

Клінічне значення визначення маркерів ураження судинної стінки при АНЦА-асоційованих васкулітах і вузликовому поліартеріїті

Л. Б. Петелицька^{*B,C,D}, О. Б. Яременко^{A,E,F}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначення діагностичного значення сироваткових рівнів ендотеліну-1, альфа-актину-2 та еластину у хворих на первинні системні васкуліти.

Матеріали та методи. Обстежили 28 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, 8 хворих на вузликовий поліартеріїт із середньою чи високою активністю васкуліту (BVAS >11) і 26 здорових людей (група контролю). Визначали сироваткові рівні ендотеліну-1, альфа-актину-2 та еластину методом імуноферментного аналізу, використовуючи комерційні набори фірм Biomedica, Biorbyt та Bender Medsystems.

Результати. Рівень ендотеліну-1 у хворих на первинний системний васкуліт у середньому суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи, однак у хворих із залученням нирок (n = 15) його рівень (0,40 ± 0,33 пмоль/л) був вірогідно вищим порівняно з хворими без уражень нирок (0,28 ± 0,22 пмоль/л; p = 0,04) та контрольною групою (0,27 ± 0,10 пмоль/л, p < 0,01).

Рівень альфа-актину-2 у групі хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти був більше ніж удвічі вищим порівняно з контролем (p < 0,05), що можна використати під час діагностики цієї групи захворювань (AUC 0,96 ± 0,16; 95 % ДІ 0,60–1,00; чутливість 83 %, специфічність 84 %, p < 0,01). Рівень еластину у групі хворих на вузликовий поліартеріїт був істотно вищим не тільки порівняно з контролем (в 1,6 раза, p < 0,05), але й порівняно з хворими на АНЦА-асоційовані васкуліти (в 1,9 раза, p < 0,01).

За даними ROC аналізу, діагностична цінність еластину для диференційної діагностики вузликового поліартеріїту та АНЦА-асоційованих васкулітів AUC становить 0,81 ± 0,10; 95 % ДІ 0,60–1,00; чутливість 75 %, специфічність 89 %, p < 0,01.

Висновки. Підвищення сироваткового рівня альфа-актину-2 з високою чутливістю та специфічністю дає можливість діагностувати АНЦА-асоційований васкуліт. Сироватковий рівень еластину майже удвічі вищий у хворих на вузликовий поліартеріїт порівняно з хворими на АНЦА-асоційовані васкуліти, що може бути використано під час диференційної діагностики первинних системних васкулітів. Підвищений сироватковий рівень ендотеліну-1 визначили у хворих з ураженням нирок.

Ключові слова:

первинні системні васкуліти, АНЦА-асоційований васкуліт, вузликовий поліартеріїт, імунобіохімічні маркери, діагностика, ендотелін-1, альфа-актин-2, еластин.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 25–30

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194478

*E-mail: l.petelytska@gmail.com

Clinical value of determining the markers of vascular wall damage in patients with ANCA-associated vasculitis and polyarteritis nodosa

L. B. Petelytska, O. B. Yaremenko

The aim of the study – to determine the diagnostic value of serum levels of endothelin-1, alpha-actin-2 and elastin in patients with primary systemic vasculitis.

Materials and methods. Twenty eight patients with ANCA-associated vasculitis, 8 patients with polyarteritis nodosa of moderate or high vasculitis activity (BVAS >11) and 26 healthy subjects (control group) were examined. Serum levels of endothelin-1, alpha-actin-2 and elastin were determined by immunoassay using commercial kits of Biomedica, Biorbyt and Bender Medsystems.

Results. The level of endothelin-1 in patients with primary systemic vasculitis did not significantly differ from that of the control group, but its level (0.40 ± 0.33 pmol/l) was significantly higher in patients with kidney involvement (n = 15) compared with patients without kidney damage (0.28 ± 0.22 pmol/l, P = 0.04) and the control group (0.27 ± 0.10 pmol/l, P < 0.01).

The level of alpha-actin-2 in the group of patients with ANCA-associated vasculitis was twice as high as in the control group (P < 0.05), which can be used for diagnosis this group of diseases (AUC 0.96 ± 0.16; 95 % CI 0.60–1.00; sensitivity 83 %, specificity 84 %, P < 0.01). The level of elastin in the group of patients with polyarteritis nodosa was significantly higher not only in comparison to the control group (1.6 times, P < 0.05), but also in comparison to patients with ANCA-associated vasculitis (1.9 times, P < 0.01).

According to the ROC analysis of the elastin diagnostic value for differential diagnosis of polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitis, the AUC was 0.81 ± 0.10; 95 % CI 0.60–1.00; sensitivity 75 %, specificity 89 %, P < 0.01.

Conclusions. The elevated level of alpha-actin-2 with high sensitivity and specificity allows the diagnosis of ANCA-associated vasculitis in patients suspected of these diseases. The serum level of elastin is almost twice as high in patients with polyarteritis nodosa compared to patients with ANCA-associated vasculitis, which can be used in the differential diagnosis of primary systemic vasculitis. An elevated serum endothelin-1 level is found in patients with kidney damage.

