

**УДК 616.72-002.77+612.015.348**

## **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОРМ АЛЬБУМИНА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

*Гуркович Е.И.*

Проблема ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) продолжает оставаться одной из актуальных в педиатрии. Неполные сведения о причинах возникновения заболевания, вовлечение а патологический процесс многих органов и систем, с преимущественным поражением соединительной ткани, создают трудности в диагностике болезни, что обуславливает нередко не эффективную терапию и раннюю инвалидизацию. При ЮРА изучение белкового обмена проводилось в основном в количественном аспекте. При ревматоидном артрите выявлены значительные нарушения белкового обмена: повышение скорости распада белка с одновременным снижением синтеза и дисбалансом его трансвазального транспорта [1]. Сывороточный альбумин (СА) является доминирующим в количественном отношении белком крови и одним из основных показателей гомеостаза организма человека. Развитие гипоальбуминемии приводит к нарушениям водного баланса организма и транспорта жизненно важных веществ. Характер диспротеинемии позволяет судить не столько об активности болезни, сколько о глубине патологического процесса. Снижение уровня СА наступает в том случае, когда исчерпаны компенсаторные возможности организма по поддержанию определенного уровня белка в сыворотке крови. Так как изменения на молекулярном уровне при возникновении патологического процесса, значительно опережают морфологические и клинические проявления болезни в силу существования компенсаторных механизмов, то вероятно, можно использовать некоторые биохимические методы исследования для уточнения активности процесса [2].

Ранее в своих работах мы отмечали, что при ювенильном ревматоидном артрите выявляются структурные изменения сывороточного альбумина (СА) и их характер зависит от активности патологического процесса [3, 4]. Характер изменения физико-химических свойств СА позволяет определить глубину расстройств в состоянии здоровья на субклиническом уровне, когда количественное содержание альбумина (А) и отдельных белковых фракций сыворотки крови остается в пределах нормы.

С.Н. Багдасарьян и Г.В.Троицкий установили, что изменения, происходящие в СА затрагивают не весь белок, а лишь его часть: в условиях патологии альбумин циркулирует в виде двух самостоятельных форм – нативной и модифицированной

[5]. Модифицированная форма альбумина (МА) представляет собой измененный белок и его появление характеризуется неспецифичностью к той или иной патологии.

Для назначения больным ЮРА средств реабилитации, адекватных стадии заболевания, степени активности воспалительного процесса большое значение имеет правильная оценка активности болезни, для уточнения которой нами изучались физико-химические свойства СА у больных ЮРА и их динамика в процессе санаторно-курортного лечения.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В своей работе мы определяли количественное содержание МА в СА у больных ЮРА с целью уточнения активности процесса.

Под наблюдением находилось 124 больных ЮРА в возрасте от 6 до 15 лет. Среди обследованных мальчиков было 46, девочек -78. Длительность заболевания до 1 года была у 12 больных, до 3 лет – у 45, более 3 лет – у 67. Суставная форма ЮРА была у 98,суставно-висцеральная – у 26 детей. Серопозитивный – у 16, серонегативный у 108. Течение болезни: быстро прогрессирующее – у 52,медленно прогрессирующее – у 72. Степень активности: фаза ремиссии была у 70,низкая активность – у 54.Рентгенологическая стадия:1 – у 75, 2 – у 37, 3 – у 15 детей. Функциональная недостаточность: 1 – у 48 детей, 2а – у 49, 2б – у 27 больных.

Методом электрофореза на ацетатцеллюлозных пленках с последующей обработкой их трихлоруксусным этанолом определяли в процентном отношении содержание МА в СА [6].Результаты исследования сопоставляли в зависимости от формы заболевания, характера течения, степени активности, длительности заболевания, ремиссии, рентгенологической стадии.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание МА в СА у больных ЮРА имеет отчетливую зависимость от степени активности ЮРА. Так в фазе ремиссии содержание МА составляло  $18,3 \pm 0,5$  % ( в контрольной группе уровень МА был  $5,2 \pm 0,3$  % ( $p < 0,001$ )). При минимальной активности содержание МА в СА равнялось  $25,1 \pm 0,6$  % различие достоверно ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной и предыдущими группами.

