

Метаболизм острофазных белков у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом при эндопротезировании суставов

А.М.Магомедов, С.И.Герасименко, М.В.Полулях,
А.С.Герасименко, И.А.Черещук, Д.М.Полулях, Б.П.Байчук

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» (директор — профессор Г.В.Гайко)
Киев, Украина

В динамике — до и после операции по эндопротезированию — проведено исследование показателей острофазных белков сыворотки крови (С-реактивного белка, церулоплазмينا и гаптоглобина) у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Наибольшие изменения наблюдали в концентрации С-реактивного белка. Результаты исследования указывают на зависимость развития острого воспалительного процесса от содержания острофазных белков до операции и на то, как реагируют эти белки при эндопротезировании крупных суставов. Полученные данные могут быть использованы для коррекции лечения при хирургических вмешательствах крупных суставов.

Ключевые слова: белки острой фазы, С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин, эндопротезирование, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит.

Введение

Применение искусственных материалов при эндопротезировании крупных суставов у больных хроническими заболеваниями послужило не только стимулом к развитию этой области медицины, но и стало источником изучения механизмов и поиска путей коррекции нарушений гемостаза, связанных с подобными оперативными вмешательствами. Любая операция, связанная с заменой суставов на искусственные, неизбежно сопровождается развитием системного воспалительного ответа (СВО), тяжесть проявлений которого определяет течение послеоперационного периода, а часто и прогноз успешности проведенного оперативного вмешательства. Механизм развития и степень тяжести СВО при операциях с заменой суставов связаны с различными факторами, как и при прочих оперативных вмешательствах, приводящих к столкновению циркулирующей крови с искусственными элементами, внедренными в органы и ткани, или при искусственном кровообращении. В последнем случае СВО может быть связан с индивидуальной реактивностью больных, с активацией защитных систем крови при ее контакте с поверхностью инородных материалов и пр. Важную роль в развитии СВО играют каскадные системы

плазмы крови: комплемент, коагуляция и фибринолиз, контактная активация коагуляции. А также: активация нейтрофилов и продукция ими биологически активных веществ — активных форм кислорода, нейтральных протеаз, которые играют значительную роль в повреждении тканей [1, 3, 6-9, 11-13, 15, 16].

Одним из перспективных направлений минимизации осложнений после эндопротезирования, связанных с СВО, является удаление активированных лейкоцитов из циркулирующей крови.

Маркерами СВО при хирургических вмешательствах выступают такие острофазные белки, как гаптоглобин (ГП), церулоплазмин (ЦП) и в большей мере С-реактивный белок (СРБ).

Измерение концентрации белков острой фазы воспалительного процесса используется в клинической практике для оценки степени тяжести воспаления и наблюдения за динамикой процесса [2, 14].

Особое место среди острофазных белков занимает С-реактивный белок, который в настоящее время считается наиболее чувствительным, специфичным и ранним индикатором воспалительного процесса и некроза. Известно, что уровень СРБ, который связывается с поврежденными и погибшими клетками, а также некоторыми микроорганизмами, может по-

вышаться в 1000 раз [17]. Изучение содержания СРБ на ранних этапах заболевания, при рецидиве хронического процесса и в динамике в послеоперационном периоде позволит использовать полученные данные для эффективной коррекции лечения.

Церулоплазмин — еще один индикаторный белок, концентрация которого возрастает во время острой фазы воспаления. Кроме того, ЦП — естественный оксидативный регулятор, который владеет про- и антиоксидантной активностью. У больных со сниженным уровнем ЦП (особенно у кардиохирургических пациентов после коронарного шунтирования) очень часто развиваются тяжелые послеоперационные осложнения. Доказано, что снижение уровня ЦП более чем на 20-50% от исходного на фоне повышения концентрации СРБ более 150-200 мг/л в раннем послеоперационном периоде является неблагоприятным прогнозирующим признаком, который свидетельствует о развитии воспалительных осложнений и полиорганной недостаточности [10].

Гаптоглобин — белок, продуцируемый в основном печенью, участвующий в регуляции различных аспектов острофазного ответа. ГП связывает гемоглобин, тем самым предотвращая потерю организмом железа и повреждения паренхимы почек. Снижение уровня ГП является достаточно чувствительным показателем степени гемолиза [5].

Таким образом, анализ выраженности и динамики острофазного ответа у больных с разным исходным уровнем СРБ, ГП и ЦП в плазме крови после эндопротезирования крупных суставов имеет как клиническое, так и теоретическое значение для понимания особенностей остро воспалительного ответа при внедрении имплантатов.

