

Е.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко, М.Ф.Гюльмамедова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АДсорбЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

Реферат. При системной красной волчанке уменьшаются показатели вязкоэластичности и релаксации сыворотки крови на фоне повышения ее межфазной активности в зоне очень коротких и коротких времен существования поверхности, что регистрируется соответственно у 47%, 51%, 58% и 48% обследованных. Характер исходных изменений физико-химического состояния крови определяет эффективность дальнейшего использования микофенолата мофетила, метотрексата и циклоспорина. В процессе патогенетического лечения цитостатики оказывают влияние на динамику физико-химических свойств крови.

Ключевые слова: системная красная волчанка, лечение, цитостатики, кровь, адсорбция, реология

Распространенность системной красной волчанки (СКВ) в некоторых регионах Украины достигает 30 человек на 100 тыс. населения, причем за последние годы наблюдается рост численности таких больных [2]. Социально-экономический ущерб в связи с утратой трудоспособности пациентов постоянно увеличивается, при этом эффективность лечения болезни зачастую остается неудовлетворительной, а прогноз неблагоприятным [6, 11].

В качестве патогенетической терапии СКВ сейчас широко используют иммунодепрессанты цитотоксического действия или цитостатики: циклофосамид (ЦФ), микофенолата мофетил (ММ), азатиоприн (АТ), метотрексат (МТ), циклоспорин (ЦС) [4, 7, 8], а у больных волчаночным нефритом и нейролюпусом они являются обязательным компонентом лечения [5, 12]. Необходимо отметить, что поскольку применение цитостатиков при СКВ зачастую проводится эмпирически эффективность их нередко неудовлетворительна [3]. Актуальной остается проблема прогнозирования результатов лечения [10].

Целью и задачами данного исследования стали оценка изменения физико-химических адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови, которые считаются интегральным отражением белковых, липидных и неорганических электролитных поверхностно-активных (сурфактантов) и поверхностно-неактивных (инсурфактантов) веществ при СКВ, их связей с дальнейшей цитостатической иммунодепрессивной терапией болезни, выделение критериев для прогнозирования ее эффективности.

Материал и методы

Под наблюдением находилась 91 женщина, страдающая СКВ, в возрасте от 16 до 54 лет (в среднем $35 \pm 1,1$ лет). Длительность болезни составляла от 1 года до 20 лет (в среднем $6 \pm 0,5$ лет).

У 2% от числа больных констатировано острое течение СКВ, у 41% – подострое, у 57% – хроническое. I степень активности патологического процесса установлена в 18% наблюдений, II – в 22%, III – в 60%. У 76% от числа обследованных больных диагностировано поражение суставов (артрит, артралгии, контрактуры), у 43% – мышц (миозит, миалгии), у 75% – кожи (васкулитная «бабочка», дискоидные очаги, эритематозный фотодерматит, синдром Роуэлла, анулярные очаги, пурпура, сетчатое ливедо), у 54% – придатков кожи и слизистых оболочек (алопеция, хейлит, язвенный стоматит), у 51% – лимфоузлов, у 79% – миокарда (миокардит, миокардиодистрофия, коронарит), у 35% – перикарда (сухой или экссудативный перикардит), у 70% – эндокарда и клапанов сердца, у 48% – легких (дисковидные ателектазы, интерстициальный пневмонит, фиброзирующий альвеолит, легочная гипертензия), у 36% – плевры (сухой или экссудативный плеврит), у 47% – печени (гепатит, гепатодистрофия), у 24% – селезенки, у 45% – центральной нервной системы, у 85% – почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит). В 23% случаев установлен антифосфолипидный синдром, у 22% – синдром Рейно.

60% больных в комплексном лечении получали цитостатики, 93% – глюкокортикоидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), 15% – антикоагулянты (фраксипарин, клексан), 55% – антиагреганты (пентоксифиллин, трентал), 41% – полиферментные смеси системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим). Среди цитостатиков ЦФ (эндоксан) назначали 27% больных (50-200 мг/сут), ММ – 15% (1000-2000 мг/сут), АТ (имуран) – 26% (50-150 мг/сут), МТ – 13% (7,5-15 мг/нед), ЦС (сандимун, лайфмун) – 20% (100-200 мг/сут). Эффективность лечения больных СКВ оценивали спустя 3-27 недель от начала наблюдения (в среднем через $13 \pm 0,8$ недель).

