

NAUČNO DRUŠTVO SR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 9.



SARAJEVO

1963

M. SARVAN, E. SARAJLIĆ, M. DENIĆ

VRIJEDNOST BIOLOŠKIH TESTOVA ZA PROCJENJIVANJE EVOLUCIJE I EFEKTA HORMONSKOG LIJEČENJA REUMATSKE BOLESTI KOD DJECE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 29. VI 1962. g.)

Prema sadašnjim shvatanjima, reumatska bolest je poststreptokokno patološko stanje, tj. neka vrsta nesupurativne udaljene komplikacije streptokokne infekcije. Bolest nije vezana za prisustvo patološkog agensa na mjestu lezije, već se smatra kao reakcija senzibilizovanog organizma na infekciju, odnosno reinfekciju streptokokom hemolitičnim iz grupe A.

Za dijagnostičke svrhe i evaluaciju aktivnosti reumatskog procesa u upotrebi su brojni biološki i kliničkolaboratorijski testovi. Od ovih svih testova, više ili manje pouzdanih, mi ćemo prodiskutovati o onima koje upotrebljavamo na Dječjoj klinici u Sarajevu, a zatim iznijeti naša posljednja iskustva u proučavanju promjena u proteinima plazme.

Novija bakteriološka ispitivanja pokazuju da se hemolitični streptotok grupe A nalazi u limfoidnom tkivu nazofarinksa bolesnika od reumatske bolesti u svega 30—50% slučajeva, uz upotrebu rutinskih bakterioloških metoda. Naime, ovaj agens iščezava već u toku latentne faze (koja traje 10—20 dana), tj. vremena od preboljene streptokokne infekcije do prvih manifestacija reumatske bolesti. Imunološke reakcije, koje se sastoje u konstatovanju antitijela produkovanih u periodu aktivnosti hemolitičnog streptokoka, naročito ASO-titra, daju samo retrospektivni dokaz o postojanju streptokokne agresije. Kad se ima u vidu raširenost streptokokoza, ne može se ni u kom slučaju govoriti o specifičnoj reakciji. Osim toga visok nivo ASO-titra može se naći i dugo poslije smirenja aktivnosti reumatskoga procesa, zbog čega ovaj test ima vrlo ograničenu vrijednost u pogledu procjenjivanja evolucije bolesti. ASO-titar kod priličnog broja pacijenata se ne mijenja pod uticajem hormonskog liječenja, a niti hormonsko liječenje skraćuje period visokog ASO-titra, zbog čega ovaj titar ne može da služi kao mjerilo vrijednosti ili uspjeha liječenja.

CRP-test (C-reaktivni protein) je još nepouzdaniji u procjenjivanju aktivnosti reumatskog procesa i uspjeha terapije.

Poznato je da je u klasičnoj salicilnoj terapiji jedan od važnih indikatora aktivnosti reumatskog procesa brzina sedimentacije eritrocita.

Mada ovaj test nema značaja za procjenjivanje stepena oštećenosti organizma, kao što je poznato i to da on nije u srazmjeru sa težinom reumatskog procesa, jer baš u najtežim dekompenziranim srčanim oblicima sedimentacija može da bude u normalnim vrijednostima, ipak je ovaj biološki test prije hormonalnog liječenja bio, a i danas je, u ambulantnom tretmanu RB gotovo jedini indikator o stanju reumatskoga procesa.

Što se tiče plazma-proteina, poznato je da podliježu znatnim promjenama u toku RB i da mogu biti od znatnog interesa za prosuđivanje aktivnosti reumatskog procesa i uspjeha terapije.

Hormonalna terapija, međutim, već za kratko vrijeme ima veoma povoljan uticaj na opšte stanje bolesnika, a i normalizuje izvjesne kliničko-laboratorijske nalaze. Tako se brzina SE normalizuje već u toku prve ili tokom druge nedjelje steroidne terapije. Broj eritrocita se povećava, normalizuje se povišeni fibrinogen u krvi.

Kako je poznato iz ranijih iskustava u vezi sa steroidnom terapijom, kratkotrajno davanje steroida dovodi do prividnog poboljšanog stanja bolesnika i sa prekidanjem ili prestankom steroidne terapije reumatski se proces vrlo brzo reaktivira te izaziva još teža oštećenja. S druge strane, prolongirano liječenje hormonima izaziva već poznate sporedne efekte, koji mogu graničiti sa patološkim stanjem ili čak i voditi patološkim stanjima kao: ulcera digestivnog trakta, arterijalna hipertenzija, sklonost raznim infektima, afebrilna pneumopatija, egzacerbacija specifičnih tbc-žarišta.

