

ВЛИЯНИЕ КРИОГЕПАРИНОПРЕЦИПИТАЦИИ (КРИОАФЕРЕЗА) НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Т.Е. Щепочкина, Е.Г. Бутолин

Кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения и ВПТ (зав. - проф. В.В. Трусов), кафедра биологической химии (зав. — проф. Е.Г. Бутолин) Ижевской государственной медицинской академии

Соединительная ткань (СТ) является одной из наиболее распространенных в организме и составляет более 50% массы тела человека. Она представлена во всех органах, и ее значение в некоторых из них весьма велико как в структурном, так и в функциональном плане. При патологии значение СТ рассматривается наиболее часто в связи с деструкцией полимеров межклеточного вещества соединительной ткани [2, 4]. Деполимеризация коллагена, гликозаминогликанов, гликопротеинов, происходящая вследствие патологических процессов, в значительной мере усугубляет функциональные нарушения пораженных органов и систем [3, 5]

При анализе доступной нам литературы мы выяснили, что некоторые вопросы обмена биополимеров недостаточно изучены при таком распространенном и социально значимом заболевании, как ревматоидный артрит (РА). Особо следует отметить важность изучения гидроксипролина и гликозаминогликанов (ГАГ) для оценки эффективности лечения РА, так как замыкающим звеном в каскаде агентов и факторов, вызывающих заболевание, является СТ, а ее метаболизм в определенной мере отражает активность патологического процесса.

Цель работы: изучение метаболических нарушений при патологических процессах, характерных для РА, их значения для диагностики и прогноза данного заболевания.

Были обследованы 79 больных РА. В основную группу вошли 46 человек, в контрольную - 33. Были определены следующие критерии для включения пациентов в группы исследования: наличие 4 и более критериев АСР для РА, возраст начала заболевания не моложе 18 и не старше 60 лет. У всех пациентов РА находился в активной фазе, имели место системные нарушения, среди которых выраженной патологии почек не

было. Кроме того, адекватная медикаментозная терапия в полном объеме для всех больных была невозможна в силу различных клинических показателей (поливалентная медикаментозная аллергия, непереносимость базисных средств, сопутствующие заболевания), что и послужило поводом для проведения криогепаринопреципитации (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА

Показатели	Основная группа, абс./%	Контрольная группа, абс./%
Число больных	46	33
Мужчины	8/17,3	6/18,2
Женщины	38/82,6	27/81,8
Средний возраст, лет	47,4	49,9
Длительность заболевания	7,2	7,6
Серонегативный	5/10,9	4/12,1
Серопозитивный	41/89,1	29/87,9
Течение БПТ	7/15,2	5/15,2
МПТ	39/84,8	28/84,8
Активность, степень		
1-я	10/21,7	10/30,3
2-я	22/47,8	13/39,4
3-я	14/30,4	10/30,3
Рентгенологическая стадия		
1	7/15,2	5/15,1
2	25/54,3	17/51,5
3	14/30,4	11/33,3
ФНС		
0	0	0
1	12/26,0	8/24,2
2	28/60,9	20/60,7
3	6/13,1	5/15,1

У всех пациентов до лечения и после него определяли уровень общих и сульфатированных гликозаминогликанов (соответственно оГАГ и сГАГ), гиалуронидазной активности (ГА), свободного (СГО), пептидсвязанного (ПСГО), белковсвязанного (БСГО) гидроксипролина, коэффициент СГО/ПСГО. Количественное определение ГАГ в крови проводилось по методу П.Н. Шарая [4] с применением карбазольной реакции. Концентрацию ГАГ (по гексуоновым кислотам) находили по калибровочной кривой и выражали в

мкмоль/л, сГАГ - в сыворотке крови с использованием реактива алцианового синего - 8GX 139. За одну процедуру криоафереза осуществлялось от одного до 3 заборов крови, эксфузировавшейся в пластикантный контейнер. За курс, который состоял из 5-6 процедур, обрабатывалось в среднем 3500 мл плазмы.

Статистическая обработка результатов была произведена с помощью пакетов статистических программ «Biostat» и «Statistica 5.0» с определением достоверности различий между сравниваемыми группами по критерию Стьюдента.

Исходные показатели обмена СТ у больных РА оказались выше нормы в обеих группах и зависели от активности заболевания. Так, в основной группе (получавшей в дальнейшем криоаферез) при РА 1-й степени активности до начала лечения уровень СГО составлял 134% от среднего нормального значения, при 2-й - 168%, при 3-й - 186%, ПСГО в сыворотке крови при 1, 2 и 3-й степени - соответственно 120,8%, 152%, 193,8%, БСГО - 145,6%, 173,8%, 205%. Данные показатели свидетельствуют об интенсивном распаде коллагена, выраженность которого зависит от степени активности процесса.

