

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева, Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / Е.И.Алексеева, П.Ф.Литвицкий. М.: ВЕДИ, 2007. – 368 с.
2. Избранные лекции по клинической ревматологии: Учеб. пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – 272 с.
3. Илек, Я.Ю. Магнитоинфракрасная лазерная терапия в комплексном лечении больных с ювенильным ревматоидным артритом / Я.Ю. Илек, М.М.Грейс // Детская больница. – 2004. – №4. – С.10-12.
4. Комбинированная лазерная терапия ревматоидного артрита /В.Д. Сидоров, Д.Р. Мамиляева, Н.А. Деревнина, С.Ю. Реформатская //Вопросы курортологии, физиотер. и лечеб. физкультуры. – 2000. – №2. – С.17-18.

5. Магалин, Т.Л. Ультрафонофорез полиненасыщенных жирных кислот семейства щ-3 в комплексной терапии ревматоидного артрита / Т.Л.Магалин, Е.М.Иванов, Н.С.Юбицкая // Вопросы курортологии, физиотер. и лечеб. физкультуры. – 2002. – №2. – С.43-44.

6. Ревматология 2005: Клинические рекомендации / Ассоц. ревматологов России; Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2005. – 288 с.

7. Сидоров, В.Д. Физические факторы в симптоматическом и патогенетическом лечении больных ревматоидным артритом / В.Д.Сидоров, Д.Р.Мамиляева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2003. – №4. – С.45-49.

8. Шляпак, Е.А. Сочетанное применение ультразвука и синусоидальных модулированных токов в лечении детей с ювенильным ревматоидным артритом /Е.А. Шляпак, Н.Т. Габидова, С.Н. Евсеева //Вопросы курортологии, физиотер. и лечеб. физкультуры. – 2002. – №1. – С.34-36.

УДК 616.72-002.77-06+616.63-097-053.3/.6

## КРИОГЛОБУЛИНЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ, СВЯЗЬ С ВОЗРАСТОМ И ИЗМЕНЕНИЯМИ В АНАЛИЗАХ МОЧИ

**И.В. Гребенникова** – ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с подростковой медициной института постдипломного медицинского образования; **Т.Л. Настаушева** – ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с подростковой медициной института постдипломного медицинского образования, профессор, доктор медицинских наук; **В.П. Ситникова** – ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава, профессор кафедры госпитальной педиатрии с подростковой медициной института постдипломного медицинского образования, доктор медицинских наук; **Н.А. Константинова** – ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, заведующая кафедрой экспериментальной и теоретической физики медико-биологического факультета, профессор, доктор биологических наук; **А.Н. Пашков** – ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава, заведующий кафедрой биологии с экологией, доктор медицинских наук; **С.Т. Андреева** – врач ГУЗ Воронежская областная детская клиническая больница №1. E-mail: irina\_voronezh@inbox.ru

Были обследованы 33 здоровых ребенка и 39 больных ювенильным ревматоидным артритом. Криоглобулины у здоровых детей определялись до 80 мкг/мл, в среднем  $43,5 \pm 28,3$  мкг/мл, уменьшаясь с возрастом. При ювенильном ревматоидном артрите у детей уровень криоглобулинов установлен до 651 мкг/мл, в среднем  $91,2 \pm 110,2$  мкг/мл, увеличиваясь с возрастом. Выявлена связь уровня криобелков с активностью заболевания. Значения криобелков практически не различались при системном и суставном вариантах артрита, так же как у больных с измененными и нормальными анализами мочи.

