

М.А. Станіславчук**І.П. Гунько****О.О. Пентюк**Вінницький державний
медичний університет

ВПЛИВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ВМІСТ РЕТИНОЛУ ТА ТОКОФЕРОЛУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова:ревматоїдний артрит,
лікування, ретинол,
токоферол.

Резюме. Обстежено 108 хворих на ревматоїдний артрит з різним ступенем активності запального процесу. Встановлено, що активне ревматоїдне запалення супроводжується зниженням рівня ретинолу та токоферолу в плазмі крові, яке тісно корелює з активністю захворювання. Двотижневий курс протизапальної терапії диклофенаком (100 мг/добу) поглиблює А- та Е-вітамінну недостатність. Лише додаткове призначення ретинолу (33 000 МО/добу) та токоферолу (100 мг/добу) компенсує втрати цих вітамінів внаслідок захворювання та фармакотерапії.

ВСТУП

Провідним патогенетичним механізмом у формуванні основних проявів ревматоїдного артрити (РА) на сьогодні вважається хронічне аутоімунне запалення. Проте останнім часом з'являються також повідомлення про участь інших факторів у патогенезі цього захворювання. Зокрема, з'явилась вільнорадикальна теорія ревматоїдного запалення, де важлива роль відводиться вільним радикалам кисню, продуктам переокисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системі антиоксидантного захисту (Герасимов А.М., Фурцева Л.Н., 1986). У проведених нами дослідженнях (Микунис Р.И., Станіславчук Н.А., 1989) виявлено, що у хворих на РА має місце активація процесів ПОЛ з накопиченням у плазмі крові малонового діальдегіду, первинних продуктів та виснаження внутрішньоклітинних факторів антиоксидантного захисту. Однак основні компоненти антиоксидантної системи крові є плазменними і головними її складовими є антиоксидантні вітаміни А та Е, рівень яких і забезпечує необхідний баланс системи ПОЛ — антиоксиданти.

З огляду на це нами вивчено вітамінний статус хворих на РА та його динаміку під впливом комбінованої протизапальної терапії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 108 хворих на РА з різним ступенем активності запального процесу, що перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, та 20 здорових людей того ж віку. Стан усіх хворих відповідав діагностичним критеріям ревматоїдного артрити (ACR, 1987 р.).

У процесі лікування в стаціонарі хворі продовжували отримувати базисні засоби у стабільній дозі (хлорохін, гідроксихлорохін, метотрексат), призначені їм раніше (щонайменше 3 міс до дослідження).

Пацієнти, які отримували преднізолон в дозі від 2,5 до 10 мг (призначений не пізніше як за 4 тиж до

надходження до стаціонару), продовжили отримувати препарат у тій самій дозі протягом дослідження.

Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації і було схвалене етичним комітетом при обласній клінічній лікарні. Отримано згоду кожного пацієнта до початку проведення дослідження.

Було обстежено 71 жінку та 37 чоловіків віком від 24 до 59 років. Всі хворі отримували нестероїдний протизапальний препарат диклофенак в дозі 100 мг/добу. Учасники дослідження були поділені на 4 репрезентативні групи. Хворі 1-ї групи (контрольної) не отримували ніякої коригувальної терапії, 2-ї групи — додатково приймали ретинол в дозі 33 000 МО/добу перорально, а 3-ї групи — додатково отримували токоферол (100 мг/добу). Хворі 4-ї групи, які скаржилися на дискомфорт у ділянці травного тракту або мали в анамнезі посилення на пептичну виразку шлунка чи дванадцятипалої кишки, разом з ортофеном отримували ранітидин в дозі 300 мг/добу. Було підраховано, що раціон хворих у стаціонарі забезпечує достатнє надходження токоферолу та ретинолу до організму, а з урахуванням додаткового введення цих препаратів хворі отримували ці вітаміни в кількостях, що приблизно в 2 рази перевищують добову потребу в них.

