

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ

І.А.Зупанець, Ф.С.Леонтьєва*, В.О.Туляков*, С.М.Осадченко**

Національна фармацевтична академія України
Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України*
Державний фармакологічний центр МОЗ України**

Ключові слова: сполучна тканина; суглоб; захворювання; біохімія; діагностика

Наведена інформація про зміни біохімічних показників при головних захворюваннях сполучної тканини дегенеративно-дистрофічного, запального та метаболічного генезу. Представлені відомості щодо варіантів метаболічного статусу при різних групах захворювань сполучної тканини в залежності від гостроти та розповсюдженості патологічного процесу. Показана можливість діагностування стадії остеоартрозу на основі результатів комплексного аналізу біохімічних показників. Відзначена тісна кореляція між біохімічними показниками обміну сполучної тканини у сироватці крові та у синовіальній рідині великих суглобів та найбільша інформативність у діагностичному плані виділених показників. Запропоновані схеми для диференційної діагностики захворювань сполучної тканини за принципом спрямованості превалюючого патологічного процесу.

Останні десятиріччя характеризуються широким розповсюдженням захворювань сполучної тканини, зокрема суглобів [9].

Патологія захворювань опорно-рухового апарата представлена численними захворюваннями різної етіології та патогенезу. Їх можна розділити на наступні основні групи: дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів і хребта незапального генезу (остеоартроз, остеохондроз), запального (ревматоїдний артрит, різноманітні артрити), відкриті та закриті травми суглобів та їх гнійні ускладнення, деякі представники успадкованих ферментопатій та інших порушень метаболізму — хвороби накопичення.

Діагностика дегенеративних змін сполучної тканини може здійснюватись за допомогою рестрації їх метаболітів — складо-

вих частин, що вивільнилися внаслідок нормального процесу обміну речовин або прискороного руйнування масиву тканини [5].

Найбільш розповсюдженим захворюванням суглобів дегенеративно-дистрофічного генезу є остеоартроз.

Патогенез остеоартрозу в загальному полягає у руйнуванні макромолекул матриксу суглобового хряща — протеогліканів [7].

Саме ці макромолекули відповідають за міцність та еластичність сполучної тканини. Протеоглікани мають складну регулярну структуру [4]. До розміщеної у центрі великої молекули гіалуронової кислоти через зв'язуючі білки прикріплюються окремі молекули хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, а також молекули високосульфатованих глікозаміногліканів — кератансульфа-

ту, гепарансульфату, дерматансульфату [12].

Завдяки складній специфічній структурі протеоглікани мають значну гідрофільність і можуть зв'язувати та утримувати навколо себе в упорядкованому стані об'єм води, у 100 разів більший, ніж їх обсяг. Внаслідок цього протеогліканові агрегати, що набухли водою, набувають збільшеної пружності та еластичності і залишаються незамінними під впливом значних перемінних механічних навантажень [1].

Протеоглікани, які складаються з різних глікозаміногліканів та зв'язуючих білків, при розпаданні формують відповідні фрагменти, концентрація яких може бути визначена за допомогою біохімічних методів [17]. Найбільш інформативні методи оцінки метаболізму матриксу сполучної тканини наведені у табл. 1.

Серед глікозаміногліканів хрящової тканини центральне місце посідають хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат. Крім них до складу протеогліканів хряща входять: гіалуронова кислота, дерматансульфат, кератансульфат, ге-

І.А.Зупанець — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації Національної фармацевтичної академії України (м.Харків)

Ф.С.Леонтьєва — кандидат біол. наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу проблем лабораторної діагностики та імунології Інституту патології хребта та суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України (м.Харків)

С.М.Осадченко — вчений секретар Державного фармакологічного центру МОЗ України (м.Київ)

Таблиця 1

Специфічні показники метаболізму матриксу сполучної тканини

№ п/п	Показник	Інформативність
1	Аналіз фракційного складу глікозаміногліканів сироватки крові	*****
2	Аналіз фракційного складу оксипроліну сироватки крові	***
3	Вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові	*****
4	Активність лужної фосфатази сироватки крові	***
5	Активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази в сироватці крові	***
6	Активність кислої фосфатази сироватки крові	***
7	Екскреція глікозаміногліканів	*****
8	Екскреція оксипроліну	****

парансульфат та інші високосульфатовані глікозаміноглікани [10].

