

## СТАН МЕТАБОЛІЗМУ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТ

© О. В. Залявська, О. С. Хухліна, О. В. Каушанська, В. С. Гайдичук

Буковинський державний медичний університет

**РЕЗЮМЕ.** Метою даного дослідження було вивчити особливості метаболізму сполучної тканини у хворих із коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок та реактивного артриту. Було встановлено вірогідне підвищення вмісту в крові вільного оксипроліну (ВОП), білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), показників колагенолітичної (КЛА) та протеолітичної активності плазми (ПАК), що свідчить про одночасне підсилення синтезу та розпаду колагену на тлі активації колагенлізу. Встановлене достовірне підвищення гексозамінів (ГА) та зменшення вмісту гексуронової кислоти (ГК) вказує на підсилення синтезу глікопротеїнів на тлі зниження синтезу протеогліканів. Найбільшу значущість у діагностичному алгоритмі прогресування та клінічному перебігу реактивного артриту мали показники у крові ВОП та БЗОП, ГА, ступеня колагенолітичної активності плазми крові (інтенсивність лізису азоколу), котрі показали пряму залежність від ступеня активності запального процесу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** реактивний артрит, колагенолітична активність плазми, протеолітична активність плазми, оксипролін, глікопротеїни, протеоглікани.

**Вступ.** В останні роки в усьому світі відмічається значне зростання первинної захворюваності на реактивні артрити (РеА), які в загальній структурі ревматичних захворювань на даний момент складають 5–11 % [1]. Паралельно зростає і поширеність РеА, що становить 30–200 осіб на 100 тис. дорослого населення [2, 3]. Однією із актуальних проблем на сьогодні є діагностика та лікування РеА [4]. Більшість лабораторних показників, які використовують в діагностиці РеА, мають неспецифічний характер, відображаючи наявність і активність запального процесу [5, 6]. Велику інформативність щодо перебігу патологічного процесу в уражених суглобах і ступеня зниження інтенсивності даного процесу під впливом проведеного лікування мають методики, які характеризують обмін специфічних компонентів сполучної тканини – колагену та протеогліканів [7, 8]. Порушення обмінних процесів у системі «протеоглікани-колаген», зміна ферментативних реакцій найчастіше передують багатьом ускладненням, у тому числі і порушенню функції нирок.

**Мета дослідження:** дослідити показники стану сполучної тканини у хворих із коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок та реактивного артриту.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 113 хворих, яких було поділено на дві групи: перша група – хворі на реактивний артрит, активність I–III ст. ФНС I–III ст. (n=65); друга група – хворі на РеА та хронічний піелонефрит (ХП) у фазі загострення, ХНН 0–I ст. (n=48). Діагноз захворювання встановлювали відповідно до критеріїв ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) з використанням Міжнародних критеріїв (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999). Групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та активністю коморбідних захворювань. Контрольну групу склали 20 практич-

но здорових осіб (ПЗО). Зміни метаболізму вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові ВОП та БЗОП (за С. С. Тетянець, 1985; М. А. Осадчуком, 1979), гексуронової кислоти (ГК), гексозамінів (ГА) (за О. Г. Архіповою, 1988), серомукоїду (СМ), сіалових кислот (СК). Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за визначенням інтенсивності лізису азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (протеоліз високомолекулярних білків), азоколу (колагеноліз) («Simko Ltd.») та за рівнем колагенолітичної активності (КЛА) плазми (П. Н. Шараев і соавт., 1987). Математичну обробку проводили з використанням комп'ютерної програми SPSS 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences).