Достоверной разницы в содержании МА в СА у больных с различными вариантами течения ЮРА не выявлено. Их уровень определялся прежде всего активностью процесса. Так в фазе ремиссии при быстро прогрессирующем течении -  $18,3 \pm 0,6$  %. При минимальной активности: быстро прогрессирующее течение -  $25,3 \pm 0,8$  % медленно прогрессирующее течение -  $24,9 \pm 0,7$  %. Не обнаружено также различий в количестве МА у больных с суставной и суставно-висцеральной формами ЮРА.

Достоверные различия содержания МА выявлены среди больных в фазе ремиссии ЮРА. Больные были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли больные, у которых была лабораторная ремиссия, но периодически отмечались кратковременные артралгии и скованность не более 5-7 минут ( п-45) и 2 группа ( п-

25) отличалась от первой отсутствием у больных каких-либо негативных субъективных проявлений. Соответственно и содержание мА в СА было различным: в 1 группе  $19,6 \pm 0,7$  % и во 2 группе  $15,9 \pm 0,4$  % ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о полноте, стабильности клинико-лабораторной ремиссии ЮРА.

При анализе количественного содержания мА в СА у больных с минимальной активностью обращало на себя внимание большее в сравнении с другими больными количество мА у детей с мочевым синдромом (18), который проявлялся нестабильным наличием белка в общем анализе мочи, или его следов в сравнении с группой детей (п-35), у которых изменения в моче отсутствовали. Уровень мА в СА у детей с мочевым синдромом составил  $26,8 \pm 1,2$  %, без такового –  $23,9 \pm 0,5$  % ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении клинических и биохимических показателей в этих группах существенных различий не выявлено, за исключением сниженного содержания альбумина и увеличения  $\alpha_2$ -глобулинов в сыворотке крови детей с мочевым синдромом. Нарастание мА у больных с мочевым синдромом связано с более тяжелым течением ЮРА и вовлечением в патологический процесс почек. Отсутствие клинических и лабораторных признаков воспаления мочевых путей при наличии непостоянной протеинурии, возможно, связано с развитием у этих больных амилоидоза. Гипоальбуминемия, вероятно, обусловлена не только потерей белка через почечный фильтр, но и с явлением  $\alpha$ - $\beta$ -глобулинизацией альбумина, когда изменившиеся в условиях патологии электро-химические свойства СА приводят к изменению его электрофоретической подвижности, которая становится близкой к подвижности  $\alpha$ -глобулина, что и подтверждается достоверным увеличением  $\alpha_2$ -глобулинов на фоне общего снижения альбумина [7,8].

По данным Троицкого Г.В. увеличение процентного содержания Ам в том числе при заболеваниях почек, является плохим прогностическим признаком [7].

Для выяснения диагностической ценности метода количественного определения Ам на ацетатцеллюлозных пленках проводилось параллельное изучение исследуемых тестов с общепринятыми лабораторными показателями, широко используемыми в диагностике активности РА. У больных ЮРА в фазе ремиссии и с минимальной активностью установлены достоверные, прямые, умеренные и сильные корреляционные связи между количественным содержанием Ам и такими острофазовыми показателями крови как гаптоглобин, сероомукоид. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь между количественным содержанием Ам и альбумином сыворотки крови при минимальной активности. Коэффициент корреляции между Ам и острофазовыми показателями крови был выше у больных с минимальной активностью в сравнении с фазой ремиссии, что свидетельствует об однонаправленности изменений количественного содержания Ам и биохимических показателей активности процесса.

Исследовалось процентное содержание Ам в СА в динамике санаторно-курортного лечения у 67 больных. Проведение санаторно-курортного лечения ЮРА необходимо для закрепления результатов, полученных на предыдущих этапах лечения, сохранения и восстановления функциональной полноценности суставов. В результате проведенного лечения отмечается значительное снижение Ам в СА у 35 больных. У 18 детей выявлена отрицательная динамика в процессе лечения. У 14

больных в связи с перенесенными интеркуррентными заболеваниями эффективность проведенного лечения не оценивалось, но проведен анализ изменения Ам до и после заболевания.

Санаторно-курортное лечение проводилось больным ЮРА по 1,2,3 лечебному комплексу. При назначении лечения учитывалась форма заболевания, активность, характер воспалительных изменений в суставах.

