

Особенности активности эластазы, коллагенолитической активности и содержание гликозаминогликанов у больных ограниченной склеродермией

М.А. Ата

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

Целью исследования было повышение эффективности диагностики у больных очаговой склеродермией на основе изучения динамики активности эластазы, коллагенолитической активности и содержания гликозаминогликанов.

Материалы и методы. Под наблюдением было 107 больных очаговой склеродермией. Все пациенты были распределены на 3 сопоставимые по всем параметрам группы – основную и две группы сравнения. В основную группу вошли 33 (34,01%) больных очаговой склеродермией, получавших комплексное лечение; в I группу сравнения – 34 (35,05%) пациента, получавших только традиционную терапию; во II группу – 30 (30,92%) больных, получавших лечение по схеме, которая включала традиционную терапию с добавлением тиотриазолина. В плазме крови определяли содержание гликозаминогликанов, активность фермента эластазы и коллагенолитическую активность.

Результаты. Установлено, что очаговая склеродермия сопровождается глубокими нарушениями обмена соединительной ткани, что подтверждается повышением активности эластазы, коллагенолитической активности сыворотки крови, содержания в ней гликозаминогликанов до лечения и снижением уровня исследуемых показателей после проведенной терапии. Высокая корреляционная связь между активностью эластазы, коллагенолитической активностью и содержанием гликозаминогликанов сыворотки крови при разных формах и стадиях очаговой склеродермии позволяет использовать эти показатели как прогностически значимые для оценки проводимой патогенетической терапии.

Выводы. Активность эластазы, коллагенолитическая активность и содержание гликозаминогликанов сыворотки крови при разных формах и стадиях очаговой склеродермии следует считать прогностически значимыми в динамике проводимой патогенетической терапии, эти показатели позволяют проводить дифференциальную диагностику, выбор комплексной терапии, что обеспечивает повышение эффективности лечения пациентов с очаговой склеродермией.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, активность эластазы, коллагенолитическая активность, содержание гликозаминогликанов, терапия.

Введение

Особенности патогенеза очаговой склеродермии (ОСД) неразрывно связаны с нарушениями структурно-метаболического состояния соединительной ткани (СТ), обуславливающими развитие заболевания. Эти нарушения вызывают неадекватную, а вследствие этого непрогнозируемую реакцию организма, влияющую на клиническое течение и результаты лечения [9].

Залогом успешного лечения таких больных может быть ранняя диагностика и изучение активности эластазы, коллагенолитической активности (КЛА) и содержания гликозаминогликанов (ГАГ) [3].

На сегодняшний день методы выявления ОСД разработаны все еще недостаточно эффективно, что не позволяет определять наличие преморбидного метаболического состояния на стадии

формирования болезни и развития патологического процесса, а значит, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этиологии и патогенеза дисфункции эластазы и коллагена [5].

Таким образом, анализ и оценка дисметаболических расстройств гомеостаза при ОСД с позиций индивидуальных особенностей пациентов в современной литературе освещены недостаточно. Все это определило цель проводимого исследования.

Целью исследования было повышение эффективности диагностики у больных ОСД на основе изучения динамики активности эластазы, КЛА и содержания ГАГ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 107 больных ОСД, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» с 2014 по 2018 г. Все пациенты были распределены на 3 сопоставимые по всем параметрам группы. Группы произвольно формировались из больных, соответствующих критериям включения, и были репрезентативны по полу, возрасту, исходным клиническим и лабораторным показателям.

В основную группу вошли 33 (34,01%) больных ОСД, получавших комплексное лечение по схеме, методика которой была разработана в клинике института: традиционную терапию пенициллином G по 5,0 млн ЕД внутримышечно на протяжении 10–12 суток; аскорбиновой кислотой 10,0% по 2,0 мл внутримышечно на протяжении 10–15 суток; никотиновой кислотой 1% по 1,0 мл внутримышечно на протяжении 10–15 суток; наружное лечение – гель Траумель С и аппликации с раствором димексида 1:4 (согласно стандартам терапии ОСД), а также дополнительно пациентам был назначен тиотриазолин 2,5% по 4,0 мл внутримышечно на протяжении 10–15 суток и цитофлавин по 10,0 мл на 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно на протяжении 10 суток с последующим переходом на таблетированную форму препарата по 2 таблетки 2 раза в день на протяжении 25 суток. [7].

В I группу сравнения было включено 34 (35,05%) пациента, получавших только традиционную терапию. Во II группу сравнения вошли 30 (30,92%) больных, получавших лечение по схеме, которая включала традиционную терапию с добавлением тиотриазолина 2,5% по 4,0 мл внутримышечно на протяжении 10–15 суток. Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, на момент первоначального обращения составляла от 5 мес до 30 лет (в среднем $(2,6 \pm 0,5)$ года). Наиболее часто дебют заболевания у пациентов с ОСД приходился на возраст 46–60 лет, при этом средний возраст дебюта ОСД составил $(48,24 \pm 2,94)$ года.

