

($r = 0.201$, $p < 0.015$) и BG ($r = 0.176$, $p < 0.034$); LVEDV – ($r = 0.240$, $p < 0.004$); EF – SBP ($r = 0.202$, $p < 0.015$), DBP ($r = -0.171$, $p < 0.015$) и PSP – возраст ($r = 0.286$, $p < 0.000$), SBP ($r = -0.243$, $p < 0.003$), DBP ($r = 0.254$, $p < 0.002$).

Полученные данные позволяют заключить, что поскольку параметры эхокардиографии являются независимыми показателями факторов риска развития и прогрессии сердечной недостаточности и большинство из них коррелирует с возрастом и ожирением, целесообразно проводить рутинную эхокардиографию пациентам в пожилом возрасте с ожирением даже в условиях низкой группы риска сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально для Грузии, так как случаи ожирения весьма распространены среди населения.

რეზიუმე

ექოკარდიოგრაფიული მახასიათებლებისა და კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების ასოციაცია ზრდასრულ ადამიანებში კლინიკურად მანიფესტირებული გულის უკმარისობის გარეშე

ე. რუხაძე, ნ. თაბაგარი-ბრეგვაძე, ლ. ტვილდიანი

დავით ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექოკარდიოგრაფიულ მახასიათებლებსა და კარდიოვასკულურ რისკ-ფაქტორებს შორის ასოციაციის დადგენა ზრდასრულ პირებში კლინიკურად მანიფესტირებული გულის უკმარისობის გარეშე.

კვლევა ტარდებოდა 2008 წლის სექტემბრიდან

2010 წლის დეკემბრამდე. კვლევაში მონაწილეობდა 177 პირი. პაციენტებს ჩატარდა სტანდარტული ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევა და კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების შეფასება. შედეგების ანალიზისთვის გამოყენებული იყო პროგრამა SPSS, version 16.

გამოკვლევის შედეგად მიღებულია შემდეგი მონაცემები: LA მნიშვნელოვნად კორელირებდა ასაკთან ($r = 0.396$, $p < 0.000$), WC ($r = 0.291$, $p < 0.005$), BMI ($r = 0.233$, $p < 0.005$), SBP ($r = 0.208$, $p < 0.012$) და TCH ($r = 0.163$, $p < 0.049$); IVS - ასაკთან ($r = 0.318$, $p < 0.000$), WC ($r = 0.259$, $p < 0.002$), BMI ($r = 0.178$, $p < 0.032$), TCH ($r = 0.191$, $p < 0.022$); PWT – ასაკთან ($r = 0.313$, $p < 0.000$), WC ($r = 0.270$, $p < 0.001$), BMI ($r = 0.204$, $p < 0.013$), TCH ($r = 0.168$, $p < 0.042$); LVD – WC ($r = 0.201$, $p < 0.015$) და BG ($r = 0.176$, $p < 0.034$); LVEDV – WC ($r = 0.240$, $p < 0.004$); EF – SBP ($r = 0.202$, $p < 0.015$), DBP ($r = -0.171$, $p < 0.015$) და PSP – ასაკთან ($r = 0.286$, $p < 0.000$), SBP ($r = -0.243$, $p < 0.003$), DBP ($r = 0.254$, $p < 0.002$).

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ვინაიდან ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრები გულის უკმარისობის განვითარებისა და პროგრესირების რისკ-ფაქტორების დამოუკიდებელი მახვენებლებია და მათი უმრავლესობა კორელირებს ავადმყოფის ასაკსა და სიმსუქნესთან, ხანდაზმულ პაციენტებში ჭარბი წონით რეკომენდებულია რუტინული ექოკარდიოგრაფიული კვლევის ჩატარება, მაშინაც კი, თუ ისინი დაბალი კარდიოვასკულური რისკის ჯგუფში შედიან. ეს მოსაზრება განსაკუთრებით აქტუალურია საქართველოსთვის, რადგან ქართულ პოპულაციაში ჭარბწონიანი პაციენტების წილი საკმაოდ მაღალია.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Рекалов Д.Г.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №3, Украина

