

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVII, 7

SECTIO D

1962

Katedra i II Klinika Chorób Wewnętrznych. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. Alfred Tuszkiewicz

Maria SZKUTNIK

**Zachowanie się poziomu mukoprotein w surowicy krwi
chorych gośćcowych**

**Поведение уровня мукопротеинов в сыворотке крови больных
ревматизмом**

**Behaviour of the Mucoprotein Level in Blood Serum
of Rheumatic Patients**

Spośród wielu testów stosowanych w diagnostyce i ocenie stopnia aktywności schorzeń gośćcowych (10, 11, 12, 18) duże znaczenie przypisuje się obecnie oznaczaniu frakcji glikoprotein we krwi (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 20) lub moczu (6, 15) chorych reumatycznych. Testy te stanowią odzwierciedlenie aktywności procesów zapalnych, toczących się w tkance łącznej (4, 14, 16, 19). Wzrost poziomu frakcji glikoprotein wiąże się ze wzmożonymi, patologicznymi procesami depolimeryzacji substancji podstawowej narządu łącznotkankowego w przebiegu zapalenia. Na skutek tych procesów drobne cząsteczki związków węglowodanowo-białkowych przenikają do łożyska naczyniowego, powodując wzrost ich poziomu w surowicy i moczu. Oznaczanie poszczególnych frakcji glikoprotein może być użyte jako test rozpoznawczy w chorobach gośćcowych. Glikoproteiny są związane z frakcją α_1 i α_2 oraz w mniejszym stopniu z frakcją γ -globulin osocza.

Istnieje kilka metod oznaczania frakcji glikoprotein (10, 11, 14) jak: elektroforetyczna, oznaczania wskaźnika heksosaminy, haptoglobiny, pochodnych nieaminowanych polisacharydów związanych z globuliną oraz określenia poziomu mukoprotein, które stanowią najmniejszą frakcję glikoprotein. Ta ostatnia metoda jest stosunkowo prosta, dokładna i nadaje się do wykonywania badań rutynowych w odróżnieniu od pozostałych, których technika wykonania jest żmudna i długotrwała.

Wzrost poziomu glikoprotein nie jest patognomoniczny dla schorzeń gośćcowych. Stwierdza się go w różnych chorobach zapalnych, w nowotworach, w cukrzycy i w miażdżycy (13, 14, 21). To też oznaczanie poziomu glikoprotein można uważać jedynie za badanie pomocnicze, a jego wyniki należy oceniać w zestawieniu z obrazem klinicznym.

Lagruet i wsp. uważają poziom mukoprotein za wierny wskaźnik aktywności procesu chorobowego i wypowiadają się za kontynuowaniem hormonoterapii aż do uzyskania prawidłowych wartości mukoprotein w surowicy krwi. Svoboda i współpr. uważają, że podwyższony poziom mukoprotein nawet przy prawidłowym OB świadczy o niewygasłym procesie reumatycznym i stanowi przeciwwskazanie do wykonywania zabiegów operacyjnych na sercu. Lewenfisz-Wojnarowska i współpr. natomiast wnioskuje na podstawie długotrwałych obserwacji dzieci reumatycznych, że podwyższenie poziomu mukoprotein może świadczyć nie tylko o czynnym, ale i o przebyłym, już wygasłym procesie reumatycznym.

Z uwagi na rozbieżność zdań autorów co do wartości zachowania się omawianego testu w chorobach gośćcowych, przesłedzono jego zachowanie na własnym materiale chorych.

Oznaczenia wykonano u 61 chorych, w tym u 8 z zeszywniającym zapaleniem kręgosłupa, u 19 z gośćcem przewlekłym postępującym, u 30 z ostrą chorobą reumatyczną i u 4 z gośćcem mięśniowo-ścięgnistym. Badania kontrolne wykonano u 15 osób zdrowych. Posługiwano się metodą tyrozynową Winzlera (patrz Horejši J. Slavik K. (9)). Prawidłowe wartości w tej metodzie wynoszą: $2,70 \pm 0,37$ tyrozyny. Wyniki oznaczeń poddano analizie statystycznej (tab. 1).