У больных (п-21) в фазе ремиссии лечение проводилось в основном по 1 лечебному комплексу: рапные или морские ванны в чередовании с физиопроцедурами, затем грязевые аппликации или электрофорез на область пораженных суставов. Второй лечебный комплекс получали больные с минимальной активностью РА при наличии экссудативно-пролиферативных изменений в суставах. Начиналось лечение с преформированных физических факторов на область пораженных суставов, затем курс рапных или морских ванн. Третий лечебный комплекс назначался детям с минимальной активностью при наличии пролиферативных, пролиферативно-фиброзных изменений в суставах. Первым этапом лечения дети получали на область пораженных суставов аппаратную физиотерапию, затем, если, активность заболевания снижалась грязевые аппликации или подводный массаж.

При анализе динамики количественного содержания Ам в СА под влиянием санаторно-курортного лечения мы отметили, что у всех больных, находившихся под наблюдением, при выписке отмечалось клиническое улучшение: уменьшились или прошли боли в суставах, утомляемость, улучшились объективные данные (спирометрия, динамометрия, увеличился объем движений в суставах). Но снижение Ам мы выявили только у 35 больных, причем в фазе ремиссии была только тенденция к уменьшению Ам в СА с  $18,6 \pm 1,1\%$  до  $15,1 \pm 1,0\%$ . У больных с низкой активностью отмечалось значительное уменьшение модифицированной формы СА с  $27, \pm 0,9 \%$  до  $19,1 \pm 1,0 \%$  ( $p < 0,001$ ), тогда как общее количество А в крови существенно не менялось. До лечения не выявлено существенных различий в количестве Ам в зависимости от формы заболевания, так при суставной форме Ам составляло  $27,0 \pm 1,2\%$  при суставно-висцеральной-  $26,3 \pm 1,3 \%$  ( $p > 0,05$ ). После санаторно-курортного лечения более значительное снижение Ам выявлено при суставно-висцеральной форме до  $16,0 \pm 2,1\%$ , тогда как при суставной форме до  $20,4 \pm 1,0 \%$  ( $p < 0,05$ ). Всем больным с суставно-висцеральной формой проводили лечение по 2 лечебному комплексу, т. е. более щадящее. Больные с низкой активностью получали санаторно-курортное лечение на фоне медикаментозной терапии (делагил и один из НПВП)

Изменение иммунного статуса под влиянием санаторно-курортного лечения было незначительным и не носило достоверного характера, что согласуется с работами других авторов, проведенными на базе санатория «Здравница», где было установлено, что нормализация иммунологических показателей происходит после трехмесячного курса лечения, и у ограниченного числа больных через 2 месяца, в зависимости от формы болезни, активности, характера течения. Таким образом, количественные изменения Ам в СА, которые начинают фиксироваться в более ранние сроки лечения: через два месяца у всех групп больных, свидетельствуют о

большей чувствительности и лабильности этого показателя в сравнении с иммунологическими тестами.

У 18 больных после санаторно-курортного лечения отмечается достоверная отрицательная динамика содержания Ам в сыворотке крови. В этой группе преобладали больные с суставной формой - 12(70%) больных, в фазе ремиссии-12(67%), низкой активностью -6(35%) ,полиартритом - 14(82%).У больных с низкой активностью увеличение Ам с  $21,8 \pm 0,7$  % до  $31,3 \pm 1,3$  % ( $p < 0,001$ ) произошло одновременно с изменением общего клинического анализа крови и биохимических показателей (сиаловой кислоты, гаптоглобина, серомукоида).Увеличение Ам выходит за пределы значений характерных для низкой активности заболевания, т.е. выше  $25,1 \pm 0,6$ %.В группе больных в фазе ремиссии (п-12) увеличение Ам после курса лечения произошло с  $17,8 \pm 1,3$  % до  $26,0 \pm 1,2$  % ( $p < 0,001$ ).При анализе истории болезни каждого больного мы выявили, что на фоне общего удовлетворительного самочувствия, отсутствия отрицательной динамики объективных данных есть изменения какого-то одного лабораторного показателя (чаще гаптоглобина или СОЭ) при неизменности всех остальных, или появляются артралгии. Отрицательную динамику Ам мы связываем с бальнеореакцией или со скрыто протекающим обострением. Отсутствие положительной динамики физико-химических свойств СА, при клиническом улучшении является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на необходимость коррекции лечебных мероприятий.

