blood tested by means of immunoenzyme detection method for antibodies to ceruloplasmin. The measurements were performed upon admission to the hospital and prior to discharge. The following results were obtained: it was established that the patients with systemic scleroderma showed a reduced oxidase activity of ceruloplasmin, increased ceruloplasmin levels, as well as elevated antibodies to ceruloplasmin compared with the control group. A link was established between the amounts of antibodies to the given enzyme, and activity, clinical course and stage of the disease. It was found that there is a reliable negative correlation between the level of ceruloplasmin antibodies, amount of RBCs, and hemoglobin level. For the first time, a complex assessment of three parameters was employed. The studied parameters were: enzymatic activity, ceruloplasmin amounts, and antibodies to ceruloplasmin. It was found that the autoantibodies to ceruloplasmin are more often found in systemic scleroderma patients who show a highly active disease, subacute clinical course with involvement of liver, lungs, and anemia. It was found that antibodies to ceruloplasmin are detected at early stages of systemic scleroderma development and may be used in timely diagnosis of the clinical condition. It was shown that the change of parameters under study over time can serve as a basis for evaluation of therapeutic effectiveness.

Conclusion: a decreased enzymatic activity of ceruloplasmin, its elevated amount and increased antibodies to ceruloplasmin can be approved as an additional diagnostic tool in evaluation of systemic scleroderma activity. These parameters promote a more accurate assessment of the disease activity and of the nature of the pathologic process; they can serve as an indication of a variety of clinical forms of the disease. Employing these parameters for monitoring of administered therapy in hospital settings permits a more accurate assessment of its effectiveness and making its adjustments. Studying ceruloplasmin antibody formation, amount of ceruloplasmin and its biochemical activity extends the existing concept of rheumatic disease pathogenesis, outlines a way towards further research and reflects involvement of antioxidant system in immune disorders.

Keywords: ceruloplasmin, systemic scleroderma, antibodies, magnet-controllable sorbents, diagnostics, antioxidant system

Системная склеродермия представляет собой хроническое полисиндромное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением, характерными склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек), каскадными нарушениями микроциркуляции и вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении этого тяжелого и, как правило, прогностически неблагоприятного заболевания, проблема эта еще далека от разрешения. Вариабельность клинической картины, полиморфизм проявлений затрудняют диагностику, а недостающие знания этиопатогенеза склеродермического процесса не позволяют выработать оптимальную терапевтическую тактику.

Согласно современным представлениям, важным звеном патогенеза ССД является развитие иммунопатологических реакций на антигены нуклеиновой, липидной и белковой природы (Гусева Н.Г., 2000). В последние годы пристальное внимание уделяют участию активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной системы (АОС) в развитии ССД [1, 2, 3]. Обоснованием участия свободных радикалов в патогенезе ССД является способность повреждать белки, липиды, ДНК, РНК, придавая им свойства аутоантигенов и провоцируя выработку аутоантител. Недостаточность антиоксидантной защиты при ревматических заболеваниях (РЗ), выражающаяся в накоплении вторичных продуктов свободнорадикальных реакций, может быть связана с образованием антител (АТ) к ферментам-антиоксидантам [4], в том числе к основному внеклеточному энзиму анти-

окислительной защиты – церулоплазмину (ЦП). Выбор этого медьсодержащего гликопротеида плазмы крови, обладающего мультиферментными свойствами, в качестве объекта исследования не случаен. ЦП является одним из основных внеклеточных ферментов-антиоксидантов, он играет важную роль в патогенезе (РЗ). Данные о содержании и активности ЦП в крови больных ССД весьма противоречивы, что связано с различными подходами к отбору пациентов и разными методиками определения этих показателей. При ССД отмечено накопление вторичных токсичных продуктов свободнорадикальных реакций, таким образом, имеется дисбаланс между продукцией и утилизацией кислорода. Причины подобного дисбаланса до сих пор не ясны. Одной из причин функциональной недостаточности энзимов, в том числе ферментов-антиоксидантов, считают образование антител АТ к ним [5, 6, 10].

