

На правах рукописи

ПАПИЧЕВ

Евгений Васильевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
УРОВНЯ ФЕТУИНА-А У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Заводовский Борис Валерьевич

Официальные оппоненты: **Гайдукова Инна Зурабиевна,**
доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, профессор

Никитина Наталья Михайловна,
доктор медицинских наук,
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», кафедра госпитальной терапии, профессор

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Защита состоится «18» июня 2021 года в __:__ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

И. С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Болезни костно-мышечной системы (БКМС) по заболеваемости занимают третье после болезней системы кровообращения и органов дыхания место. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2010 г., БКМС заняли 6–8% от общего количества лет, потерянных или проведенных с заболеваниями [С. Murray, 2012].

Одной из наиболее распространенных и социально значимых БКМС является ревматоидный артрит (РА). Его развитие ассоциируется с ранней инвалидизацией, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость. На лечение больных данным заболеванием расходуются колоссальные средства, однако прогноз для жизни среди пациентов со значительной деструкцией суставов сравним с таковым у больных с атеросклеротическим поражением трех коронарных сосудов и у больных с IV стадией ходжкинской лимфомы [Насонов Е.Л, 2002].

Патогенез РА представляет собой чрезвычайно сложный процесс, который в настоящее время до конца не изучен. Огромное значение в его изучении имеет поиск биологически активных веществ (цитокинов), которые могут быть ассоциированы с клиническими, инструментальными или лабораторными проявлениями данного заболевания. Известно, что такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [M. Feldmann, 2001] и ИЛ-6 [G.S. Firestein, 2003] определяются в высокой концентрации в крови больных РА и положительно коррелируют с активностью воспалительного процесса [I.V. McInnes, 2017]. Регуляторами активности провоспалительных цитокинов, в частности их влияния на активную лейкоцитарную инфильтрацию и высвобождение протеолитических ферментов, выступают острофазовые белки [R. Badolato, 1996]. Пристальное внимание уделяется также тка-

невым цитокинам (адипокинам, гепатокинам, миокинам), которые обладают огромным спектром биологических эффектов и могут быть связаны как с развитием, так и прогрессированием ревматических заболеваний.

До 80% пациентов с РА имеют снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), вплоть до развития остеопороза [R.M.R. Pereira, 2010]. Остеопороз — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, для которого, кроме снижения массы костной ткани, характерно нарушение ее микроархитектоники, что сопровождается снижением прочности костей и ростом риска патологических переломов [Л.В. Меньшикова, 2012]. Показатель МПКТ зависит от расы, индекса массы тела (ИМТ), количества потребляемого кальция с пищей, приема витамина Д, физической активности, приема глюкокортикоидов, наличия менопаузы и ряда других состояний.

В последние годы идет активное изучение свойств гепатокина фетуин-А (ФА) [E. Parra, 2017; H. Wang, 2012]. Данный гликопротеин был обнаружен в бычьей сыворотке в 1944 г. благодаря работам К.О. Pederson, однако его роль в физиологии человека исследуется лишь с недавних пор [K. Mori, 2011]. В постнатальном периоде синтез ФА происходит преимущественно в клетках печени, а его наибольшая концентрация определяется в костном матриксе, в связи с чем большая часть исследований вещества касается его метаболических свойств [N. Stefan, 2014], влияния на процессы кальцификации сосудов и на развитие остеопороза [A. Sari, 2013]. Так, было выяснено, что ФА за счет блокирования тирозин-киназы инсулинового рецептора и путем связывания с его α -субъединицей способствует развитию инсулинорезистентности [S. Mukhopadhyay, 2014]. Вместе с тем пониженный уровень ФА ассоциируется с более низкой МПКТ у женщин в постменопаузальном периоде [A. Sari, 2013].

При исследовании уровня ФА на фоне воспаления были обнаружены противоречивые данные: при наличии инфекции, сепсиса, эндотоксемии, травмы, ишемического повреждения головного мозга, аутоиммунных нарушениях и бо-

лезни Альцгеймера ФА проявляет себя как негативный остро-фазовый белок [S. Mukhopadhyay, 2014]. В то же время он индуцирует выработку воспалительных цитокинов в адипоцитах и макрофагах, стимулируя воспалительные процессы [N. Stefan, 2008]. Имеются данные о взаимосвязи между снижением уровня ФА и ростом активности РА, а также с развитием связанной с воспалением костной резорбции [H. Sato, 2007].

На современном этапе изучения РА имеется огромный объем данных, который затрудняет формирование четкой картины патогенеза и, соответственно, методов диагностики и терапии данного заболевания. Поиск новых биологически активных веществ, которые могут быть ассоциированы с РА, позволяет совершенствовать концепцию возникновения и развития болезни. Изучение уровня ФА у больных РА, вероятно, позволит уточнить отдельные звенья патогенеза заболевания, усовершенствовать методы его диагностики. Изучение взаимосвязи между уровнем ФА и МПКТ при РА может способствовать совершенствованию методов диагностики вторичного остеопороза и формированию нового подхода к терапии данного состояния. На основе данных разработок теоретически возможно создание новой группы таргетных препаратов для терапии РА, которая может способствовать снижению активности, функционального класса и уровня летальности при этом заболевании. Определение уровня ФА у больных РА может способствовать уточнению прогноза данного заболевания.

