

CLINICAL AND PATHOGENETIC IMPORTANCE OF FETUIN A LEVEL DETERMINATION IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Kuznetsova M.I.¹, Zavodovsky B.V.¹, Fofanova N.A.², Rogatkina T.F.², Zborovskaya I.A.¹.

¹ Scientific and Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation; ²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

We investigated FetA levels, a negative regulator of acute inflammation, in the serum of 40 women with rheumatoid arthritis (RA) and 20 virtually healthy individuals. Serum FetA levels of RA patients were lower than those in healthy persons. We suggest that FetA may participate in the RA pathogenesis and have a catabolic effect on the articular cartilage, and contribute to chronic inflammation persistence.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ НЕОПТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.В.Лазарчик, И.В.Василевский, Л.А.Лазарчик, В.А.Русакович

УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,
пос. Лесной, Минский район, Минская область, Республика Беларусь
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г.Минск, Республика Беларусь

В статье приведены результаты собственного исследования содержания неоптерина в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом с целью определения диагностической и прогностической значимости данного иммунологического маркера аутоиммунных ревматических заболеваний при различных вариантах ювенильного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, неоптерин, сыворотка крови, синовиальная жидкость.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой встречаемости аутоиммунных заболеваний, частота которых колеблется от 0,1% до 8% (в среднем 3,5%). В педиатрической ревматологии особую актуальность приобретает изучение ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Главные практические проблемы, связанные с ЮРА, это ранняя диагностика, оценка активности и прогноза патологического процесса. Решение данных проблем открывает возможности для назначения комплексной (нередко агрессивной), адекватной терапии на ранних стадиях заболевания еще до развития деструкции суставов и инвалидизации ребёнка [1, с.271; 2, с.377].

Научно обосновано, что одним из фундаментальных иммунопатологических механизмов ЮРА является дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4⁺T-лимфоцитов, которые определяют как Th₁ и Th₂-клетки [2, с.384]. На

наш взгляд, перспективным при ЮРА является изучение нового иммунологического маркера – неоптерина (НП). Известно, что НП – 2-амино-4-гидрокси-(1', 2', 3'-тригидроксипропил)-птеридин – является пиразино-пиримидиновым дериватом, образующимся из гуанозинтрифосфата в процессе биохимической трансформации. Основным продуцентом НП в организме являются моноциты/макрофаги: индуктором синтеза НП в этих клетках служат интерферон-гамма (ИФ-γ) и в значительно меньшей степени – клетки сосудистого эндотелия. Наряду с ИФ-γ мощным костимулятором синтеза НП является фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [3, с.43]. Закономерности функционирования НП при ювенильном ревматоидном артрите до конца не выяснены.

Цель исследования – изучить диагностическое и прогностическое значение НП сыворотки крови (СК) и синовиальной жидкости (СЖ) при

различных вариантах ювенильного ревматоидного артрита.

Материалы, результаты и обсуждение результатов. Обследовали 47 детей (27 девочек и 20 мальчиков) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $9,4 \pm 5,5$ лет), больных ЮРА. Диагностику ЮРА и оценку активности процесса осуществляли на основании Восточно-Европейских критериев ЮРА.

Уровень НП в СК и СЖ определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы фирмы «Brahms» (Германия). Концентрацию ФНО- α , ИФ- γ , интерлейкина-1 альфа (ИЛ-1 α) изучали с помощью иммуноферментных тест-систем, производимых ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и выражали в пг/мл.

Значение НП в СК выше 10 нмоль/л зарегистрирован у 26 (55,3%) пациентов с ЮРА; у всех пациентов в СК и СЖ уровень НП превышал его среднюю величину по сравнению с контролем. В целом в общей выборке детей с ЮРА содержание НП в СК составило $13,6 \pm 1,5$ нмоль/л и достоверно превышало контрольные значения ($p < 0,001$). Средняя концентрация НП в СЖ равнялась $17,2 \pm 1,3$ нмоль/л, что в 1,3 раза превышало средний уровень НП в СК ($p < 0,01$). Между концентрацией сывороточного НП и содержанием НП во внутрисуставной жидкости выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы ($r = 0,62$, $p < 0,001$).