**Ключевые слова:** криоглобулины, ювенильный ревматоидный артрит, протеинурия, гематурия.

## CRYOGLOBULINS IN CASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN: CONNECTION WITH THE AGE FACTOR AND CHANGES IN THE URINE ANALYSIS

**I.V. Grebennikova** – Voronezh State Medical Academy, Department of Hospital Pediatrics with Adolescent Medicine of the Institute of Post-diploma Medical Education, Post-graduate; **T.L. Nastausheva** – Voronezh State Medical Academy, Head of Department of Hospital Pediatrics with Adolescent Medicine of the Institute of Post-diploma Medical Education, Professor, Doctor of Medical Science; **V.P. Sitnikova** – Voronezh State Medical Academy, Department of Hospital Pediatrics with Adolescent Medicine of the Institute of Post-diploma Medical Education, Professor, Doctor of Medical Science; **N.A. Konstantinova** – Russian State Medical University, Head of Department of Experimental and Theoretical Physics at Medico-biologic Faculty, Professor, Doctor of Biological Science; **A.N. Pashkov** – Voronezh State Medical Academy, Head of Department of Biology and Ecology, Doctor of Medical Science; **S.T. Andreeva** – Voronezh Regional Children Clinical Hospital №1, physician. E-mail: irina\_voronezh@inbox.ru

33 healthy children and 39 patients with juvenile rheumatoid arthritis have been studied. The level of cryoglobulins has been up to 80 mcg/ml in healthy children ( $43,5 \pm 28,3$  mcg/ml) being decreased with the age. The level of cryoglobulins has been accounted for 651 mcg/ml ( $91,2 \pm 110,2$  mcg/ml) being increased with the age in children with juvenile rheumatoid arthritis. Significant correlation between the level of cryoglobulins and activity of disease has been revealed. There were no differences of the level of cryoglobulins in children with systemic and articular forms of arthritis as well as in children with changed and normal urine analyses.

**Key words:** cryoglobulins, juvenile rheumatoid arthritis, proteinuria, proteinuria.

Известно, что ревматические болезни представляют большое разнообразие форм органной патологии, которые ассоциируются с гиперпродукцией различных по типу аутоантител, реагирующих с ДНК, РНК и другими ядерными компонентами. При этом

возникают цитоплазматические и мембранные изменения, с нарушением рецепторного звена иммунокомпетентных клеток, с появлением дополнительных сывороточных белков в кровотоке [3]. Одним из типов таких белков могут быть иммунные комплексы,

обладающие криоактивностью. В литературе дискутируется роль криоглобулинов (КГ) для патогенеза ревматоидного артрита [3, 14, 17, 22]. Некоторые авторы указывают на связь криоглобулинемии (КГМ) с поражением почек при данной патологии [27, 29]. Но эти сведения существуют только для взрослого контингента больных. Не исключено, что криобелки имеют диагностическое и прогностическое значение при ЮРА у детей. Изучение КГ у детей при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) ранее не проводилось, за исключением единичных работ [4, 24]. Представляется интересным изучение связи КГ с возрастом как у больных, так и у здоровых детей. Поражение почек при ЮРА у детей может быть лекарственной природы, а также проявлением системного варианта заболевания [10, 23, 26, 28]. В обоих случаях изменения проявляются протеинурией и/или гематурией. В связи с этим повышение КГ у детей с ЮРА может служить дифференциальным критерием вовлечения почек в патологический процесс. Целью работы явилось изучение уровня КГ у здоровых детей и при ЮРА.

**Материалы и методы.** Контрольную группу составили 33 ребенка, в возрасте от 8 до 17 лет (в среднем  $13,0 \pm 3,7$  года) без какой-либо патологии со стороны внутренних органов, не болевших вирусной инфекцией в течение месяца до исследования, не имевших хронических очагов инфекции, с нормальными анализами крови и мочи. При изучении КГ были выделены следующие возрастные группы: 1 – до 10 лет (7 детей), 2 – старше 10 (26 детей). Группу больных составили 39 детей в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем  $11,5 \pm 3,8$  года) с ЮРА. Диагноз ЮРА соответствовал восточно-европейским диагностическим критериям [8], степень активности оценивалась по данным М.Г. Астапенко [1]. Критериями исключения из исследования явились: ювенильный анкилозирующий спондилит, реактивный или псориатический артрит. С суставно-висцеральной формой артрита наблюдались 6 (15,4%) детей и с суставной – 33 (84,6%). Возрастные группы больных детей были аналогичны группам здоровых. Давность заболевания ЮРА в группе детей до 10 лет была достоверно меньше, чем у детей старше 10 лет ( $3,4 \pm 2,0$  и  $5,9 \pm 4,3$  года,  $p < 0,02$ ). Изменения в анализах мочи выявлены у 9 детей (23%) и заключались в следующем: изолированная транзиторная протеинурия – у 7 пациентов, сочетание гематурии и протеинурии – у двух. Критерием исключения из этой группы явилось наличие первичной или врожденной патологии со стороны мочевой системы.