**Результати й обговорення.** Середня тривалість захворювання обстежених хворих складала (24,4±4,7) місяця. Середній вік пацієнтів складав (32,5±1,2) року. У 1 групі обстежених пацієнтів переважали особи (n=50, 76,92 %), яким діагноз РеА був встановлений вперше, а також ті, у кого спостерігали затяжний перебіг захворювання (n=15; 23,08%). У групі хворих на РеА із супутнім ХП спостерігався у 79,17 % (n=38) хронічний перебіг захворювання, а у 20,83 % (n=10) – рецидивний. Під час загострення захворювання у групі хворих на РеА вміст у крові ВОП, що є маркером катаболізму колагену, статистично вірогідно перевищував показник у контрольній групі в 1,3 раза (p<0,05), а в другій групі – майже в 1,5 раза (p<0,05). Водночас у осіб 1 та 2 груп спостерігалось вірогідне підвищення вмісту у крові БЗОП, відповідно в 2,3 раза та в 2,5 раза, порівняно із групою ПЗО (p<0,05), що вказує на підсилення синтезу колагену (табл. 1). Паралельне зростання БЗОП та ВОП може свідчити як про одночасне підсилення синтезу та розпаду колагену, так і про утворення ма-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

лостійкого незрілого колагену. Вміст у крові вільного оксипроліну показав пряму корелятивну залежність від ступеня активності запального процесу, порівняно із рівнем сіалових кислот ( $r=0,704$ ,  $p<0,01$ ) та серомукоїду ( $r=0,585$ ,  $p<0,01$ ), а також з поширенням площі суглобового ураження та вираженістю кісткових змін за даними УЗД та рентгенографії суглобів (табл. 2).

Таблиця 1. Показники стану сполучної тканини у хворих на реактивний артрит ( $M\pm m$ )

Показник	ПЗО (n=20)	Хворі на РеА (n=65)	Хворі на РеА та ХП (n=48)
ВОП, мкмоль/л	11,61±0,58	15,16±0,20 *	17,2±1,2 */**
БЗОП, мкмоль/л	28,22±0,4	63,72±2,36 *	65,7±3,0 *
ГК, ммоль/л	1,19±0,07	0,65±0,33	0,60±0,21 *
ГА, ммоль/л	5,21±0,31	10,12±0,24 *	10,56±0,42*
СК, ммоль/л	2,36±0,05	4,11±0,31 *	5,4±0,2 */**
СМ, од.о.г.	0,18±0,09	0,76±0,44	0,74±0,01 *
КЛА, мкм/год/л	5,29±0,06	7,67±0,26 *	8,02±0,33 *
ПАК за азоальбуміном, мкг/мл за 1 год	2,99±0,28	4,78±0,54 *	5,23±0,34 *
ПАК за азоказеїном, мкг/мл за 1 год	2,26±0,21	4,01±0,23 *	4,14±0,25 *
ПАК за азоколом, мкг/мл за 1 год	0,44±0,07	0,8±0,05 *	1,10±0,05 */**

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ( $p<0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно із групою хворих на РеА ( $p<0,05$ ).

Таблиця 2. Вміст компонентів сполучної тканини у сироватці крові у хворих на РеА залежно від активності захворювання ( $M\pm m$ )

Показники	1-ша група (n=65)		2-га група (n=48)	
	I ступінь активності (n=45)	II–III ступінь активності (n=20)	I ступінь активності (n=18)	II–III ступінь активності (n=30)
ВОП, мкмоль/л	15,06±0,14	15,36±0,23	16,49±0,60 *	18,03±1,02*/**
БЗОП, мкмоль/л	62,45±1,21	66,60±1,43	65,26±1,41	68,13±1,50*
ГК, ммоль/л	0,73±0,25	0,47±0,13	0,74±0,18	0,52±0,21
ГА, ммоль/л	10,01±0,24	10,35±0,11	10,41±0,20	10,65±0,39
КЛА, мкм/год/л	7,55±0,26	7,92±0,16	7,79±0,33	8,20±0,23
ПАК за азоальбуміном, мкг/мл за 1 год	4,46±0,25	5,49±0,24	5,05±0,33	5,39±0,32
ПАК за азоказеїном, мкг/мл за 1 год	3,89±0,25	4,26±0,23	3,98±0,31	4,25±0,25
ПАК за азоколом, мкг/мл за 1 год	0,78±0,07	0,85±0,05	1,05±0,05	1,12±0,07*/**

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно із групою хворих на РеА I ст. активності 1-ї групи ( $p<0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно із групою хворих на РеА II–III ст. активності 1-ї групи ( $p<0,05$ ).

