

УДК 616.72-002.77-036

**Е.Б. Комарова**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет» Луганской народной республики

**E.B. Komarova**

Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education at State Institution «Lugansk State Medical University» of the Lugansk People's Republic

## МАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

### MARKERS OF SEVERE DESTRUCTION RHEUMATOID ARTHRITIS

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Комарова Елена Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет» Луганской народной республики  
Адрес: 91 045, Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, д. 1г  
Тел.: +380 (50) 972-39-93; e-mail: elbelcom@ua.fm

Статья поступила: 16.05.2017

Статья принята: 01.12.2017

#### CONTACT INFORMATION

**Komarova Elena**, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education at State Institution «Lugansk State Medical University» LPR  
Address: 1g, st. 50 years Oboronu Luganska, Lugansk, 91 045  
Tel.: +380 (50) 972-39-93; e-mail: elbelcom@ua.fm

Article received: 16.05.2017

Article approved: 01.12.2017

#### Аннотация

У обследованных больных ревматоидным артритом (РА) уровень VEGF в крови был в 2 раза выше контроля и на 30 % больше у больных, высокопозитивных по АЦЦП. VEGF коррелировал с клиническими показателями тяжелого течения РА, высокой активности заболевания, выпотом в полость сустава и гипертваскуляризацией синови. Концентрация FGF в крови у больных РА была в 2,5 раза выше контроля и на 25 % больше у высокопозитивных по АЦЦП. FGF коррелировал с длительностью заболевания, показателями клинического течения, утолщением синови, наличием паннуса и костно-хрящевых эрозий. Высокие уровни VEGF, FGF в крови могут быть использованы как маркеры тяжелого деструктивного течения заболевания у больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, деструкция суставов, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, ангиогенез.

#### Abstract

In the examined patients with rheumatoid arthritis (RA), the VEGF level in blood was 2 times higher than the control and 30 % higher in the high-positive patients with anti-CCP. VEGF correlated with clinical parameters of severe RA, high disease activity, effusion to the joint cavity and hypervascularization of the synovial lining. The concentration of FGF in the blood in RA patients was 2.5 times higher than control and 25 % higher in the high-positive patients with anti-CCP. FGF correlated with the duration of the disease, parameters of clinical course, the synovial thickening, the presence of pannus and osteochondral erosion. High levels of VEGF, FGF in the blood can be used as markers of severe destruction diseases in RA patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, joint destruction, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, angiogenesis.

#### ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание с развитием и прогрессированием деструктивного процесса в суставах, приводящее уже в течение первых пяти лет к стойкой потере трудоспособности и инвалидности [1, 2]. Ранняя диагностика

и тяжесть течения РА имеет важное клиническое значение для улучшения качества жизни больного. Одним из иммунологических маркеров ранней диагностики РА и быстрой деструкции суставов являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [3, 4]. К инструментальным методам ранней диагностики РА относится ультразвуко-

вое исследование (УЗИ) суставов, которое помогает установить не только рентгеннегативные костно-хрящевые деструкции, но и выявить патологические изменения мягких тканей сустава и околоуставных структур (утолщение синовиальной оболочки (СО), выпот в полость сустава, гиперваскуляризация СО, теносиновиты, наличие паннуса) [5, 6].

Важными звеньями многоуровневого патогенеза при РА являются новообразование сосудов (ангиогенез) и пролиферация фибробластов [7, 8]. Гипоксия тканей, нарушения системы антиоксидантной защиты, провоспалительные цитокины и факторы роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), стимулируют процессы ангиогенеза, которые в свою очередь могут увеличивать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и способствовать развитию костно-хрящевых эрозий [9, 10].

Выявление дополнительных маркеров прогноза тяжести течения РА с быстрым развитием деструктивных изменений суставов является актуальной задачей современной ревматологии.

