

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ПО СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АРГИНАЗЫ I

А.В.Сергиевич, А.М.Литвяков

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
г.Витебск, Республика Беларусь

Аргиназа I – цитозольный фермент, в большом количестве находится в эндотелиоцитах, гепатоцитах. При псориатическом артрите аргиназа I значительно возрастает. Предикторами сывороточной концентрации аргиназы I являются активность суставного синдрома и тяжесть поражения печени. Разработан метод определения активности псориатического артрита по сывороточной концентрации аргиназы I.

Ключевые слова: псориатический артрит, аргиназа I, PASI, DAS.

Введение. Аргиназа – высоко консервативное семейство двухъядерных марганецсодержащих ферментов, которые катализируют гидролиз l-аргинаина с образованием l-орнитина и мочевины [1]. Большинство аргиназ в кровеносных сосудах присутствует в эндотелии [2], некоторое количество аргиназы I – в сосудистых гладкомышечных клетках [3]. Орнитин – общий субстрат для синтеза пролина, глутамата и полученных из полиамина путресцина аминокислот спермитидина и спермидина [4], которые необходимы для пролиферации клеток, регуляции клеточного цикла, ремоделирования сосудистой стенки [5]. Таким образом, увеличенная экспрессия аргиназы может приводить к гиперплазии интимы и сосудистой неподвижности [6].

Материалы и методы. Обследовано 58 человек с ПсА, контрольная группа – 26 здоровых человек. Исследование проведено на базе ревматологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Определены объективные показатели: возраст, длительность, активность заболевания; индекс PASI, индекс Ричи, DAS и DAS28; лабораторные показате-

тели: сывороточная концентрация аргиназы I, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α , АЛТ, АСТ; выполнено ультразвуковое исследование толщины КИМ сонных артерий, брюшного отдела аорты и ее крупных ветвей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA v.6.0 и MedCalc. Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сывороточная концентрации аргиназы I у лиц с ПсА составила $376,21 \pm 400,96$ (79,60; 535,40), что статистически значимо выше, чем у людей в контрольной группе ($p = 0,0442$).

Проведена оценка корреляции концентрации аргиназы I с объективными, инструментальными и лабораторными показателями (табл.1).

Выявлено наличие статистически значимой положительной умеренной корреляции между аргиназой I и некоторыми интерлейкинами, активностью суставного синдрома, функциональной недостаточностью суставов и тяжестью поражения кожного покрова.

Выделена подгруппа людей с низкой и умеренной активностью суставного синдрома и тя-

Таблица 1

Корреляции сывороточной концентрации аргиназы I

	R	p		R	p
Активность	0,0834	0,6338	ИЛ-1 β	0,4005	0,0472
Стадия	0,1340	0,4429	Общая сонная	0,1377	0,4302
ФН	0,3472	0,0410	Внутренняя сонная	0,0917	0,6001
Возраст	-0,1148	0,5113	Наружная сонная	0,1228	0,4823
Длительность	-0,0619	0,7239	Бифуркация	0,0628	0,7201
PASI	0,3501	0,0392	Средне по сонным	0,1162	0,5062
DAS 28	0,1941	0,2638	Аорга	0,1952	0,2611
DAS	0,3585	0,0344	Ветви аорты	0,1670	0,3377
Ричи	0,3656	0,0308	Среднее по аорте	0,1906	0,2727
ИЛ-6	0,3918	0,0392	АЛТ	-0,1717	0,3824
ФНО	0,0822	0,6438	АСТ	-0,2936	0,1294

жестью поражения кожного покрова. Определена положительная умеренная корреляция сывороточной концентрации аргиназы I с толщиной КИМ в этой подгруппе (табл.2).

Чтобы оценить влияние различных источников аргиназы I на ее сывороточную концентрацию, был применен метод множественной регрессии. В качестве независимых переменных были выбраны индекс PASI, DAS, возраст, продолжительность болезни, средняя толщины КИМ в сонных и брюшных артериях и АСТ (табл.3).

$R=0,7270$; $R\ Square=0,5285$, который показывает долю дисперсии, объясняемой данной моделью в общей дисперсии, то есть учтенные в модели факторные признаки объясняют результативный признак на 52,85%. Скорректированный коэффициент $Adjusted\ R\ Square=0,3713$, свидетельствует о средних объясняющих свойствах модели. Модель статистически значима ($p<0,01450$). Наибольшее и статистически значимое влияние на сывороточную концентрацию аргиназы I оказывает активность суставного синдрома ($Beta=0,6089$; $p=0,0018$) и тяжесть поражения печени ($Beta=-0,3516$; $p=0,0438$). Далее в порядке уменьшения значимости расположились: толщина КИМ в сонных ($Beta=0,5493$; $p=0,2800$) и брюшных артериях ($Beta=-0,4251$; $p=0,3896$).

Разработан метод определения активности ПсА (суммарная активность псориатического поражения кожного покрова и суставов) по сывороточной концентрации аргиназы I. Проводится определение концентрации аргиназы I в сыворотке крови. При нормальной концентрации (≤ 200 нг/мл) выставляется умеренная активность псориатического артрита (суммарная активность псориатичес-

кого поражения кожного покрова и суставов), при высокой концентрации (>200) – высокая активность псориатического артрита.