Oznaczone wartości mukoprotein w kontrolnej grupie 15 osób zdrowych wahały się w granicach 2,26—3,15 średnio 2,74 mg% tyrozyny, co odpowiada wartościom prawidłowym mukoprotein w surowicy krwi.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Grupa badanych chorych obejmuje 8 osób. Czas trwania choroby w 1 przypadku kilka tygodni, w pozostałych od 5 do 10 lat. W przypadku wczesnym (nr hist. chor. 314/58) wyjściowy poziom mukoprotein wynosił 4,66 mg% tyrozyny, w oznaczeniach kontrolnych po 4-tygodniowym pobycie w klinice wystąpił spadek wartości mukoprotein do 4,09 mg%, w 6 tygodniu wzrósł do 5,04 mg%, od 7 do 10 tyg. choroby utrzymywał się na poziomie 3,65 mg%. Wahania wartości testu nie odzwierciedlały stanu chorego, który poprawiał się stale pod wpływem leczenia hormonalnego. Natomiast zachowanie się szybkości opadania krwinek było odzwierciedleniem poprawy klinicznej, której towarzyszył stopniowy spadek OB. W pozostałych, zaawansowanych przypadkach, w trzykrotnych oznaczeniach wykonywanych co 2 tyg., poziom mukoprotein był zwiększony w porównaniu ze zdrowymi o 0,84 — co stanowi różnicę znamioną statystycznie (patrz tab. 1). Ponieważ wartość mukoprotein w tej grupie schorzeń jest najniższa w porównaniu z pozostałymi i różni się istotnie od grupy zdrowych, nie zachodzi potrzeba porównywania pozostałych grup chorych z grupą zdrowych.

G o ś c i e c p r z e w l e k ł y p o s t ę p u j ą c y

Oznaczenia wykonano w 19 przypadkach w czasie trwania choroby od kilku tygodni do 12 lat. Poziom mukoprotein u tych chorych był miernie zwiększony, jednak statystycznie znamieny w granicach podobnych, jak w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (patrz tab. 1). Grajner zaś i współpr. (8) stwierdzili na materiale 13 chorych z gościem przewlekłym postępującym wybitnie zwiększony poziom mukoprotein. Adam i wsp. (3) w oparciu o materiał 150 chorych z gościem przewlekłym postępującym stwierdzili niższe wartości mukoprotein w późniejszych okresach tego schorzenia, aniżeli we wczesnych. Niższe wartości mukoprotein przypisują oni uszkodzeniu wątroby, nerzycy lub endokrynopatii, które często towarzyszą zaawansowanej postaci gościa przewlekłego.

W materiale naszym zauważono istotną różnicę w poziomie mukoprotein między grupą przewlekłych schorzeń gościowych a ostrą chorobą reumatyczną. Mianowicie przeciętna wartość mukoprotein w ostrej chorobie reumatycznej była wyższa o 0,83 w porównaniu z chorobami przewlekłymi (patrz tab. 1).

O s t r a c h o r o b a r e u m a t y c z n a

Grupa obejmowała 30 chorych. Badania wykonano przeciętnie trzykrotnie, a mianowicie w chwili przybycia chorego do kliniki, w okresie leczenia i po ustąpieniu klinicznych objawów zapalenia. W przypadkach przedłużającego się ponad 6 tyg. okresu choroby oznaczenia wykonywano co 2 tyg. W ocenie brano pod uwagę poziom mukoprotein w gościu serca, gościu bez klinicznych cech zaatakowania serca, a także wpływ sposobu leczenia na zachowanie się testu (tab. 1).

