

нения являются менее специфичными. Диагностическая ценность КФК снижается и из-за кратковременности повышения ее активности. Роль ферментной диагностики ишемической болезни сердца значительно снижается у женщин и, как правило, у лиц старше 70 лет. Клинические наблюдения показали, что в ряде случаев инфаркта миокарда изолированно повышается активность какого-либо одного фермента. Несмотря на высокую чувствительность α -ГБДГ, у некоторых больных отмечалось увеличение активности других ферментов (ЛДГ, КФК) при нормальном уровне α -ГБДГ. Из этого следует, что ферментная диагностика различных форм ишемической болезни сердца не является абсолютной и зависит от пола, возраста больных, тяжести течения и наличия осложнений заболевания. В неясных случаях наиболее целесообразно комплексное исследование всех «кардиоспецифических» ферментов что, несомненно, поможет в диагностике различных форм ишемической болезни сердца.

1. Вилькенсон Д. // Принципы и методы диагностической энзимологии. — М., Медицина, 1981.
2. Виноградов А. В. // Дифференциальный диагноз внутренних болезней. — М., Медицина, 1987.
3. Малахов В. Н. // Количественный анализ изоферментных систем кинетическими методами и их использование в диагностике инфаркта миокарда. — Автореф. докт. дисс. — М., 1985.
4. Руда М. Я., Зыско А. П. // Инфаркт миокарда. — М., Медицина, 1981.
5. Руководство по кардиологии // Под ред. Е. И. Чазова. — М., Медицина, 1982. — Т. 2.
6. Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Шапошников А. В. // Лабор. дело. — 1988. — № 11. — С. 31—41.
7. Adan J., Bernstein L. H., Babb J. // Clin. Chem. — 1986. — Vol. 32. — P. 624—628.
8. Willems G. M., van der Veen F. H., Huysmans H. A. et al. // Amer. Heart. J. — 1985. — Vol. 109. — P. 1243—1252.

Поступила 17.02.89.

УДК 616.72—002.77—02:616.153.915—039—074

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И. Г. Салихов, К. Н. Агешева

Кафедра внутренних болезней лечебного факультета (зав.— доц. И. Г. Салихов)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

В последнее время значительно возрос интерес к исследованию роли реакций свободно-радикального окисления липидов в развитии патологического процесса при ревматоидном артрите. Образующиеся при этом заболевании иммунные комплексы являются стимулом для хемотаксиса нейтрофилов и начала реакций фагоцитоза. Процесс фагоцитоза, сопровождающийся высвобождением большого числа активных радикалов кислорода, приводит к повреждению самих нейтрофилов, высвобождению лизосомальных ферментов, деградации коллагена, гиалуроновой кислоты и к повреждению соединительной ткани [10].

Обнаружено повышение уровня перекисного окисления липидов в синовиальной жидкости, крови, эритроцитарных мембранах больных ревматоидным артритом. Показано, что содержание продуктов перекисного окисления липидов в синовиальной жидкости коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности заболевания [7]. Более того, оказалось, что соединительная ткань сравнительно плохо обеспечена антиокислительными ферментами [3]. Исследование состояния свободно-радикального окисления липидов необходи-

мо также в связи с оценкой эффективности применения антиоксидантных препаратов [6].

В имеющейся литературе отсутствуют сведения о комплексном сравнительном изучении состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и интенсивности эндогенного фосфолипидного гидролиза в плазме крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Целью работы являлась оценка состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и интенсивности фосфолипидного гидролиза в плазме крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите, а также выявление взаимосвязи между уровнем перекисного окисления липидов и клиническими особенностями заболевания.

Исследование плазмы крови было проведено у 67 больных достоверным ревматоидным артритом (женщин—48, мужчин—18, возраст—17—69 лет). 20 здоровых доноров составили контрольную группу. Все больные прошли комплексное клинко-лабораторное обследование с определением

активности процесса, стадии заболевания, наличия ревматоидного фактора (РФ) по реакции латекс-агглютинации, состояния гуморального иммунитета по уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), наличия внесуставных проявлений. Длительность болезни у 17 пациентов не превышала года, у 24—5 лет, у 16—10 лет, у 5—15 лет и у 5—более 15 лет. Серопозитивный артрит был выявлен у 41 больного, серонегативный — у 26. Активность I степени была у 7 больных, II— у 35, III— у 25. I рентгенологическая стадия наблюдалась у 14 больных, II— у 38, III—IV— у 15. Внесуставные проявления обнаружены у 10 больных.