Таким образом, изучение уровня ФА при РА может являться актуальной научной задачей.

Цель исследования. Изучить клинико-патогенетическое значение определения уровня ФА, а также возможность его использования для лабораторной диагностики РА.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию ФА в сыворотке крови пациентов с РА и у практически здоровых лиц.

2. Изучить взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и клиническими проявлениями РА.

3. Исследовать взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и МПКТ при РА.

4. Изучить взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови больных РА и маркерами костного и хрящевого обмена, уровнем 25-гидроксиколекальциферола (25(ОН)Д₂).

5. Исследовать взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и маркерами, отражающими активность и скорость прогрессирования РА.

Научная новизна. Впервые на большом клиническом материале у больных РА методом иммуноферментного анализа изучен уровень ФА в сыворотке крови. Прослежена взаимосвязь между уровнем ФА и маркерами воспалительного процесса, костного обмена и метаболизма хряща, а также клиническими проявлениями РА. Впервые изучена взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и МПКТ при РА. Полученные данные позволяют подтвердить гипотезу о том, что ФА ассоциирован с клиническими проявлениями и патогенезом РА.

Теоретическая и практическая значимость. Изучена диагностическая ценность определения ФА в сыворотке крови больных РА. Показано, что в группе пациентов с пониженным уровнем ФА чаще встречается высокая степень активности заболевания, большая степень деструктивных изменений в суставах, наличие внесуставных проявлений со значительным нарушением функции опорно-двигательного аппарата и высоким уровнем маркеров, отражающих скорость прогрессирования РА. Продемонстрировано снижение МПКТ в группе больных с пониженным уровнем ФА, что ассоциируется с развитием или наличием остеопороза. Метод определения ФА в сыворотке крови для уточнения степени активности РА в клинической практике внедрен в Государствен-

ном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» (ГУЗ «ГКБ СМП № 25») г. Волгограда.

Методология и методы исследования. Первым этапом данного исследования был комплексный анализ первоисточников российских и зарубежных авторов, освещающих актуальность рассматриваемой темы (по ревматологии, эндокринологии). Экспериментальный этап включал набор пациентов с РА и группы контроля с проведением клинико-инструментального и иммунологического обследования согласно запланированному объему с определением уровня ФА методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 г., и рекомендациями по этике биомедицинских исследований. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы и одобрено комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского») 03.10.2017, протокол № 2.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Уровень ФА у пациентов с РА ниже, чем в группе условно здоровых лиц.
2. Пониженный уровень ФА у пациентов с РА ассоциируется с более высокой степенью активности, наличием внесуставных проявлений артрита со значительным нарушением функции опорно-двигательного аппарата.
3. У пациентов с пониженным уровнем ФА имеется тенденция к меньшей МПКТ и наличию остеопороза.

4. Пониженный уровень ФА у пациентов с РА ассоциируется с повышенной скоростью деструкции белков суставного хряща и костного матрикса, определяемых по уровню продуктов их деградации.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Личный вклад автора состоит в определении цели и задач исследования, научном обосновании дизайна исследования, проведении выбора методик, отвечающих целям и задачам работы. В соответствии с поставленной целью автор изучил и проанализировал литературу, посвященную исследуемой проблеме, которую подробно представил в соответствующем разделе диссертационной работы. Участвовал в проведении обследований пациентов, включенных в клинические разделы исследования, самостоятельно осуществлял заполнение первичной медицинской документации. Автором освоена методика определения сывороточного уровня ФА методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы. Автором выполнены анализ, интерпретация, изложение полученных данных, сопоставление результатов исследования с данными других авторов, формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их в образовательную и лечебно-диагностическую деятельность, подготовка основных публикаций по выполненной работе в научных статьях в журналах, в том числе включенных в перечень ВАК Минобрнауки России.

Достоверность и апробация результатов работы. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, отобранных согласно критериям включения и исключения. Экспериментальные данные были получены при использовании стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования согласно их инструкциям. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 12.0.

Внедрение в практику. С результатами исследования уровня ФА у больных РА систематически знакомятся студенты ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», аспиранты, ординаторы и практические врачи на клинических и научно-практических конференциях.