Целью исследования было определить корреляционные связи между содержанием острофазных белков в сыворотке крови и особенностями клинического течения заболевания у больных ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС) после эндопротезирования крупных суставов.

Для достижения поставленной цели решали следующие задачи:

1. Изучить в динамике (до операции, через 3 сут. и 7 сут.) концентрацию ЦП в сыворотке крови у больных РА и АС.

2. Изучить в динамике (до операции, через 3 сут. и 7 сут.) содержание СРБ в сыворотке крови у больных РА и АС.

3. Изучить в динамике (до операции, через 3 сут. и 7 сут.) концентрацию ГП в сыворотке крови больных РА и АС.

4. На основании полученных данных об изменении показателей концентраций фракций острофазных белков в процессе оперативного лечения определить возможности использования этих показателей для диагностики и контроля степени деструктивных изменений в очаге поражения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 57 больных, из них 28 больных РА и 29 больных АС, которым было проведено эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов. Биохимические исследования проводили в динамике (до эндопротезирования, через 3 сут. и 7 сут. после оперативного вмешательства).

Содержание СРБ определяли с помощью набора реагентов фирмы HUMAN. Уровень ГП в сыворотке крови определяли методом Кариньку [4] в модификации Н.И.Панченко и др. с использованием набора реактивов фирмы «Реагент». Содержание ЦП в сыворотке крови определяли методом Равина с использованием набора реактивов фирмы «Реагент» [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных, полученных при определении ЦП в сыворотке крови больных РА, обнаружил, что содержание этого острофазного белка до эндопротезирования несколько снижено. Так, если в норме его показатели составляют 180-450 мг/л, то у больных до эндопротезиро-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови больных ревматоидным артритом

| Сроки наблюдения, сут | Показатели | | |
|-----------------------|------------|-----------|------------|
| | ЦП, мг/л | ГП, г/л | СРБ, мг/л |
| До эндопротезирования | 176,0±1,97 | 1,25±0,10 | 30,26±4,32 |
| Через 3 сут. | 139,9±3,50 | 1,57±0,10 | 37,71±4,48 |
| Через 7 сут. | 174,9±1,50 | 1,45±0,10 | 15,50±1,40 |
| Норма | 180-450 | 1,25±0,18 | до 6,0 |

вания — $176,0 \pm 1,97$ мг/л, или 98% от нижней границы нормы (табл. 1). На 3 сут. после эндопротезирования содержание ЦП еще более снижается, достигая $139,9 \pm 3,50$ мг/л, или 78% по отношению к нижней границе нормы (табл. 1). На 7 сут. после операции концентрация ЦП достигает предыдущих значений, то есть до оперативного вмешательства $174,9 \pm 1,50$ мг/л, однако все еще ниже нормальных показателей (табл. 1).

Таким образом, несколько сниженное содержание ЦП можно объяснить тем, что этот белок выполняет функции острофазного белка, но также является естественным оксидативным регулятором, который обладает про- и антиоксидантной активностью. Из данных литературы [9] известно, что снижение уровня ЦП более чем на 20-50% от физиологической нормы, которая характерна для практически здоровых людей, на фоне высокого содержания СРБ может быть биохимическим показателем развития послеоперационных осложнений.

Данные, отражающие содержание ГП в сыворотке крови больных, указывают на то, что его концентрация находится в пределах физиологической нормы. Так, до эндопротезирования содержание этого белка составляло $1,25 \pm 0,10$ г/л при норме $1,25 \pm 0,18$ г/л. На 3 сут. после оперативного вмешательства содержание ГП увеличивается до $1,57 \pm 0,10$ г/л, а в процентном отношении к нормальным показателям 125%. Данные, полученные при исследовании сыворотки крови на 7 сут. после эндопротезирования, свидетельствуют о том, что концентрация ГП немного понижается и составляет $1,45 \pm 0,10$ г/л, или 116% по отношению к норме (табл. 1).

Таким образом, можно предположить, что повышение концентрации ГП на 3 сут. после эндопротезирования является острофазным ответом на воспалительный процесс, возникающий при оперативных вмешательствах. На 7 сут. содержание белка стабилизируется и приближается к нормальным величинам.

Анализ данных динамического исследования СРБ в сыворотке крови больных показал,

что его содержание до эндопротезирования составило $30,26 \pm 4,32$ мг/л (504%), а на 3 сут. после оперативного вмешательства увеличилось до 628% по отношению к норме. В абсолютных показателях это составило $37,71 \pm 4,48$ мг/л при норме до 6,0 мг/л, то есть концентрация СРБ была более чем в 6 раз выше нормы. На 7 сут. содержание СРБ снизилось до $15,50 \pm 1,40$ мг/л, но все еще оставалось высоким, превышая физиологическую норму более чем в 2 раза (табл. 1).

