

УДК 616.5-056

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

О.Б.Яременко¹, Л.Б.Петелицька¹, К.М. Яременко²,
Д.Л.Федьков¹**ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ
СТІНКИ СУДИН ТА ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА СИ-
СТЕМНІ НЕКРОТИЗУЮЧІ ВАСКУЛІТИ**¹Національний медичний університет імені

О.О. Богомольця, Київ,

²Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

Вступ. Системні некротизуючі васкуліти (СНВ) - гетерогенна група захворювань, основним морфологічним проявом яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру та локалізації пошкоджених судин і тяжкості супутніх запальних порушень.

Мета. Визначення нових біомаркерів, що відрізняють хворих на активний СНВ від здорових людей і змінюються в процесі лікування, а також з'ясування діагностичної цінності цих маркерів.

Матеріали та методи. У даному дослідженні оцінювалися сироваткові рівні альфа-актину-2, ендотеліну-1, еластину та фактору активації В-лімфоцитів – BAFF) у 48 хворих на СНВ (гранулематоз з поліангіітом – 22, еозинофільний гранулематоз з поліангіітом – 9, мікроскопічний поліангііт – 6, вузловий поліартеріїт – 11) і 26 здорових людей (група контролю).

Результати. Виявлено вірогідні відмінності між рівнями ендотеліну-1 (збільшення в два рази) та альфа-актину-2 (збільшення в п'ять разів) між групою хворих на СНВ, які не отримували лікування і групою контролю. Рівні еластину, ендотеліну-1 і альфа-актину-2 в групі, з позитивною відповіддю на лікування були вірогідно нижчими (на 14%, 58% і 75% відповідно) в порівнянні з групою хворих на СНВ, які не отримували лікування, але не відрізнялися від групи контролю. У групу хворих, в яких не було позитивної відповіді на лікування рівні ендотеліну-1 і альфа-актину-2 виявились достовірно підвищеними порівняно з контролем (на 11% і в три рази відповідно) і групою з позитивною відповіддю на лікування (на 15% і 157% відповідно); рівень ендотеліну-1 був також достовірно нижчий (на 52 %) порівняно з групою хворих на СНВ, які не отримували лікування. Не виявлено жодних відмінностей у рівнях BAFF між досліджуваними групами.

Висновки. Рівні ендотеліну-1 і альфа-актину-2 підвищені у сироватці крові хворих на активний СНВ. Існують вірогідні відмінності в рівнях цих маркерів, а також еластину між хворими з позитивною відповіддю на лікування та хворими з неадекватною відповіддю на лікування. При проведенні ROC-аналізу альфа-актин-2 продемонстрував високу діагностичну цінність як для діагностики СНВ, так і для оцінки відповіді на лікування.

Ключові слова: системні некротизуючі васкуліти, імунобіохімічні маркери, альфа-актин-2, ендотелін-1, еластин, фактор активації В-лімфоцитів.

ВСТУП

Системні некротизуючі васкуліти (СНВ) - гетерогенна група захворювань, основним морфологічним проявом яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру та локалізації пошкоджених судин і тяжкості супутніх запальних порушень [1]. Незважаючи на стандартну терапію системних васкулітів цитостатичними препаратами та глюкокортикоїдами (ГК), варіабельність перебігу захворювання залишається високою. Існуючі маркери СНВ, такі як антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) і неспецифічні маркери запалення – С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мають обмежену прогностичну цінність [2; 3].

Отже, пошук нових маркерів ураження судинної стінки та специфічного запалення як важливої складової діагностичного процесу у хворих на СНВ залишається актуальною проблемою.