**Цель исследования:** определить дополнительные маркеры тяжелого деструктивного течения ревматоидного артрита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 194 пациента с диагнозом РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010) в условиях ревматологического отделения Луганской республиканской клинической больницы. Среди обследованных больных РА преобладали женщины — 168 (86,6 %), мужчин было 26 (13,4 %). Возраст больных был от 22 до 65 лет (в среднем  $47,7 \pm 10,22$  года). Положительных по наличию АЦЦП ( $> 20$  Ед/мл) было 149 пациентов (76,8 %), а отрицательных — 45 (23,2 %). Для выявления особенностей концентраций исследуемых факторов роста в крови у больных ревматоидным артритом была сформирована контрольная группа сравнения (КГ) — 34 практически здоровых человека в возрасте от 34 до 56 лет ( $46,8 \pm 7,8$  года), без признаков заболеваний внутренних органов.

Клинически оценивались: суставной счет (число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС)), оценка состояния здоровья пациента по HAQ, оценка боли по ВАШ. Оценка степени активности РА проводилась по индексу DAS28, с использованием в формуле показателя СРБ в крови пациента. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрации СРБ и TNF- $\alpha$  («Вектор-Бест», Россия), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) (Euroimmun, Германия), VEGF и FGF (BCM Diagnostic, Кана-

да). УЗИ суставов кистей выполнялось на аппарате ESAOTE MyLAB 40 (Нидерланды) с линейным датчиком 7,5 L70 (частота 7,5 МГц) и проводилось в режиме ortho. Для каждого оцениваемого сустава применялись стандартные позиционирования датчика с дорзальной стороны кистей, причем суставы находились в положении 20° ладонного сгибания. Оценивались показатели: выпот в суставную щель (СЩ), толщина СО, васкуляризация СО, наличие паннуса и костно-хрящевых эрозий, использовалась полуколичественная оценка.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью непараметрических методов, корреляционного и регрессионного анализа на персональном компьютере с использованием пакетов (лицензионные программы Microsoft Excel и Statistica 6, StatSoft, США). Оценивали средние значения (M), их ошибки ( $\sigma$ ), медианы (Me), нижние и верхние квартили (LQ и UQ), коэффициенты корреляции Спирмена (R), Манна—Уитни (Z, U), Дарбина—Уотсона (DW), статистическую значимость ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов с РА концентрация VEGF в крови ( $539,8^* [370,9; 869,3]$  пг/мл) превышала показатель контрольной группы в 2 раза ( $277,15 [221,7; 336,6]$  пг/мл), степень статистической значимости по критерию Манна—Уитни была высокой ( $Z = 3,72, p < 0,001$ ), также у всех обследованных больных РА установлено увеличение в 2,5 раза содержания FGF ( $20,43^* [14,67; 26,24]$  пг/мл) при сравнении с КГ —  $7,8 [5,6; 10,2]$  пг/мл ( $Z = 9,51, p < 0,001$ ).

Для выявления изменений исследуемых показателей в зависимости от уровня АЦЦП в крови все позитивные по АЦЦП больные (149 чел.) были разделены на 2 группы: группу низкопозитивных по АЦЦП (уровень АЦЦП в крови  $\leq 60$  Ед/мл) составили 53 пациента (36 %), в группу высокопозитивных по АЦЦП ( $> 60$  Ед/мл) вошло 96 больных (64 %). Как видно из табл. 1, выделенные группы больных были однородны и ранжированы по демографическим, клиническим показателям и спектру приема видов базисной терапии.

При межгрупповом сравнении изучаемых показателей в зависимости от уровня АЦЦП было уста-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных РА

Показатели	Низкопозитивные по АЦЦП (n = 53)	Высокопозитивные по АЦЦП (n = 96)	Коэффициент сравнения
Мужчины/женщины	9/44	17/79	$\chi^2 = 0,01, p = 0,9$
Возраст, Ме (LQ; UQ)	49 (40; 55)	48 (44; 53)	U = 3855, p = 0,78
ЧБС	16 (13; 21)	21 (12; 24)	U = 4417, p = 0,17
ЧПС	9 (4; 16)	11 (5; 16)	U = 3417, p = 0,64
ВАШ боли, мм	60 (50; 80)	70 (50; 80)	U = 4145, p = 0,56
НАQ	1,5 (1,1; 1,89)	1,55 (1,1; 1,96)	U = 4318, p = 0,37
Метотрексат, да/нет	44/9	76/20	$\chi^2 = 0,12, p = 0,72$
Лефлуномид, да/нет	6/47	14/82	$\chi^2 = 0,1, p = 0,76$
Сульфасалазин, да/нет	3/50	6/90	$\chi^2 = 0,05, p = 0,83$
ГК, да/нет	21/32	42/54	$\chi^2 = 0,1, p = 0,75$

