



УДК 616.9-612.753–398.145

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

У.А. САЗЫКИНА¹
Е.Н. ЛАЗАРЕВА²

¹ Астраханский научно-исследовательский институт по изучению лепры Минздрава РФ

² Астраханская государственная медицинская академия

e-mail: elniklazareva@yandex.ru

Изучение динамики белков, отвечающих за процессы ремоделирования костной ткани, позволит своевременно диагностировать деструктивные нарушения опорно-двигательного аппарата при инфекционных заболеваниях хронического течения микобактериальной этиологии. Повышение уровней лактоферрина более 2000 нг/мл и остеокальцина более 55 нг/л при снижении активности остазы более чем 30 У/л и альфа 2-макроглобулина более чем 500 мг/мл в сыворотке крови у пациентов с симптоматикой патологии опорно-двигательного аппарата дает основание констатировать наличие остеодеструктивных нарушений.

Ключевые слова: остеодеструкция, лепра, ревматоидный артрит, туберкулез, лактоферрин, остеокальцин, остазы, альфа – 2 макроглобулин.

В настоящее время среди систем гуморального иммунитета, участвующих в формировании неспецифической реактивности большое значение придается состоянию различных белковых систем крови. Изучение динамики некоторых белков, отвечающих за процессы ремоделирования костной ткани, позволит своевременно диагностировать нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Особенно это актуально при хроническом течении ряда инфекционных заболеваний, в исходе которых формируются инвалидизирующие осложнения костной ткани, значительно ограничивающие двигательную активность пациентов.

Цель исследования. Изучение динамики показателей активности лактоферрина (ЛФ), остеокальцина (ОК), щелочной фосфатазы (ЩФ), остазы (ОС) и альфа 2 макроглобулина (α_2 -МГ) у больных с остеодеструктивными нарушениями при заболеваниях с хроническим течением различной этиологии.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено динамическое наблюдения за 34 больными в возрасте $75,2 \pm 1,24$ лет с лепроматозным (76,9%), недифференцированным (15,4%) и туберкулоидным (7,7%) типом лепры. Из них 15 больных с клинико-рентгенологическими признаками остеодеструкции костной ткани были объединены в I группу, а остальные – во II. В III группу входили 23 пациента с диагнозом туберкулез костей, средний возраст которых составил $62,4 \pm 3,21$ года, а в IV группу – 23 человек с ревматоидным артритом (РА) в возрасте $65,5 \pm 4,31$ лет. Исследуемые маркеры (ЛФ, ОК, ЩФ, ОС, α_2 -МГ) определяли ИФА стандартными тест-системами в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов при обострении специфического процесса и в период ремиссии этих заболеваний. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. с использованием параметрического метода с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони и Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений, однофакторный дисперсионный анализ с определением критерия Тьюки-Крамера, критерия Шеффе.

Результаты и их обсуждение. Одним из представителей острофазных белков является ЛФ. В данном исследовании у больных лепрой с остеодеструктивными изменениями было выявлено статистически достоверное по всем критериям повышение концентрации ЛФ. При этом уровень его колебался достаточно в широком диапазоне от 100 до 5500 нг/мл. Однако, в I группе наибольший процент (48,9%) составляли больные, у которых максимальные значения ЛФ увеличивались в 4 раза от контроля. Тогда как во II группе только у 14,8 % пациентов регистрировали повышение концентрации этого белка, а средние значения не превышали $3240,4 \pm 16,9$ нг/мл. И только у троих было зарегистрировано увеличение до 5000 нг/мл. Высокий уровень ЛФ у больных лепрой так же наблюдали D. Muruganand, D. Ebenezer (2004) и связали эту тенденцию с наличием деформаций верхних и нижних конечностей [1]. Мнение о том, что высокий подъем ЛФ характерен для остеодеструкций подтверждается и анализом динамики его концентрации в зависимости от периода заболевания данного исследования. Так в период обострения у больных лепроматозным типом лепры с остеодеструктивными осложнениями отмечали достоверное увеличение уровня ЛФ в сравнении с периодом регресса



($P < 0,001$) и значениями II группы ($P < 0,001$) при $4279,7 \pm 228,8$ нг/мл и $2527,1 \pm 196,9$ нг/мл; $1125 \pm 58,7$ нг/мл соответственно.