КГ исследованы спектрофотометрическим методом [3, 25] в период 2005-2007 гг. Для определения криобелков сыворотку инкубировали в течение 7 суток при температуре  $4^\circ\text{C}$ , после этого центрифугировали со скоростью 1500 об/мин 20 минут при температуре  $4^\circ\text{C}$ . Осадок 3 раза отмывали в веронал – медианоловом буфере (рН 8,6), с последующим центрифугированием со скоростью 1500 об/мин в течение 20 минут при температуре  $4^\circ\text{C}$  после каждого отмывания. Затем инкубировали в течение 2 часов при температуре  $37^\circ\text{C}$  до полного растворения. В полученном материале определяли концентрацию криопреципитата по оптической плотности при длине волны 280 нм спектрофотометрически на «SF-46». Всего проведено 108 анализов у 72 здоровых и больных детей. Полученные данные были обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0). Использовались параметрические и не-

параметрические методы: t-критерием Стьюдента, критерием Манна-Уитни,  $\chi^2$ . Связь между количественными признаками проводилась методом ранговой корреляции Спирмана. Критерием статистической достоверности различий считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При обследовании здоровых детей КГ выявлены в количестве от 0 до 80 мкг/мл (в среднем  $43,5 \pm 28,3$  мкг/мл, медиана 43, интерквартильный размах 20, 69), поэтому за условную верхнюю границу нормы мы приняли значения криобелков, равное 80 мкг/мл. Значения  $>80$  мкг/мл оценивали как КГМ. Распределение КГ в сыворотке крови больных ЮРА и здоровых детей с учетом возраста представлено на рисунке. У здоровых детей в возрасте до 10 лет средние значения криобелков составили  $49,0 \pm 22,6$  мкг/мл, медиана 49 (24; 70), старше 10 лет – несколько меньше  $35,0 \pm 25,7$  мкг/мл, медиана 35 (18; 64).

У детей с ЮРА средний уровень КГ был  $91,2 \pm 110,2$  мкг/мл, медиана 80 (24,6; 117). В группе младше 10 лет криобелки в среднем составили  $77,9 \pm 109,3$  мкг/мл, медиана 58,0 мкг/мл (24,6; 87), а старше 10 лет –  $108,9 \pm 125,7$  мкг/мл, медиана 103,6 (32; 121) (см. рисунок). Уровень КГ у больных превышал значения здоровых детей в обеих возрастных группах, достоверно в старшей группе. КГМ выявлена практически у половины детей с ЮРА. КГ в зависимости от активности ЮРА представлены в табл. 1. Максимальные цифры КГ зарегистрированы при III степени активности выше, чем при II, и достоверно выше по сравнению с I. Установлена достоверная положительная корреляционная связь между степенью активности заболевания и уровнем КГ ( $r=0,43$ ,  $p < 0,006$ ). КГ при суставной и суставно-висцеральной форме заболевания представлены в табл. 2. Необходимо отметить, что у 6 детей с суставно-висцеральной формой наблюдались: лихорадка, гепатомегалия, кожный васкулит (3), лимфаденопатия (3), спленомегалия (2), потеря массы тела (2), висцериты (2), ревматоидные узелки (1). При суставно-висцеральной форме ЮРА КГ были выше более чем в 2 раза, по сравнению с суставной, но без достоверных различий (табл. 2).