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое клинически проявляется выраженной болезненностью, припуханием и снижением функций пораженных суставов [5,9]. Артралгический синдром, зачастую, предшествует симптоматике активного воспаления суставов, что может быть связано с наличием высокого титра провоспалительных цитокинов [6,19]. Костная резорбция является одним

из ключевых патологических изменений при РА, и в классических работах считается отражением воспалительных изменений в суставах, что обуславливает значимость максимально ранней и своевременной диагностики, особенно на ранних этапах [4,11]. Некоторые проинфламаторные цитокины, которые можно обнаружить в синовиальной жидкости при активном воспалении [2,22,23], включая матриксные металло-

протеиназы-3 (ММП-3), человеческий гликопротеин с молекулярной массой 39 кДа (YKL-40), ассоциированы с выраженной стимуляцией остеокластов [10,14,16]. В преclinical стадии, иногда за несколько месяцев и даже лет до манифестации клинической симптоматики [8], а также на развернутой стадии заболевания, объективными и адекватными маркерами патологических деструктивных процессов считаются 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, остается невыясненной взаимосвязь и прогностическая ценность различных биомаркеров костно-хрящевой резорбции на максимально раннем этапе РА (рРА) и по мере прогрессирования деструктивных процессов суставного аппарата.

Целью исследования явилось определение клинической значимости биомаркеров прогрессирования костно-хрящевой деструкции у больных с ранним ревматоидным артритом.

Материал и методы. В исследование включены 150 пациентов старше 18 лет [1], с рРА с продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев. Возраст пациентов, в среднем, составил 48,3 лет (от 39 до 62 лет), из них 116 (77,42%) женщин, мужчин - 34 (22,58%), средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила $10,73 \pm 0,81$ месяцев.

Большинство пациентов по уровню ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному протеину (АСРА) были серопозитивными, клиническая активность процесса согласно категоризации индекса DAS28 (СОЭ по методу Вестергрена) относилась к «высокой» активности [17,20,21], с умеренным нарушением функционального статуса по данным опросника HAQ. На момент включения более 70% пациентов в качестве терапии регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и только 14% - глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $5,1 \pm 1,8$ мг/сутки (в пересчете на эквивалентные дозы преднизолона).

У больных определяли количественное содержание и качественный состав гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови (по уроновым кислотам и гексозам), изучали экскрецию ГАГ с мочой, рассчитывая концентрацию на 1 г креатинина. Проводили определение оксипролина (ОП) и его фракций (свободного (ОПс), протеинсвязанного (ОПп) и белковосвязанного (ОПб) оксипролина 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 прилагаемых к диагностическим набором инструкций.

Среди лабораторных показателей всем пациентам проводился общеклинический (лейкоцитарная формула и уровень СОЭ) и биохимический анализы крови, определение острофазовых реактантов (уровень С-реактивного протеина (СРП) (hsCRP ELISA, Biomerica, Inc, Германия); уровень РФ (Roche Diagnostics, Швейцария), среди иммунологических показателей определялись уровни ИЛ-1 β , - 10 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) для всех показателей использовались тест-системы R&D Systems (Minneapolis, MN, USA).

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 определяли по методу Halliwell В. Метод основан 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 мМ Fe²⁺, 0,3 мМ H₂O₂). Для определения окислительной модификации белка проводили предварительное их осаждение с помощью 20% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). 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 Echelon (НИТАСНИ, Япония) (1.5 Т) 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 пораженных суставов с последующим определением индекса Шарпа. Радиологическое исследование суставов проводилось с целью оценки уровня повреждения суставов, использовали модифицированный метод Larsen [15]: оценивали 8 проксимальных межфаланговых суставов, 2 сустава большого пальца, 10 метакарпофаланговых и суставы запястья. Степень суставных изменений оценивалась по 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 про-

цедуру регрессионного анализа, используя линейную, логарифмическую, степенную, экспоненциальную, полиномиальную (второй и третьей степени) модели, добиваясь независимого (с помощью критерия Darbin-Wothson), нормального распределения остатков при этом в качестве критерия согласия применяли величины асимметрии и эксцесса. Окончательный выбор уравнений регрессии проводили с помощью обобщенного критерия качества, который находили как взвешенную сумму обобщенного критерия точности и обобщенного критерия адекватности. В качестве критерия точности использовали нормированные значения средней относительной ошибки аппроксимации, а критерия адекватности - нормированные значения критерия Darbin-Wathson. При анализе регрессионных уравнений принимали во внимание величину множественного коэффициента корреляции и величину коэффициента детерминации R^2 .

Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых переменных (факторов) и зависимой переменной, базируясь на результатах корреляционного анализа и полученных регрессионных уравнениях при проведении простой регрессии, использовали процедуру множественного пошагового регрессионного анализа. При этом использовали метод пошагового последовательного исключения путем удаления из предварительно заданного набора переменных, переменной, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции, пока уровень значимости не достигал критического, установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, которая предполагает, что удаление переменной не приводит к значимому изменению коэффициента множественной корреляции между зависимыми и независимыми 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 значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных первичного обследования исходных уровней

биомаркеров и данных визуального исследования и опросников у обследованных лиц представлен в таблице 1.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что у всех пациентов диагноз РА был верифицирован на раннем этапе (в среднем, около 3 месяцев) [1]. Большая часть больных РА (92%) прошли повторную процедуру обследований.

В логистическом анализе, исходно, показатели YKL-40, ММП-3 и ХОМП, в дополнение к СРП, были статистически значимо взаимосвязаны с данными RAMRIS-синовит. Рассмотрены стандартизованный β и R^2 . Сила взаимосвязи была несколько выше для изучаемых биомаркеров в сравнении с СРП. Эти значимые взаимосвязи сохранялись при согласовании для возможных комбинаций факторов (возраст, пол, прием антиревматических препаратов и оральных кортикостероидов). После согласования по уровню СРП, взаимосвязи оставались значимыми для ХОМП ($p=0,01$) и YKL-40 ($p=0,05$), а для ММП-3 ($p=0,08$) стали статистически незначимыми.

Концентрации YKL-40 и ММП-3 в дополнение к СРП были также значимо взаимосвязаны с RAMRIS (отек костного мозга). Все ассоциации сохранялись значимыми в многофакторных анализах после согласования с возрастом, полом и лечением (базисными антиревматическими препаратами и пероральными ГК) [18].

Для утверждения полученных данных относительно стойкой взаимосвязи между YKL-40 и ММП-3 плазмы и признаками воспаления по данным МРТ, проведен анализ силы взаимосвязи активности клинического процесса с данными опросника DAS28. Уровни ММП-3 и YKL-40 были статистически значимо ассоциированы с DAS28. При согласовании с СРП, только ассоциация с YKL-40 оставалась значимой ($p=0,02$). Сила ассоциации с DAS28 была прочной для YKL-40, также как и для СРП, соответственно со стандартизацией β и R^2 . Отмечено существенное перекрытие уровней биомаркеров среди пациентов с высокой и низкой активностью заболевания.

Таблица 1. Исходные значения биомаркеров у обследуемых лиц

Биомаркеры	Значения
ОПГ, пмоль/л	3,9 (3,0-5,0)
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)
YKL-40, нг/мл	57 (41-97)
ММП-3, нг/мл	47 (22-83)
СРП, мг/л	5 (2-10)

Использование временного анализа было необходимо для определения, какие из ассоциаций между плазменным уровнем YKL-40 и ММП-3 и воспалительной активностью наблюдались при первичном обследовании и сохранялись в течение периода наблюдения посредством линейных смешанных модельных анализов. ММП-3 и YKL-40 в дополнение к СРП были ассоциированы как с признаками синовита и отека костного мозга, так и показателями DAS28. Значения р сохранялись значимыми также при согласовании с возрастом, полом и лечением. Ассоциации были независимыми для СРП с исключением ассоциации между YKL-40 и отеком костного мозга. Значимая ассоциация между ХОМП и RAMRIS (синовит) при первичном обследовании не была сохранена в процессе временного анализа. Незначимые временные ассоциации были выявлены для других рассматриваемых биомаркеров с различными исходами. Эта последовательность между перекрестным и временным анализами подтверждает теорию, что YKL-40 и ММП-3 ассоциированы с воспалительной активностью и независимы от уровня СРП.