Key words:

systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, polyarteritis nodosa, biomarkers, diagnosis, endothelin-1, alpha-actin-2, elastin.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 25–30

Ключевые слова:

первичные системные васкулиты, АНЦА-ассоциированный васкулит, узелковый полиартериит, иммунобиохимические маркеры, диагностика, эндотелин-1, альфа-актин-2, эластин.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 25–30

Клиническое значение определения маркеров поражения сосудистой стенки при АНЦА-ассоциированных васкулитах и узелковом полиартериите

Л. Б. Петелицкая, О. Б. Яременко

Цель работы – определение диагностического значения сывороточных уровней эндотелина-1, альфа-актина-2 и эластана у больных первичными системными васкулитами.

Материалы и методы. Обследовали 28 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, 8 больных с узелковым полиартериитом со средней или высокой активностью васкулита (BVAS >11) и 26 здоровых людей (группа контроля). Определили сывороточные уровни эндотелина-1, альфа-актина-2 и эластана методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирм Biomedica, Biorbyt и Bender Medsystems.

Результаты. Уровень эндотелина-1 у больных первичным системным васкулитом в среднем существенно не отличался от показателя контрольной группы, однако у больных с вовлечением почек ($n = 15$) его уровень ($0,40 \pm 0,33$ пмоль/л) был достоверно выше по сравнению с больными без поражений почек ($0,28 \pm 0,22$ пмоль/л, $p = 0,04$) и контрольной группой ($0,27 \pm 0,10$ пмоль/л, $p < 0,01$). Уровень альфа-актина-2 в группе больных АНЦА-ассоциированными васкулитами был вдвое выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что может быть использовано для диагностики этой группы заболеваний (AUC $0,96 \pm 0,16$; 95 % ДИ $0,60-1,00$; чувствительность 83 %, специфичность 84 %, $p < 0,01$). Уровень эластана в группе больных узелковым полиартериитом был значительно выше не только по сравнению с контролем (в 1,6 раза, $p < 0,05$), но и по сравнению с больными АНЦА-ассоциированными васкулитами (в 1,9 раза, $p < 0,01$). По данным ROC анализа, диагностическая ценность эластана для дифференциальной диагностики узелкового полиартериита и АНЦА-ассоциированных васкулитов AUC составляет $0,81 \pm 0,10$; 95 % ДИ $0,60-1,00$; чувствительность 75 %, специфичность 89 %, $p < 0,01$.

Выводы. Повышение уровня альфа-актина-2 с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет диагностировать АНЦА-ассоциированный васкулит. Сывороточный уровень эластана почти вдвое выше у больных с узелковым полиартериитом в сравнении с больными АНЦА-ассоциированными васкулитами, что может быть использовано в ходе дифференциальной диагностики первичных системных васкулитов. Повышенный сывороточный уровень эндотелина-1 установлен у больных с поражением почек.

Первинні системні васкуліти (ПСВ) – гетерогенна група захворювань, характерною ознакою яких є запалення судинної стінки [1]. При асоційованих з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами (АНЦА) васкулітах патологічний процес розгортається в судинах дрібного калібру, які не мають вираженої еластичної мембрани. Патогенетичною особливістю вузликів поліартеріїту (ВП) є ураження середніх і дрібних судин м'язового типу з руйнуванням зовнішньої та внутрішньої еластичної мембрани та формуванням мікроаневризм [2]. Слід зазначити, що залучення судин різного калібру при АНЦА-асоційованих васкулітах і ВП не завжди виявляється відмінностями клінічної симптоматики, особливо в дебюті захворювання. При всіх некротизувальних ПСВ найчастіші початкові клінічні прояви є неспецифічними: лихоманка, міалгії, артралгії, схуднення, шкірний висип тощо [3,4].

Незважаючи на стандартну терапію ПСВ цитостатичними препаратами та глюкокортикоїдами [5], варіабельність перебігу захворювання та смертність залишаються високими. Смертність хворих на АНЦА-асоційований васкуліт у 2,6 раза перевищує середньостатистичну в загальній популяції [6,7]. Враховуючи широкий спектр і клінічну неспецифічність можливих уражень при ПСВ, залишається актуальною проблема ранньої діагностики різних форм васкулітів. Наприклад, за нашими даними [8], діагноз гранулематозу з поліангітом (ГПА) встановлюють у середньому тільки через 15,4 місяця (1–60 міс.). Без своєчасної діагностики неможливе призначення адекватного лікування, яке дає змогу запобігти прогресуванню хвороби та інвалідизації хворих. Несвоєчасно розпочата терапія призводить до погіршення прогнозу захворювання.