Вміст вільного токоферолу в плазмі крові визначали після його екстракції та очистки за реакцією Емері—Енгеля з батофенантролеїном (Островський Ю.М., 1979). Вміст ретинолу в сироватці крові визначали за реакцією з трифтороцтовою кислотою (Wang C. et al., 1978). Рівень ретинолу та токоферолу в плазмі крові визначали двічі — до початку лікування і перед випискою хворих із стаціонару.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проаналізовано залежність вітамінного статусу хворих від активності РА (табл. 1).

З табл. 1 видно, що рівень ретинолу та токоферолу в плазмі крові практично здорових людей по-

вністю відповідає критеріям оптимального забезпечення цими вітамінами (Спиричев В.Б., 1984; Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К., 1987). Активне ревматоїдне запалення виявилось потужним девітамінізувальним фактором — його перебіг супроводжується виснаженням запасів ретинолу та токоферолу в організмі хворих. Причому статистично значуще зниження концентрації обох вітамінів спостерігається навіть при мінімальній активності запального процесу.

Таблиця 1

Вміст ретинолу та токоферолу в плазмі крові хворих на РА залежно від активності запального процесу (M±m)

Групи обстежених	n	Ретинол, мкг/мл	%	Токоферол, мг/л	%
Здорові	20	466,4±9,6	100	6,57±0,10	100
Хворі на РА					
I ступінь активності	29	433,2±8,2*	93	5,82±0,11*	89
II ступінь активності	52	354,3±9,2*	76	4,94±0,12*	75
p		<0,05		<0,05	
III ступінь активності	27	262,1±6,2*	56	4,14±0,11*	63
p		<0,05		<0,05	

* Вірогідна відмінність порівняно з контрольною групою; p — ймовірність відмінностей порівняно з попередньою групою.

Очевидно, не в останню чергу це зумовлено тривалістю перебігу захворювання. Підвищення ступеня активності РА зумовлює подальше зниження концентрації ретинолу та токоферолу в плазмі крові, і вже у разі II ступеня активності запального процесу їх вміст становить відповідно 76 та 75% від такого у здорових людей. Максимальний дефіцит зазначених вітамінів розвивається у хворих з III ступенем активності запального процесу. При цьому вміст ретинолу знижується майже наполовину, а токоферолу — до 63% від рівня здорових.

Літературні дані також підтверджують факт розвитку полівітамінної недостатності при запальних захворюваннях (Подорожний П.Г., Томашевский Я.И., 1979; Fairhag A. et al., 1988).

Як свідчать результати дослідження, активне ревматоїдне запалення є не єдиним девітамінізувальним фактором для хворих на РА. Спостереження за хворими у процесі лікування свідчать, що внаслідок фармакотерапії протягом 2–3 тиж не тільки не відбувається нормалізації рівня ретинолу чи токоферолу в плазмі крові хворих, а навіть навпаки — спостерігається подальше поглиблення гіповітамінозу. Наприкінці лікування у стаціонарі у

Таблиця 2

Вплив фармакотерапії на рівень ретинолу та токоферолу в плазмі крові хворих на РА

Групи обстежених	Час обстеження	Ретинол, мкг/мл	p	Токоферол, мг/мл	p
Здорові	—	466±9,6		6,57±0,10	
Хворі на РА					
1-ша	До лікування	360±16,5*		5,09±0,24*	
	Після лікування	325±13,5*	>0,05	4,55±0,21*	>0,05
2-га	До лікування	342±16,5*		5,13±0,16*	
	Після лікування	514±16,6*	<0,05	5,79±0,19*	<0,05
3-тя	До лікування	363±13,8*		4,76±0,15*	
	Після лікування	453±17,3	<0,05	7,32±0,19*	<0,05
4-та	До лікування	345±15,5*		5,00±0,14*	
	Після лікування	302±13,8*	>0,05	4,55±0,12*	>0,05

* Вірогідна відмінність порівняно з контрольною групою; p — ймовірність відмінностей порівняно зі станом до лікування.