Obzirom na sve ovo, naš je cilj bio da putem promjene u plazma-proteinima dođemo do pouzdanih kriterija o stabilnom poboljšanju reumatskog procesa pod steroidnom terapijom.

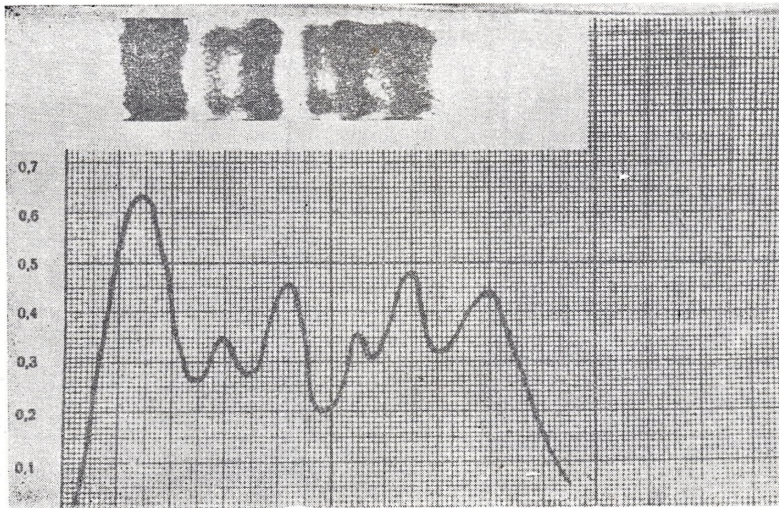
Materijal i metode rada

Za ovu studiju je odabrano 96 slučajeva djece od 5—14 godina koji su zadovoljavali dijagnostičke kriterije. D. Jonesa, modifikirane po A. Wallgrenu. Ovoj grupi bolesnika smo dodali još 6 slučajeva reumatske bolesti djece u dobi od 7 do 12 godina, gdje smo promjene u plazma-proteinima ispitivali imunoelektroforezom.

Od svakog bolesnika uzeta je krv iz vene, i to u tri uzorka u periodu hospitalizacije od 7 nedjelja: prilikom prijema bolesnika na kliniku, u petoj sedmici hormonalnog liječenja i, zatim, nakon šest nedjelja terapije.

Kod ovih bolesnika urađena je elektroforeza na papiru u vlažnoj komori, a kod naknadnih 6 bolesnika imunoelektroforeza po tehnici Graba i Williamsa.

Za sva elektroforetska ispitivanja upotrijebili smo plazmu heparinizirane krvi kako bismo obuhvatili u elektrofogramu i frakciju fibrinogena. Mada prisutni fibrinogen može da pravi poteškoće u interpretaciji elektroforegrama zbog njegove brzine kretanja skoro jednake brzini najbržih gama-globulina, ipak smo se odlučili za proteinogram sa šest frakcija kako bismo dobili odnos fibrinogena u sklopu ostalih frakcija plazma-proteina, tim prije što je interes za fibrinogen kod RB bio ranije, a i sada je, dosta veliki. U svim našim slučajevima, izuzev 4 bolesnika, dobili smo jasno na elektroforegramu izdvojen fibrinogen (sl. 1).



Elektroforegram plazma-proteina bolesnika od RB — prije liječenja: albumin 40,3%, alfa₁ 4,1%, alfa₂ 17,2%, beta 8,2%, fibrinogen 14,1%, gama 15,5%.

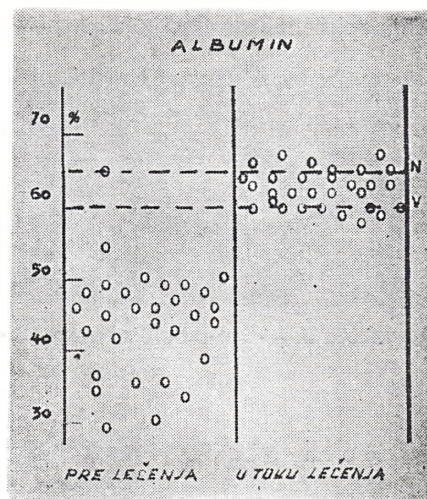
Papirna elektroforeza rađena je aparatom Jouan, a za imuno elektroforezu je takođe upotrijebljena nešto modificirana ista aparatura. Upotrijebljen je veronalski pufer M 0,096. Filter-papir Arches No 304. Struja koja je napajala elektrode je bila 150 V napona u toku 15—16 sati trajanja. Za kvantitativno određivanje je primijenjena metoda eluiranja. Za imuno elektroforezu upotrijebili smo agar, kao i antihumani serum firme Behringwerke AG.

