

УДК 616-002.77

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЭНЗИМОВ  
АДЕНИЛОВОЙ ВЕТВИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА  
ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

**Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э., Мартемьянов В.Ф., Трофименко А.С., Бедина С.А.**  
*ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»  
Российской академии медицинских наук, Волгоград, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru*

Рассмотрена эффективность определения активности АМФ-деаминазы (АМФДА), аденозиндеаминазы (АДА), изоферментов АДА при дифференцировании подагрического артрита от суставного синдрома другого генеза. Пороговая активность АМФДА 1,67 МЕ характеризуется прогностической ценностью отрицательного результата (без учета распространенности) около 100%, Se 100%, Sp 62,45%. Точка разделения (ТР) активности АДА (9,57 МЕ) характеризуется LRN 0,104, Se 92,45%, Sp 72,65% и Se + Sp 165,10%, максимальной для данного теста. Для этой точки прогностическая ценность отрицательного результата (без учета распространенности) равна 98,20%. Для определения активности АДА также выявлена клинически значимая ТР положительного результата: для диапазона значений 12,58 МЕ и выше LRP составляло 6,93 (Se 22,64%, Sp 96,73%). Данный факт предоставляет возможность использования рассматриваемого теста не только для скрининга, но и, в части случаев, для верификации подагры при значительной претестовой вероятности последней.

**Ключевые слова:** подагрический артрит, АМФ-деаминаза, аденозиндеаминаза, сыворотка крови

**DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF THE PURINE METABOLISM ADENYL  
BRANCH ENZYMES IN GOUTY ARTHRITIS**

**Zborovskiy A.B., Mozgovaya E.E., Martemyanov V.F., Trofimenko A.S., Bedina S.A.**  
*Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology»  
under the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru*

The AMP-deaminase, adenosine deaminase (ADA) activities and ADA isoenzymes were defined as the markers to diagnose the gout from a joint syndrome another genesis. Threshold AMPDA activity 1,67 IU was characterized with the predictive value of negative results (without taking into account the prevalence) near 100%, Se 98%, Sp 62,45%. Cutoff value (CV) of ADA activity (9,57 IU) was characterized with LRN 0,104, Se 92,45%, Sp 72,65%, the sum (Se + Sp 165,10%), which was maximum for this test. The predictive value of negative results (without taking into account the prevalence) was 98,20%. The clinically significant CV of positive result for the ADA activity definition was identified also: LRP was 6,93 (Se 22,64%, Sp 96,73%) for the range of 12,58 IU and above. This fact allows the use of this test not only for the screening, but also, in some cases, for the verification of gout with significant pretest probability of this disease.

**Keywords:** gouty arthritis, AMP-deaminase, adenosine deaminase, blood serum

Согласно современному определению, подагра является системным тофусным заболеванием, которое развивается в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [5]. Однако понятия «подагра» и «гиперурикемия» не являются синонимами. В то время как гиперурикемия выявляется у 4–12% населения, подагрой страдают 0,1–1% населения. Подагра развивается только у 5–20% лиц, имеющих повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки крови. Риск подагры нарастает по мере увеличения содержания мочевой кислоты (МК) [2, 5]. В ряде работ показано, что заболеваемость подагрой за последние 10–20 лет возросла более чем вдвое. Также представлены данные о снижении возраста дебюта подагры [1]. Артрит – один из обязательных

симптомов заболевания. Частота подагрического артрита колеблется в разных популяциях, составляя от 5 до 50 на 1000 мужчин и от 1 до 9 на 1000 женщин [5]. Несмотря на характерную клиническую картину классического подагрического артрита плюснефалангового сустава первого пальца в сочетании с характерными провоцирующими факторами и высоким уровнем мочевой кислоты, нередко диагноз подагры ставится только на 7–8-й год болезни [3]. В связи с вышеизложенным поиск дополнительных диагностических тестов, способствующих диагностике подагрического артрита, представляется актуальным.