Межфазная тензиореометрия сыворотки крови проведена с помощью методов максимального давления в пузырьке и анализа формы осесимметричных капель. Использованы компьютерные адсорбционные тензиореометры «MPT2-Lauda» (Германия) и «ADSA-Toronto» (Канада). Результаты поверхностного натяжения (ПН) представлялись в виде тензиограмм – кривых зависимости его от времени (t), на которых компьютер определял точки, соответствующие $t=0,01$ с (ПН1), $t=1$ с (ПН2), $t=100$

Таблица. Достоверность влияния (р D) исходных адсорбционно-реологических показателей сыворотки крови на дальнейшую эффективность лечения больных СКВ.

Группы медикаментозных препаратов	Показатели					
	ВЭ	ВР	ПН1	ПН2	ПН3	ПН4
Цитостатики	0,809	0,017	0,753	0,831	0,758	0,107
Из них:						
ЦФ	0,359	0,498	0,32	0,824	0,646	0,751
ММ	0,394	0,382	0,477	0,026	0,002	0,175
АТ	0,693	0,16	0,558	0,261	0,977	0,543
МТ	0,583	0,469	0,498	0,003	0,741	0,465
ЦС	0,005	0,046	0,111	0,52	0,165	0,191
Глюкокортикоидные гормоны	0,913	0,13	0,817	0,51	0,86	0,392
Антикоагулянты	0,152	0,113	0,287	0,884	0,376	0,415
Антиагреганты	0,844	<0,001	0,933	0,856	0,76	0,134
Полиферментные смеси	0,857	0,623	0,246	0,363	0,558	0,403

с (ПН3) и $t > \infty$ (ПН4). Оценивали также модуль вязкоэластичности (ВЭ) и время релаксации (ВР) [1, 9].

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft»). Определяли средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждения

У больных СКВ показатели ВЭ крови составляют $27,0 \pm 0,69$ мН/м, ВР – $99,8 \pm 3,50$ с, ПН1 – $72,8 \pm 0,19$ мН/м, ПН2 – $68,9 \pm 0,17$ мН/м, ПН3 – $59,1 \pm 0,33$ мН/м, ПН4 – $46,5 \pm 0,41$ мН/м. По сравнению со здоровыми женщинами обнаружено уменьшение вязкоэластичных свойств сыворотки на 20% ($p < 0,001$), релаксационных – на 22% ($p < 0,001$), на фоне увеличения межфазной активности в зоне очень коротких и коротких времен (соответственно $p = 0,008$ и $p = 0,027$). Такие сдвиги адсорбционно-реологических свойств крови (меньше или больше $M \pm SD$ здоровых) констатируются соответственно в 47%, 51%, 58% и 48% наблюдений.

Эффективность лечения больных СКВ связана с исходными параметрами ВР крови ($p = 0,037$).

По данным однофакторного дисперсионного анализа (таблица) релаксационные свойства сыворотки определяют результаты использования цитостатиков ($p = 0,017$) и антиагрегантов ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что на эффект применения ММ оказывают достоверное воздействие параметры ПН2 ($p = 0,026$) и ПН3 ($p = 0,002$), на МТ – только межфазная активность при $t = 1$ с ($p = 0,003$), на эффективность циклоsporинотерапии – ВЭ ($p = 0,005$) и ВР ($p = 0,046$).

Анализ множественной регрессии свидетельствует о положительной связи результатов терапии больных СКВ цитостатиками с исходными релаксационными свойствами крови ($p = 0,030$), а эффективность применения ММ – с параметрами ПН3 ($p = 0,036$). На наш взгляд, представленные данные дисперсионного и регрессионного анализа имеют определенную практическую значимость. Так, прогностическим критерием дальнейшего использования

иммунодепрессивной цитотоксической терапии при СКВ можно считать значения $ВР > 110$ с ($> M + 3m$ больных), а назначения большим ММ, кроме того, показатель $ПН3 > 60$ мН/м.

По результатам многофакторного дисперсионного анализа (рис. 1) на интегральную динамику изученных физико-химических показателей в процессе лечения оказывает достоверное влияние использование антиагрегантов ($p = 0,010$), но не цитостатиков, глюкокортикоидных гормонов, антикоагулянтов и полиферментных смесей. Вместе с тем, среди иммунодепрессантов цитотоксического действия имеет место отчетливое действие ЦС ($p < 0,001$).

