

УДК 616.5-004-076.5:577.1

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.156030

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

© М. А. Ага

Целью исследования было определение особенностей биохимических изменений при ограниченной склеродермии (ОСД) на основании анализа и оценки дисметаболических расстройств гомеостаза с позиций индивидуальных особенностей пациентов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением было 107 больных ОСД в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматологии ГУ “Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины” с 2014 по 2018 гг. Все пациенты случайным образом были распределены на 3 сопоставимые по всем параметрам группы – основную и две группы сравнения. В основную группу вошли 33 (34,01 %) больных ОСД, получавших комплексное лечение; в I группу – 34 (35,05 %) пациента, получавших только традиционную терапию; во II группу – 30 (30,92 %) больных, получавших лечение по схеме, которая включала традиционную терапию с добавлением тиотриазолина.

Исследование концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводили количественным методом иммуно-турбидиметрии по О. П. Шевченко (1997); белковых фракций сыворотки крови – методом электрофореза на пластинках в агарозном геле по методике С. С. Чернецьку, В. J. Berger (2008); общих липидов – по В. Н. Титову, М. Г. Твороговой (1992); липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, бета-липопротеидов – по С. Е. Северину (1977); концентрацию холестерина – по D. Vaidya (2005); коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$; определение магния и хлора сыворотки крови – с помощью колориметрического анализа (А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов, 1994).

Результаты. В исследуемых группах больных ОСД и у здоровых доноров проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ, концентрация которого у больных ОСД в стадии обострения до проведения лечения достигала уровня 44 мг/л, после проведения курса соответствующей лекарственной терапии в каждой исследуемой группе показатели СРБ составили: во II группе сравнения – 38 мг/л, в I группе сравнения – 30 мг/л, а в основной группе – 16 мг/л, которые являются наиболее близкими к уровню СРБ у здоровых доноров и указывают на высокую эффективность проведенного лечения по разработанной нами схеме с включением современных препаратов.

В сыворотке крови больных I и II групп сравнения отмечали повышение содержания магния в 1,8 раза и снижение уровня хлора в 1,2 раза, что характеризует наличие глубоких метаболических нарушений у данной категории больных, затрагивающих не только иммунореактивность но и водно-электролитный обмен. Содержание магния и уровень хлора в сыворотке крови больных основной группы достоверно не отличались от контроля и было позитивно ниже в 2 раза по сравнению с концентрацией этих показателей в группе больных с ОСД до лечения.

Концентрация холестерина была пониженной в группе ОСД к лечению и в группах сравнения – в среднем в 1,8 раза. Также отмечали рост концентрации липопротеидов высокой плотности – в среднем в 2,7 раза. Концентрация триглицеридов была минимальной в группе ОСД к лечению и составила $0,4 \pm 0,03$ моль/л, что в 5,4 раза было ниже, в контрольной группе здоровых доноров и в 4 раза ниже, чем в основной группе пациентов.

Выводы. На основании проведенных исследований был выявлен ряд особенностей биохимических показателей, которые свидетельствуют, что ОСД сопровождается нарушениями биохимического звена гомеостаза. Изменение соотношения липидных и белковых фракций указывает на нарушение регуляторных и регенеративных функций на уровне структурной организации клеточных мембран, а повышение содержания магния и снижение уровня хлора – на глубокие метаболические нарушения у данной категории пациентов

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, биохимические исследования, терапия, магний, хлор, С-реактивный белок, белковые фракции

1. Введение

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является поиск новых методов диагностики ограниченной склеродермии (ОСД). Значимость ее возрастает в связи с постоянным увеличением количества больных данной категории дерматозов. Для изучения данной проблемы необходим выбор диапазона таких исследований, которые позволят

выявить основные достоверные изменения звеньев биохимического гомеостаза у больных с ОСД.

Таким образом, анализ и оценка дисметаболических расстройств гомеостаза при ОСД с позиций индивидуальных особенностей пациентов, позволяющих в условиях неполноты и неоднозначности диагностической информации сузить выбор диагностических мероприятий, является актуальной научной проблемой.

2. Обоснование исследования

Особенности патогенеза ОСД неразрывно связаны с нарушениями биохимического гомеостаза и морфо-функциональными изменениями, обуславливающими развитие заболевания. Эти нарушения вызывают неадекватную, а вследствие этого, непрогнозируемую реакцию организма, влияющую на клиническое течение и результаты ее лечения, как это исследовали и описали [1]. Залогом успешного лечения таких больных может быть ранняя диагностика биохимического гомеостаза у больных ОСД, которую проводили [2, 3]. На сегодняшний день методы ее выявления разработаны все еще недостаточно эффективно, что не позволяет определять наличие преморбидного метаболического состояния на стадии формирования болезни и развития патологического процесса, а значит свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этиологии и патогенеза дисфункции биохимического звена гомеостаза у больных ОСД, которые подтверждают правильность выбора направления наших исследований [4, 5].