**Цель исследования** – изучить диагностическую эффективность активности аденозиндеаминазы (АДА), аденозинмонофосфатдеаминазы (АМФДА), изоферментов АДА при ПА.

### Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 353 человека, из них 53 больных подагрой, 150 больных ревматоидным артритом (РА), 95 больных остеоартрозом (ОА), 55 больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Больные подагрой в основном принадлежали к лицам мужского пола – 49 (92,5%), 7,5% составили женщины (4 человека). Средний возраст больных –  $52,2 \pm 2,2$  года, средняя продолжительность заболевания –  $11,6 \pm 1,8$  лет. Рецидивирующий подагрический артрит выявлен у 19 (35,8%), межприступная подагра – у 10 (18,9%), хроническая тофусная подагра – у 24 (45,3%), моноартрит – у 9 (17,0%), олигоартрит – у 15 (28,3%), полиартрит – у 29 (54,7%) больных.

Среди больных РА было 106 (70,67%) женщин, 44 (29,33%) мужчины. Диагноз РА установлен на основании диагностических критериев АРА (1987). Средний возраст больных составил  $42,2 \pm 3,5$  лет, средняя продолжительность заболевания –  $10,8 \pm 2,3$  лет. Первая степень активности РА ( $2,6 \leq DAS28 \leq 3,2$ ) определена у 31 (20,67%), II ( $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ ) – у 99 (66%), III ( $DAS28 > 5,1$ ) – у 20 (13,33%) пациентов. Внесуставные (системные) проявления выявлены в 59 (39,33%) случаях. По модифицированным критериям Штейнброекера первая стадия поражения суставов установлена у 13 (8,67%), II стадия – у 81 (54%), III стадия – у 48 (32%), IV стадия – у 8 (5,33%) больных РА. Функциональный класс (ФК) II определен у 70 (46,67%), ФК-III – у 72 (48%), ФК-IV – у 8 (5,33%) пациентов.

Больные ОА были представлены 34 (35,79%) мужчинами и 61 (64,21%) женщиной. Средний возраст больных составил  $52,4 \pm 2,3$  лет, средняя продолжительность заболевания –  $10,5 \pm 5,3$  лет. Локализованный ОА выявлен у 23 (24,2%), генерализованный ОА – у 72 (75,8%) пациентов. Первая рентгенологическая стадия поражения суставов определялась в 31 (32,6%), II стадия – в 54 (56,9%), III стадия – в 10 (10,5%) случаях. Функциональная недостаточность суставов 0 степени диагностирована у 13 (13,7%), I степени – у 57 (60,0%), ФНС-2 – у 25 (26,3%) больных. В 67 (70,5%) случаях наблюдались клинические и верифицированные при ультразвуковом исследовании явления выраженного синовита.

Группу больных АС составили 50 (90,9%) мужчин и 5 (9,1%) женщин. Средний возраст больных –  $37,6 \pm 1,3$  лет, средняя продолжительность заболевания –  $11,9 \pm 0,7$  лет. Определение активности патологического процесса и стадии поражения позвоночника и суставов проводили на основании индексов BASDAI и BASRI. Центральная форма АС наблю-

далась у 19 (34,5%), ризомелическая – у 12 (21,8%), периферическая – у 10 (18,2%), скандинавская – у 5 (9,1%), смешанная (скандинавская и периферическая) – у 9 (16,4%), I степень активности процесса (BASDAI до 2,5) – у 10 (18,2%), II (BASDAI 2,6–4,0) – у 36 (65,4%), III (BASDAI более 4,0) – у 9 (16,4%), I стадия поражения у 3 (5,5%), II – у 18 (32,7%), III – у 27 (49,1%), IV – у 7 (12,7%) больных. На основании общепринятых критериев и индекса BASFI функциональная недостаточность суставов (ФНС) отсутствовала (ФНС-0) у 3 (5,5%), ФНС-1 определялась у 20 (36,4%), ФНС-2 – у 24 (43,6%) и ФНС-3 – у 8 (14,5%) больных.

Активность АДА, АМФДА и изоферменты АДА в сыворотке крови определяли по общепринятым методам [4].