Wiek chorych zamykał się w granicach 14—46 lat. W 7 przypadkach stwierdzono objawy zaatakowania serca. W 16 przypadkach pierwszy, w 14 drugi rzut choroby. Przy wstępnym badaniu stwierdziliśmy we wszystkich przypadkach podwyższony poziom mukoprotein. Wszyscy chorzy wykazywali również przyspieszone opadanie krwinek czerwonych. Po 2 tyg. leczenia (salicyl, ACTH) dało się obserwować we wszystkich przypadkach wyraźne zmniejszenie szybkości opadania krwinek, w 26 przypadkach spadek poziomu mukoprotein w tym w 3 przypadkach do wartości prawidłowych (2—3 tyg. choroby) i w 4 przypadkach do wartości normalnych (4, 6 i 7 tydz. choroby). Badania wykonane w okresie ustąpienia objawów klinicznych zapalenia wykazały normalizację OB w 9 przypadkach, normalizację poziomu mukoprotein w 9 przypadkach. W tym normalizacja poziomu mukoprotein zgodna w czasie z normalizacją OB w 2 przypadkach. W 18 przypadkach chorzy zostali

Tab. 1. Zawartość tyrozyny (w mg⁰/o) w mukoproteinach

Rodzaj schorzenia	n	od ^x do	\bar{x}	$\pm m$	^X od do
Zdrowi	15	2,26 — 3,15	2,74	0,09	2,55 — 2,93
Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa	8	2,58 — 4,66	3,58	0,31	2,84 — 4,32
Gościec przewlekły postępujący	19	2,39 — 5,16	3,88	0,16	3,54 — 4,22
Razem gościec przewlekły i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa	27	2,39 — 5,16	3,79	0,15	3,49 — 4,09
Ostra choroba reumatyczna	30	3,02 — 6,80	4,62	0,16	4,29 — 4,95
Gościec serca	7	3,90 — 4,78	4,58	0,13	4,28 — 4,89
Gościec bez cech zaatakowania serca	23	3,02 — 6,80	4,63	0,21	4,19 — 5,07
Ostra choroba reumatyczna I rzut	16	3,15 — 5,67	4,55	0,19	4,15 — 4,95
Ostra choroba reumatyczna II rzut	14	3,02 — 6,80	4,70	0,28	4,09 — 5,31
Ostra choroba reumatyczna (leczeni ACTH) przed leczeniem	9	3,90 — 6,80	4,99	0,29	4,32 — 5,66
Ostra choroba reumatyczna po leczeniu ACTH	9	2,58 — 5,67	3,91	0,29	3,23 — 4,58
Ostra choroba reumatyczna (leczeni salicylem) przed leczeniem	21	3,02 — 6,17	4,46	0,19	4,06 — 4,86
Ostra choroba reumatyczna po leczeniu salicylem	21	2,64 — 5,67	3,88	0,18	3,50 — 4,26

n — liczba chorych

x — wartość mukoprotein

\bar{x} — średnia arytmetyczna (mg⁰/o tyrozyny zawartej w mukoproteinach badanej grupy)

X — oszacowana wartość średniej arytmetycznej w populacji chorych, z której pochodzi grupa osób badanych

d — różnica w wartości mukoprotein wynika na skutek leczenia

\bar{d} — przeciętna różnica pomiędzy porównywanymi grupami

m — standardowy błąd średniej arytmetycznej

u ludzi zdrowych i wśród chorych na schorzenia gośćcowe

od	d do	\bar{d}	$\pm m$	t : C	$t_{0,05}$ $C_{0,05}$	$L_{0,05}$	D od do
—	—	0,84	—	C = 2,58	2,35	0,76	0,08 — 1,60
—	—	0,30	—	t = 0,93	2,06	0,67	—
—	—	0,83	—	t = 3,75	2,00	0,44	0,39 — 1,27
—	—	0,05	—	C = 0,19	2,17	0,53	—
—	—	0,15	—	C = 0,45	2,15	0,73	—
— 3,02 — 0	—1,08	0,31	t = 3,50	2,31	0,71	- 0,37 - 1,80	
—1,63—0,37	—0,58	0,12	t = 4,74	0,09	0,26	- 0,33 - 0,84	

t:C — sprawdziany statystyczne

 $t_{0,05}$
 $C_{0,05}$ — wartości graniczne sprawdzianów statystycznych przy 5% ryzyku błędu $L_{0,05}$ — przedział ufności (najmniejsza udowodniona różnica) przy 5% ryzyku błędu

D — oszacowany wpływ rodzaju schorzenia czy wpływ leczenia na poziom mukoprotein (mg% tyrozyny w mukoproteinach)

wypisani z kliniki (zwykle na własną prośbę) po ustąpieniu klinicznych objawów zapalenia, z utrzymującym się podwyższonym poziomem zarówno mukoprotein, jak i OB.