3. Цель исследования

Определение особенностей биохимических изменений при ОСД на основании анализа и оценки дисметаболических расстройств гомеостаза с позиций индивидуальных особенностей пациентов.

4. Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 107 больных ОСД в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» с 2014 по 2018 гг. Группы произвольно формировались из больных, соответствующих критериям включения и были репрезентативны по полу, возрасту, исходным клиническим и лабораторным показателям.

В основную группу вошли 33 (34,01 %) больных ОСД, получавших комплексное лечение по схеме, методика которой была разработана в клинике Института: традиционную терапию пенициллином по 5,0 млн в/м на протяжении 10–12 сут.; вит. С 10,0 % – по 2,0 мл в/м на протяжении 10–15 сут.; никотиновой кислотой 1 % – по 1,0 мл в/м на протяжении 10–15 сут.; наружное лечение мазью Траумель С и аппликации с раствором димексида 1:4 (согласно стандартам терапии ОСД), а также дополнительно тиотриазолином 2,5 % по 4,0 мл в/м на протяжении 10–15 сут. и цитофлавином по 10,0 мл на 200,0 мл физиологического раствора в/в капельно на протяжении 10 сут. с последующим переходом на таблетированную форму препарата по 2 таблетки 2 раза в день на протяжении 25 сут.

В I группу сравнения было включено 34 (35,05 %) пациента, получавших только традиционную терапию. Во II группу сравнения вошли 30 (30,92 %) больных, получавших лечение по схеме, которая включала традиционную терапию с добавлением

тиотриазолина 2,5 % по 4,0 мл в/м на протяжении 10–15 сут. Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, на момент первоначального обращения составляла от 5 мес до 30 лет (в среднем – $2,6 \pm 0,5$ года). Наиболее часто дебют заболевания у пациентов ОСД приходился на возраст 46–60 лет, при этом средний возраст дебюта ОСД составил $48,24 \pm 2,94$ года).

В качестве контрольной группы были обследованы 25 условно-здоровых лиц – жителей Харьковского региона, которые были репрезентативны по возрасту и полу. В основной группе мужчин было – 2, женщин – 31, средний возраст больных составил $43,1 \pm 15,9$ лет; в I группе сравнения – 5 и 29, $43,3 \pm 16,3$ лет; во II группе сравнения – 4 и 26, $42,7 \pm 15,9$ и в контрольной группе – 5 и 20, а средний возраст больных составил – $40,8 \pm 12,1$ лет, соответственно.

Уровень пептидов средней молекулярной массы определяли по методике Габриэлян Н. Н. и соавт. (1984).

Исследование концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводили количественным методом иммунотурбидиметрии по О. П. Шевченко (1997); белковых фракций сыворотки крови – методом электрофореза на пластинках в агарозном геле по методике С. С. Чернеку, В. J. Berger (2008); общих липидов – по В. Н. Титову, М. Г. Твороговой (1992); липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, бета-липопротеидов – по С. Е. Северину (1977); концентрацию холестерина – по D. Vaidya (2005); коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$; определение магния и хлора сыворотки крови – с помощью колориметрического анализа (А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов, 1994).

Концентрацию магния в сыворотке крови проводили в щелочной среде Магон, а концентрацию хлоридов в сыворотке крови определяли фотометрическим методом с тиоцианатом ртути по В. С. Камышникову (2004). Определение общих липидов в сыворотке крови, основанный на измерении оптической плотности, выполняли на фотоколориметре КФК-3 по методу В. В. Меньшикова (1987).

Достоверность различий в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента-Фишера и уровень ее значимости (P). Различие средних величин считали достоверным при $p \leq 0,05$ [6].

5. Результаты исследования

В исследуемых группах больных ОСД и у здоровых доноров проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) количественным методом иммунотурбидиметрии по О. П. Шевченко (1997), концентрация которого возрастает в сыворотке крови при различных патологических, воспалительных и деструктивных процессах и зависит от степени выраженности воспалительного процесса (рис. 1).

Результаты исследования уровня концентрации магния и хлора у больных ОСД в зависимости от течения заболевания приведены в табл. 1.



Рис. 1. Исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) количественным методом иммунотурбидиметрии по О. П. Шевченко (1997) у больных исследуемых групп с ограниченной склеродермией после лечения и здоровых доноров

В основной группе пациентов уровень белковых фракций достоверно не отличался от контроля (табл. 2).