Основные положения диссертации изложены в 15 печатных работах, из них 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 4 — в зарубежной печати (*Annals of the rheumatic diseases, supplements; Osteoporosis international, supplements*). Теоретические положения и практические рекомендации проведенного исследования представлены на ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ревматология — 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности», в сборниках научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии» (Волгоград, 2018–2019 гг.), материалах 76 и 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2018 и 2019 гг.), сборнике тезисов Всероссийского конгресса «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 и 2019 гг.), материалах Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), конгресса Европейского общества ревматологов (Мадрид, 2019 г., Виртуальный конгресс, 2020 г.), конгресса Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартроза и скелетно-мышечных заболеваний (Париж, 2019 г., Виртуальный конгресс, 2020 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 20 рисунками и 9 таблицами. Список литературы содержит 340 источников, в том числе 25 — на русском и 315 — на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения:

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 75 лет.
2. Наличие у пациента РА в соответствии с классификационными критериями РА (ACR/EULAR, 2010). Активность РА оценивалась согласно индексу активности заболевания DAS28 (disease activity score 28).
3. Пациенты, которые добровольно дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет.
2. Злокачественные новообразования.
3. Терминальная стадия почечной недостаточности.
4. Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.
5. Повышение уровня аланиновой трансаминазы более чем в 3 раза.

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались однократно при обращении на амбулаторный прием или поступлении в стационар. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные исследования.

Комплекс лабораторных тестов включал:

1. Общеклинические анализы: общий анализ крови и мочи, глюкоза крови, С-пептид, инсулин, общий кальций крови, общая щелочная фосфатаза, креатинин мочи.
2. Показатели, ассоциированные с костным обменом: 25(ОН)Д2 (IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-57F1/AC-57F2)), С-терминальный телопептид коллагена I типа — СТХ-I, маркер костной резорбции (IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.:

AC-02F1)), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP), маркер костного ремоделирования (Cloud-Clone Corp. (США, Cat. No.: SEA957Hu)).

3. Показатели, ассоциированные с патогенезом РА: высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) в сыворотке крови (BIOMERICA (США, Cat. No.:7033)); продукты деградации коллагена II типа (Cartilaps) мочи — маркер деструкции суставного хряща (IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-10F1)); ревматоидный фактор — РФ (Россия, Cat. No.: 11.01); антитела к циклическим цитруллинированным пептидам — АЦЦП (ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301)).

Уровень ФА в сыворотке крови определялся «сендвич»-вариантом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест систем (BioVendor Human Fetuin-A ELISA, Cat. No.:RD191037100, Чешская Республика), согласно инструкции изготовителя. Для оценки скорости деградации коллагена II типа мы рассчитывали соотношение Cartilaps/креатинин мочи. Всем больным проводились следующие инструментальные исследования: рентгенография пораженных суставов с разделением на стадии по Штейнброкеру, ультразвуковое (УЗ) исследование печени, суставов кистей и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) с программой Total Body.

При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании Европейской антиревматической лиги / Американского колледжа ревматологии (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology) в 2010 г.

Оценка активности заболевания проводилась согласно индексу активности РА DAS28-СРБ (Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита «Ассоциации ревматологов России» от 2013 г.).

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программы STATISTICA 12.0 для Windows. Различия между группами оценивали при помощи общепринятых параметрических и непараметрических критериев в зависимости от характера переменной и количества групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика больных

Под нашим наблюдением находилось 140 человек, из которых 110 — с верифицированным диагнозом РА и 30 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, находились на амбулаторном лечении в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» и на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «ГКБ СМП № 25» г. Волгограда в период с 2016 по 2018 г., где им было проведено первичное полное клинко-иммунологическое обследование. Остеоденситометрия и оценка композитного состава тела выполнялась всем пациентам на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» на аппарате Lunar DPX Pro (General Electric, США).

Средний возраст пациентов с РА составил $54,4 \pm 12,6$ года (здесь и далее $M \pm SD$). Из них 102 женщины и 8 мужчин.

Средняя длительность заболевания составила $12,4 \pm 12,2$ года. В исследовании не было пациентов с очень ранней стадией заболевания. Ранняя клиническая стадия выявлена у 16 пациентов (14,5%), развернутая — у 39 (35,5%), поздняя — у 55 (50%). 85 пациентов (77,27%) были позитивны по РФ, 74 (67,2%) — имели повышенный уровень АЦЦП. Ремиссия была выявлена у 21 (19%) пациента, низкая степень активности заболевания — у 12 (11%), умеренная степень — у 67 (61%), высокая — у 10 (9%). У 22 пациентов имелись внесуставные проявления: ревматоидные узелки — у 15 пациентов (13,6%), генерализованная амиотрофия — у 11 (10%), лимфаденопатия — у 8 (7,27%), кожный васкулит — у 3 (2,72%), интерстициальное заболевание легких — у 1 (0,9%). Эрозивный артрит был выявлен у 87 пациентов (79%). При определении стадии поражения суставов рентгенологически с выделением стадий по O. Steinbrocker у 10 больных выявлена I стадия заболевания (9,09%), у 37 — II (33,63%), у 54 — III (49,09%), у 9 — IV стадия РА (8,18%). Распределение по функциональным классам было следующим: I класс выявлен у 26 пациентов (23,6%), II класс — у 62 (56,4%), III класс — у 19 (17,3%), IV класс — у 3 (2,7%). У 59 пациентов (53,6%) были выявлены следующие осложнения: гене-