Возрастание уровня СГО в сыворотке крови больных РА свидетельствует об усилении деградации коллагена. В то же время при РА, по-видимому, существенно изменяются процессы биосинтеза коллагена. Показателем интенсификации биосинтетических процессов является изменение соотношения ПСГО/СГО в сыворотке крови. Пептидсвязанный гидроксипролин одновременно отражает скорость как синтеза, так и распада коллагена, т.е. усиление биологического оборота основного белка СТ [4]. По нашим данным, показатель ПСГО/СГО у больных РА был несколько выше нормальных значений, при этом существенных различий отношения ПСГО/СГО в зависимости от активности процесса не наблюдалось. Выявленное нами увеличение уровня БСГО в сыворотке крови вполне закономерно, поскольку он представлен коллагеноподобным белком - компонентом С1 - классического пути системы комплемента, который одновременно относится к числу белков острой фазы.

Показатели обмена коллагена в сыворотке крови у пациентов контрольной группы (не получавшей криоаферез) были сопоставимы с показателями ос-

новной группы и достоверно не различались ($p > 0,1$).

Результаты исследования также позволили установить высокий исходный уровень гликозаминогликанов в крови пациентов с РА, особенно при 3-й степени активности. Нами выявлено повышение уровня оГАГ при 1-й степени активности заболевания на 11,2% от среднего значения нормы, при 2-й - на 30%, при 3-й - на 53%, сГАГ - соответственно степеням на 24,6%, 35,5% и 59,1%. Данные показатели свидетельствуют об интенсивном катаболизме межучасточного вещества СТ в процессе аутоиммунных реакций при данной соединительнотканной патологии и, как следствие, повышении содержания их в крови пациентов. Кроме того, показателем выраженности активности патологического процесса при РА может служить выявленное нами в ходе исследования повышение гиалуронидазной активности в сыворотке крови.

На фоне проведенного лечения уровни гликозаминогликанов и гидроксипролина в крови пациентов существенно изменились. Показатели СГО у пациентов основной группы при 1-й степени активности заболевания уменьшились на 25%, при 2-й - на 19,5%, при 3-й - на 19,5% ($p < 0,05$), в контрольной же группе - лишь на 2,4%, 3,3%, 1,3% соответственно, ПСГО - на 11,3%, 28,8% и 32,3% ($p < 0,05$), в контроле - на 1,7%, 1,4% и 2,2% ($p < 0,05$). Значения БСГО понизились на 12,3%, 17,4%, 15% ($p < 0,05$) в соответствии с увеличением степени активности в основной группе пациентов и на 4,2%, 5,5%, 4,9% ($p < 0,05$) в группе контроля.

Показатели обмена межклеточной субстанции изменялись в ходе лечения в обеих группах. В основной группе уровень оГАГ при 1-й степени активности уменьшился на 14%, при 2-й - на 23,2%, при 3-й - на 25,6%, (в контрольной группе - соответственно на 6,5%, 4%, 1,5%), сГАГ - на 12,3%, 17,8%, 19,8% (в контрольной - на 4%, 3,2%, 2,3%). Гиалуронидазная активность также значительно снизилась в ходе лечения у пациентов с РА, причем более выражено у пациентов основной группы.

Анализ лабораторных данных после лечения выявил достоверное различие показателей метаболизма СТ у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 2

