9. Кузьменко А.В. и соав. Эффективность применения макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями РМЖ. 2019; 27(10):46-49.
10. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А. Энтеномологический препарат аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Урология. 2021;1:39-44.
11. Кузьменко А.В. Эффективность применения комплексных фитопрепаратов в лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Урология. 2018; 4: 10–13.
12. Бырко Ирина Алексеевна Моделирование и ранняя диагностика ДППЖ с использованием домашнего мониторинга црофлоуметрии // автореф. Дис. ... канд. мед. Наук.

Москалец О.В.

Информативность определения неоптерина для оценки активности саркоидоза легких

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им.М.Ф.Владимирского
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/lj-05-2021-52

Аннотация

Саркоидоз представляет собой воспалительное гранулематозное заболевание, этиология которого до конца неизвестна. Одним из наиболее частых вариантов заболевания является поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов. Для оценки активности патологического процесса предложено много разных лабораторных показателей. Достаточно перспективным является определение содержания неоптерина в биологических жидкостях. В статье представлены данные, касающиеся оценки информативности определения неоптерина в сыворотке периферической крови при легочном саркоидозе. У 110 больных саркоидозом легких с разными рентгенологическими стадиями заболевания исследовали количество лимфоцитов в БАЛЖ и уровень неоптерина в сыворотке периферической крови. Выявлена положительная корреляционная связь между вышеуказанными показателями, а также уровнем неоптерина и рентгенологической стадией заболевания. Но у 40% больных с прогрессирующим течением заболевания уровень сывороточного неоптерина был в пределах нормальных значений. На основании полученных результатов был сделан вывод, что для оценки активности воспаления при саркоидозе легких мониторинг уровня неоптерина в сыворотке периферической крови не является достаточно надежным инструментом

Ключевые слова: легочный саркоидоз, неоптерин, активность воспаления

Abstract

Sarcoidosis is an inflammatory granulomatous disease, the etiology of which is not fully understood. One of the most common variants of the disease is damage to the lungs and intrathoracic lymph nodes. To assess the activity of the pathological process, many different laboratory parameters have been proposed. Determination of the content of neopterin in biological fluids is quite promising. The article presents data concerning the assessment of the informativeness of the determination of neopterin in the serum of peripheral blood in pulmonary sarcoidosis. In 110 patients with pulmonary sarcoidosis with different radiological stages of the disease, the number of lymphocytes in the BALF and the level of neopterin in the serum of peripheral blood were examined. A positive correlation was found between the above indicators, as well as the level of neopterin and the radiological stage of the disease. But in 40% of patients with a progressive course of the disease, the level of serum neopterin was within the normal range. Based on the results obtained, it was concluded that monitoring the level of neopterin in the serum of peripheral blood is not a sufficiently reliable tool for assessing the activity of inflammation in pulmonary sarcoidosis.

Key words: pulmonary sarcoidosis, neopterin, activity of inflammation

Саркоидоз — это полисистемное заболевание, протекающее с поражением мезенхимальной и лимфоидной ткани различных органов характерным проявлением которого является образование неказеозных гранул из эпителиоидных и гигантских клеток [1]. В подавляющем большинстве случаев встречается саркоидоз органов дыхания с поражением лёгких, бронхопульмональных, трахеобронхиальных, внутригрудных лимфатических узлов, достаточно часто встречается поражение кожи, глаз, другие органы — гораздо реже, а также бывает генерализация процесса [4]. Причина саркоидоза до сих пор неизвестна. Большое значение в патогенезе этого заболевания играют иммунологические механизмы, в частности Т-хелперы и макрофаги, но в целом, данные литературных источников, достаточно противоречивы [1,3,6,7]. Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки являются основными инструментальными методами при постановке диагноза. Вместе с тем, продолжаются попытки найти надежные лабораторные критерии, которые дают возможность оценки активности заболевания и прогнозирования его течения. Достаточно информативным методом является исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) или проведение трансbronхиальной биопсии, но это не всегда бывает выполнимо технически. Наверное, наиболее известным лабораторным маркером является содержание ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови, но из-за низкой чувствительности данные тест нельзя считать достаточно надежным ни для оценки воспалительной активности, ни для оценки эффективности лечения. Немало работ было посвящено изучению содержания гамма-интерферона и других цитокинов и их растворимых рецепторов, но в рутинную клиническую практику эти методы так и не вошли [2,5,6,8].