При артрозі глікозаміноглікани із зруйнованих протеогліканів надходять до синовіальної рідини у збільшеній кількості, причому підвищення їх концентрації у біологічних рідинах є ознакою деструкції хряща.

Порівняно легко виміряти вміст хондроїтинсульфатів, тому що їх частка найбільша, а при малій кількості це має суттєве значення.

Як показали дослідження, концентрація хондроїтинсульфатів та інших глікозаміногліканів у синовіальній рідині тісно корелює з їх концентрацією у сироватці крові, і цей факт може бути використаний при біохімічних дослідженнях [11].

Треба відзначити, що збільшення рівня хондроїтинсульфатів у сироватці крові є одним з найбільш ранніх діагностичних ознак деструкції хряща суглобів. Зазначені зміни мають місце не тільки при остеоартрозі, але й після трав-

матичних uszkodжень відповідних сегментів опорно-рухового апарата, а також після оперативних втручань [13].

Ступінь підвищення вмісту хондроїтинсульфатів значною мірою залежить від стадії та розповсюдженості остеоартритичного процесу. Так, якщо остеоартроз ушкодив переважно малі суглоби, наприклад, суглоби пальців рук, підвищення вмісту хондроїтинсульфатів буде значно меншим, ніж у випадку залучення до процесу кульшових або колінних суглобів або ж хребта з багатьма спондилосуглобами, а також міжхребцевих дисків.

Починаючи з виявлення остеоартротичного процесу, по мірі його розвитку триває поступове збільшення ступеня вивільнення хондроїтинсульфатів з хрящової тканини. Потім, особливо на третій стадії остеоартрозу, у ситуації може наступити перелом із поверненням кількісного вмісту хондроїтинсульфатів до норми. Зазначені зміни означають, що пато-

логічний процес призвів до тотального руйнування хряща в уражених суглобах та утворення окремих острівців. Причиною цього може стати і деяка нормалізація біомеханічних взаємовідносин в уражених суглобах.

Фракційний склад глікозаміногліканів сироватки крові при остеоартрозі зазнає змін по стадіях захворювання (табл. 2). При цьому можна побачити перерозподіл фракцій глікозаміногліканів у сироватці крові у напрямку зменшення вмісту першої фракції (переважно хондроїтинсульфату) і збільшення концентрації другої і третьої фракцій (відповідно хондроїтин-6-сульфат і високосульфатовані глікозаміноглікани) по мірі розвитку процесу [14].

Оцінюючи ступінь дистрофічних процесів, доцільно проводити визначення екскреції оксипроліну та глікозаміногліканів. Розрахунок коефіцієнта оксипролін/глікозаміноглікани також дозволяє діагностувати стадії артрозу, оскільки останній знижується у напрямку від першої до четвертої стадії (табл. 3). При цьому збільшується екскреція глікозаміногліканів, що також відображає порушення обміну зазначених макромолекул. При важких формах остеоартрозу після стадії підвищення екскреції глікозаміногліканів настає гіперекскреція оксипроліну, але не так чітко виражена, як при остеоартритах [8].

До показників, що характеризують стан сполучної тканини в цілому, також відноситься вміст оксипроліну у сироватці крові — сумарного та окремих його фракцій (білковозв'язаної та вільної). Для деструктивних процесів у сполучній тканині характерно збільшення вільної фракції оксипроліну у сироватці крові вже на ранні строки після початку процесу (наприклад, травми). При остеомієліті це триває з перших днів захворювання. При неефективності хірургічного та медикаментозного втручання зазначений показник залишається на високому рівні на протязі тривалого часу [14].

До показників, що специфічно відображають деструктивні про-

Таблиця 2

Фракційний склад глікозаміногліканів сироватки крові пацієнтів із остеоартрозом на різних стадіях захворювання

Глікозаміноглікани	Стадії остеоартрозу			
	I	II	III	IV
Сума	Норма	Норма	↓↓↓	↓↓↓
I фракція	Норма	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
II фракція	Норма	Норма	↑	↑↑
III фракція	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑

Таблиця 3

Коефіцієнт екскреція оксипроліну/екскреція глікозаміногліканів у пацієнтів із остеоартрозом на різних стадіях захворювання

Показники	Стадії остеоартрозу			
	I	II	III	IV
Оксипролін	Норма	Норма	↓	↓↓↓
Глікозаміноглікани	↑	↑	↑↑	Норма
Оксипролін/глікозаміноглікани	↓	↓	↓↓	↓↓↓