Проведен анализ КГ в группах с и без изменений в анализах мочи (табл. 3). Необходимо отметить, что изменения в анализах мочи у всех детей появились минимум на 2-м году заболевания в транзиторной форме. Значения КГ у детей с и без патологии в моче были приблизительно одинаковы, но КГМ выявлена на 20% больше среди детей с изменениями в анализах мочи.

Нами выявлен уровень КГ у здоровых детей в различных возрастных группах, который составил от 0 до 80 мкг/мл. У взрослых доноров получены аналогичные результаты [3, 15]. Французские исследователи [21] выявили несколько меньшее значение криобелков при анализе 735 сывороток здоровых доноров (до 50 мкг/мл). В нашей работе впервые установлено, что в допубертатном возрасте (группа детей до 10 лет) уровень КГ был выше, чем у подростков (старше 10 лет). Возможно, это является возрастной особенностью, хотя требуется более детальное исследование КГ для детей различного возраста. Уровень КГ при ЮРА у обследуемых нами детей был значительно выше здоровых с максимальными значениями 651 мкг/мл и достоверными различиями в

старшей возрастной группе. Мы выявили КГМ практически у половины детей, больных ЮРА (48%). По данным литературы, частота выявления КГМ широко варьирует от 1 до 46% [6, 11, 14, 18, 17]. Таким образом, у детей получены максимальные результаты как по частоте встречаемости КГМ, так и по их уровню. Широкая вариабельность криобелков установлена в нашем исследовании, чему свидетельствует медиана и интерквартильный размах (табл. 2). Видимо, поэтому мы не получили достоверных различий в уровне КГ у больных суставной и суставно-висцеральной формами. Но выявлена четкая связь уровня КГ с активностью ЮРА, которая подтверждается достоверной корреляцией и различиями. Подобная связь установлена у взрослых пациентов [5, 11, 13, 20]. Возможно, КГ имеют значение в патогенезе ЮРА у детей подобно полученным результатам у взрослых [2, 3, 12, 19]. У больных в отличие от здоровых нами установлен более высокий уровень криобелков в старшей возрастной группе. Возможно, это связано с большей продолжительностью заболевания в подростковом возрасте, чем у детей до 10 лет.

По данным литературы, КГМ выявляется чаще у больных ЮРА с поражением почек [3, 7, 9, 16]. Однако в нашем исследовании уровни КГ практически не различались в группах с изменениями в анализах мочи и без, хотя КГМ выявлена на 20% больше у больных с патологией в моче. Обследуемые нами пациенты не имели четких диагностических критериев за счет основного заболевания, изменения мочи у всех появились при стаже минимум 2 года, имели транзиторный характер. Возможно, это связано с токсическим действием проводимой терапии, или КГ не участвуют в патогенезе поражения почек при ЮРА у детей.

Итак, у здоровых детей КГ в сыворотке крови определялись до 80 мкг/мл, уровень криобелков уменьшался с возрастом. При ЮРА у детей уровень КГ определялся до 651 мкг/мл, достоверно выше здоровых детей, и увеличивался с возрастом. Установлена значимая связь КГ с активностью ЮРА. Значения КГ практически не различались в группах с измененными и нормальными анализами мочи.

Таблица 1

КГ при ЮРА у детей с учетом активности заболевания

Группы больных		КГ	n	%	М±m (мкг/мл)	Медиана, интерквартильный размах
			КГМ			
n=39			19	48	91,2±110,2 91,2±20,6	80 (24,6;117)
Активность	I степень, n=22		7	31,8	59,9±59,4 59,9±13,5	43 (19;87)
	II степень, n=13		10	76,9	89,7±48,0 89,7±13,1	105 (80;117)
	III степень, n=4		3	66,6	89,7±48,0 89,7±13,1	180,5 (90;447,5)*

n – число больных,

\*p<0,05 – различия достоверны между группами с I и III степенью активности

Таблица 2

КГ при ЮРА у детей с учетом формы заболевания

Формы заболевания		КГ	n	%	М±m (мкг/мл)	Медиана, интерквартильный размах
			КГМ			
Суставно-висцеральная, n = 6			3	50	183,3±243,1 183,3±106,5	71,5 (58;244)
Суставная, n = 33			16	45	74,5±57,5,4 74,5±10,2	85 (24,6;113)