Снижение активности воспалительного процесса в костях сопровождалось уменьшением концентрации ЛФ, но при этом его значения не достигали контрольных показателей. В группе больных с первичным туберкулезом опорно-двигательного аппарата уровень ЛФ был выше в 1,4 раза контрольной группы и в 1,5 раз — II группы, но в 1,7 раза ниже, чем у больных лепрой с остеодеструктивными процессами. При этом граница максимальных значений не превышала 2500 нг/мл у 52% пациентов. Учитывая мнение ряда исследователей, что этот гликопротеин является показателем адгезивной активности нейтрофилов и регулятором процессов воспаления [2, 3], полученные результаты были расценены как маркеры остеодеструктивных процессов в опорно-двигательном аппарате.

Средние значения концентрации ЛФ у пациентов с РА колебались в пределах контроля, и только в 36,4% случаев они повышались до 2000 нг/мл. Как известно, поражение костей при данной патологии связано с процессами остеопороза участков костной ткани, прилежащей к воспаленным суставам, при этом процесс затрагивает как губчатое, так и компактное вещество кости [4]. Поэтому в данном случае более показательным маркером выступает ОК, так как повышение его концентрации в крови свидетельствует об активности остеобластов в процессах резорбции ионов кальция [5]. У больных РА отмечался подъем уровня ОК в 12 раз от контрольных значений ($76,2 \pm 5,01$ нг/л и $6,25 \pm 0,43$ нг/л соответственно). Подобная динамика этого показателя наблюдалась и у больных лепрой в I группы в 76,9% случаев ($75 \pm 2,6$ нг/л), тогда как во II отмечалось повышение концентрации этого маркера в 2 раза от контрольных значений ($11,1 \pm 1,14$ нг/л, при $P < 0,05$) и только у 17,5% больных в 4 раза. Хотелось бы отметить, что у 15% больных лепрой с клинико-рентгенологическими проявлениями остеомиелита кистей и стопы в момент забора крови наблюдалось повышение активности ОК более чем в 20 раз от контрольных значений.

Известно, что острое воспаление костей при туберкулезной инфекции, представленное их деструкцией и деструкцией прилежащих тканей, сопровождается интенсивным ремоделированием костей, которое диагностируется значительным повышением уровня ОК [6, 7]. В проводимом исследовании у больных III группы было зарегистрировано достоверное превышение уровня ОК от контрольных значений в 14 раз ($P < 0,001$), а относительно группы больных лепрой при наличии остеодеструктивных осложнений — на 10,4 нг/мл с достоверностью ($P < 0,05$).

До настоящего времени считается, что костное ремоделирование контролируется активностью ЩФ, которая при различных нозологических формах заболеваний может быть различной. Так, например, по данным ряда исследователей сориатический артрит с явлениями остеопороза, поддерживаемый воздействием провоспалительных цитокинов (TNF_α и $\text{IL-1}\beta$), сопровождался увеличением уровня ЩФ в сыворотке крови [8, 9]. Однако, Ю.В. Семиряд и В.Г. Родионов (2005) при данной патологии наблюдали значительное увеличение ЛФ при активности ЩФ в пределах контрольных значений и расценили это как преобладание катаболических процессов в результате потери костной ткани кальция и фосфора.

В данном наблюдении у больных лепрой с остеодеструктивными осложнениями и туберкулезом активность ЩФ не изменялась относительно контрольных значений ($67,4 \pm 2,6$ U/л, $68,4 \pm 5,02$ U/л и $68,4 \pm 8,6$ U/л соответственно). Тогда как у больных с ревматоидным артритом она повышалась в среднем на 14 U/л с достоверностью по Стьюденту $P < 0,05$.

Учитывая, недостаточную информативность динамики этого показателя у наблюдаемых больных и мнение некоторых онкологов в пользу низкой его специфичности и чувствительности в диагностике метастазов костей у онкологических больных, оценку о процессах ремоделирования осуществляли на основании определения активности костной фракции щелочной фосфатазы — остазы (ОС) [11].

