

НЕОПТЕРИН - ПРЕДИКТОР АКТИВНОСТИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

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

Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Республика Беларусь

(Опубликовано: Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге», сборник материалов.- СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017.- С. 133 – 136.).

Цель исследования. Изучить диагностическое и прогностическое значение неоптерина (НП) сыворотки крови (СК) и синовиальной жидкости (СЖ) у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) с целью определения диагностической и прогностической значимости данного маркера аутоиммунных ревматических заболеваний при различных вариантах ЮРА.

Материал и методы исследования. 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.

Результаты и обсуждение. 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. Их решение открывает возможности для назначения комплексной (нередко агрессивной), адекватной терапии на ранних стадиях заболевания еще до развития деструкции суставов и инвалидизации ребёнка.

Одним из фундаментальных иммунопатологических механизмов ЮРА является дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4⁺T-лимфо-

цитов, которые определяют как Th₁ и Th₂-клетки. Перспективным при ЮРА является изучение нового иммунологического маркера – неоптерина (НП). Известно, что НП – 2-амино-4-гидрокси-(1', 2', 3'-тригидро-ксипропил)-птеридин – является пиазинопиримидиновым дериватом, образующимся из гуанозинтрифосфата в процессе биохимической трансформации. Основным продуцентом НП в организме являются моноциты/макрофаги: индуктором синтеза НП в этих клетках служат ИФ-γ и в меньшей степени – клетки сосудистого эндотелия. Наряду с ИФ-γ мощным костимулятором синтеза НП является ФНО-α. закономерности функционирования НП при ЮРА до конца не выяснены.

Нами зарегистрирована величина НП в СК выше 10 нмоль/л у 26 (55,3%) пациентов с ЮРА; у всех пациентов в СК и СЖ уровень НП превышал его среднее значение по сравнению с контролем. В целом, содержание НП в общей выборке детей с ЮРА 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 ($r = 0,62$, $p < 0,001$).

Наиболее значимое повышение уровня НП в СК и СЖ обнаружено 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 $27,6 \pm 3,8$ нмоль/л и $30,3 \pm 0,2$ нмоль/л соответственно, и было достоверно выше, чем у пациентов с олиго- и полиартритическими вариантами ЮРА ($p < 0,001$).

У всех пациентов с преимущественно суставной формой (ПСФ) ЮРА с олигоартритическим вариантом процесса концентрация НП в СК была относительно невысокой ($8,1 \pm 0,2$ нмоль/л), ни у одного 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±0,2 нмоль/л. У детей с распространённым суставным синдромом (полиартритический вариант) средняя концентрация НП в СК и СЖ составила 10,2±0,4 нмоль/л и 17,4±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±3,8 нмоль/л, в СЖ – 29,4±1,2 нмоль/л. Данные показатели достоверно отличались от величины НП в СК и СЖ пациентов с умеренной и средней степенью активности болезни ($p<0,001$).

У детей с ЮРА, положительных по наличию ревматоидного фактора (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% пациентов анализируемой группы. В данной выборке больных ревматоидный процесс характеризовался быстро прогрессирующим течением, как правило, суставной синдром протекал по типу полиартрита с деструктивными изменениями структур суставов.

НП – пирамизино-пиримидиновый дериват, образующийся в процессе иммунного ответа. Основным стимулом для синтеза НП является ИФ- γ . Содержание ИФ- γ в СК в группе детей с ЮРА составило 584,7±130,4 пг/мл, что превышало контрольные значения ($p<0,001$), в СЖ – 271,5±105,4 пг/мл. Обнаружена тесная положительная взаимосвязь 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. Это согласуется с рядом научных работ, констатирующих тот факт, что ИФ- γ усиливает аутоиммунный процесс и может быть отнесен к ключевым цитокинам в патогенезе ЮРА. Возможную

роль ИФ- γ в индукции синтеза НП и иницировании аутоиммунных нарушений можно связать с тем, что ИФ- γ повышает биосинтез и мембранную плотность молекул главного комплекса гистосовместимости II класса в антигенпрезентирующих клетках. В ряде исследований показано, что ИФ- γ усиливает зависимую 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. ИФ- γ синтезируется в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками. 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 ИЛ-1 α и ФНО- α . Выбор данных цитокинов для исследования был обусловлен и тем, что эти цитокины обладают частично перекрывающейся и самоиндуцирующей активностью, т. е. ИЛ-1 α 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.

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 и является дополнительным доказа-

тельством цитокинзависимой активации моноцитов и макрофагов и определяет его важную роль в патогенезе ЮРА.