Динамика показателей обмена биополимеров на фоне криогепаринпреципитации

Показатели	Степень активности в основной группе			Степень активности в контрольной группе		
	1-я (n=10)	2-я (n=22)	3-я (n=14)	1-я (n=10)	2-я (n=13)	3-я (n=10)
оГАГ, мг/л	<u>17,9 0,9</u> 16,8 0,13	<u>20,8 0,9</u> 18,3 0,8	<u>24,5 1,1</u> 20,8 1,2	<u>17,8 0,12</u> 17,3 0,13	<u>20,2 0,23</u> 19,8 0,10	<u>24,1 0,2</u> 23,9 0,17
ρ	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05*		
сГАГ, мг/л	<u>14,9 0,10</u> 12,3 0,12	<u>16,2 0,21</u> 14,1 0,23	<u>19,1 0,2</u> 15,3 0,10	<u>15,0 0,4</u> 14,8 0,23	<u>17,3 0,14</u> 16,1 0,18*	<u>21,0 0,17</u> 20,8 0,21*
ρ	<0,01	<0,01	<0,01			
ГА, мкмоль/л/г	<u>288,0 18,3</u> 230,0 15,1	<u>306,0 18,2</u> 242,0 15,3	<u>320,0 16,4</u> 250,0 18,2	<u>290,0 20,6</u> 277,0 21,9	<u>310,0 19,9</u> 302,0 20,1*	<u>322,0 23,9</u> 318,0 25,7
ρ	<0,05	<0,05				
СГО, мкмоль/л	<u>16,4 1,1</u> 12,3 0,9	<u>20,6 1,1</u> 13,6 1,2	<u>22,8 0,7</u> 18,6 0,6	<u>17,1 0,54</u> 16,7 0,21*	<u>21,3 0,9</u> 20,6 0,7*	<u>23,3 0,14</u> 23,0 0,25*
ρ	<0,05	<0,05	<0,05			
ПСГО, мкмоль/л	<u>11,6 0,43</u> 10,3 0,12	<u>14,6 0,8</u> 10,4 0,6	<u>18,6 0,9</u> 12,6 0,8	<u>11,8 0,57</u> 11,6 0,11*	<u>14,3 0,11</u> 14,1 0,11*	<u>18,3 0,24</u> 17,9 0,14
ρ	<0,05	<0,05	<0,01			<0,05*
БСГО, мкмоль/л	<u>72,4 2,2</u> 63,5 2,8	<u>86,4 2,1</u> 71,4 3,8	<u>102,0 2,7</u> 86,7 3,6	<u>72,6 1,6</u> 69,6 3,2	<u>85,7 1,8</u> 81,0 2,8*	<u>100,9 3,6</u> 96,0 2,7
ρ	<0,05	<0,01	<0,01			<0,05
ПСГО/СГО	<u>0,70 0,07</u> 0,83 0,03	<u>0,70 0,06</u> 0,81 0,04	<u>0,81 0,04</u> 0,67 0,08	<u>0,69 0,06</u> 0,69 0,03*	<u>0,67 0,07</u> 0,68 0,05	<u>0,78 0,04</u> 0,77 0,07
ρ	<0,05		<0,05			

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения. * $p < 0,05$ по сравнению с результатами лечения основной группы.

Таким образом, у пациентов основной группы значительно снижены практически все показатели обмена биополимеров СТ (табл. 2). При этом значительно угнетены процессы катаболизма как коллагена, так и межучточно-го вещества соединительной ткани (сГАГ, оГАГ, гиалуронидазная активность).

ВЫВОДЫ

1. При ревматоидном артрите имеют место значительные нарушения обмена таких углеводосодержащих биополимеров, как ГАГ и коллагена, которые зависят от степени активности заболевания.

2. На фоне патогенетической терапии ревматоидного артрита - курсового применения экстракорпорального метода лечения, а именно криоафереза - процессы катаболизма соединительной ткани значительно замедляются.

3. Определение общих и сульфатированных гликозаминогликанов, фракций гидроксипролина и гиалуронидазной активности в сыворотке крови является объективным тестом оценки эффективности терапии РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дормидонтов Е.И., Баранова Э.Я., Коршунов И.И. // Вопр. ревмат. - 1979. - №4. - С.53-58.
2. Маукевичус Э.К. // Арх. патол. - 1987. - №6. - С.3-10.
3. Шараев П.Н., Стрелков Н.С. и др. // Клин. лаб. диагност. - 1997. - № 6. - С. 48.
4. Шараев П.Н. Тр. Ижевской гос. мед. акад. - 1998. - Т. XXXVI. - С. 18-20.
5. Gross J. // J. Harwey lectures, 1997. - Vol. 68. - P. 351-432.

Поступила 08.06.04.

EFFECT OF CRYOHEPARINOPRECIPITATION (CRYOAPHERESIS) ON METABOLISM INDICES OF CONNECTIVE TISSUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

T.E. Shchepochkina, E.G. Butolin

Summary

Metabolic disorders in pathologic processes typical for rheumatoid arthritis are studied. Against the background of pathogenetic therapy of rheumatoid arthritis — the course use of extracorporeal treatment method, just cryoapheresis, catabolism processes of connective tissue become significantly slower. Determination of general and sulfated glycosaminoglycans, fractions of hydroxyprolin and hyaluronidase activity in blood serum is the objective test to estimate the efficiency of therapy of rheumatoid arthritis.