

Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита

Н.В. Лысак, О.В. Бугрова

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Оренбург

Резюме

У 62 больных с ранним ревматоидным артритом (РА) изучалась динамика неоптерина в зависимости от клинического течения и давности РА, изменений лабораторных показателей воспаления – СОЭ и СРБ, серопринадлежности по ревматоидным факторам IgG и IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, а также его прогностическое значение. Показано, что наиболее часто дебют иммуновоспалительного процесса при РА сопровождается увеличением концентрации неоптерина в сыворотке крови, что ассоциируется с большей тяжестью клинического течения РА, значительным антителообразованием и рентгенологическим прогрессированием суставного поражения, что может свидетельствовать о целесообразности неоптерина и определения оценки его прогностической роли на ранней стадии РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, неоптерин, клиническое течение, прогноз

Ранняя диагностика ревматоидного артрита (РА), неразрывно связанная с изучением возможных предикторов течения и исходов болезни, по-прежнему находится в центре внимания ревматологов. Одним из принципиальных диагностических подходов на ранней стадии РА может быть выявление иммунных нарушений, свойственных РА, которые охватывают клеточное и гуморальное звенья иммунной системы [3, 9]. Показано, что наиболее информативным показателем, отражающим активацию клеточного иммунитета при РА, является неоптерин, лучше коррелирующий с рядом показателей активности и тяжести РА, чем ряд цитокинов [2, 3, 6, 11, 13]. В связи с этим представляет особый интерес изучение динамики уровня неоптерина у больных РА на ранних стадиях болезни и определение его роли как маркера прогрессирования эрозивного процесса.

В связи с этим целью работы явилось изучение динамики неоптерина и его прогностического значения при раннем РА.

Материал и методы

В обследование включены 62 больных РА в среднем возрасте $44,1 \pm 15,0$ лет (табл. 1), длительностью болезни менее года (в среднем – $6,0 \pm 0,47$ мес.), на момент обращения имевших признаки, предложенные Р. Емегу и соавторы [8] для раннего РА. В дальнейшем в процессе динамического наблюдения (в среднем в течение $8,8 \pm 0,64$ мес.) и обследования, направленного на исключение заболеваний, протекающих с суставным синдромом, диагноз РА в этих случаях был подтвержден на основании

общепринятых критериев РА (критерии АРА, 1987). Пациенты с изначально иными вариантами артритов в настоящее исследование не включались и результаты проведенного в момент их обращения обследования не анализируются.

Больным проводилась стандартная рентгенография дистальных отделов кистей и стоп в прямой проекции, при необходимости – исследование синовиальной жидкости. Оценку суставного поражения, активности заболевания и функционального состояния больных осуществляли методами, рекомендуемыми Институтом ревматологии РАМН [1]. У всех пациентов определяли ревматоидный фактор (РФ) IgM и IgG с использованием тест-системы (Германия) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – методом иммуноферментного анализа DIASTAT (Axis Shield, Великобритания). Определение неоптерина осуществляли иммуноферментным методом IBL (Hamburg, Германия) для количественного определения этого показателя в сыворотке крови.

На момент обследования при обращении практически все пациенты имели полиартритическую форму болезни (56 чел. – 90,3 %). Лишь у 6 (9,7 %) имелся олигоартрит. Системные проявления РА диагностированы у 23 (37,1 %): лихорадка субфебрильного характера, снижение массы тела, амиотрофии, лимфаденопатия, ревматоидные узлы. У абсолютного большинства пациентов отмечались изменения крови в виде анемии (75,8 %) и тромбоцитоза (72,5 %). Серопозитивными по РФ IgG или РФ IgM или по РФ IgG и IgM одновременно были большинство – 41 (66,1 %) обследованных. Серопозитивность по АЦЦП констатирована также у большинства – 37 чел. (59,7%). Имелась преимущественно вторая степень активности РА (по критериям М.Г. Астапенко, В. Отто); активность РА по формуле SDAI в среднем составила $54,9 \pm 4,13$;