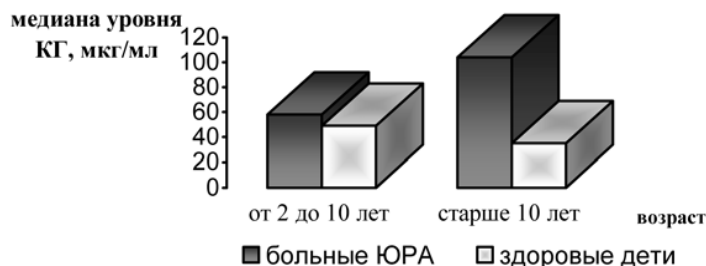
n – число больных

Таблица 3

КГ при ЮРА у детей с учетом изменений в анализах мочи

Группы больных		КГ	n	%	М±m (мкг/мл)	Медиана, интерквартильный размах
			КГМ			
Наличие изменений в анализах мочи, n = 9			6	66,6	96,7±68,6 96,7±25,6	80 (57;117)
Отсутствие изменений в анализах мочи, n = 30			13	43,3	89,6±120,8 89,6±29,5	72,5 (21;113)

n – число больных



КГ у больных и здоровых детей с учетом возраста  
\* – достоверные различия с группой здоровых детей ( $p < 0,05$ )