Мета: визначення нових біомаркерів, що відрізняють хворих на активний СНВ від здорових людей і змінюються в процесі лікування, а також з'ясування діагностичної цінності цих маркерів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У даному дослідженні оцінювали сироваткові рівні трьох білків, які відображають ураження судинної стінки (альфа-актин-2, ендотелін-1 і еластин) та специфічну аутоімунну складову запального процесу (фактор активації В-лімфоцитів – BAFF) у 48 хворих на СНВ (гранулематоз з поліангіїтом – 22, еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом – 9, мікроскопічний поліангіїт – 6, вузликовий поліартеріїт – 11) і 26 здорових людей (група контролю). Серед 48 хворих було 18 чоловіків і 30 жінок, середній вік хворих становив 49 років. 24 хворих виявилися позитивними за ц-АНЦА та 11 – за п-АНЦА. На момент забору крові 9 хворих не отримували ніякого лікування, 26 хворих приймали глюкокортикоїди (ГК) і 13 хворих застосовували цитостатики разом з ГК. Важкість СНВ оцінювали за індексом клінічної активності васкуліту – Birmingham vasculitis activity score (BVAS) до лікування та на момент забору крові. Оцінка відмінностей рівнів маркерів між хворими на активний СНВ без лікування (n=9; група 1), хворими, що відповіли на лікування (зменшення BVAS на 5 і більше балів) (n=27; група 2), хворими з неадекватною реакцією на лікування (без зниження BVAS на 5 і більше балів) (n=12; група 3) і здоровими (група контролю) проводилася з використанням непараметричних методів статистики. Для визначення діагностичних цінностей різних маркерів використовували ROC-аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середнє значення BVAS в групі 1 було $27 \pm 4,6$, у групі 2 - $15 \pm 5,7$ і в групі 3 - $23 \pm 7,3$. Виявлено вірогідні відмінності в рівнях ендотеліну-1 (збільшення в два рази) і альфа-актину-2 (збільшення в п'ять разів) між 1-ю групою і групою контролю (табл.1).

Таблиця 1

Величини імунобіохімічних маркерів у хворих з СНВ без лікування та залежно від відповіді на лікування (M±σ)

Показники	Контрольна група (n=26)	Група 1 (n=9)	Група 2 (n=27)	Група 3 (n=12)
Еластин, нг/мл	4,82±2,38	4,53±1,55	4,14±3,18*	5,50±4,03
Ендотелін-1, пмоль/л	0,27±0,10	0,62±0,58*	0,26±0,13*	0,30±0,13*#§
BAFF, нг/мл	0,82±0,22	0,96±0,20	0,80±0,27	0,79±0,34
α-актин-2, нг/мл	44,7±25,7	216±99,6*	53,3±73,2*	137±108*§

Примітка: * p<0,05 порівняно з контрольною групою, # p<0,05 порівняно з групою до лікування, § p<0,05 порівняно з групою із зменшенням BVAS на 5 або більше балів.

Рівні еластину, ендотеліну-1 і альфа-актину-2 в групі 2 були вірогідно нижчими (на 14%, 58% і 75% відповідно) порівняно з групою 1, але не відрізнялися від величин в групі контролю. В групі 3 рівні ендотеліну-1 і альфа-актину-2 виявилися вірогідно підвищеними порівняно з контролем (на 11% і в три рази відповідно) і групою 2 (на 15% і 157% відповідно); рівень ендотеліну-1 був також вірогідно нижчим (на 52 %) порівняно з групою 1. Не виявлено жодних відмінностей у рівнях BAFF між досліджуваними групами.

Показники з вірогідними відмінностями між групою контролю та групами хворих на СЧВ включалися в проведення ROC-аналізу. Графічною формою представлення ROC-аналізу є графіки, що відображають співвідношення чутливості і специфічності при різних порогових значеннях показників. На основі даних графіків розраховують площу під кривою - AUC (area under curve), яка є абсолютною величиною діагностичної цінності показника і варіює від 0,5 до 1. Графіки ROC-аналізу для ендотеліну-1 і альфа-актину-2 представлено нижче.

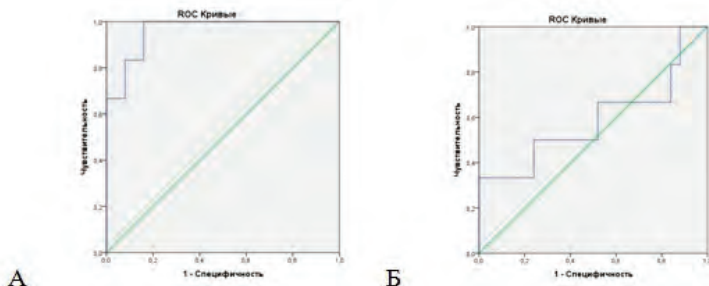


Рис. 1. Діагностична інформативність маркерів для виявлення СНВ: А -альфа-актину-2, Б - ендотеліну-1.

При проведенні ROC-аналізу визначено, що AUC для альфа-актину-2 становить $0,96 \pm 0,16$; а для ендотеліну-1 - $0,59 \pm 0,12$, що свідчить про високу діагностичну цінність альфа-актину-2 (чутливість – 83%, специфічність – 84%) і незадовільну - ендотеліну-1 (чутливість – 67%, специфічність – 48%).

Результати проведення ROC-аналізу діагностичної цінності імунобіохімічних маркерів для оцінки відповіді на лікування СНВ наведено на рис. 2.