Исследование синовиальной жидкости было произведено у 17 больных (женщин—13, мужчин—4) с ревматоидным артритом. Серопозитивный артрит имел место у 12 больных, серонегативный — у 5. Активность I степени определена у 2 больных, II— у 10, III— у 5. I рентгенологическая стадия отмечена у 4 человек, II— у 9, III—IV— у 4. В качестве контроля была исследована синовиальная жидкость у 3 больных с реактивным артритом.

Состояние процесса перекисного окисления липидов оценивали по содержанию промежуточных (диеновые конъюгаты — ДК) и конечного (малоновый диальдегид — МДА) продуктов: первые определяли в экстрагированных из плазмы или из синовиальной жидкости липидах [8] спектрофотометрическим методом [9], вторые — по реакции с тиобарбитуровой кислотой [11]. Содержание общих липидов исследовали после гидролиза их серной кислотой по реакции с фосфованилиновым реактивом. О состоянии антиоксидантной α -системы судили по содержанию α -токоферола флюориметрическим методом [11]. Интенсивность эндогенного фосфолипидного гидролиза изучали по уровню свободных жирных кислот (СЖК) — по реакции медных солей этих кислот с 1,5-дифенилкарбазидом [2, 5]. Уровень общего белка определяли биуретовым способом.

В плазме крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом было повышено содержание промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов по сравнению с нормой (табл. 1 и 2). Содержание продуктов свободно-радикального окисления в синовиальной жидкости возрастало более значительно, чем в плазме крови. Сравнение состояния антиоксидантной системы у больных ревматоидным артритом и в контрольной группе выявило у первых ее активацию в плазме крови и синовиальной жидкости. Уровень свободных жирных кислот у них был также выше показателей контрольной группы как в плазме крови, так и в синовиальной жидкости.

Таким образом, при ревматоидном артрите отмечена активация процесса перекисного окисления липидов в плазме крови и синовиальной жидкости, сопровождающаяся повышением уровня α -токоферола и изменением интенсивности фосфолипидного гидролиза, что играет определенную роль в генезе заболевания.

Представляет интерес изучение изменений исследуемых процессов в зависимости от клинических особенностей заболевания: серопозитивности по ревматоидному фактору, наличия внесуставных проявлений, активности воспалительного процесса и стадии болезни.

У больных с серопозитивным артритом имели место более высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и синовиальной жидкости, а также тенденция к снижению уровня α -токоферола в плазме крови по сравнению с таковыми в группе больных серонегативным артритом. Статистически значимых различий в содержании свободных жирных кислот в плазме крови и синовиальной жидкости у больных серопозитивным и серонегативным артритом не установлено. И так, у больных серопозитивным артритом наблюдается более значительная активация перекисного окисления липидов, сопровождающаяся меньшим содержанием α -токоферола, что, возможно, является одним из факторов, объясняющих тяжесть течения серопозитивного артрита.

Различий в содержании продуктов перекисного окисления липидов α -токоферола и свободных жирных кислот при преимущественно суставной форме и наличии внесуставных проявлений не обнаружено.

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и синовиальной жидкости больных с различной активностью достоверно отличается от контроля, а также между сравниваемыми группами. С повышением степени активности нарастает и уровень продуктов перекисного окисления липидов. Выявлена взаимосвязь между содержанием диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме крови и показателями активности воспалительного процесса — величиной CO_2 , уровнем сиаловых кислот, α_2 -глобулинов, содержанием ЦИК.

Содержание α -токоферола в плазме крови у больных с активностью процесса I и III степеней не отличалось от контроля. В группе больных с активностью II степени отмечалось увеличение уровня α -токоферола в плазме крови и синовиальной жидкости. При активности III степени больных можно условно разделить на две группы по уровню α -токоферола в плазме крови: I стадию заболевания следует констатировать при высоком содержании α -токоферола, II, III—IV— при низком. Содержа-

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы, интенсивность фосфолипазного гидролиза в плазме крови больных ревматоидным артритом ($M \pm m$)