Обнаружено, что наиболее значимое повышение уровня НП в СК и СЖ происходит у детей при системной форме болезни. У всех пациентов данной группы уровень НП в СК был выше, чем у здоровых лиц. Следует указать на тот факт, что у детей с системными проявлениями болезни концентрация НП достигала максимальных значений: в СК – 51,4 нмоль/л, в СЖ – 30,9 нмоль/л. Среднее содержание НП в СК и СЖ в данной группе пациентов составило 27,63,8 нмоль/л и $30,3 \pm 0,2$ нмоль/л соответственно, и было достоверно выше, чем у пациентов с олиго- и полиартритическим вариантами ЮРА ($p < 0,001$).

У всех пациентов с преимущественно суставной формой ЮРА и олигоартритическим вариантом процесса концентрация НП в СК была относительно невысокой ($8,1 \pm 0,2$ нмоль/л). Ни у кого из пациентов данной группы содержание сывороточного НП не превышало 10 нмоль/л. В СЖ пациентов анализируемой группы отмечено более значимое повышение уровня НП (до $11,2 \pm 0,2$ нмоль/л). У детей с распространённым суставным синдромом (полиартритический вариант) средняя концентрация НП в СК и СЖ составила $10,2 \pm 0,4$

нмоль/л и $17,4 \pm 1,2$ нмоль/л, соответственно, что достоверно отличалось от таковых показателей у пациентов с олигоартритическим вариантом и системной формой заболевания ($p < 0,001$). У 13 (52%) из 25 детей с полиартритическим вариантом ПСФ ЮРА уровень НП превысил 10 нмоль/л, во внутрисуставном выпоте уровень НП выше 9 нмоль/л зарегистрирован у всех детей данной выборки. У детей с максимальной активностью ревматоидного процесса средняя концентрация НП в СК равнялась $27,6 \pm 3,8$ нмоль/л, в СЖ – $29,4 \pm 1,2$ нмоль/л. Данные показатели достоверно отличались от величины НП в СК и СЖ пациентов с умеренной и средней степенью активности болезни ($p < 0,001$).

В клинической практике ревматолога особую диагностическую и прогностическую актуальность имеет верификация серологического варианта ЮРА путём определения титра ревматоидного фактора (РФ) в СК и СЖ. Обнаружено, что у детей с ЮРА, положительных по РФ, уровень НП в СК в 2,4 раза, а в СЖ в 1,9 раза выше, чем у серонегативных пациентов ($p < 0,001$). У 10 (83%) из 12 серопозитивных больных ЮРА концентрация НП была выше максимальных контрольных значений. Содержание НП в СЖ выше 9 нмоль/л выявлено у 100% больных анализируемой группы. В данной выборке пациентов ревматоидный процесс характеризовался быстро прогрессирующим течением, как правило, суставной синдром протекал по типу полиартрита с деструктивными изменениями структур суставов.

Научно обосновано, что НП – пиримидино-пиримидиновый дериват, синтезирующийся в процессе иммунного ответа. Основным стимулом для образования НП является ИФ- γ , синтезирующийся активированными Т-лимфоцитами. Содержание ИФ- γ в СК в группе детей с ЮРА составило $584,7 \pm 130,4$ пг/мл, что достоверно превышало контрольные значения ($p < 0,001$), в СЖ – $271,5 \pm 105,4$ пг/мл. Результаты корреляционного анализа указывают на факт тесной положительной взаимосвязи между продукцией НП при ЮРА и содержанием ИФ- γ ($P < 0,01$). Следует подчеркнуть наличие прямой корреляционной связи между уровнем НП СК и системной и локальной продукцией ИФ- γ ; концентрацией НП в СЖ и ИФ- γ СЖ. Данные результаты согласуются с рядом научных работ, констатирующих тот факт, что ИФ- γ усиливает аутоиммунный процесс и может быть отнесен к ключевым цитокинам в патогенезе ЮРА [4, с.512]. Возможную роль ИФ- γ в индукции синтеза НП и иницировании аутоиммунных нарушений можно связать с тем, что ИФ- γ повыша-