Чинні класифікаційні критерії АНЦА-асоційованих васкулітів і ВП затверджено Американською колегією ревматологів (ACR) у 1990 р., однак вони мають недо-

статньо високу специфічність (наприклад, для мікроскопічного поліангіїту (МПА) – 78,7 %, для ВП – 86,9 %) та розраховані на розпізнавання хвороби на розгорнутій, але не ранній стадії. Негативність за АНЦА, хоча і входить у визначення ВП за Міжнародною погоджувальною конференцією у Chapel Hill 2012 р., але АНЦА виявляють методом імунофлуоресцентного аналізу в 10,7 % хворих на ВП, асоційованих із вірусом гепатиту В, та у 27,3 % хворих на ВП без маркерів гепатиту В, а при використанні імуноферментного методу – у 11,1 % та 20,0 % хворих відповідно. Крім того, в групі АНЦА-асоційованих васкулітів приблизно 10–20 % хворих на ГПА та МПА і 40–50 % хворих на еозинофільний гранулематоз з поліангітом (ЕГПА) є негативними за АНЦА [9,10]. Тобто негативність/негативність за АНЦА також не розв'язує проблему диференційної діагностики ПСВ.

Отже, невисока специфічність класифікаційних/діагностичних критеріїв ПСВ, включаючи АНЦА, зумовлює необхідність пошуку нових імунобіохімічних маркерів як додаткових критеріїв диференційної діагностики та моніторингу перебігу АНЦА-асоційованих васкулітів і ВП. Потенційно корисними в цьому контексті могли б бути сироваткові рівні показників, що показують дисфункцію чи деструктивне ураження судин різного калібру. На цю роль можуть претендувати альфа-актин-2, ендотелін-1 (ЕТ-1) та еластин. Альфа-актин-2 – компонент контрактильних філаментів гладеньком'язових клітин судинної стінки, який не тільки бере участь у процесі скорочення, але і впливає на синтез компонентів позаклітинного матриксу, які регулюють проліферацію та міграцію клітин у відповідь на пошкодження судин [11]. ЕТ-1 – головний вазоконстрикторний пептид, синтез якого відбувається в ендотеліальних клітинах із попередника big ET-1 під дією матричної металопротеїнази. Зв'язування аутоантитіл та імунних комплексів на поверхні ендотеліальних клітин стимулює синтез ЕТ-1, що при-

зводить до активації макрофагів та адгезії нейтрофілів, ремоделювання судинної стінки та її пошкодження [12]. Еластин – нерозчинний і гідрофобний білок, який синтезується гладеньком'язовими клітинами середньої оболонки судин і фібробластами адвентиції шляхом зшивання його попередника тропоеластину під дією лізілоксидози та допоміжних протеїнів фібуліну-4 або фібуліну-5 [13]. Еластин є головним компонентом позаклітинного матриксу артеріальної стінки та становить 50 % від його сухої маси. Кількість еластину коливається залежно від калібру і типу судин. Дані фахової літератури про зміни рівня цих маркерів ураження судинної стінки при ПСВ поодинокі [14] і свідчать про підвищення рівня ET-1 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти. Інформацію щодо сироваткових рівнів еластину та альфа-актину-2 у хворих на ПСВ у доступній фаховій літературі не виявили.

Мета роботи

Визначити сироваткові рівні білків, які показують ураження судинної стінки (ET-1, альфа-актину-2 та еластину) у хворих на ПСВ і можливість їхнього використання в діагностичному процесі.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 48 хворих на ПСВ (ГПА – 22, ЕГПА – 9, МПА – 6, ВП – 11) на етапах встановлення діагнозу (n = 9) чи отримання вже призначеної протизапальної терапії (n = 39). Критерії залучення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 80 років, встановлений діагноз ПСВ згідно з критеріями ACR (1990) або критеріями Міжнародної погоджувальної конференції в Chapel Hill (1993, 2012), наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні та здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.

Критерії виключення: важкі супутні захворювання серцево-судинної системи (ССС) (серцева недостатність IIБ–III стадії), нервової системи та психічної сфери, легень (легенева недостатність II–III стадії), печінки, нирок (XXH 2–5 стадії), крові, ендокринної системи, інші декомпенсовані захворювання або гострі стани, здатні вплинути на результати дослідження.

Хворих обстежували, використовуючи автоматичні гематологічні й біохімічні аналізатори (автоматичний біохімічний аналізатор ACCENT 200, виробник Sorpta, Польща), інструментальних методів залежно від спектра клінічних уражень і потреб диференційної діагностики. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, мм/год) визначали за методом Вестергрена (системи для вимірювання ШОЕ, MICROVETTE СВ 200 МКЛ, виробник SARSTEDT, ФРН), рівень С-реактивного білка (СРБ, мг/л) – за допомогою латекс-тесту (тест системи ТОВ НВП «Гранум», Україна), перинуклеарні та цитоплазматичні АНЦА – методом імуноферментного аналізу (ELISA, аналізатор iMark Mikroplate Reader, виробник BIO RAD, США). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD. Лабораторні аналізи виконали на базі клінічної діагностичної лабораторії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Для визначення активності захворювання

використовували Бірмінгемський індекс активності васкуліту (BVAS, версія 3).