W jednym przypadku (nr hist. chor. 5544) u chorego lat 14 z rozpoznaniem *Mo. rheumaticus (polyarthriti rh. acuta)* podwyższony poziom mukoprotein utrzymywał się przez 6 miesięcy, przy stanie pacjenta bez dolegliwości, z prawidłowym OB. Po roku wystąpił krótkotrwały, bez wyraźnych powikłań sercowych nawrót choroby reumatycznej.

W jednym przypadku (nr hist. chor. 4964) u chorej lat 46 z rozp. *Mo. rheumaticus (Pancarditis rheumatica, Polyarthriti rh. acuta)* w 7 tygodniu choroby, po zaprzestaniu leczenia hormonalnego, przy prawidłowym OB, ale podwyższonym poziomie mukoprotein (3,78 mg⁰%, tyrozyny), wystąpiło zaostrzenie zarówno objawów stawowych, jak i sercowych. Objawy te cofnęły się po podaniu ponownym hormonu, który stosowano aż do normalizacji mukoprotein (10 tydz. choroby).

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy poziomu mukoprotein w gościcu serca (w przeważającej ilości przypadków zmiany o charakterze *myocarditis*) w stosunku do gościca bez cech zajęcia serca (patrz tab. 1). Wyniki te są niezgodne z wynikami Lewenfisz-Wojnarowskiej i wsp. (14), z tym że materiał tej autorki dotyczył dzieci. Wyraźna wyższa wartość testu u dzieci z objawami gościca serca (*endomyocarditis*) w stosunku do gościca bez cech zapalnych serca, w porównaniu z wartościami w podobnych grupach u dorosłych świadczy być może o aktywniej przebiegających procesach gościcowych u dzieci niż u dorosłych.

Ocena poziomu mukoprotein w zależności od rzutu ostrej choroby reumatycznej przedstawiona na tabeli I nie wykazuje statystycznie znamiennej różnicy między I a II rzutem choroby. I tu znowu wpływa rozbieżność zachowania się wartości testu w podobnych grupach u dzieci, u których Lewenfisz-Wojnarowska stwierdziła wybitne zwiększenie się frakcji mukoprotein w przypadkach nawrotów choroby gościcowej, co wiąże z jednoczesnym, ciężkim zaatakowaniem serca.

Stwierdzono wysoce istotny wpływ sposobu leczenia na wartości poziomu mukoprotein. U chorych leczonych ACTH (lek stosowano w kroplówce dożylniej po 25 mg na dobę przez okres około 3 tyg.) obserwowano obniżenie poziomu mukoprotein średnio o 1,1 mg⁰%, zaś u leczonych salicylem średnio o 0,6 mg⁰%. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można sądzić, że leczenie ACTH obniża poziom mukoprotein przynajmniej o 0,4 mg⁰%, a conajwyżej o 0,8 mg⁰%. Oczywiście wnioski dotyczą danych przeciętnych dla całej grupy chorych, w poszczególnych przypadkach wartość mukoprotein zmienia się w różnym stopniu, a nawet w różnym kierunku. I tak leczenie ACTH w 1 przyp. (11⁰%) pozostawało bez wpływu na poziom mukoprotein.

w 5 przyp. (56%) spowodowało obniżkę ich poziomu o 0,5 do 1,0 mg⁰/o i w 3 przyp. (33%), obniżkę od 1,26 do 3,02 mg⁰/o. Natomiast u chorych leczonych salicylem wartość mukoprotein wzrosła u 3 osób (14%) od 0,12 do 0,37 mg⁰/o, u 2 osób (10%), leczenie pozostało bez wpływu na poziom mukoprotein u 11 chorych (52%), poziom obniżył się od 0,12 do 1,0 mg⁰/o. W 5 przypadkach (24%) wartość mukoprotein obniżyła się ponad 1,0 (od 1,14 do 1,63 mg⁰/o). Przy leczeniu ACTH obniżka mukoprotein wystąpiła w 89% (8 przyp.), zaś przy leczeniu salicylem tylko w 76% (16 przyp.). Jednakże przebadany materiał jest stosunkowo mały, a przeprowadzony sprawdzian statystyczny (Chi-kwadrat = 0,635; P = 0,42) wskazuje raczej na zupełną przypadkowość otrzymanej różnicy, wobec czego wpływ leczenia hormonalnego może być zupełnie podobny do wpływu leczenia salicylem.