Цель исследования – усовершенствование иммунологической диагностики ССД путем определения АТ к ЦП, а также его количества и ферментативной активности.

Материалы и методы

Исследовалась сыворотка 30 практически здоровых лиц доноров областной станции переливания крови (г. Волгоград), 68 больных ССД в отделении ревматологии ГУЗ ГБ № 25 г. Волгограда. В исследование включались больные с направительным диагнозом ССД, давшие информированное согласие на участие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации 1996 г., пересмотренным в 2013 г. (ACR/EULAR).

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия, достоверно подтвержденный диагноз ССД. В исследование не включали больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требовавшими активного лечения (сахарным диабетом 1 или 2 типа, ХСН III и IV ФК, хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, дыхательной недостаточностью 2-й и 3-й степени, злокачественными опухолями, вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом и психическими расстройствами), а также беременных женщин.

АТ к ЦП определяли иммуноферментным методом в модификации И.П. Гондаря с использованием гранулированных антигенных препаратов [7, 9, 10]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на 2σ . Определение количества ЦП прово-

дили иммуноферментным методом по И.С. Кузьминой и соавт. (1991) [8] с использованием коммерческого иммуноферментного диагностикума «Тест-систем иммуноферментных для определения церулоплазмина ИФА-ЦП» производства НИИ вакцин сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (Москва, Россия)

Обработка данных проводилась с применением программного пакета Statistica 6.0 for Windows. Выборочные характеристики выражались как среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). Связь между количественными признаками определяли методом корреляционного анализа (учитывали коэффициент корреляции r достоверность корреляции p). Статистически значимыми считали показатели при уровне $p < 0,05$.

Результаты

По данным иммуноферментного метода, средняя концентрация АТ к ЦП в донорских сыворотках составила $0,020 \pm 0,006$ е.о.п. Уровень нормальных показателей антител к ЦП, определяемый как $M \pm 2\sigma$, находился в интервале от 0 до $0,086$ е.о.п. Среднее значение оксидазной активности и количества ЦП у здоровых лиц составило $716 \pm 26,3$ и 921 ± 32 нг/мл соответственно. В процессе исследования в группе больных ССД в целом отмечено достоверное снижение ферментативной активности ЦП и увеличение содержания АТ к ЦП по сравнению с донорами ($p < 0,001$), общее количество фермента, определяемого иммуноферментным методом, практически не изменялось ($p > 0,05$). Количество АТ к ЦП достоверно зависело от активности патологического процесса ($p < 0,05$). У больных с I степенью активности ССД выявлен повышенный уровень АТ к ЦП, который достоверно отличался от значений у здоровых лиц ($t_{ат} = 2,95$; $p < 0,01$). Показатели оксидазной активности были достоверно снижены по сравнению с донорами ($t_{акт} = 1,99$; $p < 0,05$), а общее количество ЦП увеличилось незначительно ($t_{кол} = 1,6$; $p > 0,1$) (табл. 1.)

У больных ССД со II степенью активности происходило дальнейшее увеличение содержания исследуемых антител ($t_{ат} = 4,12$; $p < 0,001$) и значительное падение ферментативной активности ЦП ($t_{акт} = 2,09$; $p < 0,05$). Это, очевидно, происходит вследствие того, что у здоровых людей неактивный ЦП в основном представлен фракцией белка, не обладающего оксидазной активностью, а у больных ССД одной из причин угнетения активности энзима может являться блокировка части активного центра оксидазной активности имеющегося в организме ЦП антителами к нему. Общее количество фермента воз-

росло по сравнению с активностью I степени незначительно ($t_{\text{кол}} = 1,79$; $p > 0,05$), но различия с донорами стали достоверными.