Демографічну, анамнестичну та клініко-лабораторну характеристику хворих, яких залучили в дослідження, наведено в таблиці 1. Серед обстежених – 30 жінок і 18 чоловіків віком від 28 до 72 років (у середньому $49,3 \pm 15,2$ року), тривалість захворювання становила в середньому 26 місяців (від 1,5 місяця до 8 років), більшість (54,2 %) отримували глюкокортикоїди (ГК), 27,1 % – цитостатики (ЦС) як індукційну терапію. Активність захворювання була високою, про що свідчили середня величина BVAS – 19 балів, поліорганність ураження з залученням життєво важливих органів і середні значення ШОЕ ($32,2 \pm 18,6$ мм/год) і СРБ ($53,4 \pm 64,9$ мг/л).

У хворих з активним (BVAS >11) ПСВ (28 хворих на АНЦА-асоційований васкуліт, 8 хворих на ВП) визначали рівні ET-1 (пмоль/л), альфа-актину-2 (нг/мл) та еластину (нг/мл) у сироватці венозної крові, що відібрана вранці натще, методом імуноферментного аналізу (аналізатор iMark Mikroplate Reader, виробник BIO RAD, США) з використанням комерційних наборів фірм Biomedica, Biorbyt і Bender Medsystems відповідно у клінічній діагностичній лабораторії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Контрольна група – 26 здорових людей, які на момент дослідження не мали будь-яких аутоімунних, запальних чи серцево-судинних захворювань і не приймали імуносупресивні препарати. Серед осіб групи контролю було 10 чоловіків і 16 жінок віком від 27 до 68 років (в середньому $48,80 \pm 4,63$ року).

Для вирішення завдань дослідження визначали відмінності між рівнями лабораторних показників обстежених із різними нозологічними формами ПСВ. Статистичну обробку даних виконували на персональному комп'ютері за допомогою пакетів статистичних програм SPSS v.15.0.1, Statistica 7.0. (StatSoft Inc., 2004) та MedCalc Statistical Software версія 12.7.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014). Категоріальні показники наведені як абсолютну кількість і відсотки (n, %), кількісні показники – як середнє арифметичне та його стандартне квадратичне відхилення ($M \pm \sigma$). Розподіл значень лабораторних показників на нормальність оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка, що показав відмінний від нормального розподіл показників, і тому вони були проаналізовані з використанням непараметричних методів статистики.

Для оцінювання вірогідності розбіжностей середніх у незалежних сукупностях використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Відмінність вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для визначення діагностичних цінностей лабораторних маркерів, а також для визначення їхніх порогових значень використовували ROC аналіз (Receiver Operator Characteristic) з оцінюванням площі під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC) і визначенням 95 % ДІ, чутливості та специфічності.

Під час дослідження дотримувалися принципів, що висвітлені в Гельсінській декларації прав людини, Європейській конвенції з прав людини та біомедицини і відповідних законах України, що спрямовані на охорону здоров'я пацієнтів, захист прав пацієнтів, людську гідність, а також моральні та етичні стандарти.

Таблиця 1. Характеристика хворих на ПСВ за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками

Показники, одиниці вимірювання	Значення
Вік хворих (M ± σ), роки	49,3 ± 15,2
Тривалість ПСВ (M ± σ), міс.	26,1 ± 29,2
Стать	
чол., n (%)	18 (37,5)
жін., n (%)	30 (62,5)
Лихоманка, n (%)	43 (89,6)
Втрата маси тіла (>2 кг), n (%)	36 (75,0)
Ураження м'язів	
Міалгії, n (%)	23 (47,9)
Міозит, n (%)	5 (10,4)
Ураження суглобів	
Артралгії, n (%)	18 (37,5)
Артрит, n (%)	18 (37,5)
Ураження шкіри, n (%)	31 (64,6)
Ураження нервової системи	
Периферична сенсорна полінейропатія, n (%)	22 (45,8)
Мононеврит, n (%)	12 (25,0)
Ураження центральної нервової системи, n (%)	8 (16,7)
Ураження черепно-мозкових нервів, n (%)	9 (18,8)
Діастолічна АГ, що вперше виникла, n (%)	2 (4,2)
Ураження ШКТ	
Абдомінальний біль, n (%)	4 (8,3)
Перфорація кишечника, n (%)	1 (2,1)
Ураження серцево-судинної системи	
Синдром Рейно, n (%)	6 (12,5)
Ліведо, n (%)	5 (10,4)
Кардіалгії, n (%)	2 (4,2)
Аритмії, n (%)	3 (6,3)
Перикардит, n (%)	8 (16,7)
Дигітальні артеріїти, n (%)	3 (6,3)
Ураження органів дихання	
Пульмоніт, n (%)	25 (52,1)
Бронхіальна астма, n (%)	7 (14,6)
Плеврит, n (%)	1 (2,1)
Кровохаркання, n (%)	2 (4,2)
Ураження верхніх дихальних шляхів	
Риніт, n (%)	15 (31,3)
Полісинусит, n (%)	27 (56,3)
Поліпоз носу і приносних пазух, n (%)	7 (14,6)
Сідлоподібна деформація носа, n (%)	7 (14,6)
Субглотковий стеноз, n (%)	6 (20,8)
Гранульома приносних пазух, n (%)	2 (4,2)
Деструктивні зміни порожнини носа, n (%)	4 (8,3)
Нефропатія, n (%)	20 (41,7)
Лімфаденопатія, n (%)	13 (27,1)
Ураження органа зору, n (%)	21 (43,8)
Ураження органа слуху, n (%)	15 (31,3)
Ендокринна патологія	
Аутоімунний тиреоїдит, n (%)	6 (20,8)
Нецукровий діабет, n (%)	3 (6,3)
Позитивність за ц-АНЦА, n (%)	24 (50)
Позитивність за п-АНЦА, n (%)	11 (23)
ШОЕ, мм/год, (M ± σ)	32,2 ± 18,6
СРБ, мг/л, (M ± σ)	53,4 ± 64,9
Лейкоцитоз >12 × 10 ⁹ /л, n (%)	16 (33,3)
Тромбоцитоз >400 × 10 ⁹ /л, n (%)	12 (25,0)
Анемія (Hb <110 г/л), n (%)	19 (39,6)
Рівень сироваткового креатиніну >125 мкмоль/л, n (%)	10 (20,8)
Приїом ГК, n (%)	26 (54,2)
Приїом ЦС, n (%)	13 (27,1)
BVAS, бали, (M ± σ)	19,3 ± 8,7