Таблица 2

## УЗ-показатели суставов, факторы роста в зависимости от уровня АЦЦП, Ме (LQ; UQ)

Показатели	Низкопозитивные по АЦЦП (n = 53)	Высокопозитивные по АЦЦП (n = 96)	Статистические различия	
			Z	p
Выпот в СЩ	1 (0; 1)	1 (1; 2)*	2,19	0,028
Утолщение СО	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,63	0,53
Васкуляризация СО	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	2,41	0,02
Костно-хрящевые эрозии	1 (0; 1)	2 (1; 2)*	2,62	0,01
Паннус	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2,04	0,04
Теносиновиты	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	0,99	0,32
VEGF, пг/мл	343,35 (190,62; 561,28)	470,23* (324,3; 676,85)	2,81	0,005
FGF, пг/мл	16,5 (12,2; 22,5)	21,03 (16,3; 26,7)*	2,97	0,003

Примечание: \* — различие достоверно между группами  $p < 0,05$  по критерию Манна—Уитни.

новлено (табл. 2) значимое увеличение у высокопозитивных пациентов показателей выпота в СЩ, васкуляризации СО, наличие костно-хрящевых эрозий и паннуса. Также в группе высокопозитивных пациентов уровень VEGF в крови был выше на 30 %, а уровень FGF был выше на 25 % по сравнению с группой низкопозитивных по АЦЦП.

При анализе корреляционных связей VEGF с показателями клинического течения РА установлено: прямые корреляции с показателями ЧПС ( $R = 0,25, p = 0,03$ ), ВАШ боли и степенью ФНС ( $R = 1,99, p = 0,04$ ), с уровнями СРБ и АЦЦП ( $R = 0,22, p = 0,02$ ;  $R = 0,26, p = 0,01$  соответственно), TNF $\alpha$  и DAS28 ( $R = 0,32, R = 0,31, p < 0,001$  во всех случаях). Анализ корреляционных связей VEGF и показателей УЗИ суставов у обследованных больных РА установил сильные прямые связи с показателями выпота в СЩ и оценкой васкуляризации СО ( $R = 0,42, p < 0,001$ ;

$R = 0,61, p < 0,001$  соответственно), с показателем паннуса было установлено прямое взаимодействие слабой силы ( $R = 0,21, p = 0,04$ ), а с показателем костно-хрящевых эрозий не было установлено значимых корреляций по коэффициенту Спирмена ( $p > 0,05$ ). Регрессионный анализ зависимости вариабельности оценки васкуляризации СО от уровня VEGF в крови показал достаточное значение коэффициента детерминации (0,57), а данные нормированного индекса DW = 2,09 указывают на отсутствие автокорреляции (0,06).

При анализе корреляционных связей FGF с показателями клинического течения РА установлено: прямые корреляции с длительностью заболевания и ее стадией ( $R = 0,65, R = 0,57, p < 0,001$  в обоих случаях), показателем ЧБС ( $R = 0,199; F = 5,42, p = 0,04$ ) и СРБ ( $R = 0,25; F = 5,32, p = 0,02$ ). Анализ корреляционных связей FGF и показателей УЗИ су-

ставов у обследованных больных РА установил сильные прямые связи с показателями толщины СО, паннуса и костно-хрящевых эрозий ( $R = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,47$ ,  $p < 0,001$  соответственно), с показателем оценки васкуляризации СО была прямая корреляция слабой силы ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ), с показателями выпота в СЩ и теносиновитов не было установлено значимых корреляций ( $p > 0,05$ ). Регрессионный анализ зависимости вариабельности показателя толщины СО от уровня FGF в крови показал значимое значение множественной корреляции  $R^2 = 0,47$ . То же показал и регрессионный анализ зависимости вариабельности показателей паннуса и костно-хрящевых эрозий от уровня FGF в крови (значение множественной корреляции  $R^2 = 0,51$ ;  $R^2 = 0,46$  соответственно), что свидетельствует о приближении линии регрессии к наблюдаемым данным.