G o ś c i e c m i ę ś n i o w o - ś c i ę g n i s t y

W 4 przypadkach gościca mięśniowo-ścięgnistego poziom mukoprotein był prawidłowy zgodnie z prawidłowym OB.

W N I O S K I

Przeprowadzone obserwacje upoważniają nas do przedstawienia następujących wniosków:

1. W przewlekłych zapalnych schorzeniach gośćcowych, zarówno w gościcu przewlekłym postępującym, jak i w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, przeciętny poziom mukoprotein we krwi jest miernie zwiększony.

2. W początkowym okresie choroby reumatycznej poziom mukoprotein jest wyraźnie podwyższony we wszystkich przypadkach.

3. Pod wpływem leczenia hormonalnego ostrej choroby reumatycznej następuje szybszy spadek poziomu mukoprotein, aniżeli pod wpływem leczenia salicylatami, jednakże różnica ta może być przypadkowa.

4. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między poziomem mukoprotein w przypadkach z klinicznymi objawami gościca serca i w przypadkach bez cech zaatakowania serca.

5. Nie stwierdza się istotnej różnicy między poziomem mukoprotein w przypadkach z I i w przypadkach z II rzutem choroby reumatycznej.

6. U poszczególnych chorych stwierdzono, że poziom mukoprotein był czulszym wskaźnikiem aktywności choroby reumatycznej niż OB, decydując o wskazaniach do dalszego leczenia hormonalnego.

7. Przeciętny poziom mukoprotein we krwi jest w ostrej chorobie reumatycznej wyższy, aniżeli w przewlekłych chorobach gośćcowych.

8. Oznaczenie poziomu mukoprotein w krwi może stanowić test uzupełniający w szeregu innych badań laboratoryjnych stosowanych w schorzeniach gośćcowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Adam M., Malecek J., Kutova M., Marsicova L.: Polysacharydoproteidy u kloubnich onemocneni. Čas. Lek. Česk., 96, 42—50, 1957.
2. Adam M., Pavelka K., Malecek J.: Sedlivost cervenych krvinek a mukoprotein u progresivni chronicke polyarthritidy zaleczy glukokortykoidy. Čas. Lek. Česk., 97, 470—474, 1958.
3. Adam M., Malecek J., Kutova M., Pavelka K.: Glukoproteiny u progresivni chronicke polyarthritidy. Čas. Lek. Česk., 97, 467—470, 1958.
4. Ambrož D.: Mechanizm działania związków salicylowych na ustrój. Reumat. Pol., 1, 161—169, 1959.
5. Bunchs-Welkens K.: Ocena wartości klinicznej oznaczania mukoproteidów w moczu chorych gośćcowych. Pol. Arch. Med. Wewn., 29, 763—770, 1959.
6. Bunchs-Welkens K.: Badania nad zachowaniem się mukoproteidów Donaggio-aktywnych w moczu i we krwi chorych gośćcowych. Pol. Arch. Med. Wewn., 31, 1463—1480, 1961.
7. Fischer R.: Statistical Methods for Research Workers. Oliver and Boyd, London 1948.
8. Grajner H., Jaworska H., Reicher E.: Proteiny, mukoproteiny i glikoproteiny w surowicy osób zdrowych i chorych na gościec przewlekły postępujący. Reumat. Pol., 3, 309—311, 1960.
9. Hořejší J., Slavík K.: Zaklady Chemickem Vysetrovani v lekarstvi (Pracovní methodika a nodnoceni nalezů). Statni Zdrovotnicke nadkladatestvi Praha 1953, 233—234.
10. Isorini P.: Sédimentation polypeptidique. Une méthode rapide d'évaluation. Presse Méd., 65, 2059—2060, 1957.
11. Jonsson E.: Some Laboratory Findings of Differential Diagnostic Significance in Rheumatoid Arthritis. Acta Med. Scand., 162 (341), 163—165, 1958.
12. Kwapiński J.: Diagnostyka serologiczna choroby reumatycznej. Reumat. Pol., 1, 27—44, 1959.
13. Lagrue G., Rahman S., Mozziciconacci P.: Dosage des mucoprotéinis sanguines au cours du rhumatisme articulaire aigu. Sem. Hop., 34, 2171—2176, 1957.
14. Lewenfisz-Wojnarowska T., Kubicka K., Dobrowolski J.: Zachowanie się poziomu śluzowielocukrów we krwi dzieci z chorobą reumatyczną leczonych hormonami. Reumat. Pol., 21, 51—59, 1959.
15. Makay M.: Próba Donaggio w chorobach gośćcowych. Reumat. Pol., 3, 313—317, 1960.
16. Reicher E.: Choroby kolagenu. Pol. Arch. Med. Wewn., 28, 917—929, 1958.
17. Snedecor G. W.: Statistical Methods I. S. C. P. Ames. Jowa 1950.
18. De Sere S., Hicco D., Badin J., Debeyere N.: Les réactions sérologiques de la polyarthrite chronique rhumatismale. Acta Med. Scand., 162 (341), 133—142, 1958.