Результати

Середні величини сироваткових рівнів маркерів ураження судинної стінки, традиційних лабораторних маркерів запалення, індексу активності васкуліту та частоту виявлення АНЦА у хворих на активні (BVAS >11) ПСВ наведено в таблиці 2. За результатами, що наведені,

хворі на активний ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти не розрізнялися за рівнями ШОЕ та СРБ, величинами BVAS. Двоє хворих на ВП були позитивними за АНЦА, а у 4 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти АНЦА не виявили, що підтверджує недостатню диференційно-діагностичну значущість цього лабораторного маркера.

Рівень ЕТ-1 у двох групах хворих на ПСВ був однаковим і суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи (p > 0,05). Водночас у хворих, які не отримували лікування (n = 9), він був істотно підвищеним (0,62 ± 0,58 пмоль/л, p = 0,03). Під час аналізу значень ЕТ-1 залежно від залучення різних органів і систем виявилось, що тільки у хворих із залученням нирок (n = 15) його рівень (0,40 ± 0,33 пмоль/л) був вірогідно вищим порівняно з хворими на ПСВ без ураження нирок (0,28 ± 0,22 пмоль/л, p = 0,04) та контрольною групою (p < 0,01). Протягом ROC-аналізу для визначення діагностичної цінності ЕТ-1 для діагностики ураження нирок виявили, що AUC становить 0,75 ± 0,09 (95 % ДІ 0,58–0,88; p = 0,01), що свідчить про хорошу здатність ЕТ-1 (порогове значення 0,58 пмоль/л) диференціювати групи хворих на ПСВ з ураженням нирок і без нього (чутливість 80,0 %, специфічність 78,3 %), але ЕТ-1 за діагностичною цінністю поступається традиційному методу оцінювання функції нирок – розрахунку ШКФ (AUC 0,89 ± 0,06; 95 % ДІ 0,742–0,972; p = 0,001; чутливість 73,3 %, специфічність 95,0 %).

Рівень іншого маркера ураження судинної стінки – альфа-актину-2 у групі хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти був більш ніж удвічі вищим порівняно з контролем (p < 0,05), що можна використати для діагностики цієї групи захворювань. Під час ROC-аналізу та побудови характерної кривої для сироваткового рівня альфа-актину-2 виявили відмінну прогностичну здатність цієї моделі згідно з експертною шкалою для значень AUC (0,96 ± 0,16; 95 % ДІ 0,60–1,00; p < 0,01).

Порогове значення рівня альфа-актину-2 85,8 нг/мл із високою чутливістю (83 %) і специфічністю (84 %) дає змогу діагностувати АНЦА-асоційований васкуліт. Натомість при ВП сироватковий рівень альфа-актину-2 не відрізнявся від групи контролю.

У хворих на ПСВ із залученням нирок (n = 15) сироватковий рівень альфа-актину-2 (114 ± 116 нг/мл) вірогідно не відрізнявся від такого у хворих на ПСВ без ураження нирок (88,3 ± 94,5 нг/мл, p = 0,14).

