

УДК 616.72–002.77–02–037: 616.7

DOI 10-31640/3-4.18(15)

Поступила 26.09.2016

Д. Г. РЕКАЛОВ, А. В. ПРЫТКОВА

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЁРОВ ДЛЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ НА РАННЕМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Кафедра внутренних болезней 3 (зав. – проф. С. Я. Доценко)
Запорожского государственного медицинского университета <direc@bigmir.net>

Изучены биомаркёры костно-хрящевой деструкции на максимально раннем этапе развития ревматоидного артрита (РА). Проведена верификация прогностической ценности показателей эрозивно-деструктивных процессов в суставном аппарате при раннем РА и на развёрнутой стадии. Проанализированы показатели, детерминирующие непосредственно как активность воспалительного процесса, так и ключевые цитокины, ассоциированные с быстротой и стадийностью повреждения суставных поверхностей, что позволяет адекватно обосновать индивидуализированную клиническую тактику у больных ранним РА.

Ключевые слова: ранний этап развития ревматоидного артрита, регрессионный анализ, субхондральные эрозии, костно-хрящевая деструкция, биомаркёры.

Актуальность темы. Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое клинически проявляется выраженной болезненностью, припуханием и снижением функций поражённых суставов [5, 9]. Артралгический синдром часто предшествует симптоматике активного воспаления суставов, что может быть связано с высоким титром провоспалительных цитокинов [6, 19]. Костная резорбция является одним из ключевых патологических изменений при РА, и в классических работах считается отражением воспалительных изменений в суставе, что обуславливает важное значение максимально ранней и своевременной диагностики, особенно на раннем этапе [4, 11]. Некоторые проинфламаторные цитокины, которые можно обнаружить в синовиальной жидкости при активном воспалении [2, 22, 23], включая матриксные металлопротеиназы-3 (ММП-3), человеческий гликопротеин с молекулярной массой 39 кДа (YKL-40), ассоциированы с выраженной стимуляцией остеокластов [10, 14, 16]. В доклинической стадии, иногда за несколько месяцев и даже лет до манифестации клинической симптоматики [8], а также на развёрнутой стадии заболевания объективными и адекватными маркёрами патологических деструктивных процессов считают С-конечные телопептиды коллагена I типа сыворотки (СТП-I) и II типа мочи

(СТП-II), остеопротегерин (ОПГ) и хрящевой олигомерический матриксный протеин (ХОМП) [7]. Однако остаётся невыясненной взаимосвязь и прогностическая ценность различных биомаркёров костно-хрящевой резорбции на максимально раннем этапе РА (рРА) и по мере прогрессирования деструктивных процессов в суставном аппарате.

Цель исследования – определение клинического значения биомаркёров прогрессирования костно-хрящевой деструкции у больных на раннем этапе развития РА.

Материалы и методы. В исследование включено 150 пациентов в возрасте старше 18 лет [1] с рРА (продолжительность симптомов заболевания не более 12 мес). Возраст пациентов в среднем составил 48,3 года (от 39 до 62 лет), 77,42 % из них женщины, средняя продолжительность заболевания в момент первичного исследования составила $(10,73 \pm 0,81)$ мес.

Большинство пациентов были серопозитивными (по уровню ревматоидного фактора – РФ и/или антителам к циклическому цитрулированному протеину – АСРА), клиническая активность процесса, согласно категоризации индекса DAS28 (СОЭ по методу Вестергрена), отнесена к «высокой» активности [17, 20, 21] с умеренным нарушением функционального статуса, по данным опросника HAQ. В момент включения в исследование более 70 % пациентов как терапию регулярно принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и только 14 % – глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе ($5,1 \pm 1,8$) мг/сут (в пересчёте на эквивалентные дозы преднизолона).