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Признак	Градация признака	Больные РА, n=62		
		Кол-во больных	Процент, выражение, %	
Пол	Мужской	10	16,1	
	Женский	52	83,9	
Возраст	До 20 лет	7	11,3	
	21-44 года	20	32,3	
	45-59 лет	25	40,3	
	60 и более лет	10	16,1	
Давность болезни, мес.	До 2 мес.	13	21	
	2 – 6 мес.	25	40,3	
	6 – 12 мес.	24	38,7	
Клиническая форма РА:	моноолигоартрит	6	9,7	
	полиартрит	56	90,2	
	с внесуставными проявлениями	23	37,1	
Серопозитивность по РФ	серонегативный	21	33,9	
	серопозитивный	41	66,1	
Серопозитивность по АЦЦП	серонегативный	25	40,3	
	серопозитивный	37	59,7	
Степень активности (М.Г. Астапенко, В. Отто)	I	13	21,0	
	II	37	59,7	
	III	12	19,3	
Степень активности, SDAI	< 20 (низкая)	5	8,1	
	20 – 40 (умеренная)	19	30,6	
	> 40 (высокая)	38	61,3	
Степень активности, DAS 28	> 3,2 (низкая)	4	6,4	
	3,2 – 5,1 (умеренная)	29	46,8	
	> 5,1 (высокая)	29	46,8	
R- стадия	0	31	50	
	I	24	38,7	
	II	IIa	4	6,5
		IIb	3	4,8
	III	-	-	
IV	-	-		
Функциональный класс	I	9	14,5	
	II	24	38,7	
	III	29	46,8	

по DAS 28 – $4,92 \pm 0,13$. У половины обследованных больных отмечались рентгенологические изменения в суставах, наиболее часто представленные околосуставным остеопорозом (табл. 1). Превалировали 2-ой и 3-ий функциональный класс с затрудненной или ограниченной возможностью выполнения нормальной ежедневной нагрузки. При первом обращении у большинства больных (57 чел.) проводилась эпизодическая противовоспалительная терапия различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в

единичных случаях (4) – в сроки от 1 до 0,5 месяцев, предшествующих данному обследованию, по 1 – 2 внутримышечных введения глюкокортикоида (дипроспана)(ЖК).

Контрольную группу для определения норм изучаемых лабораторных параметров составили 20 здоровых лиц составили 20 здоровых лиц.

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistika for Windows'95 v.6 на ПЭВМ типа IBM PC Pentium100. Для оценки прогностической значимости показателей проведен факторный анализ с построением регрессионных моделей по упрощенному алгоритму метода Брандона.

Результаты

Уровень неоптерина (НП) у большинства обследованных (37 чел. – 59,7%) оказался повышенным, среднее его значение было статистически значимо выше контроля ($8,0 \pm 9,49$ и $2,75 \pm 1,89$ нмоль/л, соответственно, $p=0,008$). Повышение показателя чаще было выше 10 нмоль/л – у 52,8%; ниже 10 нмоль/л – у 47,2%. В подгруппе пациентов с повышенным НП (табл. 2) выраженность болевого синдрома, утренней скованности, индекс Ричи, функциональная недостаточность, значения СРБ и СОЭ были значимо больше, разница по числу болезненных суставов и индексу Ландсбури приближалась к значимой при сравнении с больными, имевшими нормальные значения НП. Имелась прямая корреляционная взаимосвязь уровня неоптерина с содержанием СРБ ($r = 0,44$, $p=0,003$), СОЭ ($r = 0,27$, $p=0,03$), суставными индексами: Ландсбури – $r = 0,44$, $p=0,001$, Томпсона – Кирвана – $r = 0,37$, $p=0,003$, индексом Ричи – $r = 0,36$, $p=0,004$. При увеличении степени активности РА наблюдался рост НП, причем разница значений показателя между первой и второй степенью была весьма близка к значимости, уже при третьей степени активности разница была высоко значима. Ожидаемо неоптерин обнаружил значимые корреляции с рядом показателей активности РА: оценкой активности врачом ($r = 0,35$, $p=0,006$), активностью РА по критериям М.Г. Астапенко и В. Отто ($r = 0,42$, $p=0,008$), SDAI ($r = 0,33$, $p=0,008$).