рализованный остеопороз — у 52 пациентов (47,2%), вторичный остеоартроз — у 21 (19%), анемия хронического воспалительного заболевания — у 23 (20,9%), аваскулярный некроз одной из головок бедренных костей — у 2 (1,8%). Среди сопутствующих заболеваний были подтверждены: гипертоническая болезнь у 27 пациентов (24,5%), ишемическая болезнь сердца — 14 пациентов (13%), из которых 2 пациента с инфарктом миокарда в анамнезе, бронхиальная астма — 6 пациентов (5,45%), хроническая обструктивная болезнь легких — 3 пациента (2,7%), желчекаменная болезнь — 11 (10%), жировой гепатоз — 4 (3,6%), мочекаменная болезнь — 6 пациентов (5,45%), хроническая болезнь почек С3а — 21 пациент (19,1%), С3б — 8 пациентов (7,3%), заболевание щитовидной железы — 38 пациентов (34,5%), из которых у 30 — узловой эутиреоидный зоб, у 5 — диффузное увеличение размеров щитовидной железы, у 3 — хронический тиреоидит.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, в которую вошли 27 женщин (90%) и 3 мужчин (10%) в возрасте от 26 до 62 лет. Средний возраст составил $50,3 \pm 9,1$ года. Обследованные лица соматически были практически здоровы и не имели заболеваний суставов. Группа пациентов с РА и контрольная группа были сопоставимы по возрасту ($p=0,083$), полу ($p=0,116$), ИМТ ($p=0,302$), частоте выявления изменений в печеночной ткани по УЗИ-исследованию ($p=0,18$). У 6 человек из данной группы была компенсированная гипертоническая болезнь. У 8 человек имелся узловой эутиреоидный зоб, у 2 — желчекаменная болезнь, которые не требовали регулярного приема лекарственных препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Была проведена оценка уровня ФА в группе больных РА и здоровых доноров. Уровень нормального значения ФА у здоровых лиц, рассчитываемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Зависимости уровня ФА от пола, возраста и ИМТ не выявлено. Группы с нормальным и повышенным уровнем ФА были объединены в одну, так как по данным других авторов его

высокие показатели не имели клинического значения. Средний уровень ФА у больных РА составил $765,67 \pm 120,67$ мкг/мл, что статистически меньше показателей доноров — $812,95 \pm 76,21$ мкг/мл ($p=0,044$).

Было исследовано различие уровня ФА в сыворотке крови между условно здоровыми лицами и больными РА в зависимости от его клинических проявлений. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Различие уровня ФА в сыворотке крови между условно здоровыми лицами и клинико-лабораторными характеристиками пациентов с РА

Клинические проявления	Число больных, n	Уровень ФА, мкг/мл (M±SD)	Достоверность
Наличие РФ			
РФ (+)	85	$757,08 \pm 118,82$	$p=0,021$
РФ (-)	25	$794,85 \pm 124,76$	$p=0,553$
Наличие АЦЦП			
АЦЦП (+)	74	$732,3 \pm 118,16$	$p < 0,001$
АЦЦП (-)	36	$834,24 \pm 95,04$	$p=0,412$
Клиническая стадия			
Начальная стадия	16	$768,38 \pm 95,8$	$p=0,206$
Развернутая стадия	39	$776,51 \pm 130,02$	$p=0,187$
Поздняя стадия	55	$757,19 \pm 121,58$	$p=0,032$
Активность заболевания			
Ремиссия	21	$843,92 \pm 130,73$	$p=0,289$
Низкая	12	$843,57 \pm 104,93$	$p=0,382$
Умеренная	67	$742,37 \pm 98,85$	$p=0,002$
Высокая	10	$663,9 \pm 123,7$	$p < 0,001$
Наличие внесуставных проявлений			
Суставная форма	88	$776,06 \pm 124,05$	$p=0,120$
С внесуставными проявлениями	22	$724,1 \pm 97,77$	$p=0,005$
Наличие суставных эрозий			
Эрозивный	87	$747,42 \pm 113,6$	$p=0,005$
Неэрозивный	23	$834,68 \pm 124,05$	$p=0,470$
Рентгеновская стадия			
Стадия I	10	$871,96 \pm 116,32$	$p=0,129$
Стадия II	37	$783,43 \pm 106,61$	$p=0,259$
Стадия III	54	$751,47 \pm 121,28$	$p=0,012$
Стадия IV	9	$659,72 \pm 70,61$	$p < 0,001$
Функциональный класс			
I	26	$837,87 \pm 89,2$	$p=0,378$
II	62	$760,27 \pm 126,64$	$p=0,026$
III	19	$705,76 \pm 89,3$	$p < 0,001$
IV	3	$630,67 \pm 55,02$	$p=0,005$

Наличие осложнений			
Без осложнений	51	803,26±90,99	$p=0,70$
С осложнениями	59	733,16±133,8	$p=0,001$
УЗ-признаки поражения печени			
Жировой гепатоз	4	706,07±109,24	$p=0,078$
Диффузные изменения паренхимы	28	774,12±132,72	$p=0,193$
Без изменений	78	765,68±177,30	$p=0,053$