Если без использования цитостатиков параметры АРСК у больных СКВ недостоверно изменяются в процессе лечения, то на фоне цитостатической терапии происходит нормализация показателей ВЭ и ВР (рис. 2). Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, на интегральное исходное адсорбционно-реологическое состояние сыворотки крови оказывают влияние возраст больных ($p = 0,006$), степень активности патологического процесса ($p = 0,005$), поражение миокарда ($p < 0,001$), эндокарда ($p = 0,003$) и размеры камер сердца ($p = 0,003$). Дальнейшую интегральную динамику изученных биофизических параметров определяют активность СКВ ($p < 0,001$), изменения миокарда ($p = 0,045$), наличие серозитов ($p = 0,043$), вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы ($p = 0,046$) и функция почек ($p = 0,004$).

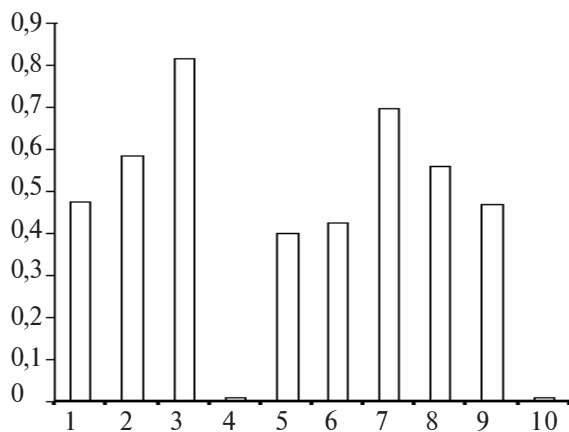
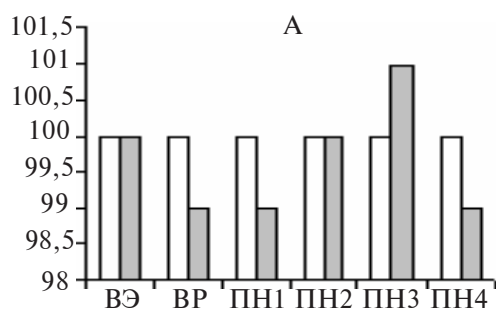


Рис. 1. Достоверность влияния отдельных групп препаратов патогенетической терапии больных СКВ на интегральную динамику адсорбционно-реологических параметров сыворотки крови. 1 – цитостатики, 2 – глюкокортикоидные гормоны, 3 – антикоагулянты, 4 – антиагреганты, 5 – полиферментные смеси, 6 – ЦФ, 7 – ММ, 8 – АТ, 9 – МТ, 10 – ЦС.

У больных СКВ, получавших и не получавших цитостатики, параметры межфазной активности сыворотки крови в процессе лечения изменяются недостоверно. Следующим этапом нашей работы была оценка динамического поверхностного натяжения у лиц, которым назначали отдельные группы иммунодепрессантов цитотоксического действия. В группе больных, получавших различные цитостатики, но не ЦФ, констатируется уменьшение ПН2 крови с $69,0 \pm 0,24$ мН/м до $68,3 \pm 0,35$ мН/м ($p=0,046$), тогда как на фоне циклофосфамидотерапии регистрируется увеличение межфазной активности в зоне $t=100$ с (с $57,5 \pm 1,23$ мН/м до $60,3 \pm 0,52$ мН/м; $p=0,016$). Можно высказать гипотезу, согласно которой ЦФ уменьшает в крови уровень высокомолекулярных соединений, с которыми обратны связаны показатели ПН3. ММ повышает адсорбционные свойства сыворотки крови при очень длинных временах существования поверхности, приближающихся к равновесию. Так, до лечения показатели ПН4 у больных СКВ составляли $43,7 \pm 1,26$ мН/м, а к концу наблюдения – $47,2 \pm 1,14$ мН/м ($p=0,013$).

Таким образом, при СКВ уменьшаются показатели ВЭ и ВР сыворотки крови на фоне повышения ее межфазной активности в зоне очень коротких и коротких времен существования поверхности, что регистрируется соответ-



ственно у 47%, 51%, 58% и 48% обследованных. Характер исходных изменений адсорбционно-реологического физико-химического состояния крови определяет эффективность дальнейшей цитостатической терапии, в частности, использования ММ, МТ и ЦС. В процессе патогенетического лечения на интегральную динамику вязкоэластичных, релаксационных и межфазных адсорбционных свойств крови оказывают влияние исходная степень активности патологического процесса, тяжесть поражения миокарда, серозных оболочек, центральной нервной системы и почек, применение в комплексе терапевтических мероприятий ЦС, а ЦФ способен увеличивать ПН сыворотки при $t=100$ с, ММ – при t —приближающихся к бесконечности, уменьшая тем самым уровень в крови высокомолекулярных сурфактантов.