Группы обследованных	Число наблюдений	Состояние ПОЛ		Содержание α -токоферола, мкг/мг белка	Содержание СЖК, мкмоль/мг белка
		содержание ДК, 10^{-4} М/мг липида	содержание МДА, пмоль/мг белка		
Контрольная	20	0,41 \pm 0,03	413,7 \pm 48,6	8,45 \pm 0,68	4,77 \pm 0,29
Больные серопозитивность по РФ:	67	1,41 \pm 0,06*	1604,4 \pm 80,4*	14,15 \pm 0,87*	5,51 \pm 0,22*
РФ+	41	1,59 \pm 0,11	1824 \pm 133,2	14,01 \pm 1,31	5,63 \pm 0,31
РФ-	26	1,23 \pm 0,09*	1392,4 \pm 114,2*	15,58 \pm 1,57	5,93 \pm 0,46
степень активности I	7	0,61 \pm 0,05*	710,0 \pm 110,1*	7,94 \pm 1,73	6,19 \pm 0,42*
II	35	1,17 \pm 0,02*	1339,2 \pm 47,3*	19,96 \pm 0,51*	5,75 \pm 0,39*
III	25	$P_{II-I} < 0,001$	$P_{II-I} < 0,001$	$P_{II-I} < 0,05$	$P_{II-I} > 0,1$
		1,92 \pm 0,08*	2159,6 \pm 106,5*	8,53 \pm 0,90	5,18 \pm 0,23
		$P_{III-I} < 0,001$	$P_{III-I} < 0,001$	$P_{III-I} > 0,1$	$P_{III-I} < 0,05$
		$P_{III-II} < 0,001$	$P_{III-II} < 0,001$	$P_{III-II} < 0,05$	$P_{III-II} > 0,1$
рентгенологическая стадия: I	14	1,32 \pm 0,14	1385,5 \pm 178,0	12,67 \pm 1,37	5,38 \pm 0,29
II	38	1,50 \pm 0,09	1669,2 \pm 108,7	16,56 \pm 1,12	5,24 \pm 0,27
III-IV	15	$P_{II-I} > 0,1$	$P_{II-I} > 0,1$	$P_{II-I} > 0,1$	$P_{II-I} > 0,1$
		1,18 \pm 0,09	1473,3 \pm 94,34	9,99 \pm 1,90	7,05 \pm 0,65
		$P_{III-I} > 0,1$	$P_{III-I} < 0,01$	$P_{III-I} < 0,1$	$P_{III-I} < 0,05$
		$P_{III-II} < 0,05$	$P_{III-II} > 0,1$	$P_{III-II} < 0,05$	$P_{III-II} < 0,05$

Примечание. * $P < 0,05$.

Таблица 2

Состояние ПОЛ, антиоксидантной системы, интенсивность фосфолипазного гидролиза в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом ($M \pm m$)

Группы обследованных	Число наблюдений	Содержание продуктов ПОЛ		Содержание α -токоферола, мкг/мг белка	Содержание СЖК, мкмоль/мг белка
		содержание ДК, 10^{-4} М/мг липида	содержание МДА, пмоль/мг белка		
Контрольная	3	0,77 \pm 0,03	785,0 \pm 65,0	7,75 \pm 0,24	5,02 \pm 0,07
Больные серопозитивность по РФ:	17	2,03 \pm 0,19*	2068,3 \pm 173,0*	8,29 \pm 1,13	6,26 \pm 0,24*
РФ+	12	2,43 \pm 0,18	2437,0 \pm 173,6	8,88 \pm 1,38	6,58 \pm 0,26
РФ-	5	1,18 \pm 0,17*	1314,0 \pm 142,9*	7,58 \pm 2,51	5,71 \pm 0,53
степень активности: II	10	1,88 \pm 0,16*	1962,0 \pm 152,7*	10,69 \pm 1,49*	6,21 \pm 0,36*
III	5	2,99 \pm 0,13*	2888,0 \pm 154,4*	4,28 \pm 0,36*	6,49 \pm 0,28*
		$P_{III-II} < 0,05$	$P_{III-II} < 0,05$	$P_{III-II} < 0,05$	$P_{III-II} > 0,05$
рентгенологическая стадия I	4	1,80 \pm 0,50*	2052,0 \pm 148,9*	5,95 \pm 1,83	4,96 \pm 0,43
II	9	2,00 \pm 0,20*	1986,7 \pm 173,9*	10,05 \pm 1,86	6,45 \pm 0,19*
III-IV	4	$P_{II-I} > 0,05$	$P_{II-I} > 0,05$	$P_{II-I} > 0,05$	$P_{II-I} < 0,05$
		2,46 \pm 0,41*	2382,0 \pm 357,2*	7,56 \pm 2,28	7,18 \pm 0,27*
		$P_{III-I} > 0,05$	$P_{III-I} > 0,05$	$P_{III-I} > 0,05$	$P_{III-I} < 0,05$
		$P_{III-II} > 0,05$	$P_{III-II} > 0,05$	$P_{III-II} > 0,05$	$P_{III-II} < 0,05$

Примечание. * $P < 0,05$.

ни α -токоферола в синовиальной жидкости при активности III степени было ниже нормальных значений.