19. Sokołowski A.: Etiopatogeneza gościa przewlekłego postępującego w świetle nowszych danych z zakresu medycyny doświadczalnej i kliniki. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 27, 385—398, 1957.
20. Svoboda V., Wagner V., Heyrovsky A.: Prednaska na Schizi spolku lekaru v Praze. *Čas. Lek. Česk.*, 95, 797—800, 1957.
21. Taipola E., Hokkanen E.: The Mucoprotein Levels of the Ascitic Pleural Fluids and Their Clinical Significance. *Acta Med. Scand.*, 155 (2), 113—124, 1956.

РЕЗЮМЕ

Исследован уровень мукопротеинов в сыворотке крови в 61 случаях заболевания ревматизмом, в том числе 19 случаев хронического ревматизма, 8 одеревяневающего воспаления позвоночника, 30 острого ревматизма, 4 случая мышечно-сухожильного ревматизма. Выводы сделаны на основании статистической обработки. В ревматической болезни выделена группа с симптомами ревматизма сердца и без этих симптомов, группу с I и II проекцией болезни, а также группу больных, находящихся на лечении с помощью АСТН и салицила. Проведено также сравнение уровня мукопротеинов группы больных с хроническими ревматическими процессами с группой острого ревматизма. Во всех группах, за исключением случаев мышечно-сухожильного ревматизма было обнаружено повышение уровня мукопротеинов. Наиболее высокий уровень мукопротеинов констатирован при остром ревматизме. Не обнаружено статистически существенных различий между уровнем мукопротеинов при остром ревматизме без клинических симптомов поражения сердца и в случае ревматизма с поражением сердца. Влияние гормонального лечения при остром ревматизме на поведение уровня мукопротеинов может походить на влияние лечения салицилом.

SUMMARY

The author studied the mucoprotein level in blood serum in 61 cases of acute rheumatic diseases; this number included 19 cases of rheumatoid arthritis, 8 cases of spondylitis ankylopoëtica, 30 cases of acute rheumatic disease, and 4 cases of fibrositis. The conclusions were based on statistical analysis. The rheumatic patients were divided into the following groups: those with heart affection and without clinical symptoms of rheumatism of the heart; the group with the 1st and 2nd attack of the disease, and the group of patients treated with ACTH and salicylates. Comparison was made between the muco-

protein level in the group of patients with chronic rheumatic process and in those with acute rheumatic disease. In all groups except the cases of fibrositis, an increased mucoprotein level was found. The highest mucoprotein values were found in acute rheumatic disease. No statistically significant difference could be observed between the mucoprotein level in cases of acute rheumatic disease without heart affection, and that in rheumatism with cardiac symptoms. The influence of hormonal treatment on the behaviour of the mucoprotein level in acute rheumatic disease can resemble the effect of salicylate treatment.