У больных определяли количественное содержание и качественный состав гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови (по уроновым кислотам и гексозам), изучали также экскрецию ГАГ с мочой, рассчитывая концентрацию на 1 г креатинина. Определяли оксипролин (ОП) и его фракции (свободный ОПс), протеинсвязанный (ОПп) и белковосвязанный (ОПб) оксипролин в сыворотке крови и моче. Исследовали уровень ММП-3, человеческого гликопротеина YKL-40, а также СТП-I, СТП-II, уровень ОПГ и ХОМП методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемым к диагностическим наборам инструкциям.

Из лабораторных показателей всем пациентам проводили общеклинический (лейкоцитарная формула и уровень СОЭ) и биохимический анализы крови, определяли острофазовые реактанты (уровень С-реактивного белка – СРБ (hsCRP ELISA, Biomerica, Inc, Германия); уровень РФ (Roche Diagnostics, Швейцария); из иммунологических показателей – уровень ИЛ-1 β и ИЛ-10, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), для всех показателей использовали тест-системы R&D Systems (Minneapolis, MN, США).

Уровень продуктов окислительной модификации белка – альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ) – определяли как исходно (спонтанная активность), так и после стимулирования двухвалентным железом, металл-индуцированная модификационная деструкция протеиновых молекул в условиях интенсификации генерации свободных радикалов. Степень ОМБ в плазме крови изучали методом Halliwell, основанном на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидрозонов. Для инициации окислительной модификации белка использовали среду Фентона (0,1 М фосфатный буфер pH 7,4, 1 ммоль Fe²⁺, 0,3 ммоль H₂O₂). Для определения окислительной модификации белка проводили предварительное их осаждение с помощью 20 % раствора трихлоруксусной (ТХУ) кислоты. Для работы брали два образца биопробы: для спонтанной и для металл-индуцированной регистрации окислительной модификации белка.

Обследуемым проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) области кисти и запястья доминирующей руки на аппарате Airis (НІТАСНІ, Япония) (0.2 Тл) с приспособлением для изучения области запястья, анализировали T1-взвешенные изображения корональных и аксиальных срезов, а также T2-взвешенные изображения после инъекций гадолиния [3,12]. Всем пациентам рутинно проводили рентгенографию поражённых суставов с последующим определением индекса Шарпа. Радиологическое исследование суставов проводили для

оценки уровня повреждения суставов, использовали модифицированный метод Larsen [15]: изучали 8 проксимальных межфаланговых суставов, 2 сустава большого пальца, 10 метакарпофаланговых и суставы запястья. Степень суставных изменений оценивали по следующей шкале: 0 – норма; 1 – небольшие нарастания ткани; 2 – эрозия костей с деструкцией менее 25 % суставной поверхности; 3 – 26–50 % суставной поверхности разрушено; 4 – 51–75 % разрушено и 5 – более 75 % суставной поверхности разрушено [13].

Для определения наличия и характера зависимости между числовыми переменными использовали процедуру регрессионного анализа, используя линейную, логарифмическую, степенную, экспоненциальную, полиномиальную (вторая и третья степени) модели, достигая независимого (с помощью критерия Darbin – Wothson), нормального распределения остатков (при этом как критерий согласия применяли величины асимметрии и эксцесса). Окончательный выбор уравнений регрессии проводили с помощью обобщённого критерия качества, которые находили как взвешенную сумму обобщённого критерия точности и обобщённого критерия адекватности. Как критерий точности использовали нормированные значения средней относительной ошибки аппроксимации, а как критерий адекватности – нормированные значения критерия Darbin – Wathson. При анализе регрессионных уравнений принимали во внимание величину множественного коэффициента корреляции, а также коэффициента детерминации R^2 .

Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых переменных (факторов) и зависимой переменной, основываясь на результатах корреляционного анализа и полученных регрессионных уравнениях при проведении простой регрессии, использовали процедуру множественного пошагового регрессионного анализа. При этом применяли метод пошагового последовательного исключения путём удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции до тех пор, пока уровень значимости переменной не достигал критического (установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, которая предполагает, что удаление переменной не приводит к значимой изменения коэффициента множественной корреляции между независимыми и зависимой переменными). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для всех видов анализа статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных первичного обследования исходных уровней биомаркёров, результатов визуального исследования и опросников у обследованных приведён в табл. 1.