У больных ревматоидным артритом с активностью I и II степени уровень свободных жирных кислот в плазме крови повышен, при III степени — в пределах нормы. Уровень интенсивности фосфолипазного гидролиза в синовиальной жидкости при ак-

тивности II и III степеней выше нормы, но разница между группами несущественна.

Таким образом, содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и синовиальной жидкости больных возрастает с увеличением активности; уровень продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови коррелирует с другими показателями активности — величи-

ной СОЭ, содержанием жирных кислот, α_2 -глобулинов, ЦИК. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом может отражать активность воспалительного процесса. При ее нарастании, очевидно, происходит компенсаторная активация антиоксидантной системы (максимальный уровень α -токоферола наблюдается у больных со II степенью активности). Дальнейшее чрезмерное нарастание перекисного окисления липидов, по всей вероятности, приводит к истощению потенциала антиоксидантной системы, нарушению механизмов ее регуляции, что доказывается снижением уровня α -токоферола в синовиальной жидкости при III степени активности и в плазме крови при высокой степени активности во II, III—IV стадиях.

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови при различных стадиях заболевания во всех сравниваемых группах было достоверно выше такового в контрольной группе. Наиболее высокое содержание этих продуктов в плазме крови отмечалось у больных со II стадией заболевания. При III—IV стадиях их интенсивность несколько снижалась, что, возможно, объяснялось приобретением деструктивных процессов.

Определение содержания α -токоферола у больных с различной стадией заболевания показало, что его максимальный уровень наблюдается в плазме крови при II стадии, более низкий — при I стадии, не отличается от контроля — при III—IV стадиях.

При II стадии у больных с активностью процесса III степени содержание α -токоферола в плазме ниже нормы, со II степенью активности — выше нормы. При III—IV стадиях также установлено снижение уровня α -токоферола при наличии III степени активности и его повышение при II степени. Статистически значимых различий в уровне продуктов перекисного окисления липидов и α -токоферола в синовиальной жидкости в зависимости от рентгенологической стадии заболевания не выявлено.

Исследование уровня свободных жирных кислот в плазме крови в зависимости от стадии заболевания показало наиболее высокое их содержание у больных во III—IV стадиях заболевания. Интенсивность фосфолипидного гидролиза в синовиальной жидкости возрастала при развитии поздних стадий заболевания. Мы предполагаем, что интенсивность эндогенного фосфолипидного гидролиза отражает глубину, степень повреждения тканей при ревматоидном артрите, так как его максимальный уровень наблюдался у больных во III—IV стадиях заболевания. Возможно, это было следствием развивавшейся гипоксии тканей, поскольку известно, что факторы гипоксии

являются мощным индуктором активности эндогенных фосфолипаз.

Стимуляцию процесса перекисного окисления липидов при ревматоидном артрите можно представить себе следующим образом. При патологических процессах в соединительной ткани, протекающих с воспалительным компонентом, усиливаются кровотоки, соответственно, и доставка кислорода к зоне очага; стимулируется хемотаксис лейкоцитов, ускоряется их распад; накапливаются стимуляторы окислительной активности фагоцитов. Активные радикалы кислорода включаются в воспалительный процесс на различных уровнях: фагоцитоза, активации плазматических факторов хемотаксиса нейтрофилов, активации плазматического кластогенного фактора, приводящего к разрушению хромосом и другим aberrациям, биосинтеза простагландинов, агрегации тромбоцитов. Активные радикалы кислорода вызывают деградацию ДНК, деструкцию эндотелиальных клеток, индукцию повышенной сосудистой проницаемости, лабильзацию лизосомальных мембран, высвобождение анафилактических медиаторов. Исходя из факта развития этих процессов в соединительной ткани, обедненной антиокислительными ферментами, следует признать важность свободно-радикальной деструкции в патогенезе повреждения соединительной ткани.

Более высокий уровень протекания процесса свободно-радикального окисления в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом по сравнению с плазмой крови легко может быть объяснен массивной инвазией лейкоцитов в воспалительный очаг и значительным высвобождением свободных радикалов при фагоцитозе.

Наиболее вероятным пусковым механизмом перекисного окисления липидов является иммунокомплексное воспаление, так как содержание данных продуктов, согласно полученным данным, выше у больных серопозитивным артритом и коррелирует с уровнем ЦИК.

Можно было предположить, что параллельно с увеличением интенсивности перекисного окисления липидов будет нарастать и активность антиоксидантной системы, однако при III степени активности был получен противоположный эффект. Это могло быть связано либо с истощением системы антиоксидантной защиты, либо с нарушением координации компонентов антиоксидантной системы между собой.