Як видно з рис. 2 і табл. 2, діагностична цінність оцінки відповіді на лікування СНВ альфа-актину-2 – висока (AUC становить $0,83 \pm 0,07$), еластину та ендотеліну-1 – середня (AUC становить $0,67 \pm 0,09$ та $0,63 \pm 0,09$ відповідно).

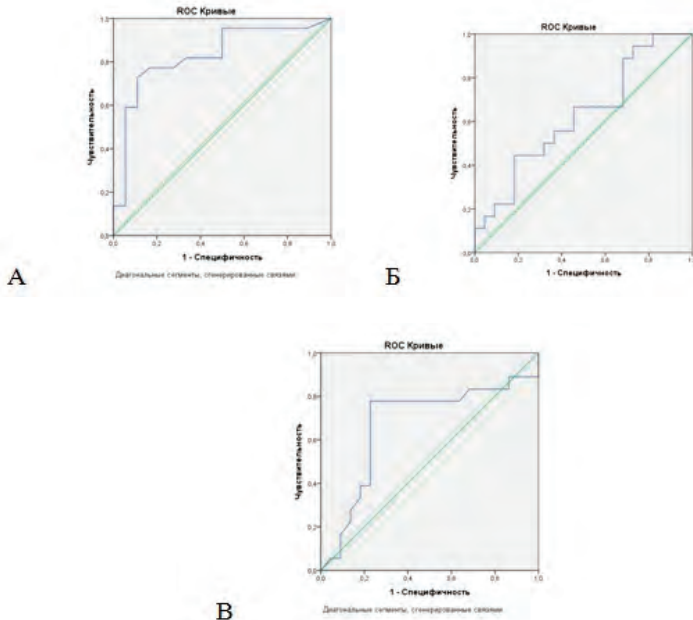


Рис. 2. Діагностична інформативність маркерів для оцінки відповіді на лікування хворих на СНВ: А - альфа-актину-2, Б - ендотеліну-1, В - еластину.

Таблиця 2

Діагностична цінність імунобіохімічних маркерів для оцінки відповіді на лікування хворих на СНВ

Показники	AUC±σ	Чутливість	Специфічність
Ендотелін-1	0,63±0,09	67%	65%
Альфа-актин-2	0,83±0,07	77%	89%
Еластин	0,67±0,09	78%	77%

ВИСНОВКИ

Рівні ендотеліну-1 і альфа-актину-2 підвищені у сироватці крові хворих на активний СНВ. Існують вірогідні відмінності в рівнях цих маркерів, а також еластину між хворими з позитивною відповіддю на лікування та хворими з неадекватною відповіддю на лікування. При проведенні ROC-аналізу альфа-актин-2 продемонстрував високу діагностичну цінність як для діагностики СНВ, так і для оцінки відповіді на лікування. Ендотелін-1 та еластин мають меншу діагностичну цінність в порівнянні з альфа-актином-2, проте можуть застосовуватися для оцінки відповіді на лікування. Ці білкові маркери є перспективними кандидатами для подальших досліджень стосовно оцінки перебігу СНВ.

Література

1. Watts R.A. Vasculitis in Clinical // Practice Oxford University Press. – 2008. – P. 4-5.
2. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis / J.D. Finkelstein, P.A. Merkel, D.Schroeder [et al.] // Ann Intern Med. - 2007. – Vol. 147. – P. 611–619.
3. Use of highly sensitive C-reactive protein for follow up of Wegener's granulomatosis / A.I. Kalsch, E. Csernok, D. Munch [et al.] // J. Rheumatol. - 2010. – Vol. 37. – P. 2319–2325.

О.Б.Яременко, Л.Б.Петелицькая, К.М.Яременко, Д.Л. Федьков
Диагностическая ценность маркеров поражения стенки
сосудов и воспаления у больных системными
некротизирующими васкулитами

Национальный медицинский университет имени
А.А. Богомольца, Киев,
Александровская клиническая больница г. Киева

Введение. Системные некротизирующие васкулиты (СНВ) - гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим проявлением которых является воспаление и некроз стенки сосудов, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера и локализации поврежденных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений.

Цель. Определения новых биомаркеров, которые отличают больных на активный СНВ от здоровых людей и изменяются в процессе лечения, а также выяснение диагностической ценности этих маркеров.