По мере увеличения давности РА в течение первого года (до 2 мес., 2 – 6 и более 6) наблюдалось снижение уровня неоптерина, хотя во всех трех подгруппах по давности РА средние значения значимо превышали контроль: $13,29 \pm 11,32$, $7,92 \pm 9,19$ и $6,73 \pm 8,21$ нмоль/л – соответственно, хотя разница не была значимой. Средний уровень неоптерина практически не различался у больных с различной серопринадлежностью по АЦЦП и РФ, хотя констатирована тенденция к повышению значения НП у серопозитивных пациентов (табл. 3). Тем не менее, частота нормальных значений неоптерина в группе серонегативных по АЦЦП в отличие от

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РАННИМ РА С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ НЕОПТЕРИНА

Показатель	Неоптерин		p
	Нормальный, n=26	Повышенный, n=36	
Скованность, часы	3,01±1,78	3,99±1,45*	0,01
Боль, ВАШ	6,152±1,78	7,73±1,63*	0,003
Чбс	13,78±10,0	17,89±10,75	0,06
Индекс Ландсбури	69,33±34,33	89,05±55,61	0,05
Индекс Ричи	8,55±4,19	12,13±7,53*	0,01
ОАБ, ВАШ, мм	61,63±19,826	73,57±12,73*	0,002
ОАВ, ВАШ, мм	53,33±17,751	67,48±12,21*	0,002
Активность (М.Г. Астапенко, В. Отто)	1,67±0,62	2,21±0,53*	0,002
Активность, SDAI	45,04±29,46	63,26±33,61*	0,01
СРБ, мг/л	13,83±25,18	26,91±28,43*	0,03
СОЭ, мм/час	29,27±14,67	39,4±13,69*	0,0003

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, чбс – число болезненных суставов; СИ – суставной индекс, * – достоверность изменений при сравнении подгрупп (p<0,05). ОАБ-оценка активности больным, ОАВ - оценка активности врачом. Данные в таблице представлены в виде M±SD.

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ НЕОПТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ РАННИМ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕРОПРИНАДЛЕЖНОСТИ.

		Неоптерин, нмоль/л	p
Контроль, (n=20)		2,75±1,89	
По группе (n=62)		8,0±9,49*	0,008
Серопринадлежность по АЦЦП	АЦЦП (-), (n=25)	5,7±8,51*	0,01
	АЦЦП(+), (n=37)	8,95±9,12*	0,02
Серопринадлежность по РФ	РФ (-), (n=21)	8,14±8,36*	0,01
	РФ (+), (n=41)	8,64±9,63*	0,02

Примечание: * – статистическая значимость различий (p<0,05) при сравнении с контролем

серопозитивных больных была значимо выше: 15 (60%) и 9 (24,3%), p=0,003; соответственно встречаемость повышенных значений также различалась значимо: 10 (40%) и 28 (75,7%), p=0,001. Частота нормальных и повышенных значений неоптерина у серонегативных и серопозитивных по РФ пациентов мало различалась.

Системные проявления РА в целом также встречались чаще у пациентов с повышенным уровнем НП: 18 (50%) против 8 (30,8%), p=0,07; при этом уровень неоптерина прямо коррелировал с наличием ревматоидных узлов (r = 0,37, p=0,03), обратно – с содержанием гемоглобина (r = -0,27, p=0,03).

