Диагностическое и прогностическое значение белков острой фазы при инвалидизирующих осложнениях лепрозного процесса

О.А. МЕСНЯНКИНА[1], О.В. ДЕГТЯРЕВ, В.З. НАУМОВ, В.В. ДУЙКО

ФГУ Научно-исследовательский институт по изучению лепры Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Астрахань

Diagnostic and prognostic implications of acute phase proteins for incapacitating complications of the leprotic process

O.A. MESNYANKINA, O.V. DEGTYAREV, V.Z. NAUMOV, V.V. DUIKO

Federal state institution Research Institute of Leprosy Investigations, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

В исследование были включены 75 бактериоскопически негативных больных лепрой в стадии клинического регресса со специфическим поражением периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата разной степени выраженности. Результаты изучения содержания α_1-антитрипсина, α_1-кислого гликопротеина, α_2-макроглобулина и гаптоглобина в сыворотке крови свидетельствовали о том, что выраженный острофазовый ответ у больных лепрой отражает степень тяжести патологического процесса. При этом снижение концентрации α_2-макроглобулина на фоне растущего уровня α_1-кислого гликопротеина свидетельствует о снижении реактивных возможностей организма и является неблагоприятным прогностическим признаком развития осложнений лепрозного процесса и рецидива заболевания. Параллельный мониторинг уровня α_1-антитрипсина, α_2-макроглобулина, гаптоглобина и α_1-кислого гликопротеина в крови бактериоскопически негативных больных лепрой с осложнениями специфической полиневропатии позволяет контролировать их течение, прогнозировать обострение и предупреждать прогрессирование специфических осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, ведущих к инвалидизации и медико-социальной дезадаптации больных, за счет своевременной коррекции реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: лепра, инвалидизирующие осложнения, опорно-двигательный аппарат, α_1-антитрипсин, α_1-кислый гликопротеин, α_2-макроглобулин, гаптоглобин.

The present study included a total of 75 bacterioscopically-negative leprosy patients in the phase of clinical regression of the disease presenting with specific lesions in the peripheral neural system and locomotor apparatus of different severity. Determination of serum alpha-1 anti-trypsin (α_1-AT), alpha-2 acid glycoprotein (α_1-AGP), alpha2-macroglobulin (α_2-MG), and haptoglobin (HG) levels revealed that the acute-phase response of leprosy patients reflects the severity of the pathological process. The decreasing level of α_2-MG and the concurrent increase of α_1-AGP suggests the impairment of reactive reserves of the organism and should be regarded as an unfavourable prognostic feature predisposing to the development of complications of the leprotic process or a relapse of the disease. Parallel monitoring serum α_1-AT, α_1-AGP, α_2-MG, and haptoglobin levels in bacterioscopically-negative leprosy patients presenting with complications of specific polyneuropathy makes it possible to control the clinical course of these conditions, predict their exacerbation, and prevent further progress of disturbances in the locomotor apparatus. Moreover, their tendency to cause the incapacitation and medico-social dysadaptation of the patients can be counteracted by the adequate correction of the rehabilitative treatments.

Key words: leprosy, incapacitating complications, locomotor apparatus, locomotor apparatus, alpha-1 anti-trypsin, alpha-2 acid glycoprotein, alpha-2-macroglobulin, haptoglobin.

Одной из актуальных проблем современной лепрологии являются инвалидизирующие осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата (ОДА), в основе которых лежит хроническая специфическая полиневропатия. По данным В.В. Анохиной и Н.Г. Урляповой [1], более $^1/_4$ (26,4%) больных лепрой в Астраханской области имеют разнообразные инвалидизирующие последствия лепрозной невропатии. При этом в структуре инвалидности преобладают тяжелые деформации и поражения (80,8%), в значительной степени снижающие качество жизни больных лепрой, нуждающихся в постоянном наблюдении, уходе, лечении и реабилитации.

Поражение периферической нервной системы при лепре с развитием чувствительных, двигатель-

© Коллектив авторов, 2012

[1]e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru

Klin Dermatol Venerol 2012;1:9

ных и трофических расстройств осуществляется в результате проникновения *M. leprae* в шванновские клетки периферических нервов, где происходит размножение возбудителя, вследствие чего инфицированные шванновские клетки повреждаются и лизируются [2].