У больных лепрой без остеодеструкции средний статистический уровень ОС ($30,5 \pm 1,17$ U/л) колебался в пределах контрольных значений ($39,6 \pm 8,6$ U/л). Однако в 22% случаев в этой группе регистрировали минимальные показатели (11 U/л). У всех больных с остеодеструктивными осложнениями отмечали снижение активности ОС, при этом для лепроматозного типа лепры характерно было более чем в 2 раза ($18,1 \pm 0,91$ U/л), а для туберкулоидного — в 1,6 раза ($22,7 \pm 1,13$ U/л). По частоте регистрации значений в I группе основной процент приходился на минимальный уровень этого маркера (78%), тогда как во II преобладали показатели, приближенные к контрольным (63%). Данная динамика ОС свидетельствует о торможении метаболических процессов в остеобластах, возможно за счет длительности специфического воспаления и хронического течения лепрозного процесса. Подобное мнение высказывал Балыбин Е.С. (2013) в отношении нейротрофических нарушений мягких тканей и кожи при данной патологии, связывая их со снижением репаративных процессов, возникающих в результате парадоксальной ситуации, которая обусловлена повышением уровня трийодтиронина (Т3) в крови при его дефиците в клетках дермы [12]. А так же 1998 г. S. Epstein была доказана корреляционная зависимость между уровнем концентрации остазы и скоростью формирования костей [13].



У больных РА, несмотря на повышение уровня ЩФ активность ОС не изменялась по отношению к контролю ($34,5 \pm 2,71$ U/л), тогда как при туберкулезном процессе в опорно-двигательной системе она увеличивалась ($46,4 \pm 1,41$ U/л) с малой достоверностью по Стьюденту ($P < 0,05$).

Одним из информативных маркеров развития остеодеструктивных осложнений является альфа 2 макроглобулин (α_2 -МГ), участвующего в регуляции активности протеолитических систем крови и тканей организма [14, 15]. У больных с РА отмечали статистически достоверное по всем проводимым критериям увеличение уровня α_2 -МГ в 1,6 раза от контрольных значений ($4000 \pm 38,91$ мг/мл и $2410,01 \pm 23,51$ мг/мл соответственно, при $P < 0,001$), при этом минимальные значения не превышали показателей группы здоровых лиц. Для туберкулезного процесса так же было характерно повышение активности α_2 -МГ в 1,2 раза ($2950 \pm 46,40$ мг/мл, при $P < 0,001$), однако в 18,5% случаев регистрировались значения, которые в 1,6 раза были меньше (984 мг/мл), чем минимальные показатели контроля, свидетельствующие о депрессии протеолитических систем.

Подобная динамика активности α_2 -МГ наблюдалась и у больных лепрой, поэтому II группа была разделена на две подгруппы: IIa — пациенты со специфическим полиневритом без инвалидизирующих осложнений; IIб — пациенты со специфическим полиневритом, осложненным трофическими язвами. Анализ результатов данного исследования показал, острофазный ответ α_2 -МГ у больных IIa повышался в 1,5 раза от контрольных значений ($3124 \pm 19,13$ мг/мл и $2410,01 \pm 23,51$ мг/мл), а во IIб снижался в 2,8 раз ($833,3 \pm 17,54$ мг/мл). У больных с остеодеструктивными явлениями максимальные значения концентрации этого гликопротеина снижались более чем в 10 раз от группы контроля ($204,6 \pm 22,66$ мг/мл). При этом по частоте колебаний уровня α_2 -МГ в I группе превалировали (62,9%) минимальные значения (90 мг/мл) над максимальными (320 мг/мл), а во II — диапазон был в равных соотношениях — 42,9% и 57,1% (940 мг/мл и 3840 мг/мл).

Хотелось бы отметить, что О.В. Дегтярев (2007) в процессе проведения мониторинга титра антител к микобактерии лепры как при обострении так и в период регресса лепрозного процесса отмечал снижением уровня этого белка в сыворотке крови до 90 мг/л у больных с тяжелыми остеодеструктивными осложнениями на фоне высоких титр антител [16].

Выводы. Таким образом, повышение уровней ЛФ ≥ 2000 нг/мл и ОК ≥ 55 при снижении активности ОС более чем 30 U/л и α_2 -МГ более чем 500 мг/мл в сыворотке крови у пациентов симптоматикой патологии опорно-двигательного аппарата дает основание констатировать наличие остеодеструктивных нарушений. Данный биохимический тест можно рекомендовать в практическое здравоохранение с целью раннего выявления нарушений со стороны костной ткани.