Диагностическую эффективность включенных в исследование энзимных показателей определяли с помощью общепринятых операционных характеристик: чувствительности (Se), специфичности (Sp), отношений правдоподобия положительного (LRP) и отрицательного (LRN) результатов, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Общую диагностическую значимость переменной на всем диапазоне значений измеряли путем вычисления площади под характеристической кривой (AUC), проверяя достоверность отличия последней от 0,5 (неэффективного классификатора). Результат теста, определяющий принадлежность пациента к целевой группе, считали положительным, а к контрольной группе – отрицательным. Целевой группой являлись пациенты с подагрическим артритом, смешанная контрольная группа была представлена больными остеоартрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом. Значения операционных характеристик вычисляли посредством непараметрического варианта ROC-анализа, используя программу SPSS 14.0 for Windows (SPSS Inc, Чикаго, США, 2005 г.).

### Результаты исследований и их обсуждение

В целях оценки эффективности определения активности АДА, АМФДА, изоферментов АДА-2 при дифференцировании подагрического артрита от заболеваний, включенных в контрольную группу (остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит), вычисляли площадь под ROC-кривой для исследуемых маркеров (табл. 1).

Таблица 1

Площади под характеристическими кривыми определения активности ферментов пуринового метаболизма

№ п/п	Тест	AUC	95% ДИ	p*
1.	АДА	0,863	0,819–0,907	< 0,001
2.	АМФДА	0,749	0,697–0,801	< 0,001
3.	АДА-2	0,504	0,431–0,578	0,919

Примечание. \* Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5.

Для изоферментов АДА-2 было показано отсутствие статистически значимого отличия AUC от 0,5 (табл. 1), вследствие чего данный показатель не подвергался статистическому анализу.

Результаты поиска ТР, наиболее эффективных при диагностике подагрического артрита, представлены в табл. 2. Согласно полученным данным смещение нижней границы диапазона отрицательного результата до уровня 1,67 МЕ увеличивало Se и прогностическую ценность отрицательного результата (без учета распространенности) до 100%, а Se + Sp – до 162,45%, что являлось максимумом для измерения активности АМФДА. Определенная нами ТР положительных результатов, ограничивавшая интервал значений активности АМФДА менее 1,64 МЕ, характеризовалась низкой Sp (63,67%) и LRP, равным лишь 2,70. Близкая к нулю частота ложноотрицатель-

ных результатов и, следовательно, большая точность отрицательных результатов при существенной претестовой вероятности подагрического артрита среди больных с суставным синдромом другого генеза позволяют рассмотреть возможность использования определения активности АМФДА сыворотки крови для скрининга ПА.

Наибольшее для активности АДА LRN (0,036) было продемонстрировано для ТР 8,84 МЕ, при Se + Sp 150,76%. Однако при смещении ТР АДА до уровня 9,57 МЕ, соответствовавшего LRN 0,104, за счет незначительного уменьшения Se (с 98,11 до 92,45%) достигалась Se + Sp 165,10%, максимальная не только для данного теста, но и для всех изучаемых ферментов (табл. 2). Для этой точки прогностическая ценность отрицательного результата (без учета распространенности) была равна 98,20%.

**Таблица 2**

Характеристики точек разделения подагрического артрита и контрольной группы при измерении активности ферментов пуринового обмена

Фермент	Результат	Интервал значений теста	LR	Se, %	Sp, %	Se + Sp, %
АДА, МЕ	Положительный	≥ 12,58	6,93	22,64	96,73	119,37
	Отрицательный	< 8,84	0,036	98,11	52,65	150,76
	Отрицательный	< 9,57	0,104	92,45	72,65	165,10
АМФДА, МЕ	Положительный	≤ 1,64	2,70	98,11	63,67	161,78
	Отрицательный	> 1,64	0,030	98,11	63,67	161,78
	Отрицательный	> 1,67	0,00	100,00	62,45	162,45
	Отрицательный	> 1,63	0,088	94,34	64,08	158,42

В отличие от АМФДА для определения активности АДА была выявлена клинически значимая ТР положительного результата: для диапазона значений 12,58 МЕ и выше LRP составляло 6,93 при Se = 22,64% и Sp = 96,73% (табл. 2). Данный факт предоставляет возможность использования рассматриваемого теста не только для скрининга, но и, в части случаев, для верификации подагры при значительной претестовой вероятности последней.