ГАГ и суммарные ГАГ (кислые мукополисахариды) определяли в сыворотке крови методом П.Н. Шараева и соавт. [8]. Оценку КЛА плазмы крови осуществляли по суммарному количеству свободного и пептидно-связанного оксипролина [2, 4]. Эластаза в сыворотке крови исследовалась иммуноферментным методом И.П. Гончаря и соавт. с использованием моноклональных антител и набора реактивов Human PMN Elastase Elisa RD191021100) по инструкции фирмы Biovendor (Германия) [1].

Достоверность расхождений (p) сравнимых групповых средних определяли с помощью t -критерия Стьюдента–Фишера [3].

Результаты и их обсуждение

Для выявления особенностей структурно-метаболического состояния СТ у больных с ОСД программа исследований предусматривала изучение состояния СТ у больных ОСД исследуемых групп и в группе условно здоровых пациентов. Для этого в плазме крови определялось содержание ГАГ, активность фермента эластазы и КЛА плазмы крови, которые способны дать полезную информацию о состоянии структурно-метаболических и обменных процессов в СТ при ОСД.

При изучении структурно-метаболического состояния СТ у больных ОСД до лечения и в I, и во II группе сравнения выявили высокую активность уровней эластазы ($(184,3 \pm 35,6)$ пг/мл; $(82,6 \pm 4,2)$ пг/мл и $(63,4 \pm 3,7)$ пг/мл), превышающих показатели условно здоровой группы наблюдения, соответственно, в 6,8; 3 и 2,3 раза. У больных основной группы этот показатель был увеличен в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой обследованных пациентов (табл. 1).

Содержание ГАГ было повышено во всех исследуемых группах. Максимальное трехкратное увеличение содержания ГАГ выявили в группе больных ОСД до лечения – $(108,5 \pm 5,4)$ мкмоль/л. После проведенного лечения у больных ОСД групп сравнения этот показатель превышал уровень референтных значений группы условно здоровых доноров в среднем в 1,8 раза. А в основной группе содержание ГАГ превышало уровень референтных значений группы здоровых доноров всего на 19%. КЛА плазмы крови имела схожую динамику, не зависела от пола и хорошо коррелировала с показателями активности эластазы, как это было представлено (см. табл. 1; см. рисунок).

Как видно из данных таблицы 2 и рисунка, наиболее высокие значения оксипролина выявлялись у пациентов I группы сравнения, страдающих ОСД, и II группы сравнения ($(74,3 \pm 3,6)$ мкмоль оксипролина/л•ч и $(51,8 \pm 4,3)$ мкмоль оксипролина/л•ч). Уровни КЛА плазмы крови в этих группах превышали данные условно здоровых пациентов, что обеспечивает этому показателю

Таблица 1. Содержание ГАГ и активность эластазы в плазме крови больных ОСД в зависимости от получаемой терапии (M±m)

Исследуемые группы	Показатели	
	Эластаза (пг/мл)	ГАГ (мкмоль/л)
Референтные значения (здоровые доноры)	27,3±1,8	35,84±1,2
Больные ОСД до лечения	184,3±35,6*	108,5±5,4*
После лечения		
Основная группа	46,8±6,4	44,1±2,5*
I группа сравнения	82,6±4,2*	69,6±8,4
II группа сравнения	63,4±3,7*	59,6±4,3*

Примечание: * вероятность отличий $p \leq 0,05$.

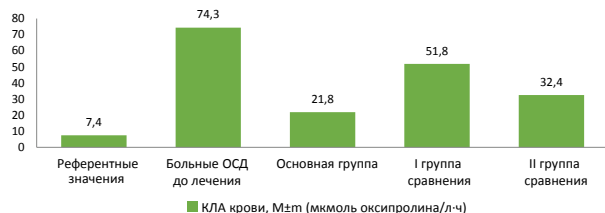


Рисунок. Динамика уровня оксипролина у больных ОСД и здоровых доноров

важное диагностическое и прогностическое значение при определении степени выраженности и локализации очагов. КЛА плазмы крови у больных основной группы была повышена в 3 раза, однако эти уровни были значительно ниже показателей пациентов I и II групп сравнения.