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что статистически значимое снижение уровня ФА по сравнению с условно здоровыми лицами наблюдалось у больных РА, имеющих следующий фенотип заболевания: позитивность по АЦЦП, позитивность по РФ, умеренная и высокая степени активности, поздняя клиническая стадия, наличие эрозий, III и IV рентгенологические стадии, II, III и IV функциональные классы, наличие внесуставных проявлений и осложнений. Это позволяет предположить наличие у ФА характеристик белка отрицательного острофазового ответа, маркера остеодеструкции и, вероятно, важного звена аутоиммунных процессов в организме при РА.

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня ФА у пациентов с РА, больные были разделены на 2 группы, в каждой из которых изучались клинические и лабораторные проявления РА. Первая группа (n=23) — пациенты с низким уровнем ФА (менее 653,55 мкг/мл), вторая (n=87) — с показателями, соответствующими рассчитанным пределам нормы (более 653,55 мкг/мл). Был изучен уровень ФА в зависимости от клинической картины заболевания и показателей лабораторных методов исследований. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические проявления РА в зависимости от уровня ФА в сыворотке крови

Клинические проявления	С пониженным уровнем ФА, N=23, n (%)	С нормальным уровнем ФА, N=87, n (%)	Достоверность
Наличие РФ			
РФ (+)	18 (78,26%)	67 (77,01%)	$\chi^2=0,016$
РФ (-)	5 (21,74%)	20 (22,99%)	$p=0,992$

Наличие АЦЦП			
АЦЦП (+)	22 (95,65%)	52 (58,62%)	$\chi^2=10,63$
АЦЦП (-)	1 (4,35%)	35 (41,38%)	$p=0,005$
Клиническая стадия заболевания			
Очень ранняя	0 (0%)	0 (0%)	$\chi^2=2,437$
Ранняя	1 (4,35%)	15 (17,24%)	$p=0,655$
Развернутая	9 (39,13%)	30 (34,48%)	
Поздняя	13 (56,52%)	42 (48,28%)	
Активность заболевания			
Ремиссия	2 (8,7%)	19 (21,84%)	$\chi^2=19,39$
Низкая	0 (0%)	12 (13,79%)	$p<0,001$
Умеренная	14 (60,87%)	53 (60,92%)	
Высокая	7 (30,43%)	3 (3,45%)	
Наличие внесуставных проявлений			
Суставная форма;	18 (78,26%)	70 (80,46%)	$\chi^2=0,003$
Внесуставные проявления	5 (21,74%)	17 (19,54%)	$p=0,950$
Рентгеновская стадия			
Стадия I	0 (0%)	10 (11,49%)	$\chi^2=9,48$
Стадия II	4 (17,39%)	33 (37,93%)	$p=0,023$
Стадия III	15 (65,22%)	39 (44,83%)	
Стадия IV	4 (17,39%)	5 (5,75%)	
Функциональный класс			
I	0 (0%)	26 (29,89%)	$\chi^2=12,384$
II	15 (65,22%)	47 (54,02%)	$p=0,006$
III	6 (26,09%)	13 (14,94%)	
IV	2 (8,7%)	1 (1,15%)	
Наличие суставных эрозий			
Эрозивный	21 (91,3%)	66 (75,86%)	$\chi^2=1,77$
Неэрозивный	2 (8,7%)	21 (24,14%)	$p=0,180$
Наличие осложнений			
Без осложнений	1 (4,35%)	50 (57,47%)	$\chi^2=18,56$
С осложнениями	22 (95,65%)	37 (42,53%)	$p<0,001$
УЗ-признаки поражения печени			
Жировой гепатоз	1 (4,35%)	3 (3,45%)	$\chi^2=0,05$
Диффузные изменения паренхимы	6 (26,09%)	22 (25,29%)	$p=0,974$
Без изменений	16 (69,57%)	16 (71,26%)	

Примечание: χ^2 — критерий согласия Пирсона.

Различия между группами были достоверны по уровню АЦЦП, активности заболевания, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию осложнений. Вероятным механизмом такого эффекта ФА является его взаимодействие с катионными полиаминами (спермин, спермидин и путрес-

цин), что защищает последних от ферментирования и способствует реализации ими своих биологических функций — стабилизация мембран макрофагов со снижением экспрессии ими ИЛ-1 и оксида азота (провоспалительного медиатора и локального повреждающего фактора) [К.М. Dzigielewska, 1998].

Статистически значимых различий среднего уровня ФА в зависимости от вида используемой болезнью-модифицирующей и генно-инженерной биологической терапии выявлено не было.