Rezultati

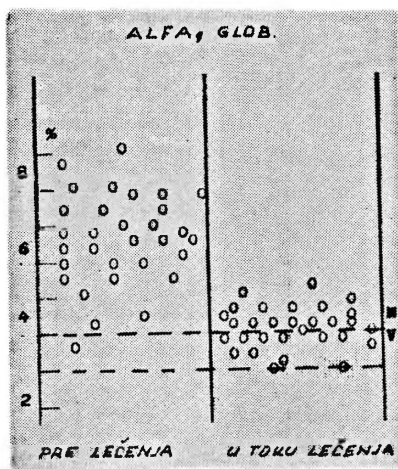
Kretanje albuminske frakcije:

Kako je već napomenuto, promjene u albuminskoj frakciji plazma-proteina se sastoji u smanjenju koje se održav. relativno dugo. Naši rezultati, kako pokazuje slika 2: snižena albuminske frakcija (na slici tri bolesnika su označena jednim kružićem). U hormonalnom liječenju dolazi do normalizovanja ove frakcije gotovo kod svih bolesnika u toku 4—5 nedjelja.

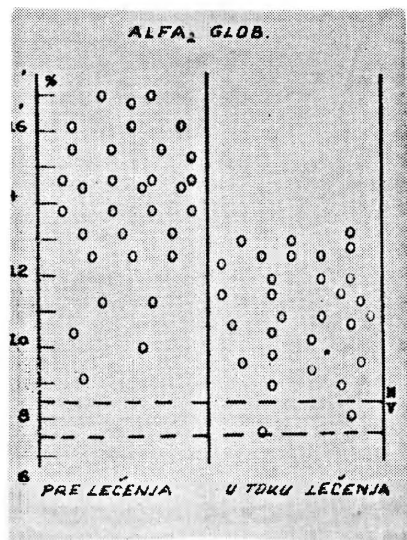
Globulinski dio plazma-proteina pokazuje isto tako u pojedinim frakcijama značajna odstupanja. Na slici 3. iznesene su vrijednosti alfa¹ — globulinske frakcije, koja pakazuje u akutnoj fazi bolesti — u svim slučajevima izuzev 9-znatan porast, koji se kreće u relativnim vrijednostima i do 10%.



Sl. 2.



Sl. 3.

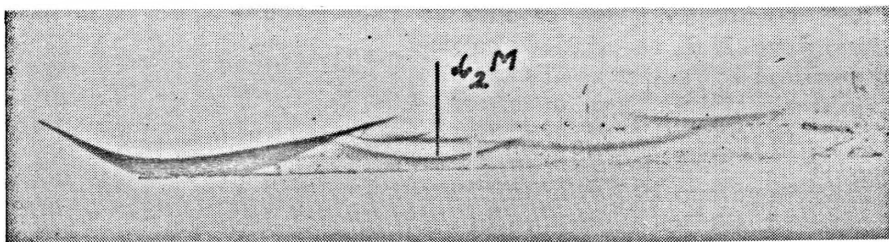


Sl. 4.

Nakon sprovedenog hormonalnog liječenja u trajanju 4—5 nedjelja i ova se frakcija normalizuje.

Frakcija alfa: takođe pokazuje znatan porast u akutnoj fazi bolesti, u relativnim vrijednostima do 18⁰/₀; međutim, za razliku od frakcije alfa₁, kao i albuminske frakcije, nakon 4—5 nedjelja steroidne terapije, tj. u trenutku kad bolest izgleda klinički stabilizovana, ne dolazi do normalizovanja vrijednosti ove frakcije, mada se uočava tendencija ka normalizovanju. Ovo se može vidjeti na slici 4.

Ove promjene se zapažaju i na imunoelektroforetskom snimku, gdje je precipitaciona linija alfa₂ — makroglobulina vrlo intenzivna.