Список литературы

1. Антителообразование к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани / И.П. Гонтарь [и др.]. Медицинский альманах. 2012. № 2 (21). С. 79–81.
2. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных и приобретенных коллагенозах / Т.А. Аскерова, Н.А. Юсифова, Г.Т. Хасанова, А.Р. Керимова. Клини. лаб. диагностика. 2009. № 9. С. 15–17.
3. Коханов А.В., Мусатов О.В., Мяснынкин А.А. Факторный анализ с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0» на примерах иммунохимических исследований в urgentной медицине: Учебное пособие. Астрахань: АГМА, 2011. 42 с.
4. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.Г. Зворыгина и др. Лаб. дело. 1987. № 1. С. 60–63.
5. Особенности антителогенеза к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани в зависимости от активности воспалительного процесса / Матасова Н.А. [и др.]. Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / под ред. Академика РАМН Зборовского А.Б. Вып. XXVIII, Волгоград, ООО «Царицынская полиграфическая компания», 2011. С. 65–66.
6. Пат. 109591 Украина, МПК 7 G01N33/49 (2006.01). Спосіб ефективності лікування хворих на вогнищеву склеродермію / М.А. Ата, Я.Ф. Кутасевич, В.І. Жуков. Заявл. 16.03.2016; Опубл. 25.08.2016; Бюл. № 16.
7. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / За редакцією проф. І.І. Маврова. Київ, 2007. 344 с.
8. Шараев П.Н., Пишков В.Н., Соловьева Н.И. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лабораторное дело. 1989. № 5. С. 330–336.
9. The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma / K. Makino, M. Jinnin, A. Hirano [et al.]. J. Journal of Immunology. 2013. № 190 (8). P. 3905–3915.

Таблица 2. Динамика уровня КЛА плазмы крови у больных ОСД исследуемых групп и здоровых доноров (M±m)

Стадия патологического процесса	КЛА крови (мкмоль оксипролина/л-ч)
Референтные значения (здоровые доноры)	7,4±0,6
Больные ОСД до лечения	74,3±3,6*
После лечения	
Основная группа	21,8±6,4
I группа сравнения	51,8±4,3*
II группа сравнения	32,4±3,5

Примечание: * вероятность отличий от основной группы $p < 0,05$.

Выводы

Анализ результатов проведенных исследований выявил ряд особенностей биохимических показателей и свидетельствует, что ОСД сопровождается глубокими нарушениями обмена СТ, что подтверждается повышением активности эластазы, КЛА сыворотки крови, содержания в ней ГАГ до лечения и снижением уровня исследуемых показателей после проведенной терапии.

Показано, что активность эластазы, КЛА и содержание ГАГ сыворотки крови при разных формах и стадиях ОСД следует считать прогностически значимыми в динамике проводимой патогенетической терапии, эти показатели позволяют проводить дифференциальную диагностику, выбор комплексной терапии, что обеспечивает повышение эффективности лечения пациентов с ОСД.

References

1. Gontar IP, et al. Antiteloobrazovanie k elastinu i elastaze u bolnykh diffuznyimi zabolevaniyami soedinitelnoy tkani [Antibody formation to elastin and elastase in patients with diffuse connective tissue diseases]. Medical almanac. 2012;(21):79–81.
2. Askerova TA, Yusifova HA, Khasanova GT, Kerimov AR. Diagnosticheskaya znachimost opredeleniya svobodnogo oksiprolina pri nasledstvennykh i priobretennykh kollagenozakh [Diagnostic significance of the determination of free hydroxyproline in hereditary and acquired collagenoses]. Wedge. lab diagnostics. 2009;9:15–17.
3. Kokhanov AV, Musatov OV, Myasnyankin AA. Faktorniy analiz s ispolzovaniem paketa programm «STATISTICA 6.0» na primerakh immunohimicheskikh issledovaniy v urgentnoy meditsine: Uchebnoe posobie [Factor analysis using the STATISTICA 6.0 software package using examples of immunochemical studies in emergency medicine: Study guide]. Astrakhan: AGMA, 2011. 42 p.
4. Sharaev PN, Pishkov VN, Zvorygin NG, et al. Opredelenie kollagenoliticheskoy aktivnosti plazmyi krovi [Determination of blood plasma collagenolytic activity]. Lab. a business. 1987;1:60–63.
5. Matasova ON, et al. Osobennosti antiteloobrazovaniya k elastinu i elastaze u bolnykh diffuznyimi zabolevaniyami soedinitelnoy tkani v zavisimosti ot aktivnosti vospalitel'nogo protsesssa [Features of antiteloobrazovaniya to elastin and elastase in patients with diffuse connective tissue diseases, depending on the activity of the inflammatory process]. Actual problems of modern rheumatology. Collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Zborovskiy A.B. Vol. XXVIII, Volgograd, LLC Tsaritsyn Printing Company, 2011. P. 65–66.
6. Pat 109591 Ukraine, IPC7 G01N33 / 49 (2006.01). Sposib effektivnosti likuvannya hvoryh on vognishchevu skleroderma [Method of treatment of patients with focal scleroderma]. M.A. Ata, Ya.F. Kutasevich, V.I. Zhukov. Appl. 03/16/2016; Publ. 08/25/2016; Bul. No. 16.
7. Ratsionalna diahnostyka ta likuvannya v dermatologii ta venerologii. Za redaktsiieiu prof. I.I. Mavrova [Rational diagnosis and treatment in dermatology and venerology. Editorial board prof. I.I. Mavrov]. Kyiv, 2007. 344 p.
8. Sharaev PN, Pishkov VN, Solovyov NI. Metod opredeleniya glikozaminoglikanov v biologicheskikh zhidkostyah [Method for the determination of glycosaminoglycans in biological fluids]. Laboratory work. 1989;5:330–336.
9. Makino K, Jinnin M, Hirano A, et al. The downregulation of the collapse of the mRNA in the systemic and scleroderma. J. Journal of Immunology. 2013;190(8):3905–3915.