В процессе наблюдения отмечено увеличение среднего значения шкалы эрозий на МРТ – 1 (0-2,5) спустя 1 год наблюдения. СТП-I при первичном обследовании был статистически значимо ассоциирован с последующей прогрессией, оцененной с помощью RAMRIS (эрозии) спустя 12 месяцев. СТП-I оставался значимым предиктором в многофакторном анализе после согласования с полом, возрастом, лечением и отеком костного мозга. Потенциальные предикторы эрозий по данным МРТ показаны в таблице 2.

Показатели РФ и DAS28 были исключены из финальной модели, поскольку они не были статистически значимыми. Проведенный анализ показал, что в дополнение к шкале отека костного мозга в исходных

условиях, только СРП и СТП-I были значимыми предикторами прогрессии, оцененной с помощью МРТ.

При оценке взаимосвязи между показателями прогрессии на рентгенограммах и биомаркерами в исходных условиях выявлена ассоциация с радиографической прогрессией при однофакторном анализе, а также сохранялись значимые предикторы в многофакторных анализах после согласования с возрастом, полом и лечением (антиревматическая терапия и пероральные ГК). DAS28, RAMRIS (отек костного мозга), уровень АСРА и РФ были исключены из финальной модели, поскольку они не были статистически значимыми. Кроме того, уровни обеих маркеров значительно «наслаивались» у пациентов с прогрессией и ее отсутствием. На полученной кривой после проведения анализа должны отрезки для СТП-I (0,30 нг/мл) и СТП-II (180 нг/ммоль) были идентичными. Чувствительность и специфичность идентификации прогрессии составила 82% и 56% для СТП-II в моче и 63% и 68% для СТП-I в плазме, соответственно.

Далее, для оценки значимости влияния разнообразных факторов в качестве предикторов развития эрозивного процесса (согласно индексу Ларсона) при РА проведен множественный пошаговый регрессионный анализ путем удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции, до тех пор, пока уровень значимости переменной, не достигал критического (согласно величине коэффициента Фишера и установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, которая предполагает, что удаление переменной не приводит к значимому изменению коэффициента множественной корреляции между независимой и зависимой переменными).

Таблица 2. Предикторы эрозий по данным МРТ

Показатели	β коэффициент (95% ДИ)	Стандарти- зированный β коэффициент	Коэффициент детерминации	Одномерный анализ	Многомерный анализ
				Уровень значимости	
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	–
СРП	0,02 (0,01; 0,03)	0,37	0,14	0,002	0,028

С учетом того, что различные показатели, интегрированные в полученную модель, имеют различную размерность и единицы измерения, для исследования значимости каждого фактора из пошаговой схемы, рассчитаны стандартизированные β -коэффициенты. Индекс Ларсона, рассматриваемый в математической модели в качестве переменной, подверженной влиянию различных предикторов, достоверно определялся комплексным влиянием следующих параметров:

Индекс Ларсон = $7,759 + 0,010 * \text{РФ} + 51,894 * \text{АФГ спонт} + 14,879 * \text{АФГ стимул} + 8,248 * \text{КФГ спонт} + 0,018 * \text{ИЛ-1}\beta + 0,013 * \text{ФНО-}\alpha + 0,047 * \text{АСРА} + 0,128 * \text{ИЛ-10} + 0,117 * \text{ММП-3} + 8,686 * \text{ГАГ сыв.} + 1,286 * \text{сГАГ/л} + 8,754 * \text{Оксипролин св.} + 16,25 * \text{ОП пептидсвяз.} + 12,211 *$

Общ ОП + $0,037 * \text{СОЭ} + 0,319 * \text{DAS28} + 0,083 * \text{инд. Шарпа}$

Рассмотрение веса учтенных 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 значимо обосновать, что полученная линейная модель адекватна ($F=24,23$, $p<0,001$) и органична, не является проявлением хаотично связанных параметров, и указывает на возможность построения достоверного прогноза.