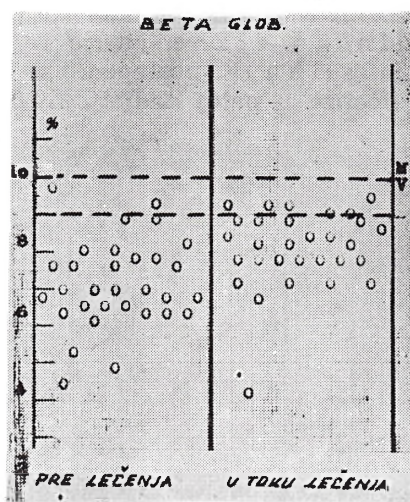


Slika 5. — Imunoelektroforetska slika bolesnika od reumatske bolesti prije liječenja.

Beta-globulinska frakcija:

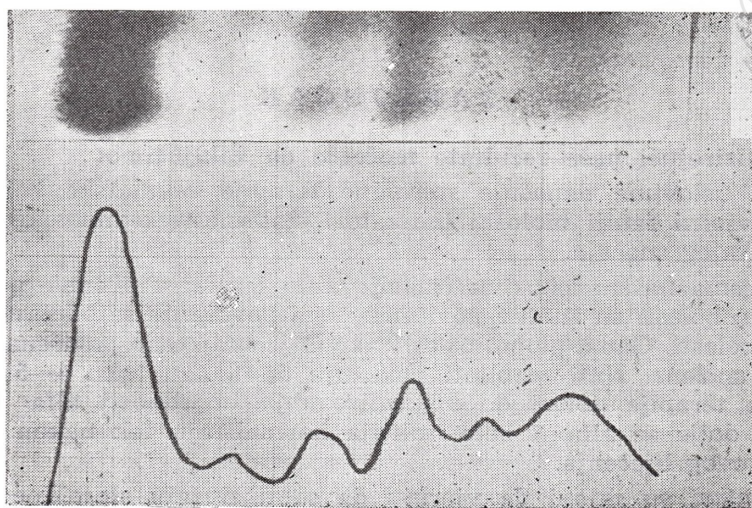
Promjene u ovoj frakciji su istovjetne s promjenama u alfa₂ — frakciji, samo u suprotnom smislu, tj. vrijednosti se ove frakcije smanjuju.

Ova frakcija, kako se može vidjeti na slici 6, prije početka liječenja je snižena, i tako ostaje i nakon 4—5 nedjelja hormonske terapije sa slabom tendencijom ka normalizovanju.



Sl. 6.

Ove dvije frakcije, tj. alfa₂ i beta, pokazuju svoju potpunu normalizaciju kasnije, nakon 6 nedjelja hormonske terapije.



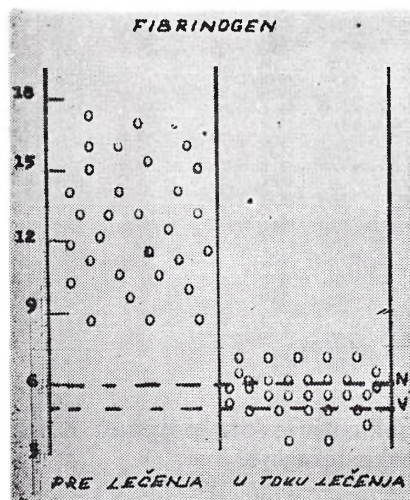
Sl. 7.

POSILIJE LIJEČENJA

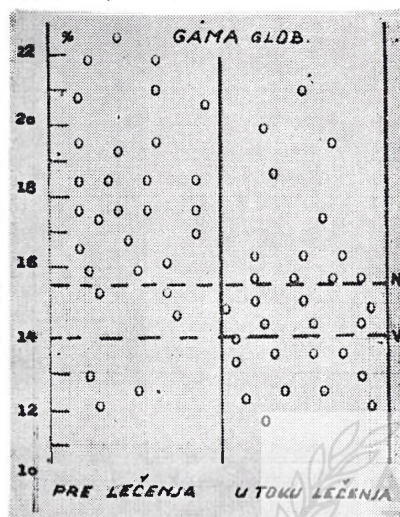
alb.	61,0%
α_1	4,1%
α_2	7,2%
β	8,2%
φ	4,1%
γ	15,5%

Od svih frakcija plazma-proteina, fibrinogen kod naliječene reumatske bolesti u dobi djeteta može doseći vrijednosti i 2,5 puta veće od normalne. Visoki nivo fibrinogena vraća se u normalne vrijednosti nakon 3—5 nedjelja hormonske terapije, kao što pokazuje slika 8.