Подтверждением более высокой чувствительности показателя Ам по сравнению с общепринятыми лабораторными показателями могут служить следующие данные. Проанализированы показатели группы больных ЮРА ( п -14), которые перенесли интеркуррентные заболевания во время лечения в санатории ( ОРЗ-5 детей, острый бронхит-1,отит -1, острый ринофарингит – 2, стоматит -1-, миозит -1, ветряную оспу –2,аллергический диатез -1). На период болезни было отменено бальнео-грязелечение и назначена медикаментозная терапия. После стихания острых проявлений интеркуррентных заболеваний больным была продолжена реабилитационная терапия методами аппаратной физиотерапии, ЛФК, массажа, климатотерапии, но без включения грязелечения и бальнеотерапии. К окончанию срока пребывания в санатории все лабораторные показатели, в том числе и иммунологические у больных в фазе ремиссии возвратились к исходному значению, то есть до появления интеркуррентного заболевания, а содержание Ам осталось значительно повышенным. Так, при поступлении в санаторий, до начала санаторно-курортного лечения Ам в СА содержалось  $18,8 \pm 1,4$  %, при выписке  $29,6 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ). Повышение содержания Ам в СА у этой группы больных указывает, что, несмотря на улучшение самочувствия больных, уменьшение жалоб общего характера, уменьшение проявлений суставного синдрома, нормализации лабораторных и иммунологических данных, у больных сохраняется скрытая активность патологического процесса или еще не закончен период реконвалесценции. Причем, увеличение Ам наблюдалось как при ОРЗ, протекавшем со значительным нарушением общего состояния больного, так и при заболеваниях,

при которых общее состояние детей оставалось удовлетворительным, когда патологический процесс был локализован – стоматит, миозит.

Таким образом, определение Ам в сыворотке крови с учетом клинических и лабораторных показателей, позволяет более точно, чем общепринятые лабораторные тесты, оценить активность заболевания, проследить динамику патологического процесса под влиянием санаторно-курортного лечения.

### **ВЫВОДЫ**

1. У больных ЮРА выявлено повышенное содержание Ам в сыворотке крови. С ростом активности количество Ам в крови нарастает. Но даже в фазе клинико-лабораторной ремиссии нормализации уровня Ам не происходит, что свидетельствует о сохраняющейся напряженности затихшего воспалительного процесса.

2. Изменение физико-химических свойств СА обнаруживается уже на ранней, субклинической стадии ЮРА, в то время, когда традиционные лабораторные тесты малоинформативны. Больных, находящихся в фазе ремиссии, с наличием артралгий, по характеру изменений Ам следует считать имеющими не полную ремиссию.

3. При санаторно-курортном лечении больных ЮРА улучшение клинических проявлений заболевания и традиционных лабораторных тестов значительно опережает динамику физико-химических свойств СА, что позволяет использовать их для объективизации оценки активности процесса и его динамики.

### **Список литературы**

1. Ибраимов А.Г., Чернецова Л.В. Динамика функции ряда внутренних органов и показателей белкового обмена (по данным радионуклидных методов) при комплексной терапии больных ревматоидной болезнью // Тезисы докладов и сообщений 19 Всесоюзного съезда терапевтов - Москва, 1987. – Т. 1. – С. 130.
2. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1987. – 448 с.
3. Багдасарян С.Н., Троицкий Г.В. Метод очистки альбуминов от его модифицированных форм // Молекулярная биология. – 1972. – № 8. – С. 97-99.
4. Гуркович Е.И. Изменения физико-химических свойств сывороточного альбумина у детей, больных ревматоидным артритом, под влиянием санаторно-курортного лечения // Тезисы докладов 5 съезда физиотерапевтов и курортологов Украинской ССР. – Одесса, 1991 - С. 152.
5. Гуркович О.І., Каладзе М.М., Борисенко С.М. Структурні зміни сироваткового альбуміну у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1994. – № 2. – С. 7-8.
6. Троицкий Г.В., Касымова Г.А., Борисенко С.Н. Степень модификации сывороточного альбумина как токсикологический тест // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 2. – С. 7-8
7. Троицкий Г.В., Патологическая анатомия белков (дефектные белки): Актовая речь в Крым. мед. институте. – Симферополь: Таврия, 1983. – 35 с.
8. Троицкий Г.В. Дефектные белки: постсинтетическая модификация. – Киев: Наукова думка, 1991. – 232 с.

*Поступила в редакцию 20.06.2006 г.*