цеси в сполучній тканині, відносяться активність ферментів, зокрема, лужної та кислої фосфатази [16]. Оскільки лужна фосфатаза

має два ізоферменти кістковий та печінковий, причому активність останнього може суттєво зростати при застої жовчі у жовчоч-

Таблиця 4

Схема диференційної діагностики остеоартрозу та остеоартриту

Показники	Остеоартроз	Остеоартрит
Сироватка крові:		
Сіалові кислоти	↓	↓↓↓
Глікопротеїди	Норма	↓↓↓
Глікозаміноглікани	↓↓↓	Норма
Фракції білка:		
Альбуміни	↑	↑↑↑
Глобуліни α ₁	↑	↓↓↓
Глобуліни α ₂	Норма	↓↓↓
Глобуліни β	Норма	Норма
Глобуліни γ	↓	↓
Лужна фосфатаза	↑	↓↓↓
Кисла фосфатаза	Норма	↓↓↓
Сеча:		
Оксипролін	↓	↓↓↓
Глікозаміноглікани	↓↓↓	↓

Таблиця 5

Загальні показники сироватки крові, що використовуються для оцінки запального процесу

№ п/п	Показник	Інформативність
1	Вміст сіалових кислот	*****
2	Вміст глікопротеїдів	***
3	Вміст гаптоглобіну	**
4	Аналіз фракційного складу білка, особливо фракцій α ₁ - та α ₂ -глобулінів	****
5	С-реактивний протеїн	****
6	Ревматоїдний фактор	****
7	Проба Вельтмана	*
8	Вміст серомукоїду	****

вивідних шляхах, існує можливість неправильної інтерпретації зазначеного показника. Тому при дослідженні метаболізму сполучної тканини бажано поряд із дослідженням активності лужної фосфатази завжди вимірювати активність її кісткового ізоферменту, щоб чітко диференціювати застій жовчі від прискореної перебудови кісткової тканини.

Слід відзначити, що у початкових стадіях остеоартрозу виявляються різноманітні запальні зміни, які супроводжуються помірним підвищенням запальних показників. Таким чином, артроз і артрит характеризуються по-різному направленими змінами біохімічних показників у біологічних рідинах [3].

Дуже корисним для клініцистів є використання схеми диференційної діагностики артрозу та артрити з використанням біохімічних методів (табл. 4).

При суглобовій патології запального характеру, а також для раннього виявлення запальних та гнійних ускладнень, які часто виникають при травмах опорно-рухового апарата і при остеомиєліті, для оцінки тяжкості патологічного процесу інформативними є показники, що відображають інтенсивність запалення. Вони підрозділяються на загальні та місцеві. До загальних відносяться показники, які досліджують у крові та сечі хворих, а до місцевих — показник у синовіальній рідині або в тканинах суглоба [6].

Зрозуміло, що головним чином лікар має справу із загальними показниками. Показники оцінки запальної реакції, які найчастіше використовуються у клінічній практиці, наведені у табл. 5.

Із найбільш розповсюджених у клінічній практиці показників, що досліджуються у сироватці крові та сечі, можна використовувати білкові фракції сироватки крові. Про зміни їх спектра можна судити і за значенням проб на колоїдну стійкість білків (осадові проби), тому що зміни білкового спектра у сироватці крові, в першу чергу, обумовлені глікопротеїдами, які входять до складу їх

фракцій, що є більш чутливим тестом з визначення сумарних глікопротеїдів, а також сіалових кислот.

Більш інформативним є дослідження окремих груп глікопротеїдів, наприклад, серомукоїду або їх окремих видів: гаптоглобіну, церулоплазміну, фібриногену, інших білків гострої фази. Близьким до них є С-реактивний протеїн та ревматоїдний фактор [2].

У тих випадках, коли нема можливості дослідити ті або інші параметри, треба враховувати, що гострофазові білки, головним чином, відносяться до α_1 -глобулінової фракції і якщо вміст у сироватці крові зазначеної фракції глобулінів підвищений, це може служити вірною ознакою активації запальних процесів у організмі. Необхідно урахування співвідношення між вмістом глікопротеїдів і сіалових кислот. Більш специфічним показником для опорно-рухової системи є рівень сіалових кислот. Якщо ж підвищена кількість глікопротеїдів не супроводжується аналогічним підвищенням з боку сіалових кислот, з великою долею впевненості можна сказати, що запалення пов'язане із якимось іншим органом. Наприклад, треба звернути увагу на стан печінки та шлунково-кишкового тракту в цілому [11].