В подгруппе повышенного НП в 18 (50%) случаях имелись рентгенологические изменения, свойственные РА: эрозии (2б стадия) – 3 (8,3%), сужение суставных щелей – 2а стадия – 3 (8,3%), околосуставной остеопороз – 1 стадия – 12 (33,3%), тогда как у больных с нормальным уровнем НП рентгенологические признаки РА были у 11 (42,3%): встречались только околосуставной остеопороз – 1 стадия – у 9 (34,6%) и сужение суставных щелей – 2а стадия – у 2 (7,7%). Отмечена слабая, но значимая корреляция неоптерина с рентгенологической стадией РА (r = 0,29, p=0,04). Проведенный факторный анализ показал, что базовыми параметрами, имеющими прогностическую значимость на

ранней стадии РА, явились уровни неоптерина, а также СРБ, СОЭ, АЦЦП, РФ IgG. На основании этих параметров могут быть построены регрессионные модели для прогноза показателей дальнейшего течения РА.

Обсуждение

Результаты анализа содержания неоптерина на ранней стадии РА у обследованных больных при длительности процесса около полугода показал, что в большинстве случаев (59,7%) изучаемый показатель оказался повышенным. В этом наши данные совпадают с результатами, полученными в ряде работ, касающихся исследования неоптерина при РА, однако давность болезни в этих работах была более года [3, 4, 5, 13]. Согласно литературным данным, важной причиной гиперпродукции неоптерина при РА является фактор некроза опухоли-α, рост которого закономерен в дебюте РА [5, 6, 9, 10] и который обеспечивает костимуляторный сигнал для синтеза молекулы неоптерина. Неоптерин способен усиливать клеточную цитотоксичность [15]; увеличение его продукции отражает активацию клеточного иммунитета [2, 3, 17]; один из результатов этого процесса, играющего важную роль в развитии иммунопатологического процесса при РА, – это повреждение эндотелиальных клеток

посредством индукции их апоптоза [16].

Все клинические характеристики суставного синдрома в подгруппе высокого НП превосходили таковые у больных с нормальным НП, что свидетельствовало о значимо большей тяжести течения суставного синдрома в подгруппе повышенного НП. Весьма важно, что подгруппа повышенного НП отличалась и значимо более высокими уровнями СОЭ и СРБ, прогностическая значимость которых в отношении прогрессирования эрозивного процесса была показана при различной давности РА [4]. Тесная взаимосвязь роста неоптерина с тяжестью клинического течения на ранних стадиях РА, степенью активности болезни и лабораторными параметрами воспаления была подтверждена в нашем исследовании корреляционным анализом. Аналогичная взаимосвязь прослеживается и при длительном течении РА [2, 3, 4, 11, 13, 17].

Отмеченный факт снижения уровня неоптерина по мере увеличения давности РА от 2 до 6 и 12 месяцев и значимо большее содержание неоптерина при минимальной давности болезни может иметь большое прогностическое значение, подчеркивая еще раз необходимость как можно более ранней диагностики РА для более быстрого подавления воспалительного процесса. Полученные данные, возможно, отражают истинную тенденцию динамики неоптерина в течение первого полугодия болезни, что, безусловно, должно быть подтверждено на значительно большем клиническом материале. При большей давности РА (от 6 до 12 месяцев) большинство (22) пациентов уже получали противоопи-

воспалительную терапию в виде различных НПВП и трое – разовые введения дипроспана (по одной инъекции – в двух случаях и 2 – у одного пациента), что могло иметь значение в динамике колебаний неоптерина [7, 12], хотя подобная взаимосвязь и не получила статистического подтверждения.

Учитывая, что повышение уровня неоптерина отражает активацию клеточного иммунитета, констатируемая значительная напряженность иммунологических процессов в подгруппе высокого неоптерина по уровню антителообразования к циклическому цитруллинированному пептиду и РФ IgG и IgM была ожидаема. Логично, что степень рентгенологического прогрессирования РА на первом году болезни оказалась выше в подгруппе повышенного НП, поскольку у больных с усиленной выработкой АЦЦП и РФ отмечается более выраженная суставная деструкция [14].