Все больные получали комплексную терапию, включавшую глюкокортикостероидные препараты, НПВП, иммуносупрессивные препараты (цитостатики), экстракорпоральные методы лечения, симптоматические гипотензивные и обезболивающие препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию. У 98,4% больных требовалось назначение глюкокортикостероидных препаратов. Медиана дозы в пересчете на преднизолон составила 20 мг/сут. Средняя продолжительность госпитализации – 21 день.

Повторное обследование пациентов проводили перед выпиской из стационара.

В процессе лечения наблюдалось клиническое улучшение состояния больных. Однако перед выпиской из стационара, в группе больных ССД с I степенью активности заболевания не происходило достоверного изменения активности, количества ЦП и уровня АТ к нему по сравнению с исходными данными (активность ЦП $708 \pm 28,2$, количество ЦП- $896 \pm 49,7$, АТ к ЦП- $0,047 \pm 0,007$) ($t_{\text{акт}} = 1,63$; $p > 0,1$; $t_{\text{кол}} = 1,66$; $p > 0,05$; $t_{\text{ат}} = 0,35$; $p > 0,1$). Концентрация АТ к ЦП при выписке значительно превосходила показатели здоровых лиц ($t_{\text{ат}} = 2,95$; $p < 0,01$). По окончании курса лечения у больных ССД со II степенью активности процесса отмечена заметная положительная динамика изучаемых показателей: снижение АТ к ЦП $0,089 \pm 0,015$ ($t_{\text{ат}} = 3,06$; $p < 0,01$) и увеличение ферментативной активности ЦП – $688 \pm 27,9$ ($t_{\text{акт}} = 3,2$; $p < 0,002$). Общее количество ЦП после

проведенного лечения практически не изменилось $896 \pm 49,7$ ($t_{\text{кол}} = 0,31$; $p > 0,1$).

Одним из основных факторов, определяющих прогноз ССД, является характер течения склеродермического процесса. Исследование ЦП и антител к нему у больных с различным характером течения ССД позволило выявить достоверные различия у больных с хроническим и подострым вариантами течения заболевания в уровне антител и суммарном содержании ЦП. Статистически значимых различий при определении ферментативной активности ЦП у больных с различным течением ССД выявлено не было, хотя уровень ее был значительно снижен и в том и в другом случае и достоверно отличался от показаний доноров (табл. 2).

У больных ССД с хроническим течением, по сравнению со здоровыми лицами, отмечены достоверное повышение общего количества ЦП и уровня АТ к нему ($t_{\text{кол}} = 2,05$; $p < 0,05$; $t_{\text{ат}} = 4,26$; $p < 0,001$), более низкая ферментативная активность ЦП ($t_{\text{акт}} = 3,37$; $p < 0,001$) (табл. 2). При подостром течении ССД уровень АТ ЦП и общее количество ЦП значительно превосходили показатели доноров ($t_{\text{ат}} = 7,45$, $t_{\text{кол}} = 4,66$; $p < 0,001$) и больных с хроническим течением ССД ($t_{\text{ат}} = 4,93$; $p < 0,001$; $t_{\text{кол}} = 2,41$; $p < 0,02$). Ферментативная активность ЦП при подостром варианте течения ССД была значительно снижена по сравнению со здоровыми лицами ($t_{\text{акт}} = 4,66$, $p < 0,001$) и недостоверно отличалась от показателей лиц с хроническим вариантом течения ССД ($t_{\text{акт}} = 1,91$; $p > 0,05$). При исследовании динамики изменения количества антител к ЦП на фоне

ТАБЛИЦА 1. ОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ, КОЛИЧЕСТВО ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К НЕМУ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ (M±m)

TABLE 1. OXIDASE ACTIVITY, AMOUNT OF CERULOPLASMIN AND ANTIBODIES TO IT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA OF VARYING ACTIVITY, AT INITIAL EXAMINATION (M±m)

Контингент обследуемых Examined individuals	N	Антитела к ЦП (е.о.п.) Ceruloplasmin antibodies (absorbance units)	Оксидазная активность ЦП (нг/мл) Oxidase activity of ceruloplasmin (ng/ml)	Количество ЦП (мг/мл) Ceruloplasmin amount (mg/ml)
Здоровые Healthy individuals	30	0,020±0,006	716±26,3	921±32,0
Больные с I степенью активности Patients with I degree activity of disease	25	0,051±0,009	645±22,8	1018±54,3
Больные со II степенью активности Patients with II degree activity of disease	43	0,168±0,021*	572±23,1	1195±68,2

Примечание. * – $p < 0,001$ (по сравнению с донорами).