Ряд исследований показывает, что высокие уровни СРБ и АЦЦП могут быть маркерами быстрого развития деструктивных изменений при РА, более тяжелого течения и развития висцеральных поражений, что ухудшает качество жизни пациентов с РА [3, 4, 11]. А некоторые авторы не установили связей уровня АЦЦП в крови с тяжестью течения РА (клиническим индексом активности CDAI, HAQ, рентгенологическим индексом Sharp van der Heijde и МРТ-анализом RAMRIS), и высокопозитивность по АЦЦП не рассматривают как прогнознегативный маркер [12]. Поэтому следует выявлять дополнительные маркеры тяжелого деструктивного течения РА, учитывая другие многоуровневые звенья патогенеза данного заболевания.

Данные нашего исследования подтверждают ранее полученные результаты о связи уровня VEGF с провоспалительными цитокинами (TNF $\alpha$ ), интенсивностью ангиогенеза (гиперваскуляризации СО) и высокой активностью РА (DAS28) [7, 13]. Повышение VEGF, выработка цитокинов и повышение активности заболевания, обуславливает усиление процессов васкуляризации СО, клеточной инфильтрации и роста паннуса, с последующим развитием костно-хрящевых деструкций [6, 8, 14]. Данные нашего исследования могут предположительно свидетельствовать об участии FGF в пролиферативно-деструктивных процессах при длительном течении у больных РА (корреляции с УЗ-показателями толщины СО, паннуса и костно-хрящевых эрозий). По данным литературы, FGF активизирует ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, что в свою очередь увеличивает рост паннуса и деструкцию суставной ткани [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая установленные прямые корреляции VEGF, FGF с СРБ и АЦЦП, с показателями

оценки васкуляризации СО и костно-хрящевых эрозий, с оценками клинического состояния здоровья, высокие уровни VEGF, FGF в крови могут быть использованы как маркеры тяжелого деструктивного течения РА, высокого темпа прогрессирования заболевания, что требует назначения ранней агрессивной базисной терапии РА с применением генно-инженерных биологических препаратов.

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Иголкина Е.В., Имамметдинова Г.Р. Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2009; 47(1): 4–10.  
[Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Igolkina E.V., Imammetdinova G.R. Rheumatoid arthritis burden: medical and social problems. Rheumatology Science and Practice. 2009; 47(1): 4–10 (In Russian).]
2. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3): 331–335.  
[Zinchuk I.Y., Amirdzhanova V.N. Social burden of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(3): 331–335 (In Russian).]
3. Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinated protein/peptide antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. Arthritis. Res. Ther. 2009; 11: 125.
4. Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(4): 385–390.  
[Avdeeva A.S., Novikov A.A., Aleksandrova E.N. et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015; 53(4): 385–390 (In Russian).]
5. Ten Cate D.F., Luime J.J., Swen N. et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis — a systematic review of the literature. Arthritis Res. Ther. 2013; 15(1): R4.
6. Fukae J., Tanimura K., Atsumi T., Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(4): 586–91.
7. Taylor P.C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. Rheumat. 2005; 44(6): 721–728.
8. Dhaouadi T., Sfar I., Abelmoula L. et al. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review. Tunis Med. 2007; 85(12): 991–998.
9. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2005; 1: 57–60. [Marchenko Zh.S., Lukina G.V. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2005; 1: 57–60 (In Russian).]

10. Clavel G., Boissier M.C. Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis. *Future Rheumatol.* 2008; 3(2): 153–159.
11. Machold K.P. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 342–349.
12. Porto L.S., Tavares Júnior W.C., Costa D.A. et al. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015; 14: S0482–5004(15)00124–2.
13. Murdaca G., Spanò F., Miglino M., Puppo F. Effects of TNF- $\alpha$  inhibitors upon the mechanisms of action of VEGF. *Immunotherapy*. 2013; 5(2): 113–115.
14. Hama M., Uehara T., Takase K. et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab — preliminary data. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(5): 1327–1333.
15. Malesud C.J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 375: 10–19.