При вивченні вмісту ГА у осіб 1 та 2 груп визначалося статистично вірогідне зростання даного показника майже в 2,0 рази, порівняно із контрольною групою ( $p<0,05$ ). Також виявлялось вірогідне зменшення вмісту ГК у хворих 2 групи ( $p<0,05$ ), порівняно із групою контролю, на відміну від 1 групи, у якій даний показник мав лише тенденцію до зниження (табл. 1). Встановлено зворотну кореляційну залежність середньої сили між рівнем у крові ГА та ГК ( $r=-0,366$ ,  $p<0,01$ ), що вказує на підсилення синтезу глікопротеїнів на тлі зниження синтезу протеогліканів. Оскільки гексо-

заміни входять до складу як протеогліканів, так і глікопротеїнів, підвищення їхньої концентрації в крові може означати підсилення розпаду вуглеводно-білкових компонентів СТ. Збільшення кількості ГА є фактором, що активує запалення і патологічне антитілоутворення. Тривалий запальний процес у сполучній тканині викликає її деструкцію. Ймовірно збільшення вмісту ГА випереджає зміни інших показників, що характеризують функціональний стан сполучної тканини. Визначалася пряма залежність підвищення вмісту ГА в сироватці крові від ступеня активності запального процесу

(табл. 2). Вже при мінімальному, I ступені активності патологічного процесу, коли загальноприйняті лабораторні методи є малоінформативними, відмічалось підвищення середнього рівня ГА сироватки крові. При II–III ступенях активності визначалося прогресуюче підвищення вмісту ГА в обох групах. Між порушеннями обміну протеогліканів та імунологічними процесами в такої категорії хворих існує істотний патогенетичний взаємозв'язок [9]. Продукти обміну основної речовини сполучної тканини наділені антигенними властивостями і здатні стимулювати імунні реакції в тканинах [10].

У осіб 1 та 2 груп спостерігали достовірне зростання показників КПА плазми крові в 1,4 раза та в 1,5 раза, порівняно із показниками ПЗО ( $p < 0,05$ ). Зростала інтенсивність лізису низькомолекулярних білків у пацієнтів з реактивним артритом, порівняно із групою контролю: у осіб першої групи – в 1,6 раза, другої – в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Подібних змін зазнавала інтенсивність протеолітичної деструкції високомолекулярних протеїнів, яка була вищою за контроль відповідно в 1,8 раза в обох групах ( $p < 0,05$ ). Вірогідних міжгрупових змін зазначених показників не встановлено. При дослідженні колагенолітичної активності плазми крові було встановлено достовірне підвищення лізису азоколу в 1 та 2 групах, порівняно із контрольною групою, в 1,8 та в 2,5 раза відповідно ( $p < 0,05$ ),

причому даний показник був в 1,4 раза вищий в другій групі, порівняно із показниками осіб першої досліджуваної групи ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** 1. Дослідження показників стану сполучної тканини у хворих на реактивний артрит із коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок показали вірогідне підвищення вмісту в крові ВОП, БЗОП, показників колагенолітичної та протеолітичної активності плазми, що свідчить про одночасне підсилення синтезу та розпаду колагену на тлі активації колагенолізу. Встановлене достовірне підвищення ГА та зменшення вмісту ГК вказує на підсилення синтезу глікопротеїнів на тлі зниження синтезу протеогліканів.