ет биосинтез и мембранную плотность молекул главного комплекса гистосовместимости II класса в антиген презентующих клетках [5, с.375]. В ряде исследований показано, что ИФ- γ усиливает зависимость от антител клеточную цитотоксичность, повышает синтез ФНО- α и выделение моноцитами таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 [3, с.43; 6, с.938]. ИФ- γ синтезируется в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Одной из закономерностей действия цитокинов является кооперативность, т.е. для осуществления регуляторных эффектов на клетки-мишени цитокины действуют комплексно, последовательно и при обязательном взаимодействии с другими регуляторными факторами. Исходя из этих фундаментальных механизмов иммунного ответа, мы решили проанализировать взаимосвязь НП с уровнем интерлейкина-1 α и фактором некроза опухоли- α . Выбор данных цитокинов для исследования был обусловлен тем, что эти цитокины обладают частично перекрывающейся и самоиндуцирующей активностью, т.е. ИЛ-1 индуцирует синтез ФНО- α и наоборот. При синхронном исследовании было выявлено, что уровень ИЛ-1 α в СК составляет $137,7 \pm 61,0$ пг/мл ($p < 0,001$ при сравнении с контролем), в СЖ – $59,4 \pm 39,2$ пг/мл; ФНО- α в СК – $5,6 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,001$ при сравнении с контролем), в СЖ – $8,6 \pm 4,4$ пг/мл. Результаты корреляционного анализа указывают на тесную взаимосвязь между уровнем сывороточного и синовиального НП с ФНО- α и ИЛ-1 α ($r = 0,539; 0,651$, $p < 0,01$). Это дает основание полагать, что наряду с ИФ- γ важными факторами гиперпродукции НП при ЮРА являются ИЛ-1 и ФНО- α , обеспечивающие костимуляторный сигнал для синтеза данной молекулы [7, с. 144].

Заключение. Определение неоптерина в сыворотке крови и синовиальной жидкости при ювенильном ревматоидном артрите имеет важное практическое значение для характеристики вариантов течения заболевания. Выявленная корреляционная связь ряда цитокинов с неоптеринем подчеркивает роль клеточных нарушений иммунитета при ЮРА, является дополнительным доказательством цитокинзависимой активации моноцитов и макрофагов и определяет его важную роль в патогенезе ЮРА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. – М.: Медицина, 200. – С.271–309.
2. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С.377–413.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г., Фукс Д. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний // Клини. мед. – 2000. – №8. – С.43–46.
4. Dayer E., Dayer J.-M., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases // Nature Clin. Pract. Rheumatology. – 2007. – №3. – С.512–520.
5. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи биологической химии. – 2005. – №45. – С.355–390.
6. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О. [и др.] Неоптерин – потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Выпуск 6. – С.938–943.
7. Лазарчик И.В., Василевский И.В., Лазарчик Л.А., Русакович В.А. Неоптерин – новый маркер ювенильного ревматоидного артрита // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии. – Минск, 2010. – С.144–148.

CHARACTERISTICS OF NEOPTERIN CONTENT IN THE BLOOD SERUM AND SYNOVIAL FLUID IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Lazarchik I.V., Vasilevski I.V., Lazarchik L.A., Rusakovich V.A.

Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Lesnoi settl., Minsk District, Minsk Region, Republic of Belarus

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of the own study of neopterin content in the blood serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis to determine the diagnostic and prognostic value of this immunological marker of autoimmune rheumatic diseases in different types of juvenile rheumatoid arthritis.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, neopterin, blood serum, synovial fluid.