К.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко,
М.Ф.Гюльмамедова

Immunosuppressive efficacy of therapy in patients with lupus erythematosus depending on the adsorptive and rheological properties of blood

Serum viscoelasticity and relaxation indices in systemic lupus erythematosus decrease against its interfacial activity increase in the zone of very short and short-time existence of the surface, which is observed in 47%, 51%, 58% and 48% of patients respectively. The character of initial changes of physical and chemical state of blood determines the effectiveness of further use of mycophenolate mofetil, methotrexate and cyclosporine. In the course of pathogenetic treatment cytostatics influence the dynamics of physical and chemical properties of blood (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 71-74).

Keywords: systemic lupus erythematosus, treatment, cytostatics, blood, adsorption, rheology.

К.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко,
М.Ф.Гюльмамедова

Ефективність імунодепресивної терапії хворих на системний червоний вовчак в залежності від адсорбційно-реологічних властивостей крові

При системному червоному вовчаку зменшуються показники в'язкоеластичності й релаксації сироватки крові на тлі підвищення її міжфазної активності в зоні дуже коротких і коротких часів

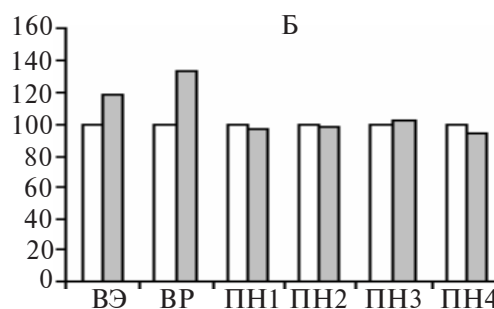


Рис. 2. Изменения параметров АРСК после лечения (белые столбцы - показатели до лечения приняты за 100%). А – без использования цитостатиков, Б – с применением цитостатиков.

існування поверхні, що реєструється відповідно у 47%, 51%, 58% і 48% обстежених. Характер вихідних змін фізико-хімічного стану крові визначає ефективність подальшого використання мікофенолату мофетилу, метотрексату та циклоспорину. В процесі патогенетичного лікування цитостатики впливають на динаміку фізико-хімічних властивостей крові (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 71-74).

Ключові слова: системний червоний вовчак, лікування, цитостатики, кров, адсорбція, реологія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Думанский Ю. В.* Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине / Ю. В. Думанский. - Донецк: Донеччина, 2011. - 385 с.
2. *Дядик О.* Клініко-імунологічна характеристика “легкого” та “тяжкого” системного червоного вовчачка / О. І. Дядик, І. В. Ракитська, М. В. Хоменко, О. В. Шукіна // Універ. клініка. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 22 - 26.
3. *Коваленко В. М.* Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журн. - 2012. - Т. 49, № 3. - С. 3 - 5.
4. *Amoura Z., Piette J.C.* Treatment of systemic lupus erythematosus // Rev. Med. Interne. - 2007. - Vol. 28, suppl. 4. - P. 306-309.
5. *Barber C. E.* Sustained remission of lupus nephritis / C. E. Barber, L. Geldenhuys, J. G. Hanly // Lupus. - 2011. - Vol. 15, N 2. - P. 94 - 101.
6. *Doi Y.* Trends in mortality from intractable diseases in Japan, 1972-2004 / Y. Doi, T. Yokoyama, M. Sakai // Nippon Koshu Eisei Zasshi. - 2007. - Vol. 54, N 10. - P. 684 - 694.
7. *Dooley M. A.* Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: immunosuppressive agents / M. A. Dooley, E. M. Ginzler // Rheum. Dis. Clin. North Am. - 2012. - Vol. 32, N 1. - P. 91 - 102.
8. *Fischer-Betz R.* Modern therapy for systemic lupus erythematosus / R. Fischer-Betz, M. Schneider // Z. Rheumatol. - 2007. - Vol. 66, N 8. - P. 662 - 671.
9. *Kazakov V. N.* Dynamic surface tensiometry in medicine / V. N. Kazakov, O. V. Siniachenko, V. D. Fainerman, R. Miller. - Amsterdam: Elsevier, 2000. - 373 p.
10. *Petri M.* Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care / V. Petri // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. - 2010. - Vol. 21, N 4. - P. 687 - 697.
11. *Trethewey P.* Systemic lupus erythematosus / P. Trethewey // Dimens. Crit. Care Nurs. - 2014. - Vol. 23, N 3. - P. 111 - 115.
12. *Vadacca M.* Neuropsychiatric lupus erythematosus / M. Vadacca, F. Buzzulini, A. Rigon, G. Coppolino // Reumatismo. - 2009. - Vol. 58, N 3. - P. 177 - 186.