Предлагаемый метод применён в комплексном обследовании 35 пациентов с псориатическим артритом. Выявлена у 17 пациентов сывороточная концентрация аргиназы I ≤ 200 нг/мл, – умеренная активность псориатического процесса; у 18 выявлена сывороточная концентрация аргиназы I >200 нг/мл – высокая активность псориатического процесса (высокая суммарная активность псориатического поражения кожного покрова и суставов).

Для сравнения у этих же пациентов определена активность псориатического артрита стандартным методом (СОЭ, СРБ, ощущение боли в суставах по визуальной аналоговой шкале).

Была определена диагностическая значимость разработанного метода (ROC анализ). Чувствительность составила 88,24% (95% ДИ: 63,6-98,5%); специфичность – 83,33% (95% ДИ: 58,6-96,4%); площадь под ROC кривой – 0,858; стандартная ошибка – 0,0605; 95% доверительный интервал – 0,698–0,952; z statistic – 5,911; $p<0,0001$.

Заключение. По мере снижения активности суставного синдрома и тяжести поражения кожного покрова усиливается корреляция между толщиной КИМ артерий и сывороточной концентрацией аргиназы I.

Так как при дисфункции эндотелия в артериях происходят процессы, сопровождающиеся попаданием аргиназы I в кровь с небольшими вариациями в зависимости от конкретной артерии, то именно процессы, происходящие в стенках артерий, обус-

Таблица 2

Корреляция концентрации аргиназы I с толщиной КИМ

	R	p			
Общая сонная	0,3874	0,0344	Средне по сонным	0,3710	0,0436
Внутренняя сонная	0,3374	0,0682	Аорта	0,3886	0,0338
Наружная сонная	0,3745	0,0415	Ветви аорты	0,3823	0,0371
Бифуркация	0,3082	0,0975	Среднее по аорте	0,3980	0,0294

Таблица 3

Предикторы, влияющие на сывороточную концентрацию аргиназы I

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(21)	p-level
Возраст	0,1046	0,1731	3,9587	6,5506	0,6043	0,5521
Длительность	0,0604	0,1630	2,3687	6,3969	0,3703	0,7149
PASI	0,0840	0,1690	3,1743	6,3823	0,4974	0,6241
DAS	0,6089	0,1710	425,2529	119,4370	3,5605	0,0018
КИМ сонные	0,5493	0,4954	811,5307	731,8798	1,1088	0,2800
КИМ аорта	-0,4251	0,4839	-661,2137	752,6453	-0,8785	0,3896
АСТ	-0,3516	0,1639	-18,5484	8,6469	-2,1451	0,0438

печивают базальную, длительно стабильную, концентрацию аргиназы I в сыворотке крови. Тогда как влияние воспалительного процесса в коже, суставах, печени повышает, и иногда значительно повышает, сывороточную концентрацию аргиназы I.

Разработан метод определения активности ПсА по сывороточной концентрации аргиназы I. Применение данного метода позволит более эффективно выявлять пациентов, нуждающихся в динамическом наблюдении и/или коррекции лечения. Это позволит снизить длительность временной нетрудоспособности, сроки госпитализации и инвалидизацию пациентов.

Выводы:

1. У лиц с ПсА сывороточная концентрация аргиназы I статистически значимо выше, чем в контрольной группе, коррелирует с некоторыми интерлейкинами (ИЛ-6, ИЛ-1 β), показателями активности суставного синдрома (DAS, Ричи), функциональной недостаточностью суставов и тяжестью поражения кожного покрова (индекс PASI).

2. Предикторами сывороточной концентрации аргиназы I являются активность суставного синдрома и тяжесть поражения печени.

3. Процессы, происходящие в стенках артерий при дисфункции эндотелия и атеросклерозе, обеспечивают длительно стабильную концентрацию аргиназы I в сыворотке крови.

4. Предложенный метод позволяет определять активность псориатического артрита по сывороточной концентрации аргиназы I. Чувствительность метода составляет 88,24%; специфичность – 83,33%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling [Electronic resource] / W. Durante // *Frontiers In Immunology*. – 2013. – Vol. 4. – Mode of access: <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/>

fimmu.2013.00111/full. – Date of access: 05.04.2014.

2. Morris S. M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / S. M. Morris / *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 157, № 6. – P. 922–930.
3. Durante W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F. K. Johnson, R. A. Johnson // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2007. – Vol 34, № 9. – P. 906–911.
4. Pourcet B. Transcriptional regulation of macrophage arginase 1 expression and its role in atherosclerosis / B. Pourcet, I. Pineda-Torra // *Trends In Cardiovascular Medicine*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 143–152.
5. Transforming growth factor-beta(1) stimulates L-arginine transport and metabolism in vascular smooth muscle cells: role in polyamine and collagen synthesis / W. Durante [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 8. – P. 1121–1127.
6. Endothelial arginase II: a novel target for the treatment of atherosclerosis / S. Ryoo [at al.] // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 102, № 8. – P. 923–932.

METHOD OF PSORIATIC ARTHRITIS ACTIVITY DETERMINATION BY ARGINASE I SERUM CONCENTRATION

Serghiyeovich A.V., Litvyakov A.M.,

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

The arginase I is a cytosolic enzyme, it is in a considerable quantity in endotheliocytes, hepatocytes. In psoriatic arthritis, arginase I increases considerably. Predictors of arginase I serum concentration are articulate syndrome activity and liver lesion severity. The method of definition of psoriasis arthritis activity by arginase I serum concentration was developed.

Keywords: psoriatic arthritis, arginase I, PASI, DAS.