Литература

1. Muruganand D. Mycobacterium leprae infection and serum lactoferrin levels.[Text] / Muruganand D., Ebenezer D. // Lepr. Rev. — 2004. — Vol. 75. — P. 282-288.
2. Гусева, В.Н. Способ определения активности туберкулезного спондилита /Гусева В.Н., Керко О.В., Новикова Н.С. и соавт.// патент РФ № 2308723. 25.06.2004, опубликован 20.10.2007, Бюл. № 29.
3. Hayashida K. Oral administration of lactoferrin inhibits inflammation and nociception in rat adjuvant-induced arthritis .[Text] / Hayashida K., Kaneko T., Takeuchi T., Shimizu H., Ando K., Harada E. // J. Vet. Med. Sci.— 2004.—Vol. 66. — P. 149-154.
4. Баженов, А. Н. Ревматоидный артрит и остеопороз / Баженов, А. Н, Трусов В. В. // Клин. мед. — 1998. — № 7.— С. 15-20.
5. Celiker R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity.[Text] / Celiker R., Gokce-Kutsal Y., Cindas A., et al // Clin. Rheum. — 1995. — Vol. 14(4). — P. 429-433.
6. Ning R.D. The effect of Staphylococcus aureus on apoptosis of cultured human osteoblasts.[Text] / Ning R.D., Zhang X.L., Li Q.T., Guo X.K. // Orthop Surg. — 2011. — Vol. 14. — 199-204.
7. Rani S. Role of TNF alpha and PLF in bone remodeling in a rat model of repetitive reaching and grasping .[Text] / Rani S., Barbe M.F., Barr A.E., Litvin J. // J Cell Physiol. — 2010. — Vol. 225.(1). — P. 152-167.
8. Лукина Г.В. Двойное слепое исследование эффективности антител к интерферону- γ и фактору некроза опухоли- α при ревматоидном артрите (промежуточные результаты) /Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В., и соавт. // Тер.арх. —2001.— № 5. — С. 12-15
9. Чернышов П.В. Полипептидный цитокин — фактор некроза пухлин α TNF тайого розчинни рецептори (TNF-R55; TNF-R75 при псорифі/ Чернышов П.В., Водянин М.А., Колязенько К.В.// Укр. журн. дерматол.венерол. и косметол. — 2002— № 2(5). — С. 19-21.
10. Семиряд Ю.В. Диагностика и терапия остеодеструктивных изменений у больных артропатическим псориазом / Семиряд Ю.В., Родионов В.Г. // Укр.журн. дерматол.венерол. и косметол. — 2005.— № 1(3). — С. 11-15.
11. Насонов Е.Л., Ревматоидный артрит терапевтические перспективы / Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. // Врач. — 1999.— № 5. — С. 7-10.
12. Балыбин Е.С. Продукция некоторых гормонов системы гипофиз — кора надпочечников больных лепрой в зависимости от возраста / Балыбин Е.С. //Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию института и 90-летию противолепрозной службы страны. — Астрахань, 2013. — С. 39-58



13. Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover [Text] / Epstein S. // *Endocrine Reviews*. – 1998. – Vol. 9 – P. 437-448.

14. Зорина В.Н. Альфа-2-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите / Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В. и др. // *Научно-практ. ревматология*. – 2006. – № 1. – С. 22-27.

15. Tchetverikov I. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis.[Text] / Tchetverikov I., L. R. Lard, J. DeGroot et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2003. – Vol. 62. – P. 1094-1099

16. Дегтярев О.В. Связанный с беременностью альфа-2-макроглобулин как показатель хронизации специфического лепрозного процесса // *Вестн. дерматол.* – 2007. – № 1. – С. 28-32.

ALGORITHMS FOR DIAGNOSIS OSTEITIS DESTRUCTIVE PROCESSES IN THE CRONIC FORM OF MYCOBACTERIAL INFECTION

U.A. SAZYKINA¹
E.N. LAZAREVA²

*¹⁾ Research Institute for the study of
leprosy, Astrakhan*

²⁾ Astrakhan State Medical Academy

e-mail: elniklazareva@yandex.ru

Studying the dynamics of proteins involved in the processes of bone remodeling will help to diagnose destructive disorders of the musculoskeletal system in infectious diseases chronic course of mycobacterial etiology. Increased levels of lactoferrin over 2000 ng/mL, and osteocalcin over 55 ng/L with a decrease in activity of ostaza more than 30 U/l and alpha 2-macroglobulin more than 500mg/ml in the serum of patients symptomatic pathology of the musculoskeletal system provides a basis to ascertain the presence of osteitis destructive processes.

Keywords: osteitis destructive processes, leprosy, rheumatoid arthritis, tuberculosis, lactoferrin, osteocalcin, ostaza, alpha 2 – macroglobulin.