Поздняя диагностика заболевания и несвоевременное начало специфической терапии приводят к образованию выраженных необратимых деформаций и инвалидизации пациентов, которые снижают качество жизни и затрудняют их социальную адаптацию.

Изменения в костях, развивающиеся в результате нейротрофических нарушений, в той или иной степени определяются практически у всех больных лепроматозным типом лепры. Даже у больных без видимых клинических изменений могут определяться остеопороз с участками остеосклероза — начальные признаки трофических нарушений. В 78,5% случаев костные деформации под влиянием сульфонов не претерпевают положительных изменений (остаются на том же уровне или продолжают прогрессировать). Дополнительным инвалидизирующим фактором является острый неспецифический остеомиелит, чаще развивающийся на фоне выраженных нейротрофических изменений в костях стоп [3].

Одними из наиболее частых и тяжелых осложнений лепрозного неврита являются нейротрофические язвы стоп, встречающиеся у 20—30% больных лепрой [4]. Они возникают на фоне длительного течения основного заболевания, отличаются упорным течением, приводят к утяжелению инвалидизации [5].

Лечение осложнений лепрозного процесса, физическая и социальная реабилитация больных являются причиной периодических госпитализаций в противолепрозные учреждения. При этом пациенты с поражением ОДА составляют 80,6% от общего числа госпитализированных [6].

Проградиентный характер специфической полиневропатии обусловливает неизбежное прогрессирование и утяжеление инвалидизирующих осложнений со стороны ОДА, несмотря на адекватно проводимую противолепрозную терапию и отсутствие кожных проявлений заболевания.

В связи с этим актуальной задачей современной лепрологии является поиск диагностических маркеров, свидетельствующих об активности деструктивных процессов и способствующих прогнозированию течения патологического процесса, а также разработка на их основе комплекса мер вторичной профилактики инвалидизирующих осложнений со стороны ОДА и медико-социальной реабилитации пациентов.

Цель исследования — совершенствование диагностики инвалидизирующих осложнений лепрозного процесса.

Материал и методы

В исследование были включены 75 больных лепрой в стадии клинического регресса, бактериоскопически негативные, находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении в ФГУ НИИЛ Минздравсоцразвития России по поводу осложнений лепрозного процесса и сопутствующих заболеваний.

У всех обследованных были выявлены специфические неврологические нарушения. Поражение локтевого нерва отмечалось у 32 человек, срединного — у 22, лучевого — у 1, малоберцового — у 17, большеберцового — у 36. Наличие трофических язв стоп в точках опоры на подошвенной поверхности стопы в основании большого, III и V пальцев или на пятке отмечалось у 21 пациента. Обширные длительно незаживающие трофические язвы с частыми обострениями и проградиентным течением хронического остеомиелита явились причиной ампутаций нижних конечностей у 11 больных.

Мутиляции фаланг пальцев кисти разной степени тяжести отмечались у 32 больных, пальцев стоп — у 36.

Таким образом, у всех обследованных были выявлены специфические неврологические нарушения, у большинства осложненные развитием амиотрофий и контрактур, а в ряде случаев — трофических язв, остеомиелита и мутиляций, приводящих к необратимым деформациям конечностей.

В зависимости от степени поражения периферической нервной системы (ПНС) и выраженности клинических признаков специфического поражения ОДА все больные были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 37 больных с осложнениями хронического специфического полиневрита в виде рецидивирующих трофических язв, хронического остеомиелита и мутиляций конечностей разной степени. 2-ю группу составили 24 пациента без деструктивных поражений ОДА, но имеющие последствия специфического поражения ПНС в виде амиотрофий и контрактур. В 3-ю группу вошли 14 больных, у которых проявления хронического специфического полиневрита ограничивались лишь нарушением чувствительности.

Для определения концентрации α_1-антитрипсина (α_1-АТ), α_1-кислого гликопротеина (α_1-КГП), α_2-макроглобулина (α_2-МГ) и гаптоглобина (ГГ) иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови использовали коммерческие тест-наборы с поликлональными антителами к белкам фирмы «Sentinel» (Италия).

Измерения проводили с помощью программируемого фотометра Humalyzer 2000 (Германия).

