

Москалец О.В.¹, Яздовский В.В.²

¹⁻ Канд. мед. наук, лаб. клинической иммунологии и тканевого типирования, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского

²⁻ Д-р мед. наук, профессор, лаб. клинической иммунологии и тканевого типирования, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ НЕОПТЕРИНА КАК ЛАБОРАТОРНОГО МАРКЕРА АКТИВНОСТИ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

Аннотация

Саркоидоз – воспалительное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Для оценки течения воспалительного процесса необходимо определить критерии активности заболевания. В клинической практике с этой целью часто используют определение содержания неоптерина в сыворотке периферической крови. В данной статье приводятся данные, касающиеся оценки надежности определения сывороточного неоптерина в качестве лабораторного маркера активности воспалительного процесса при легочном саркоидозе. У 111 больных саркоидозом легких с разными рентгенологическими стадиями заболевания определяли количество лимфоцитов в БАЛЖ и содержание неоптерина в сыворотке периферической крови. При анализе результатов отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем сывороточного неоптерина и количеством лимфоцитов БАЛЖ, а также уровнем неоптерина и рентгенологической стадией заболевания. В то же время, у

40% больных с прогрессирующим заболеванием уровень сывороточного неоптерина был в пределах нормальных значений. На основании полученных данных был сделан вывод, что мониторинг уровня неоптерина в сыворотке периферической крови не является надежным инструментом для оценки активности воспаления при саркоидозе органов дыхания.

Ключевые слова: саркоидоз, неоптерин, активность воспаления

Key words: sarcoidosis, neopterin, activity of inflammation

Саркоидоз относится к мультисистемным заболеваниям неизвестной этиологии, морфологическим субстратом которого является неказеозная эпителиодно-клеточная гранулёма [1,34]. В 80-90% случаев поражаются лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы, нередко встречается и генерализация процесса [4,12]. Характер течения и особенности клинических проявлений саркоидоза определяются его локализацией и воспалительной активностью процесса. Данные литературы, касающиеся иммунологических механизмов саркоидоза, достаточно противоречивы, основное внимание уделяется Т-клеточному звену [1,36;3,223;6,386;7,1115]. Несмотря на развитие лучевых методов диагностики, поиск надежных лабораторных критериев, позволяющих оценить активность заболевания и прогнозировать его течение, по-прежнему актуален. Наиболее информативно исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, однако технически это не всегда выполнимо. Одним из самых известных сывороточных маркеров является ангиотензин-превращающий фермент, однако этот тест имеет низкую чувствительность, и в настоящее время для рутинной клинической практики его не рекомендуют. Достаточно много работ посвящено гамма-интерферону (γ -ИФН), растворимому рецептору интерлейкина-2, неоптерину, а также различным субпопуляциям лимфоцитов [2,5;5,450;6,380;8,102].

Цель исследования: оценить надежность определения неоптерина в сыворотке периферической крови как лабораторного маркера активности воспалительного процесса при легочном саркоидозе.

Материалы и методы. В исследование было включено 111 некурящих больных саркоидозом легких (98 женщин и 13 мужчин в возрасте от 30 до 68 лет, средний возраст 47,6 лет). У 12 (10,8%) больных при дальнейшем обследовании был выявлен синдром Лефгрена. Всем больным проводилась компьютерная томография легких и органов средостения, а также цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) с подсчетом лимфоцитов. Определение уровня неоптерина в сыворотке периферической крови выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системе фирмы IBL (Австрия).

Результаты. Анализ полученных результатов выявил наличие прямой корреляционной связи между количеством лимфоцитов в БАЛЖ и уровнем сывороточного неоптерина ($r=0,26$, $p=0,027$). В то же время, значимого изменения количества лимфоцитов в БАЛЖ при нарастании рентгенологических изменений не отмечено.

При сопоставлении уровня сывороточного неоптерина с рентгенологической картиной получены следующие данные. Первая рентгенологическая стадия заболевания была у 39 пациентов, содержание неоптерина в этой группе – 9,0 нмоль/л (7,0-4,4). Вторая стадия – у 57 больных, третья – у 15 больных. Содержание неоптерина в этих группах, соответственно, было 16,0 (11,5-22,3) и 10,2 (4,7-21,0) ($p=0,01$ в сравнении с первой стадией).