При артритах різної етіології у хворих значно збільшується активність кислої та лужної фосфатази, при цьому відзначається порушення метаболізму вуглеводно-білкових сполук і гіперекскреція оксипроліну.

Подібні зсуви є характерними також при ускладненнях, обумовлених інфекцією після травм суглобів і при остеомієліті. Підвищення вмісту глікопротеїдів у сироватці крові в літературі часто не зовсім вірно трактують як прояв деструкції сполучної тканини, хоча це — реакція печінки на наявність у крові продуктів руйнування клітин, яка має місце не тільки при запальному процесі, але й при інших патологічних станах, наприклад, порушенні кровообігу, пізніх стадіях злоякісних новоутворень. Оскільки при ряді

захворювань до запального процесу втягується печінка, оцінюючи ці показники, слід урахувати її функціональний стан.

Ілюстрацією до зазначеного вище може послужити гіпоцерулоплазмія та гіпофібриногенемія в крові хворих з асептичним некрозом голівки стегнової кістки, що зокрема пов'язане із порушенням при даному захворюванні білковосинтезуючої функції печінки.

Серед інших запальних захворювань за поширеністю виділяється ревматоїдний артрит. Це захворювання заслуговує на окремих розгляд, але в контексті даного короткого огляду при цьому виді патології, окрім виявлення збільшення головних запальних показників, підвищення вмісту сіалових кислот, гаптоглобіну, серомукоїду, С-реактивного білка, має місце позитивна реакція на ревматоїдний фактор, що свідчить про присутність антитіла до IgG, а також досить специфічною є картина розподілу білків сироватки крові по фракціях. Зменшується відсоткова частка альбумінів і збільшуються α_2 і γ -глобулінові фракції білка. Найбільші зміни зазначених показників тривають у першій стадії ревматоїдного артриту при гострому перебігу процесу, а також у наступних стадіях при загостренні запалення [2].

При активації запального процесу у хворих на ревматоїдний артрит, особливо у пізніх стадіях, часто відзначається зниження екскреції оксипроліну з сечею на фоні олігурії, пов'язане з погіршенням фільтраційної здатності нирок.

Порушення показників обміну глікозаміногліканів і колагену при артритах теж спостерігаються, але вони не дуже виражені.

Нерізко виражені зміни зазначених показників і при подагричних артритах, при яких головною діагностичною ознакою захворювання є рівень сечової кислоти у сироватці крові та у сечі на верхній межі норми або вище за неї. Показники запалення при цьому можуть бути також на верхній межі норми, як, наприклад, сі-

лові кислоти, незначно вищими за неї, як глюкопротеїди, або бути у межах норми, як С-реактивний білок або ревматоїдний фактор.

Всі наведені методи є неспецифічними, так як вони безпосередньо не відображають інтенсивність запального процесу в організмі в цілому, але у поєднанні з оцінкою клінічної та рентгенологічної картини можуть бути використані при обстеженні хворих із кістково-суглобовою патологією.

Значну інформативність при артритах можуть дати дослідження кінін-каллікреїнової системи. Визначення зазначеного комплексу показників хоча і є дуже важким та тривалим у виконанні, все ж таки може бути реально здійснено у значній частині великих лікувально-профілактичних заходів. Ступінь активації кінін-каллікреїнової системи тісно корелює із гостротою проявів і розповсюдженістю запального процесу сполучної тканини.

Вже зараз можна говорити про введення до практики лабораторних досліджень з визначення активності протеолітичних ферментів синовіальної рідини, сироватки крові, що можуть дати нову цінну інформацію про стан запальних та дегенеративних процесів, метаболізм макромолекулярних компонентів матриксу сполучної тканини у кожному окремому випадку захворювання, а також підтвердити або спростувати дані про ефективність призначеної медикаментозної терапії [15].

Із більш екзотичних маркерів запальних захворювань сполучної тканини слід відзначити групу інтерлейкінів, зокрема фактор росту, фактор некрозу пухлин та ін. Через дуже малі концентрації зазначених біологічно активних речовин їх дослідження можливе тільки за умов використання найсучасніших високих технологій, зокрема радіоімунного методу. Імуноферментний та імунофлюоресцентний методи часто недостатньо чутливі для даних цілей. Тому широке розповсюдження подібних досліджень залишається сьогодні справою хоч і близького, але все ж майбутнього.