В результате проведения остеоденситометрии остеопороз был выявлен у 52 (47,2%) больных РА. Средний уровень ФА у пациентов с остеопорозом составил — $733,6 \pm 135,84$ (95% ДИ: 695,02–769,40) мкг/мл, у пациентов без остеопороза — $794,36 \pm 97,7$ мкг/мл ($Z=2,859$; $p=0,004$), что соотносится с данными других авторов. Анализ внутригрупповой взаимосвязи уровня ФА с наличием остеопороза и остеопоретических переломов представлен в таблице 3.

Таблица 3. Внутригрупповая взаимосвязь уровня ФА с наличием остеопороза и остеопоретических переломов

Показатель	С пониженным уровнем ФА, N=23, n (%)	С нормальным уровнем ФА N=87, n (%)	Достоверность (χ^2, p)
Остеопороз:			
С остеопорозом	20 (86,96%)	32 (36,78 %)	$\chi^2=18,373$ $p<0,001$
Без остеопороза	3 (13,04%)	55 (63,22 %)	
Остеопоретический перелом костей:			
Да	12 (52,17%)	12 (13,79%)	$\chi^2=13,539$ $p<0,001$
Нет	11 (47,83%)	75 (86,21%)	

Примечание: χ^2 — критерий согласия Пирсона.

Полученные нами данные демонстрируют большую частоту встречаемости остеопороза и остеопоретических переломов у больных РА с пониженным уровнем ФА.

Дисперсионный анализ зависимости МПКТ от уровня ФА представлен в таблице 4. Из данного анализа были исключены мужчины, у которых средний показатель МПКТ был выше, чем в группе женщин ($1,042 \pm 0,172$ г/см² и $0,961 \pm 0,154$ г/см² соответственно, $p=0,048$).

Таблица 4. Анализ зависимости МПКТ от уровня ФА у больных РА

Показатель	С пониженным уровнем ФА, N=21, M±SD	С нормальным уровнем ФА, N=81, M±SD	Достоверность (Z/t; p)
МПКТ (L1-L4), г/см ²	0,892±0,123	1,071±0,167	t=4,2 p<0,001
МПКТ (Neck), г/см ²	0,73±0,114	0,894±0,133	t=4,99 p<0,001
МПКТ (Total), г/см ²	0,759±0,138	0,918±0,139	Z=4,29 p<0,001

Примечание: Z — критерий Манна–Уитни; t — критерий Стьюдента.

У пациентов с пониженным уровнем ФА выявлен достоверно меньший показатель МПКТ по всем изучаемым областям. По данным литературы, уровень ФА у здоровых лиц однонаправленно коррелирует с показателем МПКТ, что позволяет говорить о положительном его влиянии на остеогенез. В нашем исследовании сохраняется ранее выявленная тенденция. Известно, что низкий уровень ФА ассоциирован с нарушением притока кальция внутрь коллагеновых волокон костной ткани, что нарушает их минерализацию. Более того, для стабильного костного обмена молекула ФА должна конкурентно связывать белки семейства TGF, иначе наблюдается снижение числа остеоцитов.

Были рассчитаны клинические специфичность и чувствительность ФА для диагностики остеопороза. Так, клиническая чувствительность ФА при остеопорозе составила 82%, а специфичность — 72%. Для выявления остеопоретических переломов клиническая чувствительность ФА составила 52%, а специфичность — 86%. Таким образом, ФА является чувствительным маркером определения остеопороза у пациентов, больных РА, с высоким показателем специфичности.

С целью уточнения патогенетического значения ФА в развитии остеопороза, была оценена его взаимосвязь (дисперсионный анализ) с уровнем 25(ОН)Д2 и следующими показателями костного обмена в группе больных РА: СТХ-1, P1NP, кальций крови, кальций мочи, общая щелочная фосфатаза. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Взаимосвязь показателей костного обмена, уровня 25(ОН)Д2 и концентрации ФА

Показатели костного обмена и 25(ОН)Д2 сыворотки	С пониженным уровнем ФА, N=23, M±SD	С нормальным уровнем ФА, N=87, M±SD	Достоверность (Z/t; p)
25(ОН)Д2, нмоль/л	40,43±3,68	51,48±1,75	t=2,83 p=0,0054
СТХ-1, нг/мл	0,9±0,106	0,678±0,037	t=-2,42 p=0,016
P1NP, пг/мл	62,35±4,1	58,64 ± 5,05	t=-0,36 p=0,713
Кальций крови, ммоль/л	2,364±0,029	2,388±0,017	Z=0,65 p=0,511
Кальций мочи, ммоль/сут	2,905±0,532	2,773±0,195	Z=0,42 p=0,669
Щелочная фосфатаза МЕ/л	92,66±12,09	72,73±4,58	Z=-1,31 p=0,189

Примечание: Z — критерий Манна–Уитни; t — критерий Стьюдента; 25(ОН)Д2 — 25-гидроксиколекальциферол; P1NP — N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