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ЕЛАСТАЗИ, КОЛАГЕНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ Й ВМІСТ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ У ХВОРИХ НА ВОГНИЩЕВУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

М. А. Ата

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики у хворих на вогнищеву склеродермію на підставі вивчення активності еластази, колагенолітичної активності й вмісту глікозаміногліканів.

Матеріали та методи. Під наглядом було 107 хворих на вогнищеву склеродермію. Всі пацієнти були розподілені на 3 порівнянні за всіма параметрами групи – основну і дві групи порівняння. До основної групи увійшли 33 (34,01%) хворих на вогнищеву склеродермію, які отримували комплексне лікування; в I групу – 34 (35,05%) пацієнти, які отримували тільки традиційну терапію; у II групу – 30 (30,92%) хворих, які отримували лікування за схемою, яка полягала у традиційній терапії з додаванням тіотриазоліну. У плазмі крові визначався вміст глікозаміногліканів, активність ферменту еластази і колагенолітична активність.

Результати. Встановлено, що вогнищева склеродермія супроводжується глибокими порушеннями обміну сполучної тканини, що підтверджується підвищенням активності еластази, колагенолітичної активності сироватки крові, вмісту в ній глікозаміногліканів до лікування і зниженням рівня досліджуваних показників після проведеної терапії. Високий кореляційний зв'язок між активністю еластази, колагенолітичною активністю і вмістом глікозаміногліканів сироватки крові при різних формах і стадіях вогнищевої склеродермії дає змогу використовувати ці показники як прогностично значущі для оцінки проведеної патогенетичної терапії.

Висновки. Активність еластази, колагенолітична активність і вміст глікозаміногліканів сироватки крові при різних формах і стадіях вогнищевої склеродермії слід вважати прогностично значущими в динаміці проведення патогенетичної терапії. Ці показники дають змогу проводити диференційну діагностику, вибір комплексної терапії, що забезпечує підвищення ефективності лікування пацієнтів з вогнищевою склеродермією.

Ключові слова: обмежена склеродермія, активність еластази, колагенолітична активність, вміст глікозаміногліканів, терапія.

FEATURES OF THE ACTIVITY OF ELASTASES, COLLAGENOLYTIC ACTIVITY AND THE CONTENT OF GLYCOSAMINOGLYCANS IN PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMA

М. А. Ата

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

The objective The study was to improve the efficiency of diagnosis in patients with focal scleroderma based on the study of elastase activity, collagenolytic activity and the content of glycosaminoglycans.

Materials and methods. Under our supervision there were 107 patients with localized scleroderma. All patients were divided into 3 comparable in all parameters of the group – the main and two groups of comparison. The main group consisted of 33 (34.01%) localized scleroderma patients who received complex treatment; in the I group – 34 (35,05%) patients who received only traditional therapy; in group II – 30 (30.92%) patients who received treatment according to the scheme, which included traditional therapy with the addition of thiotriazoline. The blood plasma was determined by the content of glycosaminoglycans, the activity of the enzyme elastase and collagenolytic activity.

Results. It has been established that localized scleroderma is accompanied by profound disturbances in the metabolism of the connective tissue, which is confirmed by an increase in the activity of elastase, the collagenolytic activity of blood serum and the content of glycosaminoglycans in it before treatment and a decrease in the level of the studied parameters after therapy. The high correlation between the elastase activity, collagenolytic activity and the content of serum glycosaminoglycans in different forms and stages of localized scleroderma allows these indicators to be used as prognostically significant for assessing the pathogenetic therapy being carried out.

Conclusions. The activity of elastase, collagenolytic activity and the content of serum glycosaminoglycans at different forms and stages of localized scleroderma should be considered prognostically significant in the dynamics of the conducted pathogenetic therapy, these indicators allow for differential diagnosis, the choice of complex therapy, which increases the efficiency of treatment of patients with localized scleroderma.

Key words: limited scleroderma, elastase activity, collagenolytic activity, content of glycosaminoglycans, therapy.

Сведения об авторе:

Ата Мохамед Аббас – клинический ординатор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины». E-mail: dr_m_ata@hotmail.com