

Д.Г. Рекалов, А.В. Прыткова

## Нарушение метаболизма соединительнотканых структур в дебюте ревматоидного артрита

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** оксипролин, ранний ревматоидный артрит, С-терминальные телопептиды коллагена I типа.

Цель исследования заключалась в оценке значимости нарушения метаболизма соединительной ткани как маркера воспалительных и разрушительных процессов у больных с ранним ревматоидным артритом. Обследованы 168 больных с длительностью патологического процесса от 6 до 24 месяцев. У пациентов определены уровни гликозаминогликанов и оксипролина. Показано, что развитие воспаления и суставной деструкции у пациентов с ревматоидным артритом потенцируется высокими уровнями оксипролина и гликозаминогликанов и варьирует в зависимости от продолжительности заболевания.

### Порушення метаболізму структур сполучної тканини в дебюті ревматоїдного артриту

Д.Г. Рекалов, А.В. Прыткова

Мета дослідження полягала у визначенні значущості порушення метаболізму сполучної тканини як маркера запальних і деструктивних процесів у хворих на ранній ревматоїдний артрит. Обстежено 168 хворих з тривалістю запального процесу від 6 до 24 місяців. У пацієнтів визначено рівні глікозаміногліканів та оксипроліну. Доведено, що розвиток запально-деструктивних процесів у суглобах при ревматоїдному артриті потенціюється підвищенням вмістом оксипроліну та глікозаміногліканів і коливається залежно від тривалості хвороби.

**Ключові слова:** оксипролін, ранній ревматоїдний артрит, С-термінальні тілопептиди колагену I типу.**Патологія.** – 2012. – №1 (24). – С. 64–66

### Metabolism of connective tissue structures violation in the debut of rheumatoid arthritis

D.G. Recalov, A.V. Prytkova

The aim of the study was to assess the significance of connective tissue metabolism violations as the marker of inflammatory and destructive processes in patients with rheumatoid arthritis (RA). 168 patients with duration of rheumatoid arthritis from 6 to 24 months were examined. Serum blood content of glycosaminoglycans (GA) and oxyproline (OP) were determined for all the subjects. It is proved that progression of inflammatory and destructive processes in joints in patients with RA is potentiated by increased level of oxyproline and glycosaminoglycans and varies depending on duration of the disease.

**Key words:** oxyproline, early rheumatoid arthritis, C-terminal telopeptides of type I collagen.**Pathologia.** 2012; №1 (24): 64–66

Системная дезорганизация соединительной ткани с ранним нарушением метаболизма ее матрикса является неотъемлемой характерной особенностью ревматоидного артрита (РА), что клинически проявляется хроническим прогрессирующим эрозивно-деструктивным полиартритом [1]. Резкое нарушение обмена структурных протеогликанов, коллагена и резорбтивные процессы в кости возникают в результате воздействия различных повреждающих механизмов воспаления при РА, в том числе, цитокиновой активацией [2]. Этот процесс сопровождается потерей тканями компонентов внеклеточного матрикса и высвобождением продуктов нарушенного метаболизма соединительной ткани и компонентов деградации ее нормальных структур, которые обладают антигенными свойствами и способствуют поддержанию и дальнейшему прогрессированию иммунного воспаления при РА [3,4]. Определение этих молекул экстрацеллюлярного матрикса на ранних стадиях заболевания может в достаточной мере охарактеризовать состояние метаболизма соединительной ткани, степень ее деструкции и давность патологического процесса. В немногочис-

ленных работах, посвященных этой проблеме, обычно оценивали уровень продуктов деградации тканевых протеогликанов и дезинтеграции коллагена в целом при РА, независимо от клинических особенностей заболевания, либо связывали с активностью воспалительного процесса [5,6].

#### Цель работы

Изучить значимость костно-хрящевой резорбции как интегрального показателя воспалительно-деструктивных процессов у больных с ранним РА.

#### Пациенты и методы исследования

Обследованы 168 больных с достоверным, по критериям Американской ревматологической ассоциации, диагнозом РА (59 мужчин), средний возраст – 49,8±2,07 лет. Исходные демографические и клинические показатели пациентов, включенных в исследования, представлены в *таблице 1*.