Активация антиоксидантной системы при ревматоидном артрите не имела прямой зависимости от ревматоидного воспаления (тенденция к более низкому содержанию α -токоферола у больных серопозитивным артритом, отсутствие корреляции с уровнем ЦИК). Повышение содержания α -токоферола является, вероятно, отраже-

нием неспецифических механизмов активации антиоксидантной системы в ответ на стимуляцию процесса перекисного окисления липидов.

Полученные данные обосновывают применение у больных с высокой активностью ревматоидного артрита антиоксидантных препаратов с заместительной целью.

ВЫВОДЫ

1. При ревматоидном артрите наблюдаются изменения состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, интенсивности фосфолипазного гидролиза, что играет определенную роль в генезе заболевания.

2. Уровень продуктов перекисного окисления липидов при ревматоидном артрите прямо коррелирует с активностью заболевания.

3. У больных ревматоидным артритом отмечается повышение содержания α -токоферола в плазме крови и синовиальной жидкости. При высокой активности процесса происходит истощение антиоксидантной системы.

4. При серопозитивном артрите происходит большая активация перекисного окисления липидов и прослеживается тенденция к снижению уровня α -токоферола, при серонегативном артрите — обратные соотношения.

5. Интенсивность фосфолипазного гидролиза в синовиальной жидкости больных

ревматоидным артритом зависит от стадии заболевания: на поздних стадиях интенсивность фосфолипазного гидролиза максимальна, что отражает выраженность деструктивного процесса в суставе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.//Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М., Наука, 1972.
2. Воронко В. А., Никушкин Е. В., Крыжановский Г. Н. и др.//Бюлл. exper. биол. мед.— 1982.— № 12.— С. 28—30.
3. Герасимов А. М., Богданова И. А., Мильчаков В. И. и др.//В кн.: Физиология и патология соединительной ткани.— Новосибирск, 1980.
4. Мармолевская Г. С., Смоленская О. Г.//В кн.: Материалы XVI симпозиума европейского общества остеопорозологов «Деструкция суставов».— Пицунда.— 1987.
5. Шатерников В. А., Савчук Л. А.//Лабор. дело.— 1964.— № 10.— С. 598—599.
6. Якимец Я. М., Рудык Б. И., Барановский П. В.//В кн.: Тезисы докладов III Всесоюзного съезда ревматологов.— Вильнюс.— 1985.
7. Amir A. R. Youssef, Denis N. Baron//Ann. Rheum. Dis.— 1983.— Vol. 42.— P. 558—562.
8. Bligh E. G., Dyer W. Y.//Canad. J. Biochem. Physiol.— 1959.— Vol. 37.— P. 911—917.
9. Bolland J. L., Koch H. P.//J. Chem. Soc.— 1945.— Vol. 7.— P. 445.
10. Richardson T.//J. Pharm. Pharmacol.— 1976.— Vol. 28.— P. 666.
11. Taylor S. L., Lamden M. P., Tappel A. L.//Lipids.— 1976.— Vol. 11.— P. 531—538.

Поступила 28.11.88.

УДК 616—089.855—06

БОЛЕЗНЬ — ИНЪЕКЦИЯ — БОЛЕЗНЬ

В. В. Талантов

Кафедра эндокринологии (зав.— проф. В. В. Талантов)

Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Вторжение медицины во внутреннюю среду организма в виде инъекционной терапии наряду с успехами не могло не принести осложнений, обусловленных в первую очередь травмой, внедрением микрофлоры, аллергическими реакциями. Менее изученной оказалась группа осложнений, вызванных раздражающим эффектом подкожных и внутримышечных инъекций, которая имеет особо важное значение для понимания целого комплекса страданий больных, получающих длительную инъекционную терапию. Такого рода осложнения часто возникают у больных сахарным диабетом, так как значительной их части инъекции инсулина и других медикаментов делают ежедневно.

Роль раздражения нервных структур в генезе нейрогенных патологических реакций хорошо известна. Подкожные инъек-

ции любого препарата, всегда чужеродного для организма, являются раздражителями нервных структур подкожной жировой клетчатки, которая иннервируется лишь симпатической нервной системой [2]. На основании клинических, радиологических, нейрогистохимических и других исследований нами сформулирована концепция причины и патологической сущности постинъекционных синдромов, возникающих в процессе длительной инсулинотерапии. Раздражение нервных структур подкожной жировой клетчатки повторными на длительном сроке воздействиями механических, термических и химических факторов процедуры инъекции и самого препарата вызывают в зоне его введения или в реперкуссионной зоне нейрогенно-дистрофические и другие нейрогенные функциональ-