Сопоставив два включенных в исследование маркера: активность АМФДА и АДА, – следует отметить, что первый из тестов отличался близкой к нулю частотой ложноотрицательных результатов и, следовательно, большей точностью отрицательных результатов, а второй – несколько меньшей частотой ложноположительных результатов (за счет большей Sp), что обеспечивало преимущество меньшей «цены скрининга» в ходе дальнейшей диагностики. Тем не менее, приняв во внима-

ние как существенную претестовую вероятность подагрического артрита среди больных с суставным синдромом различного генеза, так и более значительные затруднения в процессе диагностического поиска, производимые ложноотрицательным результатом, предпочтение при скрининге целесообразно отдавать определению активности АМФДА.

Таким образом, при сравнении диагностической эффективности выделенных нами показателей измерение активности АДА при скрининге подагрического артрита уступало определению активности АМФДА. Однако многофункциональность АДА, проявлявшаяся наличием второй клинически значимой ТР (положительных результатов) и малой долей случаев, относившихся к «серой зоне» между двумя ТР (27,48%), предоставляла возможность использования этого маркера в качестве резервного в случае отсутствия определенных результатов АМФДА.

**Вывод**

Определение активности АДА и АМФДА сыворотки крови при дифференцировании подагрического артрита и заболеваний, включенных в контрольную группу (остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит), имеет хорошие показатели диагностической эффективности, что позволяет использовать данные тесты в качестве дополнительных в целях повышения качества ранней диагностики подагрического артрита.

**Список литературы**

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С. Современные принципы диагностики и лечения подагры / Русский медицинский журнал. – 2007. – Т.15. – № 26. – С. 1984–1986.
2. Барскова В.Г., Ильина А.Е., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? / Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16. – № 24. – С. 1619–1621.
3. Барскова В.Г., Кудяева Ф.М. Дифференциальная диагностика подагрического артрита / Consilium medicum. – 2005. – Т.7. – № 8.
4. Девятаева Н.М. Клинико-диагностическое значение исследование активности 5'-нуклеотидазы, АМФ-дезаминазы, адениндезаминазы, аденозиндезаминазы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных системной красной волчанкой: дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 226 с.
5. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 346.
6. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 1301–1311.

**References**

1. Barskova V.G., Eliseev M.C. Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya podagry / Pusskiy meditsinskiy zhurnal. 2007. T. 15. no. 26. pp. 1984–1986.
2. Barskova V.G., Ilina A.E., Nasonov E.L. Bessimptomnaya giperurikemiya polza ili vred? / Pusskiy meditsinskiy zhurnal. 2008. T. 16. no. 24. pp. 1619–1621.
3. Barskova V.G., Kudaeva F.M. Differentsialnaya diagnostika podagrisheskogo artrita / Consilium medicum. 2005. T. 7. no. 8.
4. Devyataeva N.M. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovanie aktivnosti 5'-nucleotidazy, AMF-dezaminazy, adenozindezaminazy, adenindezaminazy v lizatah limfocitov, jericitocitov i plazme krovi bol'nyh sistemnoj krasnoy volchankoy: dis....kand. med. nauk. Volgograd, 2005. 226 p.
5. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. Akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.:GEOTAR-Media, 2010. pp. 346.
6. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / Ann Rheum Dis. 2006. Vol. 65. pp. 1301–1311.

**Рецензенты:**

Александров А.В., д.м.н., зав. лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии, ФГБУ НИИ КиЭР РАМН, г. Волгоград;

Заводовский Б.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБУ НИИ КиЭР РАМН, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 10.12.2014.