Таблица 1. Исходные значения биомаркёров у обследуемых

Биомаркёр	Значение
ОПГ, пмоль/л	3,9 (3–5)
ХОМП, ед./л	10,8 (8,9–13,1)
СТП-I крови, нг/мл	0,37 (0,25–0,52)
СТП-II мочи, нг/ммоль	198 (130–314)
УКЛ-40, нг/мл	57 (41–97)
ММП-3, нг/мл	47 (22–83)
СРП, мг/л	5 (2–10)

Как свидетельствуют полученные нами данные, у всех пациентов диагноз РА был верифицирован на раннем этапе [1] (в среднем около 3 мес). Большинство больных РА (92 %) прошли повторную процедуру обследования.

В логистическом анализе исходно показатели УКЛ-40, ММП-3 и ХОМП в дополнение к СРБ были статистически достоверно взаимосвязаны с данными RAMRIS-синовит. Рассмотрены стандартизованный β и R^2 . Сила взаимосвязи была

несколько выше для изучаемых биомаркёров по сравнению с СРБ. Эти достоверные взаимосвязи сохранялись при согласовании для возможных комбинаций факторов (возраст, пол, приём антиревматических препаратов и оральных кортикостероидов). После согласования по уровню СРБ взаимосвязи оставались достоверными для ХОМП ($P = 0,01$) и YKL-40 ($P = 0,05$), стали статистически недостоверными для ММП-3 ($P = 0,08$).

Концентрации YKL-40 и ММП-3 в дополнение к СРБ были также достоверно взаимосвязаны с RAMRIS (отёк костного мозга). Все ассоциации сохранялись достоверными в многофакторных анализах после согласования с возрастом, полом и лечением (базисные антиревматические препараты и пероральные ГК) [18].

Для подтверждения полученных нами данных относительно стойкой взаимосвязи между YKL-40 и ММП-3 плазмы крови и признаками воспаления, по данным МРТ, мы провели анализ силы взаимосвязи активности клинического процесса с данными опросника DAS28. Уровни ММП-3 и YKL-40 были статистически достоверно ассоциированы с DAS28. При согласовании с СРБ только ассоциация с YKL-40 оставалась достоверной ($P = 0,02$). Сила ассоциации с DAS28 была прочной для YKL-40, как и для СРБ, соответственно со стандартизацией β и R2. Вместе с тем отмечено существенное перекрытие уровней биомаркёров среди пациентов с высокой и низкой активностью заболевания.

Использование временного анализа было необходимо для определения ассоциаций между плазменным уровнем YKL-40 и ММП-3 и воспалительной активностью при первичном обследовании и сохранялось в течение периода наблюдения посредством линейных смешанных модельных анализов. ММП-3 и YKL-40 в дополнение к СРБ были ассоциированы как с признаками синовита и отёка костного мозга, так и с показателями DAS28. Значения P сохранялись достоверными также при согласовании с возрастом, полом и лечением. Ассоциации были независимыми для СРБ при исключении ассоциации между YKL-40 и отёком костного мозга. Достоверная ассоциация между ХОМП и RAMRIS (синовит) при первичном обследовании не была сохранена в процессе временного анализа. Недостоверные временные ассоциации выявлены для других рассматриваемых биомаркёров с различными исходными данными. Эта последовательность между перекрёстным и временным анализом подтверждает теорию, что YKL-40 и ММП-3 ассоциированы с воспалительной активностью и независимы от уровня СРБ.

В процессе наблюдения отмечено увеличение среднего значения шкалы эрозий на МРТ-1 (0–2,5) через 1 год после наблюдения. СТП-I при первичном обследовании был статистически достоверно ассоциирован с последующей прогрессией, оценённой с помощью RAMRIS (эрозии) через 12 мес. СТП-I оставался достоверным предиктором в многофакторном анализе после согласования с полом, возрастом, лечением и отёком костного мозга. Потенциальные предикторы эрозий, по данным МРТ, приведены в табл. 2.