У групі хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти рівень еластину в сироватці крові не відрізнявся від такого в контрольній групі. Але у групі хворих на ВП він був значно вищим не тільки порівняно з контролем (в 1,6 раза, p < 0,05), але й щодо хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (в 1,9 раза, p < 0,01). Відмінність між групами хворих за рівнем еластину, як і за рівнем альфа-актину-2 не пов'язана з різним ступенем активності ураження судинної стінки, оскільки за клінічними та лабораторними показниками активності запалення (BVAS, ШОЕ, СРБ) групи хворих із ВП та АНЦА-асоційованими васкулітами не відрізнялися.

Під час ROC-аналізу та побудови характерної кривої для сироваткового рівня еластину встановили дуже добру прогностичну здатність цієї моделі згідно з експертною шкалою для значень AUC (0,81 ± 0,10; 95 % ДІ 0,60–1,00; p < 0,01). Отже, порогове значення

рівня еластину 5,84 нг/мл із високою чутливістю (75 %) і специфічністю (89 %) дає змогу диференціювати хворих на ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти. Цей рівень діагностичної значущості еластину суттєво перевищує інформативність класифікаційних критеріїв ACR 1990 р. для ВП за показником специфічності (64,7 %, $p < 0,01$).

Аналізуючи значення еластину залежно від залучення нирок, не виявили вірогідні відмінності між сироватковими рівнями еластину у хворих на ПСВ з ураженням нирок ($3,90 \pm 2,14$ нг/мл) та у хворих на ПСВ без ураження нирок ($5,02 \pm 3,79$ нг/мл, $p = 0,55$).

Обговорення

Здійснене дослідження підтвердило відомості фахової літератури, що позитивність/негативність за АНЦА має важливе, але не вирішальне значення в диференційній діагностиці ВП та АНЦА-асоційованих васкулітів [9, 10]. Так, АНЦА виявили у 25 % обстежених хворих на ВП, а у 14,3 % пацієнтів з АНЦА-асоційованими васкулітами вони відсутні. Групи хворих із ВП та АНЦА-асоційованими васкулітами не відрізнялися за рівнями традиційних лабораторних маркерів запалення – ШОЕ та СРБ. Натомість результати дослідження виявили можливі діагностичні маркери ПСВ: підвищення сироваткового рівня альфа-актину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти й еластину у хворих на ВП. Щодо ЕТ-1, то, за нашими даними, його рівень у двох групах хворих на ПСВ у середньому не відрізнявся від показників здорових осіб, хоча визначили підвищення його рівня у хворих із нелікованим ПСВ і ПСВ з ураженням нирок. За даними інших авторів [14], у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти сироватковий рівень ЕТ-1 у 2,2 раза перевищував його рівень у контрольній групі, що може бути пов'язано з більшою кількістю хворих з ураженням нирок (73 % проти 42 % у нашій когорті). У нирках, особливо в мозковому шарі, активно синтезується ЕТ-1 і виявляють найвищу концентрацію рецепторів ЕТ-1. За нашими даними, підвищення сироваткового рівня ЕТ-1 (понад 0,58 пмоль/л) можна вважати додатковим способом оцінювання ураження нирок у хворих на ПСВ із прийнятною чутливістю (80 %) і специфічністю (78,3 %). ROC-аналіз величин ШКФ як маркера ураження нирок показав вищі значення AUC (0,89 проти 0,75 для ЕТ-1) і специфічності (95 %), але нижчу чутливість (73,3 %). Саме нижча чутливість ШКФ дає змогу вважати оцінювання рівня ЕТ-1 доцільним способом діагностики ураження нирок при ПСВ на ранніх стадіях, оскільки зниження ШКФ відбувається тільки тоді, коли пошкоджено приблизно 40–50 % ниркової паренхіми [15].

За даними, які отримали, сироватковий рівень альфа-актину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, на відміну від пацієнтів із ВП, був більше ніж удвічі вищим порівняно з величинами здорових осіб. ROC-аналіз показав відмінну діагностичну значущість цього маркера ураження судинної стінки (AUC 0,96 \pm 0,16; 95 % ДІ 0,60–1,00; $p < 0,01$), при порогових значеннях якого 85,8 нг/мл АНЦА-асоційований васкуліт діагностується з високою чутливістю та специфічністю (відповідно 83 % та 84 %). Відомості фахової літератури щодо змін рівня альфа-актину-2 у хворих на ПСВ у доступних джерелах не виявили. На нашу думку, підвищення рівня альфа-ак-

Таблиця 2. Рівень маркерів запалення та ураження судинної стінки у хворих на активний ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти (М \pm σ)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 26)	ВП (n = 8)	АНЦА-асоційовані васкуліти (n = 28)
ЕТ-1, пмоль/л	0,27 \pm 0,10	0,31 \pm 0,11	0,31 \pm 0,26
Альфа-актин-2, нг/мл	44,7 \pm 25,7	42,3 \pm 58,1	102 \pm 103*
Еластин, нг/мл	4,82 \pm 2,38	7,56 \pm 4,04*	4,00 \pm 2,93*
ШОЕ, мм/год	–	32,8 \pm 11,1	34,5 \pm 19,9
СРБ, мг/л	–	87,6 \pm 77,3	68,7 \pm 78,3
Позитивність за АНЦА, n (%)	–	2 (25)	4 (14,3)
BVAS, бали, (М \pm σ)	–	20,1 \pm 5,73	22,3 \pm 7,56

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, *: $p < 0,01$ порівняно з групою ВП.