Gama-globulinska frakcija je u početku bolesti umjereno i, kako pokazuje slika 9, postepeno se normalizuje, ali normalne vrijednosti ne dostiže u petoj nedjelji liječenja.



Sl. 8.



Sl. 9.

ZAKLJUČAK

Analizirajući naše rezultate možemo da zaključimo:

1. U uslovima današnje steroidne terapije reumatske bolesti kod djece, izvjesni raniji biološki indikatori stabilnosti reumatskog procesa su od manjeg značaja.

2. Prema našem iskustvu frakcije alfa₁ i alfa₂ u plazma-proteinima u početku bolesti su znatno povišene i ovo povećanje se održava u toku aktivne bolesti. Gama-globulinska frakcija je umjereno povišena, a beta-frakcija snižena. Naši rezultati pokazuju da dok u toku 4—5 nedjelja steroidne terapije dolazi do normalizovanja vrijednosti alfa₁ i gama-frakcije, dotle se alfa₂ i beta-frakcija normalizuju tek nakon punih 6 nedjelja ovog liječenja.

3. Autori su skloni da vjeruju da se u slučaju steroidne terapije reumatske bolesti u dječjoj dobi mogu uzeti kao najpouzdaniji indikator stabilizacije reumatskog procesa vrijednosti frakcije alfa₂ i beta-globulina, koje se najkasnije normalizuju. Ova konstatacija ima reperkusije i na određivanje vremena kliničke stabilizacije reumatske bolesti, jer se vidi da kliničku stabilizaciju ne možemo u svakom slučaju postići i uz uslov duže terapije, nego treba gdje je god to moguće stabilnost reumatskog procesa prosuđivati određivanjem vrijednosti alfa₂ i beta-globulina.

4. Od velikog je interesa proučiti, na što većem materijalu, što smo sebi postavili u zadatak, ukoliko nam imunoelektroforeza plazma-proteina može korigovati nedostatke do sada upotrebljivanih bioloških proba, koje, uzete pojedinačno, nijedna nisu apsolutno specifične i čije su vrijednosti mjerodavne za procjenu evolucije bolesti jedino ako više od njih ukazuju na evolutivnu fazu oboljenja.

M. SARVAN, E. SARAJLIĆ I DENIĆ

IMPORTANCE DES TESTS BIOLOGIQUES DANS LA DETERMINATION DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT HORMONIQUE DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU CHEZ LES ENFANTS

R É S U M É

L'analyse des résultats que nous avons obtenus nous permet de conclure:

1. Avec l'application de la thérapie stéroïde actuelle du rhumatisme articulaire aigu chez les enfants, certains indicateurs biologiques de stabilité du processus rhumatismal, valables auparavant, sont aujourd'hui moins importants.

2. D'après notre espérance, les fractions alpha 1 et alpha 2 des protéines plasmatiques sont au début de la maladie sensiblement accrues. Cette augmentation persiste au cours de la phase active de la maladie. La fraction de gammaglobuline se trouve un peu augmentée, et la fraction bêta réduite. Nos résultats montrent au plus qu'au cours de quatre à cinq semaines de thérapie stéroïde les valeurs des fractions alpha et gamma se normalisent, tandis que les fractions alpha 2 et bêta ne se normalisent qu'après six semaines de ce traitement.

3. Les auteurs sont enclins à croire que pendant la thérapie stéroïde du rhumatisme articulaire aigu chez les enfants on peut considérer comme l'indicateur le plus sûr de la stabilisation du processus rhumatismal les valeurs des fractions alpha 2 et bêta de la globuline, celles-ci se normalisant les dernières. Cette constatation a ses répercussions sur la détermination du terme de la stabilisation clinique de l'affection rhumatismale, car on peut constater que cette stabilisation ne résulte pas, même avec une thérapie prolongée. Il faut donc, quand cela est possible, juger de la stabilité du processus rhumatismal en déterminant la valeur de la globuline alpha 2 et bêta.

4. Il est de très grand intérêt d'étudier, en se basant sur un plus grand nombre de cas, dans quelle mesure l'immunoélectrophorèse des protéines du plasma peut corriger les insuffisances des tests biologiques appliqués jusqu'à présent. A savoir, chacun de les tests, pris isolément, n'est absolument spécifique et leurs valeurs permettent d'apprécier l'évolution de la maladie unigguement si plusieurs de ces tests indiquent que la maladie est dans une phase déterminée d'évolution.