Note. *, $p < 0.001$ (compared with donors).

ТАБЛИЦА 2. ОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ, КОЛИЧЕСТВО ЦП И УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К НЕМУ У БОЛЬНЫХ ССД С РАЗЛИЧНЫМ ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (M±m)

TABLE 2. OXIDASE ACTIVITY, AMOUNT OF CERULOPLASMIN AND ANTIBODIES TO IT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA WITH DIFFERENT NATURE OF THE COURSE OF DISEASE (M±m)

Контингент обследуемых Examined individuals	N	Активность ЦП (нг/мл) Ceruloplasmin activity (ng/ml)	Количество ЦП (мг/мл) Ceruloplasmin amount (mg/ml)	АТ к ЦП (е.о.п.) Ceruloplasmin antibodies (absorbance units)
Здоровые Healthy individuals	30	716±26,3	921±32,0	0,020±0,006
Больные с хроническим течением Patients with chronic condition	41	602±21,6	1085±64,3	0,079±0,011
Больные с подострым течением Patients with subacute condition	27	542±20,5	1342±88,4*	0,196±0,024**

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ (по сравнению с донорами).

Note. *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$ (compared with donors).

проводимой терапии обнаружено достоверное снижение их уровня перед выпиской при подостром течении процесса, не достигшее значений здоровых лиц (АТ к ЦП – $0,103 \pm 0,017$; $p < 0,05$) и лишь тенденция к уменьшению этого показателя у больных с хронической вариант течением ССД (АТ к ЦП – $0,056 \pm 0,008$; $p > 0,05$).

На иммунологические и ферментативные показатели оказывают влияние и клинические варианты заболевания. В ходе исследования выявлена достоверная зависимость между количеством АТ к ЦП, содержанием ферментативно-активного и иммунореактивного ЦП и стадией заболевания. Начальная стадия (I) характеризовалась достоверным увеличением содержания АТ к ЦП и незначительным ростом активности и количества фермента по сравнению с донорами (АТ к ЦП при ССД – $0,063 \pm 0,012$; АТ к ЦП у здоровых лиц – $0,020 \pm 0,006$). Более высокие значения изучаемых показателей (АТ к ЦП при ССД – $0,165 \pm 0,023$; у здоровых лиц – $0,020 \pm 0,006$) у больных со II стадией ССД, очевидно, это связано с большей выраженностью иммунновоспалительных реакций.

Так как при системной склеродермии имеет место множественное поражение внутренних органов, нам представилась возможность провести иммунологическое исследование данных показателей (табл. 3). Анализ корреляционных связей исследуемых показателей не позволил выявить устойчивых сильных связей с теми или иными клиническими проявлениями ССД, кроме больных с признаками поражения печени. У больных ССД с клинико-лабораторными проявлениями гепато-биллиарной патологии антитела к ЦП вы-

являлись в 92% случаев. Уровень АТ к ЦП у этих пациентов были значительно выше, чем у остальных больных. Очевидно, это связано с процессом поражения и разрушения гепатоцитов с последующим выходом ЦП в кровеносное русло и активного антителообразования к данному ферменту. Выявлено также значительное увеличение содержания антител к ЦП у больных с поражением легких и сердца. В основе поражения сердца при ССД лежат характерные для заболевания процессы фиброобразования и нарушения циркуляции в связи с поражением мелких сосудов и внутрисосудистой патологией. Сосудистый компонент легочной патологии при ССД наряду с интерстициальным фиброзом также часто выступает на первый план у больных с поражением легких, очевидно, это связано в основном с поражением кровеносных сосудов.