Цель исследования: оценить информативность исследования уровня неоптерина в сыворотке крови при определении степени активности воспалительного процесса при легочном саркоидозе.

Материал и методы. В исследование включено 110 пациентов с саркоидозом органов дыхания (96 женщин и 14 мужчин в возрасте от 29 до 67 лет, средний возраст 45,6 лет). У 12 (10,4%) больных в дальнейшем был выявлен синдром Лефгрена. Всем пациентам проводили компьютерную томографию легких и органов средостения и цитологическое исследование БАЛЖ с подсчетом количества лимфоцитов. Исследование содержания неоптерина в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системе фирмы IBL (Австрия).

Результаты. При статистической обработке полученных данных выявлено наличие прямой корреляционной связи между количеством лимфоцитов в БАЛЖ и содержанием сывороточного неоптерина ($r=0,26$, $p=0,027$). Вместе с тем, достоверной взаимосвязи между количеством лимфоцитов в БАЛЖ и рентгенологической стадией заболевания не обнаружено.

При сравнении содержания сывороточного неоптерина с рентгенологической картиной были получены следующие результаты. Первая рентгенологическая стадия заболевания была у 38 пациентов, содержание неоптерина в этой группе – 9,1 нмоль/л (7,0-14,4). Вторая стадия – у 58 больных, третья – у 14 больных. Содержание неоптерина в этих группах, соответственно, было 16,3 (11,6-22,4) и 10,4 (4,7-21,2) ($p=0,01$ в сравнении с первой стадией).

Обсуждение. Неоптерин (2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропил) относится к соединениям класса птерицинов. Его биологическая роль до сих пор до конца не выяснена. Физиологические концентрации неоптерина и его производных невелики, в сыворотке крови они не превышают 10 нМ/л. В зависимости от возраста, расы, курения, физиологического состояния встречаются незначительные колебания его содержания.

Установлено, что неоптерин является маркером активации клеточного иммунитета. В этом случае его концентрации могут достигать 100-250 нМ/л [8]. Основным источником неоптерина в организме человека являются моноциты/макрофаги. Индуктором синтеза неоптерина является γ -интерферон (γ -

ИФН), который вырабатывают активированные Т-лимфоциты (преимущественно Т-хелперы I типа). Он активирует фермент GTP СН-I в макрофагах и лимфоцитах. Известно, что γ -ИФН могут вырабатывать и другие клетки иммунной системы, но их роль в индукции синтеза неоптерина пока неясна.

Вырабатываемый альвеолярными макрофагами неоптерин участвует в патогенезе саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких. Он усиливает процессы транскрипции различных провоспалительных цитокинов в клетках-участниках 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. [5,8].

Оценка активности воспалительного процесса имеет важное значение для выбора тактики лечения больных саркоидозом, однако общепринятые лабораторные методы для этого малопригодны [9,10]. В настоящем исследовании установлено наличие взаимосвязи между уровнем сывороточного неоптерина и рентгенологической стадией саркоидозного процесса. При минимальном поражении легочной ткани (1 стадия), его уровень оставался в пределах нормальных физиологических значений. Нарастание содержания неоптерина, наблюдавшееся при 2-й стадии, может быть связано с увеличением количества эпителиоидно-клеточных гранул в легочной ткани. Регрессия внутригрудной лимфаденопатии при сохранении изменений легочного рисунка, типичное 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: Концентрация сывороточного неоптерина, как правило, коррелирует с рентгенологической стадией саркоидоза легких, но не всегда отмечается его корреляция со степенью активности воспаления. Поэтому данный маркер не очень пригоден для лабораторного мониторинга течения воспалительного процесса при саркоидозе органов дыхания.

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.
9. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепяхина Н.Е., Бурдакова Ю.А., Сунцова И.Г. и соавт. Современные методы иммуно- и генодиагностики в клинической практике //Тер. Архив. – 2004. – Т.76. - №4. – С.78-83.
10. Москалец О.В., Машков А.Е., Дружок Е.З.,Бурдакова Ю.А., Щербина В.И. и соавт. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике //Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2006. – Т85. - №5. – С.32-34.