Полученные данные указывают на отсутствие автокорреляции остатков регрессионной модели, что свидетельствует о достаточной адекватности и «неслучайности» построенной зависимости, согласно рассчитанного значения критерия Дарбина-Уотсона, $DW = 1,54$). Высокое качество обнаруженной закономерности и значение коэффициента детерминации ($0,50$) 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 предсказания регрессионного уравнения ($3,945$) указывает на реальную связь и взаимоотношения между изучаемыми признаками. Это свидетельствует также о достаточной точности полученного уравнения, хорошем приближении к рассчитанной линии регрессии имеющихся данных, а существующая достоверная связь может быть использована для априорной оценки величины индекса Ларсона, а также выявления основных детерминирующих факторов развития нарушений в костно-хрящевом комплексе.

Таким образом, в ходе проведения процедуры пошагового регрессионного анализа при выявлении основных параметров, детерминирующих изменение показателя индекса Ларсона, получено линейное уравнение и приведены регрессионные коэффициенты, позволяющие достоверно оценить вклад соответствующих параметров в динамику индекса Ларсона. Анализ стандартизированных β -коэффициентов регрессионной модели показал, что основными патогенетическими

предикторами развития субхондральных эрозий являются активность воспалительного процесса (уровень СОЭ), тяжесть иммунных сдвигов, обусловленных патологической активацией цитокинового комплекса и в значительной степени определяется патологической активацией карбонильного пути свободно-радикальных процессов (взаимосвязь с ранним маркером активации оксидации – металл-катализируемой АФГ, так и показатель длительно существующей про-антиоксидантного дисбаланса – КФГ спонт.) и избыточной продукцией ММП-3.

Следует отметить, что, в отличие от результата математического алгоритма анализа предикторов для НАQ, индекс Ларсона был достоверно ассоциирован с выраженным нарушением метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса соединительной ткани, сопровождающееся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющееся достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина.

Суммируя полученные данные, необходимо отметить, что прогрессирующая костно-хрящевая деструкция в большей мере ассоциирована с концентрационными показателями таких биомаркеров, как СТП-I и СТП-II, и может быть адекватно спрогнозирована с использованием модифицированного индекса рентгенологических признаков суставной деструкции в последующие 5 лет. Однако, для верификации инфламаторных изменений целесообразно определение матриксных металлопротеиназ и человеческого гликопротеина YKL-40. Формирование и прогрессирование эрозивного повреждения суставных поверхностей, в наибольшей мере, детерминируется такими параметрами, как активность воспалительного процесса, при персистирующей патологической цитокиновой активации и, в значительной степени, определяется активацией карбонильного пути свободно-радикальных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

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; 31: 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; 66: 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; 15: 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; 6: 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; 122: 1791–1802.
6. Kleyer A., Schett G. Arthritis and bone loss: a hen and egg story. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26: 80–84.
7. Kopesky P., Tiedemann K., Alkekha D., et al. Autocrine signaling is a key regulatory element during osteoclastogenesis. *Biol. Open.* 2014; 3: 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; 73: 854–860.
9. Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373: 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; 11: 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; 46: 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; 57: 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; 50: 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; 50: 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; 69: 345–351.
16. Souza P.P., Lerner U.H. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol. Invest.* 2013; 42: 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; 43: 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; 21(31): 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; 4: 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 Prevoo et al. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5): 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; 7: 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; 65(19): 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; 50: 3485–3494.

SUMMARY

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS OF OSTEOCHONDRAL LESIONS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Rekalov D.

Zaporozhye State Medical University, Department of Internal Medicine №3, Ukraine

The aim of the research was to study biomarkers of osteochondral lesions on early stages of rheumatoid arthritis (RA). The data showed the prognostic value of indicators of the erosive and destructive changes of joints in early and in the advanced stage of RA. Indicators that determine how directly, inflammatory process activity and markers associated with the speed and staging damage of articular surfaces is analyzed. That can adequately justify individualized clinical strategy in patients with early RA.