Как видно из таблицы 5, статистически достоверными были различия по уровню 25(ОН)Д2 и СТХ-1 в зависимости от уровня ФА. При снижении уровня ФА СТХ-1 (показатель остеодеструкции) имел тенденцию к повышению. К сожалению, в литературе нет исследований взаимосвязи уровня 25(ОН)Д2 и ФА, однако нельзя исключить стимуляцию синтеза и секреции изучаемого гликопротеина витамином, так как он обладает огромным спектром биологических функций, которые уточняются и в настоящее время. Также вероятна и обратная

реакция, когда нормальный уровень ФА способствует ферментированию провитамина D₃ с образованием 25(ОН)D₂. Повышенная концентрация продуктов деградации коллагена I типа среди пациентов со сниженным уровнем ФА может быть следствием как более высокой активности заболевания, наблюдаемой в данной группе пациентов, как нарушением минерализации коллагеновых волокон, что может сопровождаться их ускоренным разрушением, так и нарушением дифференциации остеоцитов, как результат меньшего связывания ФА с белками семейства TGF.

Также, была изучена взаимосвязь между композитным составом тела (жировая, соединительная и костная ткани), их процентным содержанием, ИМТ и уровнем ФА. Пониженный уровень ФА ассоциируется только с низкой массой костной ткани ($F=14,508$; $p<0,001$), что косвенно указывает на влияние исследуемого показателя на остеогенез.

Для изучения ассоциации уровня ФА со скоростью прогрессирования и активностью РА оценивалась его взаимосвязь со следующими показателями: DAS28-СРБ, вчСРБ, скорость оседания эритроцитов — СОЭ по Вестергрену, уровень боли по визуально-аналоговой шкале и соотношение Cartilaps/креатинин мочи.

Для выбора метода корреляционного анализа проводилась оценка нормальности распределения признаков. Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь сывороточного уровня ФА наблюдалась с показателем DAS28-СРБ ($r=-0,4334$, $p<0,0001$), слабая обратная — с вчСРБ ($r=-0,341$, $p=0,0002$), слабая обратная — с СОЭ ($r=-0,332$, $p=0,0003$), недостоверная — с уровнем боли по визуально-аналоговой шкале ($r=-0,17$, $p>0,05$).

С использованием методов внутригруппового анализа была проанализирована ассоциация пониженного и нормального уровней ФА и соотношения Cartilaps/креатинин мочи. В группе с пониженным уровнем ФА показатель

Cartilaps/креатинин мочи составил $598,9 \pm 223,72$ мкг/ммоль против $481,17 \pm 226,93$ мкг/ммоль в группе с нормальным уровнем ФА ($Z=-2,311$; $p=0,021$). Полученные нами данные, вероятно, позволяют ассоциировать уровень ФА со скоростью деструкции хрящевой ткани.

ФА, являясь многофункциональным гликопротеином, представляет интерес в качестве потенциального терапевтического агента. Механизм стабилизации мембран макрофагов обладает высоким терапевтическим потенциалом при аутоиммунных заболеваниях. ФА, выступая опсоином для спермина, может способствовать ингибированию посттрансляционного синтеза ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, что приводит к прерыванию процесса аутоактивации макрофагов и, как следствие, — остановке иммунного ответа. Для безопасности данного процесса необходима высокая избирательность, «таргетность», лекарственного средства, чтобы избежать риска манифестации инфекций, вызванных не только патогенной, но и условно-патогенной микрофлорой. Можно предположить, что ФА может стать потенциальным субстратом для создания нового лекарственного препарата, обладающего высокой избирательностью и эффективностью.

Кроме того, при дальнейшем изучении представляется возможным использование определения уровня ФА в сыворотке крови как дополнительного диагностического маркера агрессивного фенотипа РА, высокой степени активности заболевания и скорости деструкции суставных поверхностей и костной ткани. Согласно полученным данным, определение концентрации ФА в сыворотке крови пациентов с РА менее $653,55$ мкг/мл наблюдается у лиц с более высокой степенью деструкции суставных поверхностей (III и IV рентгеновская стадия), высокой частотой выявления эрозий, высокой степенью активности заболевания, наличием АЦЦП, остеопороза и остеопоротических переломов. Дальнейшее изучение роли ФА в патогенезе РА может способствовать совершенствованию методов диагностики и терапии заболевания, повышению качества и продолжительности жизни пациентов.

Тема является перспективной в плане дальнейшего изучения роли тканевых цитокинов в патогенезе ревматических заболеваний и позволит лучше исследовать механизмы воспалительного процесса. Это может способствовать совершенствованию методов диагностики и создать предпосылки для разработки таргетных препаратов для лечения данных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. У больных РА обнаружен статистически более низкий уровень ФА, чем у здоровых лиц ($765,67 \pm 120,67$ мкг/мл и $812,95 \pm 76,21$ мкг/мл соответственно), что указывает на его взаимосвязь с данным воспалительным заболеванием.

2. Пониженный уровень ФА (менее 653,55 мкг/мл) при РА ассоциируется с более агрессивным и тяжелым течением заболевания, которое в данной группе пациентов характеризуется следующими клинико-иммунологическими проявлениями: позитивность по АЦЦП, высокая степень активности заболевания по DAS28, III–IV рентгенологическая стадия и III–IV функциональный класс.