Механизмы связанные с образованием АТ к ЦП и сосудистой патологией не совсем ясны, но, однако, основываясь на анализе литературных данных, можно предположить, что ЦП является ингибитором миелопероксидазы-фермента, содержащегося в азурофильных гранулах нейтрофилов, активация которого и приводит к стимуляции ПОЛ и повышенной продукции этими клетками кислородных радикалов, а это и ведет к непосредственному повреждению сосудистой стенки. Еще одним фактором, приводящим к развитию сосудистой патологии при наличии АТ к ЦП, может являться накопление АФК, оказывающих повреждающее действие на липиды, белки и другие компоненты сосудистой стенки, в результате чего они приобретают свойства ауто-

ТАБЛИЦА 3. ОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ, КОЛИЧЕСТВО ЦП, УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К НЕМУ У БОЛЬНЫХ ССД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ (M±m)

TABLE 3. OXIDASE ACTIVITY, CERULOPLASMIN AMOUNT, ANTIBODIES TO IT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA ACCORDING TO VISCERAL INVOLVEMENT (M±m)

Преимущественное поражение Predominant involvement	N	Активность ЦП (биохим. тест) Ceruloplasmin activity (biochemistry test)	Количество ЦП (ИФА) Ceruloplasmin amount (enzyme immunoassay)	АТ к ЦП (ИФА с МС) Ceruloplasmin antibodies (enzyme immunoassay with magnetic sorbents)
Здоровые Healthy individuals	30	716±263	921±32,0	0,020±0,006
Кожи Skin	14	682±34,6*	1143±768***	0,122±0,024****
Сердца Heart	10	483±28,2****	1098±79,3***	0,169±0,028****
Легких Lungs	12	451±37,1****	1253±89,5****	0,188±0,026****
Печени Liver	25	739±25,4*	1118±56,5***	0,185±0,026****

Примечание.* – $p > 0,1$; *** – $p < 0,05$; **** – $p < 0,001$ (по сравнению с донорами).

Note. *, $p > 0.1$; ***, $p < 0.05$; ****, $p < 0.001$ (compared with donors).

ТАБЛИЦА 4. ОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ, КОЛИЧЕСТВО ЦП И УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ЦП У БОЛЬНЫХ ССД С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ГЕМОГЛОБИНА (M±m)

TABLE 4. OXIDASE ACTIVITY, AMOUNT OF CERULOPLASMIN AND ANTIBODIES TO IT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA WITH VARYING HEMOGLOBIN CONTENT (M±m)

Группа обследуемых Examined individuals	N	Активность ЦП (биохим. тест) Ceruloplasmin activity (biochemistry test)	Количество ЦП (ИФА) Ceruloplasmin amount (enzyme immunoassay)	Антитела к ЦП (ИФА с МС) Ceruloplasmin antibodies (enzyme immunoassay with magnetic sorbents)
Здоровые Healthy individuals	30	716±26,3	921±32,0	0,020±0,006
I (больные без анемии) I (patients without anemia)	50	630 ± 26,9*	1126±52,8**	0,106±0,011****
II (больные с Hb < 115 г/л) II (patients with Hb < 115 g/l)	10	552±42,8***	1259±81,9***	0,162±0,026***
III (больные с Hb < 90 г/л) III (patients with Hb < 90 g/l)	8	426±37,2***	1298±93,5***	0,177±0,032***

Примечание.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (по сравнению с донорами).

Note. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ (compared with donors).

антигенов и стимулируют выработку АТ, имеющих вторичное повреждающее действие.