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

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Рекалов Д.Г.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №3, Украина

Изучены биомаркеры костно-хрящевой деструкции на максимально ранних этапах развития ревматоидного артрита. Проведена верификация прогностической ценности показателей эрозивно-деструктивных процессов суставного аппарата при раннем ревматоидном артрите и на развернутой стадии. Проанализированы показатели, детерминирующие как, непосредственно, активность инфламаторного процесса, так и клю-

чевые цитокины, ассоциированные с быстротой и стадийностью повреждения суставных поверхностей. Вышеизложенные результаты исследования позволяют

адекватно обосновать индивидуализированную клиническую тактику у пациентов с ранним ревматоидным артритом.

რეზიუმე

ბიომარკერების კლინიკური ღირებულება ძვალ-ხრტილოვანი დესტრუქციის დეტერმინაციისათვის ადრეული რევმატოიდული ართრიტის დროს

დ. რეკალოვი

ზაპороვიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან სნეულებათა კათედრა №3, უკრაინა

შესწავლილია ძვალ-ხრტილოვანი დესტრუქციის ბიომარკერები რევმატოიდული ართრიტის განვითარების მაქსიმალურად ადრეულ ეტაპზე. ჩატარებულია სასახსრე აპარატის ეროზიულ-დესტრუქციული პროცესების მანევრებლების პროგნოზული ღირებულების ვერიფიკაცია ადრეული რევმატოიდული ართრიტის და მისი გავრცელებული სტადიის პირობებში. გაანალიზ-

იზებულია ანთებითი პროცესის დეტერმინაციული მანევრებლები, ასევე, სასახსრე ზედაპირის დაზიანების სისწრაფესა და სტადიურობასთან ასოცირებული საკვანძო ციტოკინები. ყოველივე იძლევა თითოეული ავადმყოფისათვის კლინიკური ტაქტიკის ადეკვატურად დასაბუთების საშუალებას პაციენტებში ადრეული რევმატოიდული ართრიტით.

PREVALENCE OF DEPRESSION AND ITS GRADING IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

¹Rasputina L., ²Rasputin V., ¹Ovcharuk M., ²Serhiichuk O., ¹Broniuk A.

¹Pyrohov Memorial National Medical University, Vinnytsia;

²Public institution "Vinnytskyi rehionalnyi tsentr sertsevo-sudynnoi patolohii", Ukraine

Cardiovascular diseases and depression are the most serious health problem of today not only in our country but also all over the world [2,6,9].

The prevalence of major depression (MD) with underlying CHD ranges within 15-23%, and reaches 20% (small depression makes the same figure) in patients with a recent myocardial infarction (MI). We established that one third of patients with CHD who underwent stenting of coronary arteries (CAS), had a tendency to depressive disorders [1,5,9,13].

High incidence of anxiety-and-depressive disorders of different severity was observed in patients following interventions for myocardial revascularization, considered today the most effective treatment for CHD, perhaps featuring significant stressful events [1,5,11,14].

Depression is a factor that almost twice increases the risk of cardiovascular complications, especially in post-MI conditions. Depression is not only a risk factor for CHD, but also significantly burdens the clinical course of CHD and worsens the prognosis [2,10].

Most research aimed at studying a relationship between growing depression severity and CVS pathology revealed that the stronger the depression, the sooner and more severe were CHD symptoms.

According to typology of depression in post-myocardial (MI) patients, we should take into account different types of connection between depression and cardiovascular disorders [3]:

- 1) occurrence of MI with underlying outrun or existing depression;
- 2) simultaneous occurrence of MI and depression;
- 3) depression, developed in the early post-MI period;
- 4) depression, developed in MI-recovery period.

The main factors contributing to occurrence of depression in patients with CHD should be considered [7,12,13]:

- severe heart failure is characterized by somatogenic (vascular) depression as a result of hemodynamic disturbance;
- exacerbation of CHD may trigger development of next episode of chronic depression;
- MI often becomes a traumatic factor associated with occurrence of nosogenic depression;