Таблица 2. Предикторы эрозий по данным магнитно-резонансной томографии

Показатель	β -коэффициент (95 % ДИ)	Стандартизи- рованный β коэффициент	Коэффициент детерминации	Одномерный анализ	Многомер- ный анализ
				P	
ln ОПГ	-0,72 (-1,68; 0,25)	-0,18	0,02	0,15	–
ln ХОМП	0,13 (-0,34; 0,59)	0,07	0,00	0,59	–
ln СТП-I	0,32 (-0,01; 0,65)	0,26	0,07	0,05	0,05
ln СТП-II	0,23 (-0,01; 0,47)	0,24	0,04	0,06	0,25
ln YKL-40	0,07 (-0,17; 0,32)	0,07	0,00	0,55	–
ln ММП-3	0,12 (-0,05; 0,29)	0,17	0,03	0,16	–
СРБ	0,02 (0,01; 0,03)	0,37	0,14	0,002	0,028

Показатели РФ и DAS28 исключены из финальной модели, поскольку они не были статистически достоверными. Проведённый анализ показал, что в дополне-

ние к шкале отёка костного мозга в исходных условиях только СРБ и СТП-I были достоверными предикторами прогрессии, оценённой с помощью МРТ.

При оценке взаимосвязи между показателями прогрессии на рентгенограммах и биомаркерами в исходных условиях выявлена ассоциация с радиографической прогрессией при однофакторном анализе и также сохранялись достоверные предикторы в многофакторных анализах после согласования с возрастом, полом и лечением (антиревматическая терапия и пероральные ГК). DAS28, RAMRIS (отёк костного мозга), уровень АСРА и РФ исключены из финальной модели, поскольку они не были статистически достоверными. Кроме того, уровень обоих маркеров значительно «наслаивался» между пациентами с прогрессией и её отсутствием. На полученной кривой после анализа должные отрезки для СТП-I (0,30 нг/мл) и СТП-II (180 нг/ммоль) были идентичными. Чувствительность и специфичность идентификации прогрессии составили 82 и 56 % для СТП-II в моче и 63 и 68 % – для СТП-I в плазме крови соответственно.

Для оценки достоверного влияния различных факторов как предикторов развития эрозивного процесса (согласно индексу Ларсона) при РА мы также провели множественный пошаговый регрессионный анализ путём удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции, пока уровень достоверности переменной не достигал критичного (согласно величине коэффициента Фишера и установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, которая предполагает, что удаление переменной не приводит к значимой изменения коэффициента множественной корреляции между независимыми и зависимой переменными).

С учётом того, что различные показатели, интегрированные в полученную модель, имеют разную размерность и единицы измерения для исследования достоверности каждого из полученных факторов из пошаговой схемы мы рассчитали стандартизированные β -коэффициенты. Индекс Ларсона, рассматриваемый в математической модели как переменная, подверженная влиянию различных предикторов, достоверно определяли комплексным влиянием следующих параметров:

$$\begin{aligned} \text{Индекс Ларсон} = & 7,759 + 0,01 \cdot \text{РФ} + 51,894 \cdot \text{АФГ}_{\text{спонт}} + 14,879 \cdot \text{АФГ}_{\text{стимул}} + \\ & + 8,248 \cdot \text{КФГ}_{\text{спонт}} + 0,018 \cdot \text{ИЛ-1}\beta + 0,013 \cdot \text{ФНО-}\alpha + 0,047 \cdot \text{АСРА} + 0,128 \cdot \text{ИЛ-10} + \\ & + 0,117 \cdot \text{ММП-3} + 8,686 \cdot \text{ГАГ}_{\text{сыв}} + 1,286 \cdot \text{сГАГ/л}_{\text{гексозы}} + 8,754 \cdot \text{оксипролин}_{\text{св}} + \\ & + 16,25 \cdot \text{ОП}_{\text{пептидосвяз}} + 12,211 \cdot \text{ОП}_{\text{общ}} + 0,037 \cdot \text{СОЭ} + 0,319 \cdot \text{DAS28} + \\ & + 0,083 \cdot \text{индекс Шарпа}. \end{aligned}$$