Таким образом, результаты, полученные при исследовании содержания в крови СРБ, показывают, что его концентрация у больных во все сроки исследования остается высокой, и, по всей вероятности, это связано с основным заболеванием больных. Оперативное вмешательство несколько снижает содержание этого белка, но оно все еще остается высоким и на 7 сут., превышая норму более чем в 2 раза.

Аналогичные исследования острофазных белков сыворотки крови были проведены у больных анкилозирующим спондилитом. Так, содержание ЦП у больных АС до оперативного вмешательства составило 95% от физиологической нормы, а на 3 сут. и 7 сут. — 76% и 90% соответственно. Подобные изменения концентрации ЦП наблюдали и у больных РА.

Аналогичные изменения были обнаружены при анализе данных, отражающих содержание гаптоглобина.

Что касается концентрации С-реактивного белка у больных АС, то наблюдали резкие изменения, однако сохранилась такая же закономерность при измерении содержания этого белка в динамике. У больных РА содержание СРБ до эндопротезирования было увеличено более чем в 5 раз, а у больных АС — в 4,6 раза. При этом на 7 сут. после оперативного вмешательства у больных РА и АС концентрация этого белка уменьшалась в 2 раза относительно его содержания до оперативного вмешательства.

Таким образом, можно сделать вывод, что содержание острофазных белков как у больных ревматоидным артритом, так и у больных анкилозирующим спондилитом почти не отличается.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови больных анкилозирующим спондилитом

| Сроки наблюдения, сут. | Показатели | | |
|------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | ЦП, мг/л | ГП, г/л | СРБ, мг/л |
| До эндопротезирования | $170,6 \pm 3,50$ | $1,29 \pm 0,10$ | $27,5 \pm 2,60$ |
| Через 3 сут. | $137,2 \pm 5,20$ | $1,55 \pm 0,10$ | $32,0 \pm 4,90$ |
| Через 7 сут. | $162,7 \pm 8,40$ | $1,36 \pm 0,10$ | $12,9 \pm 1,26$ |
| Норма | 180-450 | $1,25 \pm 0,18$ | до 6,0 |

Содержание острофазных белков в сыворотке крови больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом до эндопротезирования

| Группы больных | ЦП, мг/л | СРБ, мг/л | ГП, г/л |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|
| Показатели, характерные для больных РА | 176,0±1,97 (98%)* | 30,26±4,32 (504%)* | 1,25±0,10 (100%)* |
| Показатели, характерные для больных АС | 170,6±3,50 (95%)* | 27,5±2,60 (458%)* | 1,29±0,10 (103%)* |
| Показатели, характерные для больных, у которых возникли осложнения, n=9 | 135,4±9,5 (75%)* | 57,9±10,7 (965%)* | 1,40±0,1 (112%)* |
| Норма | 180,0-450,0 | <6,0 | 1,25±0,18 |

Примечание: * — проценты относительно нормы.

Однако у некоторых больных содержание СРБ было выше средних значений, характерных для больных РА и АС, и достигало 57,9±10,7 мг/л (965%), а содержание ЦП — снижено и составляло 135,4±9,5 мг/л (75%). В этой же группе наблюдали послеоперационные осложнения (табл. 3).

Анализируя показатели острофазных белков у больных РА и АС, стало известно, что до операции содержание ЦП и ГП находится в пределах нормальных величин, без особых отклонений от физиологических норм. При этом содержание СРБ превышает норму в 5 раз. После оперативного вмешательства концентрация СРБ на 3 сут. повышается более чем в 6 раз как у больных РА, так и у больных АС, а на 7 сут. уменьшается более чем в 2 раза. Своевременная и объективная оценка тяжести СВО, развивающегося после операции по эндопротезированию и приводящего к дисфункции жизненно важных органов, имеет большое клиническое значение. В первую очередь СВО оценивают по развитию острофазного ответа. В связи с этим можно сделать вывод, что полученные биохимические данные, демонстрирующие в динамике количественный анализ острофазных белков (ГП, ЦП и особенно СРБ) у больных РА

и АС, могут отражать развитие воспалительного процесса на ранних этапах заболевания до клинических проявлений. Также полученные результаты указывают на зависимость развития острого воспалительного процесса от содержания острофазных белков до операции и на то, как реагируют эти белки при эндопротезировании крупных суставов. Таким образом, эти данные могут быть использованы для коррекции лечения при хирургических вмешательствах крупных суставов.

Выводы

Определение в динамике (до и после операции) концентрации С-реактивного белка, церулоплазмينا и гаптоглобина в сыворотке крови пациентов, больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом, позволяет оценить выраженность СВО, получить картину острофазного ответа и развития воспаления, включая и ранние этапы заболевания.