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Астапенко, М.Г. Актуальные вопросы диагностики и лечения ревматоидного артрита / М.Г. Астапенко // *Вопр. ревматизма.* – 1979. – №1. – С. 3-8.
- Баранаскайте, А.А. Криоглобулинемия при ревматических заболеваниях / А.А.Баранаскайте, Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев // *Клиническая медицина.* – 1991. – №6. – С.23-32.
- Константинова, Н.А. Криоглобулины и патология / Н.А.Константинова. – М.: Медицина, 1999. – 132 с.
- Константинова, Н.А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н.А.Константинова, А.Ю Кирсанов // *Лаб. дело.* – 1989. – №11. – С. 62-65.
- Насонов, Е.Л. Клинико-иммунологическая оценка спектрофотометрического метода определения криоглобулинов при ревматических заболеваниях / Е.Л.Насонов, Е.Б. Тимофеева, В.В. Сура // *Ревматология.* – 1998. – №2. – С.39-43.
- О значении криоглобулинемии в клинике ревматических болезней на примере жителей Москвы (оседлое население) и Тынды (пришрое население Сибири) / А.М. Сатыбалдыев, Л.Г. Сычев, С.М. Иванова и др. // *Терапевт. архив.* – 1998. – №11. – С. 60-64.
- Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С / Л.В. Козловская, С.В.Тэгай, Е.Ю.Мальшко и др. // *Cunsillium Medicum.* – Т.4. –2002. – № 7. – С. 337-341.
- Разработка критериев ранней диагностики ювенильного ревматоидного артрита / А.В.Долгополова, В.П. Басярина, Л.С. Алексеев и др.// *Вопр. ревматизма.* – 1979. – №4. С. 3-7.
- Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Л.В.Козловская, Н.А.Мухин, Н.В.Гордовская и др./ *Клин. мед.* – 2001. – №4. – С. 32-35.
- Шулутко, Б.И. Болезни печени и почек/ Б.И. Шулутко. СПб.: «Гиппократ». – 1993. –250 с.
- An audit of ANCA in routine clinical practice / J.D. Edgar, S.A. McMillan, I.N. Bruce, et al. // *Postgrad Med J.* – 1995. – № 71. – P. 605-612.
- Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia / Y. Levo, P.D. Gorevie, H.J. Kassab et al. // *N Engl J Med.* – 1977. – 296. – P.1.501-1.504.
- Bloch, K.J. Cryoglobulinemia and hepatitis virus / K.J. Bloch // *N Engl J Med.* – 1992. – №327. – P.1521-1522.
- Chattopadhyay, D. Cryoglobulins in cases of rheumatoid arthritis/ D. Chattopadhyay, B.Ravindran, K. Prakash // *Rheumatology International.* – 1985. – Vol. 5. – № 4. – P.181-184.
- Cream, J.J. Cryoglobulins in vasculitis / J.J.Cream // *Clin. exper.immunol.* – 1972. – Vol.10. – P. 117-126.
- Cryoglobulinemia. Study of Etiologic Factors and Clinical and Immunologic Features in 443 Patients from a Single / O.Trejo, M.Ramos-Casals, M.Garcia-Carrasco et al. // *Center. Medicine.* – 2001. – № 80. – P. 252-262.
- Cryoglobulinemias and connective tissue diseases / G. S.Siacco, F.Locci, M.Murru et al. // *La Ricerca Clin. Lab.* – 1986. – Vol. 16. – P. 295-300.
- Cryoglobulins and pyroglobulins: an overview / F. Dammacco, A. Miglietta, G. Lobreggio et al. // *La Ricerca Clin. Lab.* – 1986. – Vol. 16. – P. 247-267.
- Cryoglobulins. III. Further studies on the nature, incidence, clinical, diagnostic, prognostic, and immunopathologic significance of cryoproteins in renal disease / R.M. McIntosh, W.R. Griswold, W.B. Chernack et al. // *Q J Med.* – 1975. – №44(174). – P.285-307.
- Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia / P.L. Karlsberg, W.M. Lee, D.L. Casey et al.// *Arch Dermatol.* – 1995. – № 131. – P. 1119-1123.
- Detection and analysis of cryoglobulins: comparative study of a population of patients and one of healthy controls / J.P. Romaszko, A. Tridon, P. Jouanel et al.// *Pathol Biol (Paris).* – 1993. – № 41(6). – P. 525-529.
- Erhardt, C. C. Differences in immunochemical characteristics of cryoglobulins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their complement binding properties / C. C. Erhardt, P. Mumford, R.N. Maini // *Ann. Rheum. Dis.* – 1984. – Vol. 43. – P. 451 – 455.
- Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis / L. Harper, P. Cockwell, A.J. Howie et al. // *QJM.* – 1997. – № 90(2). – P.125-132.
- Immunological changes in the course of various rheumatic diseases in children. Cryoglobulins / F. Mignone, G.F. Chiappo, A. Cordero et al. // *Minerva Pediatr.* – 1979. –Vol. 15. – № 31(7). – P.515-520.
- Kalovidouris, A.E. Rapid cryoglobulin screening: an aid to the clinician / A.E. Kalovidouris, R.L. Johnson // *Ann Rheum Dis.* – 1978. – № 37(5). – P. 444-448.
- Kidney involvement in rheumatoid arthritis / A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni et al. // *Reumatismo.* – 2003. – № 55(2). – P 76-85.
- Maldonado, J.E. IgG cryoglobulinemia associated with amyloidosis / J.E. Maldonado, A.H. Baggenstoss, H.H. Fudenberg // *Blood.* – 1973. – № 41(4). –P. 569-576
- Mesangial glomerulopathy in rheumatoid arthritis patients. Clinical follow-up and relation to antirheumatic therapy / M. Korpela, J. Mustonen, A. Pasternack, H. Helin // *Nephron.* – 1991. – 59(1). – P.46-50.
- Terrier, B. Cryoglobulins in arthritis / B.Terrier, M.Felder, F.J.Wagenhduser // *Z Rheumatol.* – 1987. – № 46(2). – P.45-52.