Рассмотрение удельного веса учтённых факторов в объяснении вариаций результирующего признака, индекса Ларсона, согласно коэффициенту множественной корреляции ($R = 0,71$; $R^2 = 0,504$, норм. $R^2 = 0,487$), позволяет статистически достоверно обосновать, что полученная линейная модель адекватна ($F = 24,23$; $P < 0,001$) и органична, не является признаком хаотично связанных параметров и указывает на возможность достоверного прогноза.

Автокорреляция распределения остатков отсутствует – сериальная корреляция остатков 0,131 (согласно статистике Дарбина – Уотсона, $d = 1,54$). Высокое качество обнаруженной закономерности и значение коэффициента детерминации (0,5) свидетельствуют о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным (полученное уравнение описывает более 50 % всех значений индекса Ларсона у обследованных пациентов с РА). Среднеквадратическая погрешность прогноза регрессионного уравнения (3,945) указывает на реальную связь и взаимоотношения между изучаемыми признаками. Это свидетельствует также о достаточной точности полученного уравнения хорошее приближение к рассчитанной линии регрессии, а существующая связь может быть использована для априорной оценки величины НАО, и выявления основных детерминирующих факторов.

Таким образом, в процессе проведения процедуры пошагового регрессионного анализа при выявлении основных параметров, детерминирующих изменение показателя индекса Ларсона, было получено линейное уравнение и приведены регрессионные коэффициенты, позволяющие достоверно оценить вклад соответствующих параметров в динамику индекса Ларсона. Анализ независимых вкладов факторов для количественной оценки величины средних изменений результирующего признака при изменениях каждого из факторов (стандартизированные β -коэффициенты) показал, что основными патогенетическими предикторами развития субхондральных эрозий также является активность воспалительного процесса (повышенное СОЭ), тяжесть иммунных сдвигов, обусловленная патологической активацией цитокинового комплекса, и в значительной степени определяется патологической активацией карбонильного пути свободнорадикальных процессов (как ранний маркёр активации оксидации – металлкатализируемая АФГ, так и показатель длительно существующей про-антиоксидантному дисбалансу – КФГ_{спонт.}) и избыточной продукцией ММП-3. Важно отметить, что, в отличие от результата математического алгоритма анализа предикторов для HAQ, индекс Ларсона был достоверно ассоциирован с выраженным нарушением метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса соединительной ткани, сопровождающимся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющимся достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина.

Выводы. Суммируя полученные данные, необходимо отметить, что прогрессирующая костно-хрящевая деструкция в большей мере ассоциирована с концентрационными показателями таких биомаркёров, как СТП-I и СТП-II, и может быть адекватно спрогнозирована с использованием модифицированного индекса рентгенологических признаков суставной деструкции в последующие пять лет. Однако для верификации инфламаторных изменений целесообразно определение матриксных металлопротеиназ и человеческого гликопротеина YKL-40. Формирование и прогрессирование эрозивного повреждения суставных поверхностей в большей степени детерминируются такими параметрами, как активность воспалительного процесса при персистирующей патологической цитокиновой активации и в значительной степени определяются активацией карбонильного пути свободнорадикальных процессов.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
2. De Hair M. J., van de Sande M. G., Ramwadhoebe T. H. et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 66. – P. 513–522.
3. Gilkeson G., Polisson R., Sinclair H. et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 1361–1366.
4. Harre U., Lang S. C., Pfeifle R. et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 6651.
5. Harre U., Georgess D., Bang H. et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – P. 1791–1802.
6. Kleyer A., Schett G. Arthritis and bone loss: a hen and egg story // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 80–84.
7. Kopesky P., Tiedemann K., Alkekha D. et al. Autocrine signaling is a key regulatory element during osteoclastogenesis // *Biol. Open.* – 2014. – Vol. 3. – P. 767–776.
8. Kleyer A., Finzel S., Rech J. et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 854–860.
9. Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 659–672.
10. Kotake S., Sato K., Kim K. J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation // *J. Bone Miner. Res.* – 1996. – Vol. 11. – P. 88–95.