тину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти зумовлено руйнуванням чи фрагментацією гладеньком'язових клітин середнього шару судинної стінки та його роллю в репарації стінки судини [11].

Підвищення рівня еластину у хворих на ВП може зумовлюватися переважним ушкодженням при цьому захворюванні судинної стінки артерій еластичного типу та може використовуватися під час диференційної діагностики з АНЦА-асоційованими васкулітами, для яких ураження артерій середнього та великого калібру з вираженою еластичною мембраною не характерне. ROC-аналіз показав, що підвищення сироваткового рівня еластину (понад 5,84 нг/мл) дає змогу розрізнити ВП та АНЦА-асоційовані васкуліти з високою чутливістю (75 %) і специфічністю (89 %). Еластин, окрім структурної функції, безпосередньо взаємодіє з клітинами судинної стінки, впливає на клітинну активність, регулюючи міграцію клітин-мішеней, хемотаксис, проліферацію гладеньком'язових клітин і формування міофібрил [13], тому підвищення його рівня може показувати не тільки деструкцію, але й запалення стінки артерії.

Основними обмеженнями здійсненого дослідження є невелика кількість обстежених хворих, об'єднання в одну групу всіх трьох АНЦА-асоційованих васкулітів, включення в аналіз як медикаментозно наївних пацієнтів, так і хворих, що почали отримувати протизапальну терапію. Надалі необхідні дослідження на більших контингентах хворих із ВП, окремими формами пов'язаних з АНЦА васкулітів, порівняння з іншими васкулітами з ураженням судин різного калібру, вивчення впливу імуносупресивної терапії на рівень маркерів ураження судинної стінки.

Висновки

1. У хворих на ПСВ з ураженням нирок визначили підвищення сироваткового рівня ЕТ-1 (на 48 % порівняно з контролем та на 43 % порівняно з хворими без ураження нирок), що можна використовувати як додатковий метод виявлення ушкодження нирок (чутливість 80,0 %, специфічність 78,3 %).

2. Сироватковий рівень альфа-актину-2 у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, на відміну від ВП, підвищений більш ніж удвічі порівняно зі здоровими особами. При його значеннях понад 85,8 нг/мл АНЦА-асоційовані васкуліти можуть бути діагностовані з чутливістю 83 % і специфічністю 84 %.

3. У хворих на ВП сироватковий рівень еластину майже удвічі вищий порівняно з хворими на

АНЦА-асоційовані васкуліти і з високою чутливістю (75 %) і специфічністю (89 %) дає змогу диференціювати ці захворювання (порогове значення – 5,84 нг/мл).

Перспективи подальших досліджень полягають у підтвердженні та уточненні на більших масивах хворих діагностичної цінності маркерів ураження судинної стінки, визначенні їх значення для оцінювання активності ПСВ і відповіді на лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2019

Відомості про авторів:

Петелицька Л. Б., аспірант каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Яременко О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Information about authors:

Petelytska L. B., MD, PhD-student of the Department of Internal Medicine No 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Петелицкая Л. Б., аспирант каф. внутренней медицины № 3, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Яременко О. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 3, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Ball G. V., Bridges S. L. Nomenclature and classification of vasculitic syndromes. *Oxford Textbook of Vasculitis*. 3rd ed. / eds.: G. V. Ball, B. J. Fessler, S. L. Bridges Jr. Oxford University Press. 2014. P. 34. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [2] Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13. P. 381-386. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.68>
- [3] Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 60-64. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-60>
- [4] Clinical Spectrum of Medium-Sized Vessel Vasculitis / Alibaz-Oner F. et al. *Arthritis Care & Research*. 2017. Vol. 69. Issue 6. P. 884-891. <https://doi.org/10.1002/acr.23007>
- [5] OP0053 Eular/ERA-EDTA Recommendations for The Management of Anca-Associated Vasculitis / Yates M. et al. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2016. Vol. 75. Suppl. 2. P. 74.274. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1168>
- [6] Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. i60-i66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu392>
- [7] Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies / Tan J. et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76. Issue 9. P. 1566-1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210942>
- [8] Яременко О. Б., Петелицька Л. Б. АНЦА-асоційовані васкуліти: гетерогенність клінічних проявів, прогноз, сучасні можливості фармакотерапії. *Медична наука України*. 2017. Т. 13. № 12. С. 98-105.
- [9] Savige J., Trevisan M., Pollock W. Testing and reporting antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in treated vasculitis and non-vasculitic disease. *Journal of Immunological Methods*. 2018. Vol. 458. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.02.016>
- [10] The immunopathology of ANCA-associated vasculitis / E. McKinney, L. Willcocks, V. Broecker, K. Smith. *Seminars in Immunopathology*.