При изучении соотношения липидных фракций у больных ОСД были получены следующие данные (табл. 3).

6. Обсуждение результатов исследования

В наших исследованиях концентрация СРБ у больных ОСД в стадии обострения до проведения лечения достигала уровня 44 г/л, после проведения курса соответствующей лекарственной терапии в каждой исследуемой группе показатели СРБ составили: во II группе сравнения – 38 г/л, в I группе сравнения – 30 г/л, а в основной группе – 16 г/л, которые являются наиболее близкими к уровню СРБ у здоровых доноров и указывают на высокую эффективность проведенного лечения по разработанной нами схеме с включением современных препаратов.

В сыворотке крови больных I и II групп сравнения отмечали повышение содержания магния в 1,8 раза и снижение уровня хлора в 1,2 раза, что характеризует наличие глубоких метаболических нарушений у данной категории больных, затрагивающих не только иммунореактивность но и водно-электролитный обмен. Содержание магния и уровень хлора в сыворотке крови больных основной группы достоверно не отличались от контроля и было позитивно ниже в 2 раза по сравнению с концентрацией этих показателей в группе больных с ОСД до лечения. Полученные нами данные согласуются с данными, приведенными в [7, 8].

Таблица 1

Показатели уровня магния и хлора у больных ОСД исследуемых групп (M±m)

Исследуемые группы	Показатели	Магний, ммоль/л	Хлор, ммоль/л
Здоровые доноры		0,89±0,18	102,50±7,50
Больные ОСД до лечения		1,9±0,21*	86,95±4,83
Больные ОСД после лечения			
Основная группа		0,92±0,12	93,28±4,95
I группа сравнения		1,68±0,62	85,9±5,7
II группа сравнения		1,57±0,36	89,5±4,9

Примечание: * – вероятность отличий от основной группы (p<0,05)

Таблица 2

Содержание белковых фракций сыворотки крови у больных ОСД

Исследуемые группы	Показатели	Белковые фракции, %				
		Альбумин	Глобулины			
			α 1-	α 2-	β-	γ-
Здоровые доноры		58,2±4,1	3,9±1,2	8,9±1,5	13,5±2,0	18,5±2,9
Больные ОСД до лечения		43,1±3,5	2,9±0,6	13,2±2,2	18,1±0,9	22,3±3,4
Больные ОСД после лечения						
Основная группа		55,6±4,3	3,7±0,6	8,8±0,6	12,3±2,1	19,5±1,6
I группа сравнения		49,8±3,6	2,8±0,6	14,8±2,3	15,9±3,8	16,6±1,8
II группа сравнения		52,8±3,5	2,9±1,02*	11,8±3,4	16,7±2,9	15,8±1,9

Таблица 3

Показатели липидного обмена, холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, бета-липопротеидов у больных ОСД исследуемых групп

Группы	Показатели					
	Общие липиды, г/л	β-липопротеиды, у.ед.	Холестерин, моль/л	ЛПВП, моль/л	Триглицериды, моль/л	Коэф. атерогенности
Здоровые доноры	5,75±2,3	44,5±8,5	5,1±0,8	0,79±0,02	2,15±0,8	2,5±0,5
Больные ОСД до лечения	2,9±0,34	45,7±5,2	2,8±0,3	2,4±0,32	0,4±0,03	0,16±0,2
Больные ОСД после лечения						
Основная группа	4,7±0,7	42,8±5,6	4,5±0,6	1,8±0,8	1,6±0,3	1,8±0,1
I группа сравнения	3,9±0,4	44,7±5,2	2,8±0,3	2,2±0,9	0,7±0,03	0,9±0,2
II группа сравнения	3,7±0,7	41,2±4,4	3,7±0,2	2,0±0,8	1,2±0,15	1,1±0,3

Изучение белковых фракций сыворотки крови выявило наличие воспалительного процесса у больных ОСД при исследовании в 1–2 сут. Выявлено достоверное повышение $\alpha 1$ -фракции глобулинов и снижение γ -фракции глобулинов по сравнению с контрольными величинами. Увеличение $\alpha 1$ -фракции глобулинов происходило за счет увеличения концентрации стрессорных белков и кислых гликопротеинов, а снижение γ -глобулиновой фракции – за счет потребления глобулинов при образовании ЦИК.

При исследовании концентрации белковых фракций сыворотки крови у пациентов с ОСД до лечения выявили достоверное снижение (на 25 %) альбуминовой и $\alpha 1$ -глобулиновой фракции, и достоверное увеличение $\alpha 2$ -глобулиновой фракции (на 33 %) и β -глобулиновой фракции (на 25 %) – за счет увеличения концентрации СРБ, С3 и С4 белков системы комплемента. Такую же тенденцию нарушения соотношения белковых фракций наблюдали и в I и II группах сравнения. Также в этих группах выявили некоторое снижение γ -глобулиновой фракции, возможно за счет потребления глобулинов при образовании ЦИК.

В группах пациентов с ОСД до лечения и в обеих группах сравнения наблюдали схожее направление изменения концентрации показателей липидного обмена. Минимальный уровень общих липидов (в 2 раза ниже, чем в контрольной группе) выявили в группе пациентов с ОСД до лечения.

Концентрация холестерина была сниженной в группе ОСД до лечения и в группах сравнения – в среднем в 1,8 раза. Также отмечали возрастание концентрации липопротеидов высокой плотности – в среднем в 2,7 раза. Концентрация триглицеридов была минимальной в группе ОСД до лечения и составляла $0,4 \pm 0,03$ моль/л, что в 5,4 раза было ниже, в контрольной группе здоровых доноров и в 4 раза ниже, чем в основной группе пациентов.

Исходя из этого, коэффициент атерогенности также снижался в этих группах пациентов – минимальный уровень коэффициента атерогенности также

выявили в группе с ОСД до лечения – в 14 раз ниже, в контрольной группе и в 11 раз ниже, чем в основной группе. Что касается основной группы, то здесь отмечали двукратное увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности и некоторое снижение коэффициента атерогенности (в 1,4 раза) по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Полученные нами данные согласуются с данными [9, 10].

7. Выводы

1. У пациентов ОСД основной группы после проведенного лечения концентрация СРБ позитивно снижалась до уровня в среднем 16 г/л, что в 2,5 раза было ниже уровня данного показателя у пациентов с ОСД до лечения. В группах сравнения концентрация СРБ достоверно не отличалась от группы ОСД до лечения, и превышала контрольную группу в среднем в 6 раз, что свидетельствуют о течении острой фазы воспалительного процесса.

2. В группах пациентов с ОСД до лечения и в обеих группах сравнения наблюдали схожее направление изменения концентрации показателей липидного обмена. Минимальный уровень общих липидов (в 2 раза ниже, чем в контрольной группе) выявили в группе пациентов с ОСД до лечения. Что касается основной группы, то здесь отмечали двукратное увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности и некоторое снижение коэффициента атерогенности (в 1,4 раза) по сравнению с контрольной группой здоровых доноров.

3. В сыворотке крови больных I и II групп сравнения отмечали повышение содержания магния в 1,8 раза и снижение уровня хлора в 1,2 раза, что характеризует наличие глубоких метаболических нарушений у данной категории больных, затрагивающих не только иммунореактивность но и водно-электролитный обмен. Содержание магния и уровень хлора в сыворотке крови больных основной группы достоверно не отличались от контроля и было позитивно ниже в 2 раза по сравнению с концентрацией этих показателей в группе больных с ОСД до лечения.

Литература

1. A case of juvenile localized scleroderma with anti-topoisomerase I antibody / Shimizu K. et. al. // *European Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 13, Issue 6. P. 342–346.
2. Ата М. А. Оцінка ефективності лікування хворих на вогнищеву склеродермію: маг. XIII Міжнар. конф. // *Актуальні питання сучасної медицини*. Харків: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2016. С. 31.
3. Constitutive activation of c-Abl/protein kinase C- δ /Fli1 pathway in dermal fibroblasts derived from patients with localized scleroderma / Noda S. et. al. // *British Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 167, Issue 51. P. 1098–1105. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11055.x>
4. Горячковський О. М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці: довідниковий пос. Одеса: Екологія, 2005. 616 с.
5. Vilela F. A., Carneiro S., Ramos-e-Silva M. Treatment of morphea or localized scleroderma: review of the literature // *Journal of drugs in dermatology*. 2010. Vol. 9, Issue 10. P. 1213–1219.
6. Коханов А. В., Мусатов О. В., Мяснянкін А. А. Факторний аналіз з використанням пакета програм «STATISTICA 6.0» на прикладах імунохімічних досліджень в ургентній медицині: уч. пос. Астрахань: АГМА, 2011. 42 с.
7. Романенко К. В. Оптимізація комплексної патогенетичної терапії хворих на різні форми склеродермії з урахуванням клініко-морфологічних, імунних та судинних порушень: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України». Харків, 2013. 31 с.
8. Caso para diagnostic / Tomiyoshi C. et. al. // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010. Vol. 85, Issue 3. P. 397–399. doi: <http://doi.org/10.1590/s0365-05962010000300020>

9. Савенкова В. В. Комплексна терапія хворих на обмежену склеродермію та хронічний червоний вовчак з урахуванням патогенетичних розладів, клінічних та регіонально-екологічних особливостей перебігу: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Інститут дерматології і венерології АМН України. Харків, 2011. 35 с.