Выводы

1. Дебют иммуновоспалительного процесса при РА в большинстве случаев сопровождается увеличением концентрации неоптерина в сыворотке крови.
2. Уровень сывороточного неоптерина тесно взаимосвязан с клиническим течением РА на ранней стадии (суставными индексами, активностью воспаления, уровнем СОЭ и СРБ) и прогрессированием болезни.
3. Определение неоптерина на ранней стадии РА целесообразно и может иметь прогностическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005, 25 – 71.
- 2 Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Чичасова Н.В., др. Неоптерин: лабораторный маркер активации клеточного иммунитета при ревматоидном артрите. Тер. архив, 1998, 5, 28 – 31.
- 3 Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Г.П. Тилз (G.P. Tilz), Д.Фукс (D. Fuchs) Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний. Клинич. мед., 2000, № 8, 43 – 46.
- 4 Никифорова Е.Л. Клиническое и прогностическое значение С-реактивного белка и неоптерина при ревматоидном артрите. Автореф. дис. Клинич. мед., М., 1999, 25.
- 5 Степанец О.В., Насонова М.Б., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли А 55 KDA (РФНО – 55Р) при ревматоидном артрите, взаимосвязь с другими маркерами иммунологической активации (РИЛ-2РА, ИЛ-13, неоптерин). Науч.-практич. ревматология. Тезисы Конгресса ревматологов России, 2003 г., Саратов. Приложение № 2, 2003, 95.
- 6 Becham J.C., Caldwell D.C., Peterson B.L. et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor- α , soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. J. Clin. Immunol., 1992, 12, 353 – 361.
- 7 Egg D., Gunther R., Fuchs D. et al. Neopterin as indicator for activation of cellular immunity in rheumatoid arthritis. Bioch. Clin. Asp. Of Pteridines, 1984, 3, 491 – 502.
- 8 Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61 (4), 290 – 297.
- 9 Feldman M., Brennar F.M., Maini R.N. Rheumatoid arthritis. Cell., 1996, 85, 307 – 310.
- 10 Feldman M., Brennar F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann. Rev. Rheumatol. Dis., 1996, 14, 397-440.
- 11 Hannonen P., Tikanoja S., Nacola M. et al. Urinary neopterin index as measuer of rheumatoid activity. Scand. J. Rheumatol., 1986, 15, 2, 148 – 152.

- 12 Horneff G., Sack U., Kalden J.R. et al. Reduction of monocytes-macrophage activation marker upon anti CD4 treatment. Decreased levels of IL-1, IL-6, neopterin and soluble CD 14 in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, 91, 2, 207 – 213.
- 13 Krause A., Prots H., Goebel M. Correlation between synovial neopterin and inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.*, 1989, 48, 636 – 640.
- 14 Kroot E.J., de Jong B.A., van Leeuwen M.A. et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patient with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheuma. Dis.*, 2000, 43 (8), 1831 – 1835.
- 15 Nathan C. Peroxidase and pteridine: A Hypothesis of the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon-gamma. *Interferon. Ed. J. Gresser. London. Acad. Press.*, 1986, 125 – 143.
- 16 Smolen J.S. Antibodies in rheumatoid arthritis. *Autoantibody Manual* c1.1, 1996, 1, 1.
- 17 Wascher H., Fuchs D., Hausen A et al. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunological basis and clinical application. *Advanc. Clin. Chem.*, 1989, 27, 81 – 141.

Поступила 5.12.07

Резюме

N.V. Lysak, O.V. Bugrova
Neopterin in patients with early rheumatoid arthritis

62 pts with early rheumatoid arthritis (RA) were included. Neopterin changes dependence on RA clinical course and duration, acute phase markers (ESR, CRP) changes, presence of IgG and IgM rheumatoid factors, autoantibodies against cyclic citrullinated peptide as well as neopterin prognostic significance were evaluated. Immuno-inflammatory process presentation in RA was most often accompanied by elevation of neopterin serum concentration associated with more severe clinical course of early RA, significant antibody formation and radiological progression. These data can prove prognostic significance and utility of neopterin evaluation in early RA.

early rheumatoid arthritis, neopterin, clinical significance, prognosis