2014. Vol. 36. Issue 4. P. 461-478. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0436-6>

- [11] Zhou N., Stoll S., Leimena C., Qiu H. *Vascular Smooth Muscle Cell. Muscle Cell and Tissue – Current Status of Research Field*. / ed. K. Sakuma. *IntechOpen*. 2018. P. 209-227. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77249>
- [12] Szekanecz Z., Kerekes G., Koch A. Biology of endothelial cells. *Oxford Textbook of Vasculitis*. 3rd ed. / eds.: G. V. Ball, B. J. Fessler, S. L. Bridges Jr. Oxford University Press. 2014. P. 43. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [13] Xu J., Shi G.-P. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2014. Vol. 1842. Issue 11. P. 2106-2119. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.07.008>
- [14] Эндотелиальная функция сосудов и реологические свойства крови при ANCA-ассоциированном системном васкулите / Синяченко О.В. и др. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 4. С. 81-86.
- [15] Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients / Steubl D. et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 10. P. e3011. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003011>

References

- [1] Ball, G. V., & Bridges, S. L. (2014). Nomenclature and classification of vasculitic syndromes. In G. V. Ball, B. J. Fessler, S. L. Bridges. (Eds.), *Oxford Textbook of Vasculitis* (3rd ed., pp. 3-4). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [2] Ozen, S. (2017). The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13, 381-386. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.68>
- [3] Yates, M., & Watts, R. (2017). ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine*, 17(1), 60-64. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-60>
- [4] Alibaz-Oner, F., Koster, M., Crowson, C., Makol, A., Ytterberg, S., Salvarani, C., Matteson, E., & Warrington, K. (2017). Clinical Spectrum of Medium-Sized Vessel Vasculitis. *Arthritis Care & Research*, 69(6), 884-891. <https://doi.org/10.1002/acr.23007>
- [5] Yates, M., Watts, R., Bajema, I., Cid, M., Crestani, B., Hauser, T., Hellmich, B., Holle, J., Laudien, M., Little, M., Luqmani, R., Mahr, A., Merkel, P., Mills, J., Mooney, J., Segelmark, M., Tesar, V., Westman, K., Vaglio, A., ... Mukhtyar, C. (2016). OP0053 Eular/ERA-EDTA Recommendations for The Management of Anca-Associated Vasculitis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 75(Suppl. 2), 74.274. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1168>
- [6] Westman, K., Flossmann, O., & Gregorini, G. (2015). The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(Suppl. 1), i60-i66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu392>
- [7] Tan, J., Dehghan, N., Chen, W., Xie, H., Esdaile, J., & Avina-Zubieita, J. (2017). Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 1566-1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210942>
- [8] Yaremenko, O. B., & Petelytska, L. B. (2017). ANTsA-asotsiiovani vaskulyty: heterohennist klinichnykh proiaviv, prognos, suchasni mozhlyvosti farmakoterapii [ANCA-associated vasculitis: heterogeneity of clinical manifestations, prognosis, current opportunities of pharmacotherapy]. *Medical science of Ukraine*, 13(12), 98-105.
- [9] Savige, J., Trevisan, M., & Pollock, W. (2018). Testing and reporting antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in treated vasculitis and non-vasculitic disease. *Journal of Immunological Methods*, 458, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.02.016>
- [10] McKinney, E., Willcocks, L., Broecker, V., & Smith, K. (2014). The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Seminars in Immunopathology*, 36(4), 461-478. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0436-6>
- [11] Zhou, N., Stoll, S., Leimena, C., & Qiu, H. (2018). *Vascular Smooth Muscle Cell. Muscle Cell And Tissue – Current Status Of Research Field* (pp. 209-227). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77249>
- [12] Szekanecz, Z., Kerekes, G., & Koch, A. (2014). Biology of endothelial cells. In G. V. Ball, Fessler B. J., S. L. Bridges Jr (Eds.), *Oxford Textbook of Vasculitis* (3rd ed., p. 43). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.003.0001>
- [13] Xu, J., & Shi, G.-P. (2014). Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1842(11), 2106-2119. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.07.008>
- [14] Syniachenko, O. V., Bevzenko, T. B., Yermolayeva, M. V., Sedaia, L. V., & Malakhova, Z. V. (2015). Endotelial'naya funktsiya sosudov i reologicheskie svoistva krovi pri ANCA-assotsiiovannom sistemnom vaskulite [Endothelial function of blood vessels and blood rheology in ANCA-associated systemic vasculitis]. *Ukrainian Journal of Rheumatology*, (4), 81-86. [in Russian].
- [15] Steubl, D., Block, M., Herbst, V., Nockher, W. A., Schlumberger, W., Satanovskij, R., Angermann, S., Hasenau, A. -L., Stecher, L., Heemann, U., Renders, L., & Scherberich, J. (2016). Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine*, 95(10), Article e3011. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003011>