В качестве контроля использовали сыворотки крови 35 доноров, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих инфекционных заболеваний и поражений ОДА.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Office Excel. Достоверность данных оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Результаты изучения содержания α_1-АТ, ГГ, α_2-МГ у больных лепрой с клиническими проявлениями осложнений специфической полиневропатии и без таковых свидетельствуют об отсутствии значимых различий этих показателей в указанных группах, что не позволяет рекомендовать использование данных белков в качестве индикаторов поражения ОДА у больных лепрой (табл. 1). Однако наблюдаемый нами в обеих группах выраженный острофазовый ответ, являясь отражением местных и системных изменений в организме, подтверждает наличие патологических процессов в нервной ткани, в том числе и у пациентов, не имеющих осложнений специфической полиневропатии. В связи с этим данную категорию пациентов следует рассматривать как группу риска дальнейшего прогрессирования патологических изменений и возможного развития деструктивных осложнений со стороны ОДА. По данным клинических наблюдений, хронический проградиентный характер течения специфического патологического процесса, вовлечение аутоиммунных механизмов способствуют усугублению со временем остеодеструктивных поражений, даже несмотря на проводимую адекватную терапию. Повышение концентрации α_1-КГП у больных с осложнениями специфического полиневрита отражает снижение иммунологической реактивности у данной категории пациентов, вызванное длительным течением специфического процесса, возможной причиной которого является персистенция *M. leprae*.

Для уточнения диагностического и прогностического значения ингибиторов протеолиза изучали их содержания у больных лепрой в зависимости от степени поражения ПНС и выраженности клинических признаков специфического поражения ОДА у больных трех групп: с деструктивными осложнениями специфического полиневрита (1-я группа; 37 человек), без деструктивных осложнений (2-я группа; 24 человека) и с незначительными проявлениями хронического специфического полиневрита (3-я группа; 14 человек).

Наибольший уровень ГГ и α_1-КГП у больных без клинических признаков деструктивных процессов со стороны ОДА, но имеющих осложнения специфического полиневрита в виде амиотрофий и контрактур позволяет сделать вывод о возможном субклиническом течении остеодеструктивных процессов, вызывающем повышенную стимуляцию системы протеолиза и, как следствие, соответствующую защитную реакцию антипротеолитической системы (табл. 2). В связи с этим пациентов, имеющих признаки специфического поражения ПНС, но без явлений деструкции ОДА, с повышенным уровнем ингибиторов протеаз, следует рассматривать как группу повышенного риска в плане возможного прогрессирования патологического процесса и развития деструктивных осложнений, приводящих к инвалидизации и медико-социальной дезадаптации, значительно ухудшающей качество их жизни. Более низкие концентрации ГГ и α_1-КГП в группе пациентов с деструктивными осложнениями специфического полиневрита могут свидетельствовать о суб- и декомпенсации системы антипротеолитической защиты.

Практически равные значения α_1-АТ в группах больных с разными по степени тяжести клиническими проявлениями специфической полиневропатии являются следствием разнонаправленных процессов, определяющих итоговую концентрацию данного белка. Повышение уровня α_1-АТ является отражением активации защитной антипротеолити-

***Таблица 1*. Концентрация ингибиторов протеолиза у больных лепрой в зависимости от осложнений специфического полиневрита**

Группа	ГГ, мг/дл	α_1-АТ, мг/дл	α_2-МГ, мг/дл	α_1-КГП, мг/дл
1-я (n=61)	30,39±6,98	300,07±24,38**	283,66±23,43*	175,58±37,7*$^+$
2-я (n=14)	35,99±6,89	298,40±15,68*	296,47±45,16	75,2±7,0
3-я (n=35)	22,01±2,77	201,25±17,3	210,15±14,64	68,24±6,45

Примечание. 1-я группа — больные лепрой с осложнениями специфического полиневрита; 2-я группа — остальные больные лепрой, 3-я группа — контрольная. *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с контрольной группой; ^+p<0,05 по сравнению со 2-й группой.

***Таблица 2*. Концентрация ингибиторов протеолиза в зависимости от степени поражения ПНС и выраженности клинических признаков специфического поражения ОДА**

Группа	ГГ, мг/дл	α_1-АТ, мг/дл	α_2-МГ, мг/дл	α_1-КГП, мг/дл
1-я (n=37)	37,26±7,47	321,78±17,49	258,73±16,10	99,07±17,84
2-я (n=24)	59,05±13,82	308,63±17,11	262,05±15,12	126,70±18,74
3-я (n=14)	31,93±5,61	319,65±27,32	277,25±35,19	96,08±14,03

Примечание. 1-я группа — больные с деструктивными осложнениями специфического полиневрита, 2-я — больные без деструктивных осложнений специфического полиневрита, 3-я — больные с незначительными проявлениями специфического полиневрита.