Минимальная степень активности РА диагностирована у 37, умеренная – у 85, максимальная – у 46 пациентов. Контрольную группу составили 24 практически здоровых лица.

Таблица 1

**Исходные демографические и клинические показатели больных с РА (n=168)**

Показатель		Значение (n=168)
Возраст, лет		47,52±13,05
Пол	мужчины, n (%)	59 (35)
	женщины, n (%)	109 (65)
Длительность симптомов, мес.		13,74±6,2
DAS28		5.9 (4.6-6.3)
АСРА+, n (%)		102 (61)
Прием ГК, n (%)		18 (11)
Приём НПВС, n (%)		122 (73)
HAQ, баллы		1.3 (0.7-1.9)
Позитивный РФ, n (%)		83 (49)

Больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) области кисти и запястья доминирующей руки на аппарате Airis (HITACHI, Япония) (0,2 Тл) с приспособлением для изучения области запястья, анализировали T1-взвешенные изображения корональных и аксиальных срезов, а также T2-взвешенные изображения после инъекций гадолиния. Всем пациентам рутинно проводили рентгенографию пораженных суставов с последующим определением индекса Шарпа.

Для оценки активности патологического процесса у пациентов с РА проводили подсчет индекса DAS28 [11], включающего счет болезненных и припухших суставов из 28 возможных, СОЭ (по методу Вестергрена). У больных определяли количественное содержание и качественный состав гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови, также изучали экскрецию ГАГ с мочой, рассчитывая концентрацию на 1 г креатинина. Проводили определение оксипролина (ОП) и его фракций (свободного (ОПс), протеинсвязанного (ОПп) и белковосвязанного (ОПб) оксипролина) в сыворотке крови и моче [5]. Исследовали наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (антиЦЦП) методом иммуноферментного анализа (для подтверждения диагноза), а также С-концевые теплопептиды коллагена I типа сыворотки, согласно прилагаемых к диагностическим наборам инструкций.

При оценке гипотезы о нормальности распределения вариант, выраженных в количественной шкале, применяли критерий Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием Newman-Keuls, учитывая множественность сравнений; в тех случаях, когда распределение исследуемых переменных не соответствовал нормальному закону, использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney для 2 несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H. с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Анализ групп по качественному признаку и исследование частот проводили при помощи критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакетов прикладных программ (лицензионной «STATISTICA® for Windows 6.0» № AXXR712D833214FAN5), «SPSS 16».

**Результаты и их обсуждение**

Анализ полученных данных показал, что у больных с минимальной активностью воспалительного процесса (ВП) содержание ГАГ в сыворотке крови было статистически достоверно выше (на 43,1%) по сравнению с контрольной группой и составило  $7,9 \pm 0,03$  мг/л. Далее, по мере нарастания интенсивности ВП, наблюдали прогрессивное увеличение содержания ГАГ в сыворотке крови, которое оказалось равным  $10,5 \pm 0,016$  мг/л и  $13,4 \pm 0,038$  мг/л у лиц с умеренной и максимальной степенью активностью ВП. Этот показатель у пациентов группы сравнения оказался достоверно ниже (на 25,67%), чем у больных с РА, диагностированным в последние 6 мес. Содержание ГАГ в моче у больных ревматоидным артритом составило в среднем при минимальной степени активности ВП  $6,31 \pm 1,09$  мг/г креатинина; умеренной –  $5,21 \pm 1,20$  мг/г креатинина; максимальной –  $6,53 \pm 0,96$  мг/г креатинина, что было достоверно выше в сравнении с контрольной группой на 55,9%, 29,1% и 67,7% соответственно. Таким образом, уровень экскреции ГАГ с мочой не зависел от степени активности ВП при РА, хотя даже при минимальной степени активности был достоверно выше нормы. В то же время, у больных РА изменялся фракционный состав экскретируемых ГАГ с мочой, о чем свидетельствует достоверное уменьшение содержания сульфатированных ГАГ на 35% по сравнению с контрольной группой, хотя различия между группами были статистически недостоверны. Важно отметить, что уровень ГАГ при длительности заболевания до 5 лет статистически значимо превышал рассматриваемый показатель группы контроля, будучи в то же время достоверно ниже, чем аналогичный показатель у больных, длительность заболевания которых составила более 10 лет.