2. Найбільшу значущість у діагностичному алгоритмі прогресування та клінічного перебігу реактивного артрити мають такі показники, як вміст у крові вільного та білковозв'язаного оксипроліну, гексозамінів, ступінь колагенолітичної активності плазми крові (інтенсивність лізису азоколу), котрі показали пряму залежність від ступеня активності запального процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Встановити критерії тяжкості та прогнозування як реактивного артрити, так і коморбідного хронічного пієлонефриту за допомогою кластерного аналізу та класифікаційних методів обробки даних, побудувати практичні рекомендації, які можна використовувати в клінічній практиці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis / J. Sieper, M. Rudwaleit, M. Khan [et al.] // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol – 2006. – Vol. 20(3). – P. 401–417.
2. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 2005. – № 4. – P. 251–259.
3. Kohnke S. J. 2004. Reactive Arthritis. A Clinical Approach. / S. I. Kohnke // Orthopaedic Nursing. – 2004. – Vol. 4. – P. 274–280.
4. Hamdulay S. S. When is arthritis reactive? / S. S. Hamdulay, S. J. Glynne, A. Keat // Postgrad. Med. J. – 2006. – Vol. 82(969). – P. 446–453.
5. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for ReA. Results of discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on ReA. Berlin, Germany, July 3–6, 1999 / J. Braun, G. Kingsley, D. Heijde, J. Sieper. // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27(9). – P. 2185–2192.
6. Carter J. D. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management / J. D. Carter, A. P. Hudson // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 35(1): – P. 21–44.

7. Коломоець М. Ю. Клінічне значення показників стану сполучної тканини при захворюваннях внутрішніх органів: навчальний посібник / М. Ю. Коломоець, О. І. Федів. – Чернівці, 1997. – 95 с.
8. Бакулев А. Л. Некоторые клинико-биохимические и иммунологические аспекты метаболизма основного вещества соединительной ткани при болезни Рейтера / А. Л. Бакулев, А. П. Суворов, Е. В. Карякина // Вестн. дерматол. венерол. – 1998. – № 6. – С. 23–26.
9. An arthritogenic monoclonal antibody to type II collagen, CII-C1, impairs cartilage formation by cultured chondrocytes / S. F. Amirahmadi, M. H. Pho, R. E. Gray // Immunol. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 82(4). – P. 427–434.
10. Лисенко І. В. Діагностична цінність оксипроліну й арахідонової кислоти як біологічних маркерів деградації хрящової тканини / І. В. Лисенко // Укр. ревматол. журн. – 2006. – № 24 (2). – С. 40–44.

## **CONNECTIVE TISSUE METABOLISM INDEXES IN PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS**

**©O. V. Zaliavska, O. S. Khukhlina, O. V. Kaushanska, V. S. Haidychuk**

*Bucovyna State Medical University*

**SUMMARY.** The aim of this scientific research was to examine connective tissue metabolism indexes of patients with a comorbid course of reactive arthritis and chronic kidney disease. The increase of free hydroxyproline (FOP), hydroxyproline bound with protein (BOP), plasma collagenolytic activity (PCA) and proteolytic activity (PA) was found in blood what is the evidence of simultaneous synthesis increasing and collagen degradation against a background of collagenase activation. Established significant hexosamine (HA) increase and hexuronic acids (HUA) reduction indicate that glycoproteins' synthesis increased against a background of proteoglycan synthesis decrease. Greatest importance in the diagnostic algorithm of progression and clinical course of reactive arthritis, showed a blood FOP and BOP, HA, degree collagenolytic activity of blood plasma, which showed a direct relationship to the degree of inflammatory activity. Blood FOP, BOP and HA data had the greatest importance in the diagnostic algorithm of progression and clinical course of reactive arthritis. Degrees of blood plasma collagenolytic activity showed direct dependence on inflammation activity degree.

**KEY WORDS:** reactive arthritis, plasma collagenolytic activity, plasma proteolytic activity, hydroxyproline, glycoproteins, proteoglycans.

Отримано 10.03.2014