ческой системы. Однако при ее декомпенсации может произойти снижение активности ингибиторов, что создает предпосылки к прогрессированию воспалительных и деструктивных процессов [7, 8]. Снижение уровня антитрипсиновой активности может происходить вследствие не только образования α_1-АТ-комплексов с протеолитическими ферментами, но и инактивации его свободными радикалами (образуются при активации полиморфноядерных лейкоцитов), окисляющими активный центр α_1-АТ, что приводит к потере его активности [9]. Таким образом, преобладание тех или иных процессов определяет уровень данного ингибитора в сыворотке крови. Именно поэтому определение содержания данного белка у больных с осложнениями специфического полиневрита можно использовать лишь в качестве дополнительного лабораторного теста.

Участвуя в иммунологических реакциях, α_2-МГ ингибирует протеиназозависимые реакции, и его уровень является одним из критериев течения специфического процесса и отражает реактивные возможности организма, что подтверждается динамикой полученных нами результатов: наибольшая концентрация α_2-МГ зарегистрирована в группе больных с незначительными проявлениями хронического специфического полиневрита, наименьшая — в группе с деструктивными осложнениями. Таким образом, наблюдаемое нами снижение концентрации α_2-МГ, коррелируя с клинической картиной, является неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о прогрессировании осложнений специфической полиневропатии на фоне растущей иммуносупрессии.

Выводы

Параллельный мониторинг за уровнем α_1-АТ, α_2-МГ, ГГ и α_1-КГП в крови бактериоскопически негативных больных лепрой с осложнениями специфической полиневропатии позволяет контролировать их течение, прогнозировать обострение и предупреждать прогрессирование специфических осложнений со стороны ОДА, приводящих к инвалидизации и медико-социальной дезадаптации больных, проводить своевременную коррекцию реабилитационных мероприятий.

Повышение уровня α_1-АТ, ГГ и α_1-КГП на фоне снижения α_2-МГ и растущего титра антител у больных лепрой, не имеющих осложнений специфической полиневропатии или с таковыми, но без клинических признаков деструкции (амиотрофии, контрактуры) должно расцениваться как неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о прогрессировании патологических изменений и возможном развитии деструктивных осложнений со стороны ОДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анохина В.В., Урляпова Н.Г.* Инвалидизирующие последствия у больных лепрой. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию института и 85-летию противолепрозной службы России. Астрахань 2008; 92—99.
2. *Spierings E., De Boer T., Zulianello L. et al.* The role of Schwann cells, T cell and M.leprae in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy. Lepr Rev 2000; 71: 121—129.
3. *Войкова О.И., Балыбин Е.С.* Рентгенологические исследования костей у больных лепрой. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию института и 85-летию противолепрозной службы России. Астрахань 2008; 108—111.
4. *Шац Е.И.* Профилактика и лечение осложнений лепрозного процесса у больных лепрой. Вопр дерматол и венерол 2000; 1: 52—54.
5. *Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Савин Л.А., Аюпова А.К.* К вопросу о лечении длительно незаживающих нейротрофических язв. В кн.: Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем и хронических дерматозов: Тезисы. Екатеринбург 2002; 236.
6. *Ющенко А.А., Дуйко В.В.* Медико-социальная реабилитация больных лепрой. Российский съезд геронтологов и гериатров, 1-й: Сборник тезисов и статей. Самара 1999; 635—636.
7. *Каминская Г.О., Фирсова В.А., Овсянкина Е.С. и др.* Взаимосвязь течения туберкулеза у подростков с показателями острофазных белков крови и генетическими вариантами гаптоглобина. Пробл туберкул 1997; 6: 36—40.
8. *Архипенкова А.А., Верещагина В.М., Суколин Г.И., Туманян А.Г.* Роль белков острой фазы воспаления при псориазе. Рос журн кожн и вен бол 2003; 3: 23—25.
9. *Carell R.W.* Alpha 1-Antitrypsin: molecular pathology, leucocytes and tissue damage. J Clin Inv 1986; 78: 6: 1427—1431.