Зазначене вище дозволяє зробити висновок про те, що для всебічної оцінки метаболізму сполучної тканини хоча б у першому наближенні слід розробити та підтримувати широкий спектр біохімічних методів, а також залучити велику кількість кваліфікованого персоналу, що навряд чи зможе дозволити собі основна частина лікувально-профілактичних заходів загального профілю. Звідси витікає необхідність створення спеціалізованих лабораторій з дослідження сполучної тканини.

Дослідження обміну речовин сполучної тканини, як ще одна особливість, носить індивідуальний характер відносно кожного

пацієнта і характеризується неможливістю використання для їх здійснення біохімічних аналізаторів, оскільки необхідні методики відзначаються багатостадійністю, тривалістю та особливою складністю виконання.

Найбільш інформативними біохімічними показниками при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях сполучної тканини показали себе вміст у сироватці крові хондроїтинсульфатів та фракційний склад глікозаміногліканів. Цінними маркерами запальних уражень сполучної тканини, в першу чергу, є глікопротеїди, сіалові кислоти, активність кислотої та лужної фосфатази з визначенням ак-

тивності кісткового ізоферменту останньої. У всіх випадках доцільно визначати екскреції найважливіших метаболітів матрикса сполучної тканини — оксипроліну і глікозаміногліканів, а також оцінки їх співвідношення.

Збільшення арсеналу методів дослідження показників обміну сполучної тканини, пошук метаболічних маркерів при різних захворюваннях і розробка діагностичних схем обстеження відповідної групи хворих дозволять вийти на більш високий рівень лабораторної діагностики у зазначеній галузі медицини, сприяти успіху лікування та покращення якості життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанець І.А., Туляков В.О., Осадченко С.М. // *Клінічна фармація*. — 2001. — Т. 5, №1. — С. 26-31.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии*. — Мн.: Беларусь. — 1982. — 266 с.
3. *Остеоартроз. Консервативна терапія* / За ред. М.О.Коржа, Н.В.Дедух, І.А.Зупанця. — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.
4. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. *Хрящ*. — М.: Медицина, 1988. — С. 24-41.
5. Фильчагин Н.М., Косягин Д.В., Астапенко М.Г. // *Вопр. ревматизма*. — 1982. — №4. — С. 34-36.
6. Фильчагин Н.М., Мылов Н.М., Агабабова Э.Р. // *Вопр. ревматизма*. — 1969. — №10. — С. 19-20.
7. Bollett A.J. // *Adv. Int. Med.* — 1967. — Vol. 13. — P. 33-60.
8. Krajikova J., Macek J. // *Ann. Rheum. Dis.* — 1988. — Vol. 47. — P. 468-471.
9. Lipiello L., Hall D., Mankin H.D. // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 593-600.
10. Malehau H., Wang Y., Herberts P. // *J. Bone Jt. Surg.* — 1995. — Vol. 77-B, №11 (Suppl.). — P. 141.
11. Nogima T., Towle C.A., Mankin H.J., Treadwell B.V. // *Arthr. Rheum.* — 1986. — Vol. 29, №2. — P. 292-295.
12. Reinmann J., Christensen S.B., Diemer N.H. // *Clin. Orthop.* — 1982. — Vol. 168. — P. 258-264.
13. Rosenberg L.C., Hunziker E.B. *Cartilage Repair in Osteoarthritis: The Role of Dermatan Sulfate Proteoglycans. Osteoarthritis Disorders* / Eds. K.Kuettner, V.M.Goldberg. — Rosemont, Illinois: The American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995. — P. 341-356.
14. Sandy J., Barrach H.-J., Flannery C., Plaas A. // *J. Rheumat.* — 1987. — Vol. 14 (Suppl.). — P. 16-19.
15. Sapolsky A., Malemud C., Sheff M. // *J. Rheumat.* — 1987. — Vol. 14 (Suppl.). — P. 33-35.
16. Sweet M.B., Coelho A. // *Arthr. Rheum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 648-652.
17. Sweet M.B.E., Thonar E.J.-M.A., Immelman A.R., Solomon L. // *Ann. Rheum. Dis.* — 1977. — Vol. 36. — P. 387-398.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572) 47-82-83.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 25.02.2002 р.