Маркеры костного ремоделирования, С-концевые теплопептиды коллагена I типа сыворотки также оказались в 2,86 раза при РА выше уровня здоровых лиц, у которых указанный показатель составил 0,15 нг/мл.

У обследованных больных РА обнаружено статистически достоверное повышение уровня маркера деструкции коллагена ОП наряду с повышением концентрации метаболита ПГ – ГАГ. При подсчете коэффициента корреляции между содержанием ОП и ГАГ в сыворотке крови обнаружено, что суммарное содержание ОП связано с суммарным содержанием ГАГ прямой достоверной сильной связью ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ), свидетельствующей, что в группе обследованных имело место параллельное изменение метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса соединительной ткани [7–9]. Помимо статистически достоверного увеличения содержания оксипролина в сыворотке крови, по сравнению с практически здоровыми лицами, изменяется и качественный состав его фракций, о чем свидетельствует достоверное увеличение уровня ОПб на 167,81%. При

оценке показателей ОПс и ОПп достоверные различия не обнаружены, хотя отмечена тенденция к уменьшению содержания ОПс и повышению ОПп при сопоставлении с аналогичными показателями контрольной группы. При сравнении показателей, характеризующих общее количество и фракции коллагена в моче, у больных РА отмечено достоверное увеличение экскреции суммарного ОП с мочой по сравнению с контрольной группой на 25,3%; уменьшение содержание связанного оксипролина у больных РА было статистически недостоверно. Коэффициент ОП/ГАГ в моче у больных РА составил 9,81, что значительно ниже (более чем в 2 раза) в сравнении со здоровыми.

#### Выводы

По мере прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов у больных РА происходит выраженное нарушение метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса соединительной ткани, сопровождающееся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющееся достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина.

Уровень биохимического маркера костной резорбции, С-концевых телопептидов коллагена I типа сыворотки, оказался повышенным даже у лиц с ранним РА, свидетельствуя об активности и генерализации процессов остеопороза.

Содержание и качественный состав ГАГ сыворотки крови адекватно отражают клинические особенности заболевания, являясь чувствительным интегральным тестом, достоверно свидетельствующим о степени выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях пораженных суставов, и повышаются в зависимости от степени активности и сроков дебюта заболевания.

#### Список литературы

1. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S.E. Gabriel // *Rheum Dis Clin North Amer.* – 2001. – №27. – P. 269–281.
2. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis / P. Garnero, E. Gineyts, S. Christgau et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – №46. – P. 21–30.
3. Иммунологические реакции к антигенам соединительной ткани у больных ревматоидным артритом, системной склеродермией и системной красной волчанкой / Ж.И. Авдеева, М.М. Захарова, П.П.Пасохина и др. // *Тер. архив.* – 1980. – Т. 52, №11. – С. 122–126.
4. Серов В.В. Соединительная ткань / Серов В.В., Шехтер А.Б. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
5. Effects of infliximab therapy on biological markers of synovium activity and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis / H. Marotte, E. Gineyts, P. Miossec, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – №68. – P. 1197–2000.
6. Increased degradation and altered tissue distribution of cartilage oligomeric matrix protein in human rheumatoid and osteoarthritic cartilage / P.E. Di Cesare, C.S. Carlson, E.S. Stolerman et al. // *J. Orthop. Res.* – 1996. – Vol. 14, №6. – P. 946–955.
7. Changes in cartilage metabolism in arthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. Implications for pathogenesis / A.R. Poole, M. Lonescu, A. Swan et al. // *J.Clin.Invest.* – 1994. – Vol. 94, №1. – P. 25–33.
8. Inflammation and cartilage metabolism in rheumatoid arthritis. Studies of blood markers hyaluronic acid, orosomucoid, and keratan sulfate / A.R. Poole, J. Witter, N. Robertset al. // *Arthr. Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 790–799.
9. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting / P. Qvist, S. Christgau, B.J. Pedersen, et al. // *Bone.* – 2002. – №31. – P. 57–61.

#### Сведения об авторах:

Рекалов Д.Г., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Прыткова А.В., клинический ординатор каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

#### Адрес для переписки:

Рекалов Дмитрий Геннадиевич. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Тел.: (061) 287 09 38.

E-mail: direc@bigmir.net

Надійшла в редакцію 12.02.2012 р.