11. *Marinova-Mutafchieva L., Williams R. O., Funa K.* et al. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 507–513.
12. *McQueen F. M., Stewart N., Crabbe J.* et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom-onset // *Ann. Rheum. Dis.* – 1998. – Vol. 57. – P. 350–356.
13. *Molenaar E. T., Voskuyl A. E., Dinant H. J.* et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 36–42.
14. *Nielen M. M. J., van Schaardenburg D., Reesink H. W.* et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 380–386.
15. *Syversen S. W., Goll G. L., van der Heijde D.* et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 345–351.
16. *Souza P. P., Lerner U. H.* The role of cytokines in inflammatory bone loss // *Immunol. Invest.* – 2013. – Vol. 42. – P. 555–622.
17. *Schellekens G. A., Visser H., de Jong B. A.* et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 155–163.
18. *Smolen J. S., Sokka T., Pincus T., Breedveld F. C.* A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate and quantitative measures // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21 (Suppl. 31). – P. 209–210.
19. *Van Boekel M. A., Vossenaar E. R., van den Hoogen F., van Venrooij W. J.* Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4. – P. 87–93.
20. *Van der Heijde D. M., Jacobs J. W.* The original “DAS” and the “DAS28” are not interchangeable: comment on the articles by Prevo et al. // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41 (Suppl. 5). – P. 942–945.
21. *Van der Helm-van Mil A. H., Verpoort K. N., Breedveld F. C.* et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 949–958.
22. *Verstrepen L., Bekaert T., Chau T. L.* et al. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme” // *Cellular and molecular life sciences.* – 2008. – Vol. 65 (Suppl. 19). – P. 2964–2978.
23. *Vossenaar E. R., Smeets T. J. M., Kraan M. C.* et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3485–3494.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ДЕТЕРМІНАЦІЇ КІСТКОВО-ХРЯЩОВОЇ ДЕСТРУКЦІЇ НА РАННЬОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Д. Г. Рекалов, А. В. Прыткова (Запоріжжя)

Вивчено біомаркери кістково-хрящової деструкції на максимально ранніх етапах розвитку ревматоїдного артриту (РА). Проведено верифікацію прогностичної цінності показників ерозивно-деструктивних змін суглобового апарата при ранньому РА і на розгорнутій стадії. Проаналізовано маркери, що детермінують безпосередньо як активність інфламаторного процесу, так і ключові цитокіни, асоційовані з швидкістю і стадійністю пошкодження суглобових поверхонь, що дозволяє адекватно обґрунтувати індивідуалізовану клінічну тактику у пацієнтів з раннім РА.

Ключові слова: ранній етап розвитку ревматоїдного артриту, регресійний аналіз, субхондральні ерозії, кістково-хрящова деструкція, біомаркери.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS OF OSTEOCHONDRAL LESIONS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

D. G. Rekalov, A. V. Prytkova (Zaporozhye, Ukraine)

Zaporozhye State Medical University

Studied biomarkers of osteochondral lesions on early stages of rheumatoid arthritis (RA). The data shown the prognostic value of indicators of the erosive and destructive changes of joints in early and in the advanced stage of RA. Analyzed indicators that determine how directly, inflammatory process activity and markers associated with the speed and staging damaged articular surfaces that can adequately justify individualized clinical strategy in patients with early RA.

Key words: early rheumatoid arthritis, regression analysis, subchondral erosion, bone and cartilage lesions, biomarkers.