10. Fett N. M. Morphea (Localized Scleroderma) // JAMA Dermatology. 2013. Vol. 149, Issue 9. P. 1124. doi: <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5079>

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Болотна Л. А.
Дата надходження рукопису 18.12.2018

Ата Мохамед Аббас, клінічний ординатор, Государственное учреждение «Институт дерматологии и венерологии Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Чернышевская, 7/9, г. Харьков, Украина, 61057

E-mail: dr_m_ata@hotmail.com

УДК 616-009.614+616-009.613+616-009.16:616.72-002-031.13

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.155807

ПЕРИФЕРИЧНА НЕЙРОПАТІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

© Г. В. Перепада

Мета дослідження: Удосконалити якість ранньої діагностики, визначити нові ланки патогенезу і розробити прогностичні критерії периферичної нейропатії у пацієнтів з ревматоїдним артритом

Матеріали та методи: під наглядом перебувало 131 хворих на ревматоїдний артрит у віці від 17 до 79 років (в середньому 46 ± 1 роки), серед яких було 25 ± 1 % чоловіків і 75 ± 1 % жінок. Тривалість захворювання склала 9 років. Підраховували NPJ (суглобовий рахунок), IR (індекс Річі) і IL (індекс Лансбурі). Для оцінки загальної активності запальних хвороб суглобів визначали показник DAD (загальна активність захворювання) в балах та критерій DAS28 (індекс ступеня активності артриту для 28 суглобів). Пацієнтам було проведено рентгенівське і ультразвукове дослідження периферичних суглобів, крижоздухвинних зчленувань і хребта.

Результати: периферичну нейропатію було діагностовано у 17 ($13,0 \pm 1$ %) хворих ревматоїдним артритом, які охоплені основною групою обстежених, а інші 114 пацієнтів склали контрольну групу. Ураження периферичної нервової системи у вигляді периферичної нейропатії (у співвідношенні «моно- і полінейропатія» як 5:1) спостерігалось у $13 \pm 0,1$ % від кількості хворих на ревматоїдний артрит, яка протікає з моторними, сенсорними, змішаними і вегетативними розладами в співвідношенні 1:2:3:3, у $1/4$ випадків розвиваються тунельний варіант нейропатії, що пов'язано зі статтю хворих (частіше у чоловіків), наявністю тендовагінітів, дигітального артеріїту, офтальмопатії, міозиту, спондилопатії. Ураження хребта у вигляді остеохондрозу і спондилоартрозу спостерігалось у $1/2$ від кількості хворих, при чому, клінічно маніфестно протікає у $35,1 \pm 0,1$ % випадках, що прямо пов'язано з віком пацієнтів, втягненням у процес променезап'ястних, ліктьових, кульшових і крижоздухвинних суглобів, наявністю системного остеопорозу і тендовагінітів, сенсорних і моторних розладів.

Висновки: Периферична нейропатія частіше спостерігалась у чоловіків, була обумовлена наявністю тендовагінітів, дигітального артеріїту, офтальмопатії, міозиту, спондилопатії. На тяжкість перебігу периферичної нейропатії впливав артрит ліктьових суглобів і присутність артрокальцинатів, параметри IL та DAS28 можуть бути прогностичними критеріями перебігу периферичної нейропатії у пацієнтів з ревматоїдним артритом

Ключові слова: периферична нейропатія, артрит, ревматоїдний артрит, прогностичні критерії, спондилопатія, ураження хребта

1. Вступ

Ревматоїдний артрит відноситься до найбільш частих запальних хвороб суглобів [1, 2], а його поширеність серед населення нараховує 1–3 % [3, 4], завдаючи величезну медико-соціальну та економічну шкоду державам [5, 6]. Захворювання супроводжується різноманітними соматопсихічними розладами, що додатково погіршує якість життя хворих [7, 8]. Розвинення уражень периферичної нервової системи

при артритах значно погіршує якість життя таких пацієнтів [9, 10], що оцінюється за допомогою спеціальних опитувальників (VRQOL, EYE-Q, PedsQL та ін.) [11].

До частих екстраартикулярних проявів запальних хвороб суглобів відносять різноманітні ураження нервової системи [2, 12]. В клінічному перебігу артритів важливе значення має наявність та тяжкість периферичної нейропатії [13, 14]. Періартикуляр-