хворих контрольної групи (табл. 2) рівень ретинолу в плазмі крові знизився з 360±16,5 до 325±13,5 мкг/л, а токоферолу — з 5,09±0,24 до 4,55±0,21 мг/л. Тобто, фармакотерапія є додатковим девітамінізувальним фактором на тлі навіть уже зниженого рівня вітамінів. Доповнення комплексу лікування ранітидином не змінює рівень забезпеченості хворих ретинолом та токоферолом і не зменшує вираженість девітамінізувальної дії фармакотерапії. Навіть простежується незначне подальше зниження рівня ретинолу.

Додаткове призначення хворим ретинолу не тільки компенсувало втрати цього вітаміну, що виникали у процесі лікування, але й підвищувало його рівень у плазмі крові порівняно зі станом до лікування. Причому, вміст ретинолу в кінці лікування зростав з 342±16,5 до 514±16,6 мкг/л, що навіть перевищувало рівень ретинолу в плазмі крові здорових людей. Привертає увагу факт підвищення концентрації в крові не тільки ретинолу, що зрозуміло при його додатковому введенні, але й токоферолу. Так, на кінець лікування з додатковим призначенням ретинолу вміст токоферолу в плазмі крові цих хворих підвищився на 12,5% і становив 5,13±0,16 мг/л, що було нижче, ніж у здорових, але значно вище, ніж у хворих, які не отримували вітамінних препаратів.

Подібні властивості виявлено і в токоферолу. Застосування його в комплексній терапії перешкоджало зниженню концентрації цього вітаміну в крові хворих на РА в ході фармакотерапії. Більше того, вміст токоферолу зростав і перевищив вихідний рівень (до лікування) на 53% (7,32±0,19 мг/л проти 4,55±0,21 мг/л у контрольній групі). При цьому він навіть перевищував такий у здорових людей. Застосування токоферолу сприяло також збереженню запасів ретинолу, рівень якого зріс на 25% порівняно зі станом до лікування і практично наблизився до рівня здорових людей.

Таким чином, дослідженням встановлено, що активне ревматоїдне запалення призводить до виснаження запасів ретинолу та токоферолу в крові хворих на РА. Ступінь вітамінної недостатності тісно корелює з активністю запального процесу. Проти-запальна терапія поглиблює дефіцит ретинолу та токоферолу в організмі хворих, який усувається лише додатковим призначенням цих вітамінів. Це свідчить про необхідність додаткового призначення ретинолу та токоферолу хворим з активним РА.

ЛІТЕРАТУРА

Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. (1986) Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. Медицина, Москва, 236 с.
 Микунис Р.И., Станиславчук Н.А. (1989) Состояние оксидантной и антиоксидантной системы у больных ревматоидным артритом. Терапевт. арх., 6: 111–113.
 Остривский Ю.М. (ред.) (1979) Экспериментальная витаминология. Наука и техника, Минск, 550 с.
 Подорожний П.Г., Томашевский Я.И. (1977) Клиническая витаминология. Здоров'я, Київ, 146 с.
 Спиричев В.Б. (ред.) (1984) Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения. Наука, Москва, 172 с.
 Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. (1987) Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Здоров'я, Київ, 160 с.

Fairheg A., Patel K., Fish D.E., Seifert M.H. (1988) Vitamin A in osteoend rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol., 27(4): 329–330.

Wang Chin-Cheng, Hodges R., Hill D. (1978) Colorimetric determination of all-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid. Anal. Biochem., 89(1): 220–224, 758–762.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ РЕТИНОЛА И ТОКОФЕРОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.А. Станиславчук, И.П. Гунько, А.А. Пентюк

Резюме. Обследовано 108 больных ревматоидным артритом с различной степенью активности воспалительного процесса. Установлено, что активное ревматоидное воспаление сопровождается снижением уровня ретинола и токоферола в плазме крови, которое тесно коррелирует с активностью заболевания. Двухнедельный курс противовоспалительной терапии диклофенаком (100 мг/сутки) углубляет А- и Е-витаминную недостаточность. Лишь дополнительное назначение ретинола (33 000 МЕ/сутки) и токоферола (100 мг/сутки) компенсирует потери этих витаминов вследствие заболевания и фармакотерапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, ретинол, токоферол.