Обсуждение. Неоптерин (2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропил) относится к соединениям класса птеридинов. Несмотря на многочисленные исследования, его биологическая роль до сих пор

окончательно не выяснена. Физиологические концентрации неоптерина и его производных невысоки, в сыворотке крови они не превышают 10 нМ/л. Могут встречаться небольшие колебания в зависимости от возраста, расы, курения, физиологического состояния.

Основной интерес к неоптерину связан с тем, что он является маркером активации клеточного иммунитета. При патологических состояниях, связанных с активацией иммунной системы, концентрация сывороточного неоптерина может достигать 100-250 нМ/л [8,90].

В настоящее время установлено, что основным источником неоптерина в организме человека являются моноциты/макрофаги. Они начинают активно продуцировать неоптерин под влиянием γ -ИФН, который вырабатывают активированные Т-лимфоциты (в основном, это субпопуляция Т-хелперов I типа). Под влиянием γ -ИФН происходит активация фермента GTP СН-I в макрофагах и лимфоцитах. Некоторые другие клетки иммунной системы также способны вырабатывать γ -ИФН, но их роль в индукции синтеза неоптерина пока до конца не выяснена. В частности, есть данные, что дендритные клетки под влиянием γ -ИФН способны продуцировать неоптерин, но, в отличие от макрофагов, они более чувствительны к действию других типов интерферонов (α -ИФН и β -ИФН). Кроме того, γ -ИФН может индуцировать продукцию неоптерина и другими клетками: эндотелиальными, почечным эпителием, фибробластами. Правда, необходимо отметить, что уровень продукции значительно ниже, чем в макрофагах.

Вырабатываемый альвеолярными макрофагами неоптерин участвует в патогенезе саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких. Он усиливает процессы транскрипции различных провоспалительных цитокинов в клетках-участницах воспалительного процесса. Повышение уровня неоптерина обнаружено не только в сыворотке периферической крови, но и

в БАЛЖ. Количество синтезируемого неоптерина коррелирует и с другими показателями активности воспалительного процесса: активными формами кислорода, продуцируемыми альвеолярными макрофагами, провоспалительными цитокинами и др. [5,453;8,130].

В данном исследовании удалось подтвердить взаимосвязь между уровнем сывороточного неоптерина и рентгенологической стадией саркоидоза. При 1-й стадии, когда поражение легочной паренхимы минимально, данный показатель оставался в пределах нормы. Нарастание концентрации неоптерина при 2-й стадии можно объяснить увеличением количества эпителиоидно-клеточных гранул в легочной ткани. Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии при сохраняющихся изменениях легочного рисунка, что характерно для 3-й стадии, сопровождалось тенденцией к снижению уровня неоптерина. Вместе с тем, у 6 из 15 (40%) пациентов с неспецифическими симптомами воспаления (субфебрильная лихорадка, артралгии, уменьшение массы тела), повышением белков острой фазы (СРБ, фибриноген), рентгенологическими признаками прогрессирования заболевания содержание неоптерина не превышало нормальных значений.

Выводы: Содержание неоптерина в сыворотке периферической крови, в основном, совпадает с рентгенологической стадией саркоидоза органов дыхания, но не всегда совпадает со степенью воспалительной активности. Поэтому лабораторный мониторинг данного маркера не может быть надежным критерием оценки динамики воспалительного процесса при саркоидозе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дмитриева Л.И., Степанян И.Э. - Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификация,

рентгенодиагностика // Вопросы рентгенол. радиол. - 1998. - №4. - С.33-39.

2. Сесь Т.П. – Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких//Цитокины и воспаление – 2002. - №3.-С.3-6.
3. Степанян И.Э., Озерова Л.В. – Саркоидоз органов дыхания //Русский медицинский журнал – 1998. – т.6. - №4. – С.221-227.
4. Чучалин А.Г,ред. - Саркоидоз. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования // Казань:КГМУ. – 2010. – 58 с.
5. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. - Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL. sputum and exhaled gas // Clin.Chest Med. – 2008. – v.29(3). – P.445-458.
6. Gerke A.K., Hunninghake G. – The immunology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. – 2008. – v.29(3). – P.379-390.
7. Semenzato G., Maschio N., Agostini C. – Immune mechanisms in interstitial lung disease //Allergy. – 2000. – v.55(2). – P.1103-1120.
8. Wachter H., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Werner E.R. - Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic, basis and clinical application // Adv. Clin. Chem. – 1998. – v.27. – P.81-141.