3. Пониженный уровень ФА при РА ассоциируется с меньшей МПКТ по данным DEXA-денситометрии, меньшей костной массой по данным исследования композитного состава тела и повышенной частотой остеопоротических переломов, что предполагает взаимосвязь изучаемого гликопротеина с остеопорозом.

4. У больных РА с пониженным уровнем ФА наблюдается снижение уровня 25(ОН)D₂ и повышение маркера костной резорбции СТХ-1, что может указывать на повышенную костную резорбцию в данной группе пациентов.

5. Снижение уровня ФА у больных РА ассоциируется с повышением активности заболевания (индексом DAS28-СРБ), уровнем вЧСРБ, СОЭ по Ве-

стергрену и увеличением мочевой экскреции продуктов деградации коллагена II типа (CartiLaps/креатинин), что может свидетельствовать о взаимосвязи между уровнем ФА и скоростью разрушения суставного хряща.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня ФА в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом рекомендовано пациентам с верифицированным диагнозом РА в качестве дополнительного предиктора агрессивного течения заболевания и снижения МПКТ.

2. За нормальный уровень ФА следует принять значение $\geq 653,55$ мкг/мл.

3. Снижение уровня ФА менее 653,55 мкг/мл следует расценивать как дополнительный фактор наличия высокой степени активности РА и агрессивного деструктивного процесса суставных поверхностей.

4. Обнаружение уровня ФА менее 769,40 мкг/мл у пациентов с РА является дополнительным фактором, свидетельствующим о наличии низкой МПКТ, и должно дополняться проведением рентгеновской остеоденситометрии для выявления остеопороза.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Фетуин-А. Новый гепатокин в диагностике ревматоидного артрита / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Полякова Ю. В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. — Т. 63. — № 12. — С. 756–760.

2. Фетуин-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е. [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57. — № 4. — С. 426–430. —

3. Показатели костного обмена и уровень фетуина-А у больных ревматоидным артритом / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е. [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2019. — Т. 2. — № 70. — С. 121–122.

4. Фетуин-А и вторичный остеопороз у больных ревматоидным артритом / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е. [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. — 2019. — Т. 27. — № 3. — С. 360–366.

5. Влияние уровня фетуина-А на костный обмен у больных ревматоидным артритом / Папичев Е. В., Королик О. Д., Заводовский Б. В. [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2019. — Т. 8. — № 4. — С. 89–93.

6. Композитный состав тела и сывороточный уровень фетуина-А у пациентов с ревматоидным артритом / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е. [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2020. — Т. 40. — № 5. — С. 92–97.

Другие публикации

7. Взаимосвязь фетуина-А с клиническими и лабораторными проявлениями ревматоидного артрита, осложненного остеопорозом у женщин / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Полякова Ю. В. [и др.] // «Боткинские чтения»: сб. тезисов Всероссийского конгресса / под ред. Мазурова В. И., Трофимова Е. А. — 2018. — С. 296–297.

8. Взаимосвязь уровня фетуина-А и минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом / Папичев Е. В. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сб. материалов 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. — 2018. — С. 61–62.
9. Клиническое значение фетуина-А при ревматоидном артрите / Папичев Е. В., Сивордова Л. Е., Ахвердян Ю. Р. [и др.] // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. — 2018. — С. 219–225.
10. Низкий уровень фетуина-А как показатель агрессивного фенотипа ревматоидного артрита / Папичев Е. В., Сивордова Л. Е., Ахвердян Ю. Р. [и др.] // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. — 2018. — С. 226–232.
11. Parameters of mineral-bone metabolism and fetuin-A level in patients with rheumatoid arthritis / Papichev E. V., Zavodovsky B. V., Sivordova L. E. [et al.] // *Osteopor Int.* — 2019. — Vol. 30 (Suppl. 2). — P. 381.
12. Фетуин-А в диагностике остеопороза при ревматоидном артрите / Папичев Е. В., Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е. [и др.] // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. — 2019. — С. 140–145.
13. Bone turnover and serum levels of fetuin-a in patients with rheumatoid arthritis / Papichev E. V., Zavodovsky B. V., Sivordova L. E. [et al.] // *Osteopor Int.* — 2020. — Vol. 31 (Suppl. 2). — P. 567.
14. Association of serum fetuin-a levels and rheumatoid arthritis clinical and immunological features / Papichev E. V., Zavodovsky B. V., Sivordova L. E. [et al.] // *Osteopor Int.* — 2020. — Vol. 31 (Suppl. 2). — P. 1080.
15. Association of fetuin-A serum levels and glucocorticoids intake in patients with rheumatoid arthritis / Papichev E. V., Zavodovsky B. V., Akhverdyan Y. R. [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2020. — Vol. 79 (Suppl. 1). — P. 1346.

ПАПИЧЕВ
Евгений Васильевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
УРОВНЯ ФЕТУИНА-А У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____ . _____ .2021.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.