EFFECT OF ANTI-INFLAMMATORY TREATMENT ON CONTENTS OF RETINOL AND TOCOPHEROL IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

M.A. Stanislavchuk, I.P. Gunko, O.O. Pentjuk

Summary. Investigation was carried out on 108 patients with rheumatoid arthritis with various activity's degree. It was found that active rheumatoid inflammation is accompanied by decrease of retinol's and tocopherol's level in blood plasma which corresponded with disease activity. A fortnightly rate of anti-inflammatory therapy redoubles A- and E-vitamin's deficiency. Additional introduction of retinol (33000 IU/p.d.), and tocopherol (100 mg/p.d.) compensates decreasing of these vitamins caused by disease and pharmacotherapy.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, retinol, tocopherol.

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56
Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова
кафедра факультетської терапії

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Влияние сопутствующих болезней соединительной ткани на выживаемость пациентов с фиброзирующим альвеолитом

Hubbard R., Venn A. (2002) The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. Rheumatology, 41: 676–679.

В ранее опубликованных сообщениях были изложены предположения о том, что у больных с фиброзирующим альвеолитом (ФА), ассоциированным с заболеванием соединительной ткани (ФА-ЗСТ), прогноз лучше, чем у больных с изолированным криптогенным ФА (КФА). Цель настоящего исследования — сравнение выживаемости больных с ФА-ЗСТ и КФА между собой и с общей популяцией.

Анализ выживаемости был проведен на основании данных о 107 больных остеоартрозом с ФА-ЗСТ, 872 больных с КФА и 5958 здоровых лиц, составивших контрольную группу, сопоставимых по возрасту и полу, полученных из «General Practice Research Database». Анализ данных был осуществлен с учетом регрессии коксартроза в зависимости от возраста, пола, приема кортикостероидов (КС) и табакокурения.

Средний период наблюдения составил 2,1 года, за это время 54 (50%) больных с ФА-ЗСТ, 386 (44%) больных с КФА и 601 (10%) обследуемый контрольной группы умерли. Уровень смертности составил соответственно 284; 270 и 41 на 1000 человеко-

лет. При сопоставлении по возрасту, полу, табакокурению и приему КС установлено, что выживаемость в группе больных с ФА-ЗСТ не существенно отличалась от таковой у больных с КФА (коэффициент риска — 1; 20; 95% доверительные интервалы (ДИ) — 0,90–1,61), в то время, как по сравнению с контролем прогноз у больных с ФА был значительно хуже (коэффициент риска 5; 56; 95% ДИ — 4,77–6,49).

Результаты исследования свидетельствуют, что средняя выживаемость больных с ФА составляет менее 3 лет. Данные, полученные нами, отрицают предыдущие сообщения о лучшем прогнозе у больных с ФА-ЗСТ.

Ускоренный метод определения объема суставного хряща

Cicutini F., Forbes A., Asbeutah A., Morris K., Stuckey S. (2000) Fast scanning protocol for the determination of knee cartilage volume: Abstr Annual Scientific Meeting of the Australian Rheumatology Association, Hobart, 2–5 Apr., 2000. Austral. and N. Z. J. Med., 30(4): 543.

Предложен ускоренный метод магниторезонансной томографии для определения объема суставного хряща при диагностике остеоартрита. Метод применен у 8 больных остеоартритом и у 10 пациентов с болью в суставе. Установлено, что новый метод позволяет сократить время проведения магниторезонансной пробы вдвое, что значительно удешевляет диагностику.