Эти же данные наряду с клиническими показателями могут послужить прогнозированию развития осложнений при эндопротезировании крупных суставов и контроле эффективности лечения в послеоперационном периоде.

Литература

1. Бокерия Л.А., Самуилова Д.Ш., Шведунова В.Н. и др. // Грудная и серд.-сосуд. хирургия. — 2003. — №3. — С. 27-35.
2. Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Морозова О.Л. и др. // Саратовский науч.-мед. журнал. — 2010. — Т.6, №1. — С. 182-188.
3. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. — М., 2002.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 911 с.
5. Наджар М.Х. // Лаборатория. — 2006. — №1. — С. 16-17.
6. Талаева Т.В., Рубан Н.В., Церковняк В.И. и др. Влияние острого воспаления на функциональные свойства сосудистой стенки // Укр. ревматолог. журнал. — 2000. — №2 (2). — С. 61-65.
7. Шевченко О.П., Партигулов С.А., Акчурин Р.С., Меркулов А.Г. // Кардиология. — 1990. — №10. — С. 105-106.
8. Шевченко О.П., Хубутия М.Ш., Чернова А.В. и др. // Трансплантология и искусственные органы. — 1996. — №3-4. — С. 49-55.
9. Шевченко О.П., Шумаков Д.В., Киладзе Е.С. и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2001. — №1. — С. 26-31.
10. Шевченко О.П., Орлова О.В., Шевченко А.О. Церулоплазмин. Патохимия крови для врачей. — М., 2005. — С. 5-15, 25-40.

11. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Саитгареев Р.Ш. Трансплантология и искусственные органы / Под ред. В.И.Шумакова. — М., 1986. — С. 164-168.
12. Bauferton C., Intrator L., Jansen P.G.M. et al. // Cardio Source. — 1999. — Vol. 67. — №4. — P. 972-977.
13. Butler J., Roker G. M., Westaby S. // Ann. Thorac. Surg. — 1993. — Vol. 55. — №2. — P. 552-559.
14. Gruys E., Toussaint M.J.M., Niewold T.A., Koopmans S.J. // J. Zhejiang Univ. Sci. B. — 2005. — Vol. 6. — №11. — P. 1045-1056.
15. Iimakkunnas M., Eero J., Pesonen M.D. // Thorac. Cardio-vasc. Surg. — 2005. — Vol. 129. — №4. — P. 851-859.
16. Morse D.S., Adams D., Magnani B. // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — Vol. 65. — P. 691-695.
17. Watterson C., Lanevski A., Horner J., Loudon C. // Toxicologic Pathology. — 2009. — №37. — P. 28-33.

А.М.Магомедов, С.І.Герасименко, М.В.Полулях, А.С.Герасименко, І.О.Черешук, Д.М.Полулях, Б.П.Байчук. Метаболізм гострофазних білків у хворих на ревматоїдний артрит та анкілозуючий спондиліт при ендопротезуванні суглобів. Київ, Україна.

Ключові слова: білки гострої фази, С-реактивний білок, церулоплазмін, гаптоглобін, ендопротезування, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт.

У динаміці — до і після операції з ендопротезування — проведено дослідження показників гострофазних білків сироватки крові (С-реактивного білка, церулоплазміну і гаптоглобіну) у хворих на ревматоїдний артрит та анкілозуючий спондиліт. Найбільші зміни спостерігали в концентрації С-реактивного білка. Результати дослідження вказують на залежність розвитку гострого запального процесу від вмісту гострофазних білків до операції і на те, як реагують ці білки при ендопротезуванні великих суглобів. Отримані дані можуть бути використані для корекції лікування при хірургічних втручаннях великих суглобів.

A.M. Magomedov, S.I. Gerasimenko, M.V. Polulyakh, A.S. Gerasimenko, I.A. Chereschuk, D.M. Polulyakh, B.P. Baychuk. Metabolism of acute phase proteins in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis after total joint replacement. Kyiv, Ukraine

Key words: acute phase proteins, C-reactive protein, ceruloplasmin, haptoglobin, endoprothetics, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis.

Analysis of the content of acute phase proteins (C-reactive protein, ceruloplasmin and haptoglobin) of blood serum in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis has been performed in dynamics - before and after surgery. The most profound changes were observed in the content of C-reactive protein. The obtained results indicate the dependence of acute inflammation on the content of acute phase proteins prior to surgery and how these proteins react after endoprothetics of big joints. These data can be used for the correction of surgical treatment of big joints.

Надійшла до редакції 16.02.2012 р.