Особый интерес представляет анализ содержания АТ к ЦП у больных ССД с явлениями анемии, при которой развивается гипоксия тканей. Была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем АТ к ЦП и количеством эритроцитов в крови ($r = 0,34$; $p < 0,05$), содержанием гемоглобина ($r = 0,45$; $p < 0,02$). Наличие анемии у находившихся под нашим наблюдением боль-

ных констатировали, руководствуясь данными ВОЗ. Все больные были разделены в зависимости от уровня гемоглобина и количества эритроцитов на три группы: I – без анемии (50 человек); II – с анемией Hb < 115 г/л (10 человек); III – с выраженной анемией, Hb < 90 г/л (8 человек). В таблице 4 представлены данные о содержании изучаемых антител, активности и количества ЦП у больных ССД с различной выраженностью анемии и без нее.

Из таблицы 4 видно, что ферментативная активность ЦП у больных с ярковыраженными явлениями анемии ($Hb < 90$ г/л) самая низкая ($p < 0,05$). Уровень антител к ЦП у больных с признаками анемии выше, чем у больных без анемии и у доноров ($p < 0,01$).

По данным литературы, основной причиной анемии при ССД являются непосредственная кровопотеря, нарушения всасывания или недостаточного высвобождения железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также иммунные нарушения. Очевидно, у больных ССД чаще всего, по нашему мнению, увеличенная потеря крови при изъязвлении пищевода и при телеангиэктазиях обуславливает развитие истинной железодефицитной анемии, а другие случаи гипохромии вызваны не уменьшением общего количества железа в организме, а его задержкой в макрофагальной системе, либо снижением катализа окисления Fe_2 , Fe_3 вследствие блокировки АТ фероксидазной активности ЦП с последующим нарушением присоединения железа к трансферрину.

Таким образом, при генерализации склеродермического процесса отмечается не только снижение в крови оксидазной активности ЦП, но и нарастание уровня антител к нему, причем у больных с поражением легких и печени определяются наивысшие значения этого показателя. Выраженность анемии при ССД коррелирует с уровнем антител к ЦП, активностью изучаемого фермента и отражает, по-видимому, тяжесть заболевания.

Заключение

При системной склеродермии отмечается снижение ферментативной активности ЦП, повышение количества его и уровня антител к нему, что может быть использовано как дополнительный критерий диагностики активности ССД и отражает заинтересованность антиоксидантной системы при иммунологических заболеваниях. Изучение антителообразования к ЦП, а также его активности и количества расширяет имеющиеся представления о патогенезе ревматических заболеваний и намечает пути для дальнейших научных изысканий.

Список литературы / References

1. Александров А.В., Шилова Л.Н., Емельянов Н.Н., Алехина И.Ю., Новикова О.В., Макарова Т.С., Емельянов Н.И., Курбанова Р.Д., Парамонова О.В., Емельянова О.И. Иммунологические аспекты современной лабораторной диагностики системной красной волчанки, системной склеродермии и ювенильного ревматоидного артрита // *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации), 2010. Т. 12, № 12. С. 150. [Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Emelyanov N.N., Alehina I.Yu., Novikova O.V., Makarova T.S., Kurbanova R.D., Paramonova O.V., Emelyanova O.I. Immunopathogenetic aspects of modern laboratory diagnostics of systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma and juvenile rheumatoid arthritis. *Mezhdunarodnyy Zhurnal po immunoreabilitatsii = International Journal on Immunorehabilitation*, 2010, Vol. 12, no. 12, p. 150 a. (In Russ.)]
2. Гонтарь И.П., Сычева Г.Ф., Александров А.В., Шилова Л.Н., Симакова Е.С., Емельянов Н.Н., Матасова Н.Н., Маслакова Л.А., Зборовский А.Б. Эмульсионная полимеризация как метод, модифицирующий ферменты с сохранением биологических свойств их наноструктур // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2010. Т. 150, № 12. С. 715-719. [Gontar I.P., Sycheva G.F., Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Simakova E.S., Emelyanov N.N., Matasova N.A., Maslakova L.A., Zborovskiy A.B. Emulsion polymerization as a method to modify enzymes preserving the biological properties of their nano-structures. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2010, Vol. 150, no. 12, pp. 715-719. (In Russ.)]
3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // *Научно-практическая ревматология*, 2007. № 1. С. 39-45. [Guseva N.G. Systemic scleroderma: early diagnostics and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2007, no. 1, pp. 39-45. (In Russ.)]
4. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М.: Медицина, 2005. 128 с. [Zborovskaya I.A. Rheumatic disease and antioxidant system]. Moscow: Medicine, 2005. 128 p.
5. Зборовский А.Б., Гонтарь И.П., Александров А.В., Алехина И.Ю., Трофименко А.С. Возможности использования иммобилизованных наносистем в ревматологии // *Доктор Ру*, 2009. Т. 47, № 3. С. 53-57. [Zborovskiy A.B., Gontar I.P., Aleksandrov A.V., Alehina I.Yu., Trofimenko A.S. Possibilities of immobilized nano-systems in rheumatology. *Doktor Ru*, 2009, no. 3, pp. 53-57. (In Russ.)]
6. Кузьмина Н.С., Османов С.К., Назаренко А.А., Лымарь С.С., Волошук А.М., Яковлева С.А. Коммерческий иммуноферментный диагностикум для определения церулоплазмينا // *Лабораторное дело*, 1991. № 4. С. 21-23. [Kuzmina N.S., Osmanov S.K., Nazarenko A.A., Lyumar S.S., Voloshuk A.M., Yakovleva S.A. Commercial immunoenzyme diagnostic agent for ceruloplasmin determination. *Laboratornoe delo = Laboratory Case*, 1991, no. 4, pp. 21-23. (In Russ.)]
7. Шилова Л.Н., Гонтарь И.П., Зборовская И.А., Новикова О.В., Емельянов Н.Н. Клинико-патогенетическое значение наличия антител к ферментам антиоксидантной системы при синдроме Рейно // *Клиническая медицина*, 2010. Т. 88, № 2. С. 43-46. [Shilova L.N., Gontar I.P., Zborovskaya I.A., Novikova O.V.,

Emelyanov N.N. Clinical and pathogenetic significance of antibodies to enzymes of antioxidant system in Reynaud's syndrome. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2010, Vol. 88, no. 2, pp. 43-46. (In Russ.)

8. Шилова Л.Н., Гонтарь И.П., Зборовская И.А., Новикова О.В., Емельянов Н.Н. Взаимосвязь между антителами к ферментам антиоксидантной системы и поражением сердца у больных системной склеродермией // Кардиология, 2010. Т. 50, № 12. С. 64-67. [Shilova L.N., Gontar I.P., Zborovskaya I.A., Novikova O.V., Emelyanov N.N. Interrelation between antibodies to enzymes of antioxidant system and involvement of the heart in patients with systemic scleroderma. *Kardiologiya = Cardiology*, 2010, Vol. 50, no. 12, pp. 64-67. (In Russ.)]

9. ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.*, 1999, Vol. 4, pp. 599-608.

10. Sitar M.E., Aydin S., Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin. Lab.*, 2013, Vol. 59, no. 9-10, pp. 945-952.

Авторы:

Емельянова О.И. — к.м.н., ведущий научный сотрудник
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Гонтарь И.П. — д.м.н., профессор, заведующий
лабораторией клинической иммунологии ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Русанова О.А. — к.м.н., младший научный сотрудник
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Зборовская И.А. — д.м.н., профессор, директор
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Authors:

Emelyanova O.I., PhD (Medicine), Leading Research
Associate, A. Zborovsky Research Institute for Clinical and
Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Gontar I.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head,
Laboratory of Clinical Immunology, A. Zborovsky Research
Institute for Clinical and Experimental Rheumatology,
Volgograd, Russian Federation

Rusanova O.A., PhD (Medicine), Junior Research Associate,
A. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental
Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Zborovskaya I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Director,
A. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental
Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Поступила 19.06.2018

Отправлена на доработку 22.06.2018

Принята к печати 19.09.2018

Received 19.06.2018

Revision received 22.06.2018

Accepted 19.09.2018