Матеріали і методи. В даному дослідженні оцінювались сировоточні рівні альфа-актина-2, ендотеліна-1, еластина і фактора активації В-лімфоцитів - BAFF) у 48 больних на СНВ (гранулематоз з поліангіїтом - 22 еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом - 9, мікроскопічний поліангіїт - 6, вузелковий периартерит - 11) і 26 здорових людей (група контролю).

Результати. Виявлені достовірні розбіжності між рівнями ендотеліна-1 (збільшення в два рази) і альфа-актина-2 (збільшення в п'ять раз) між групою больних на СНВ, не отримавших лікування і групою контролю. Рівні еластина, ендотеліна-1 і альфа-актина-2 в групі з позитивним відкликом на лікування були достовірно нижчі (на 14 %, 58% і 75% відповідно) порівняно з групою больних СНВ, не отримавших лікування, але не відрізнялися від групи контролю. В групі больних, у яких не було позитивного відклику на лікування, рівні ендотеліна-1 і альфа-актина-2 залишилися достовірно підвищеними порівняно з контролем (на 11% і в три рази відповідно) і групою з позитивним відкликом на лікування (на 15% і 157% відповідно); рівень ендотеліна-1 був також достовірно нижчий (на 52%) порівняно з групою больних на СНВ, не отримавших лікування. Не виявлено жодних відмінностей в рівнях BAFF між досліджуваними групами.

Висновки. Рівні ендотеліна-1 і альфа-актина-2 підвищені в сировотці крові больних на активний СНВ. Існують достовірні відмінності в рівнях цих маркерів, а також еластина між больними з позитивним відкликом на лікування і больними з неадекватним відкликом на лікування. При проведенні ROC-аналізу альфа-актин-2 продемонстрував високу діагностичну цінність як для діагностики СНВ, так і для оцінки відклику на лікування.

Ключові слова: системні некротизуючі васкуліти, імунно-біохімічні маркери, альфа-актин-2, ендотелін-1, еластин, фактор активації В-лімфоцитів.

O. Yaremenko, L. Petelytska, K. Yaremenko, D. Fedkov

Diagnostic value of markers of vascular wall disease and inflammation in patients with systemic necrotizing vasculitis
Bogomolets National Medical University, Kyiv,
Olexandrivska Clinical Hospital, Kyiv

Introduction. Systemic necrotizing vasculitis (SNV) is a heterogeneous group of diseases, the main morphological manifestation of which is the inflammation and necrosis of the vascular wall. Its clinical manifestations depend on the type, size and location of damaged vessels and the severity of related inflammatory disorders.

Aim. To identify new biomarkers which distinguish patients with active SNV from healthy individuals and can change in the treatment process; to clarify the diagnostic value of these markers.

Methods. Four serum proteins levels (alpha actin 2 (α -SMA), endothelin-1 (ET-1), B-cell activating factor (BAFF) and elastin) were measured in 48 patients with SNV (granulomatosis with polyangiitis – 22, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – 9, microscopic polyangiitis – 6, polyarteritis nodosa – 11) and 26 healthy people (control group).

Results. There were detected significant differences in levels of ET-1 (increased two-fold) and α -SMA (increased five-fold) between a group of patients with active SNV without treatment and a control group. The levels of elastin, ET-1 and α -SMA were significantly lower (by 14%, 58% and 75% respectively) in a group of patients with adequate treatment response compared with a group of patients with active SNV without treatment, but did not distinguish from the control group. In a group of patients with non-adequate response to treatment ET-1 and α -SMA levels proved to be significantly increased in comparison with a control group (by 11% and three-fold respectively) and a group with adequate treatment response (by 15% and 157% respectively); the level of ET-1 was also significantly lower (by 52%) if compared with a group of patients with active SNV without treatment. There were no differences in levels of BAFF between the groups.

Conclusions. The levels of serum ET-1 and α -SMA are elevated in patients with active SNV. There are significant differences in levels of these markers and elastin among patients with adequate treatment response and patients with non-adequate treatment response. According to ROC analysis, alpha actin 2 (α -SMA) shows high diagnostic value for detecting SNV and for evaluating treatment response.

Key words: systemic necrotizing vasculitis, immune and biochemical markers of alpha-actin-2, endothelin-1, elastin, B cell activating factor.

Відомості про авторів:

Яременко Олег Борисович - професор зав. кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, вул. бульвар Шевченка, 13.

Петелицька Любов Богданівна - клінічний ординатор, кафедра внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця.

Яременко Катерина Михайлівна - лікар-лаборант, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва.

Федьков Дмитро Леонідович - асистент, кафедра внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця.