

Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита

Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Герасимов А.Н.², Каратеев Д.Е.¹, Попкова Т.В.¹, Лучихина Е.Л.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
 2119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
 28, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Александр Александрович Новиков;
 irramnlab@yandex.ru

Contact: Aleksandr Novikov;
 irramnlab@yandex.ru

Поступила 20.07.15

Регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных ревматоидным артритом (РА). Количественная оценка статуса пациента дает возможность разрабатывать стандартизованные показания для применения противоревматической терапии. **Целью** данной работы стало выявление лабораторных биомаркеров, способных отражать активность РА.

Материал и методы. Обследовано 58 пациентов с РА и 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Больные РА были разделены на группы с высокой/умеренной и низкой активностью заболевания по DAS28. Концентрации 30 биомаркеров в сыворотке крови измеряли с использованием иммунонефелометрического метода, иммуноферментного анализа и технологии xMAP.

Результаты и обсуждение. Проведение многофакторного анализа позволило выделить факторы, наиболее связанные с высокой/умеренной активностью РА по DAS28: фактор роста фибробластов 2, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, интерлейкины (ИЛ) 1 α , 6 и 15, фактор некроза опухоли α – и создать прогностическую модель оценки активности РА. По данным ROC-анализа, данная модель обладает отличной диагностической эффективностью при дифференциации высокой/средней активности РА от низкой.

Таким образом, создание независимого от субъективной оценки иммунологического многопараметрического индекса, обладающего более высокой диагностической точностью по сравнению с рутинно используемыми в клинической практике лабораторными показателями, может являться качественно новым этапом в оценке и контроле активности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; биомаркеры; многопараметрический анализ.

Для ссылки: Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):591–5.

USE OF MULTIPARAMETER ANALYSIS OF LABORATORY BIOMARKERS TO ASSESS RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY

Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Gerasimov A.N.², Karateev D.E.¹, Popkova T.V.¹, Luchikhina E.L.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The key component in the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) is regular control of RA activity. The quantitative assessment of a patient's status allows the development of standardized indications for anti-rheumatic therapy. **Objective:** to identify the laboratory biomarkers able to reflect RA activity.

Subjects and methods. Fifty-eight patients with RA and 30 age- and sex-matched healthy donors were examined. The patients were divided into high/moderate and mild disease activity groups according to DAS28. The serum concentrations of 30 biomarkers were measured using immunonephelometric assay, enzyme immunoassay, and xMAP technology.

Results and discussion. Multivariate analysis could identify the factors mostly related to high/moderate RA activity according to DAS28, such as fibroblast growth factor-2, monocyte chemoattractant protein-1, interleukins (IL) 1 α , 6, and 15, and tumor necrosis factor- α and could create a prognostic model for RA activity assessment. ROC analysis has shown that this model has excellent diagnostic efficiency in differentiating high/moderate versus low RA activity.

Conclusion. To create a subjective assessment-independent immunological multiparameter index of greater diagnostic accuracy than the laboratory parameters routinely used in clinical practice may be a qualitatively new step in assessing and monitoring RA activity.

Keywords: rheumatoid arthritis; biomarkers, multiparameter analysis.

For reference: Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):591–5 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-591-595>

Ревматоидный артрит (РА) – гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и нередко физиологические стимулы [1]. Этим определяется чрезвычайное разнообразие клинических, патологических и иммунологических проявлений, сочетание которых делает

РА похожим на клиничко-иммунологический синдром. Современные противоревматические препараты позволяют эффективно подавлять воспалительный процесс и в значительной мере сдерживать прогрессирование болезни, однако их потенциал может быть реализован в полной мере лишь при использовании соответствующей тактики лечения. Регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных РА. Количественная оценка статуса па-

пациента дает возможность разрабатывать стандартизованные показания для применения противоревматической терапии [2]. По мере развития болезни выраженность и удельная значимость ее проявлений могут существенно меняться. Среди них нет единственного параметра, который мог бы дать адекватное представление о степени активности заболевания в целом. Поэтому для ее определения используется сочетание нескольких признаков, характеризующих разные стороны патологического процесса. Большой интерес представляет выделение различных степеней активности РА, которые могли бы стать реальными ориентирами при определении состояния пациента и решении вопроса о тактике лечения. Данный подход был реализован при создании индекса DAS28, который вычисляется по результатам оценки нескольких признаков воспалительной активности:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln COЭ + 0,014 OCЗБ,$$

где ЧБС – число болезненных при пальпации суставов (из 28), ЧПС – число припухших суставов (из 28), OCЗБ – общая оценка состояния здоровья больным в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале, COЭ – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену [3, 4]. Высокой активности соответствуют значения DAS28, превышающие 5,1. Низкая активность регистрируется при DAS28 ниже 3,2. Диапазон DAS28 от 3,2 до 5,1 соответствует умеренной активности. Однако эта методика достаточно сложна и требует специальных вычислений [2]. Предполагается, что изменение концентраций лабораторных биомаркеров способно отражать течение патофизиологических процессов при РА. Так, COЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) являются частью таких индексов для оценки активности РА, как DAS28-COЭ, DAS28-СРБ и упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index – SDAI). Однако данные лабораторные показатели не являются специфичными маркерами воспаления [5–7]. В связи с этим ведется поиск новых протеомных биомаркеров, способных отражать активность данного заболевания. Накопленная информация об особенностях белкового профиля при РА позволила создать для определения активности болезни полученные путем многопараметрического анализа диагностические индексы (МДИ), которые основаны на измерении концентраций биомаркеров, ассоциирующихся с определенной степенью активности заболевания или коррелирующих с компонентами DAS28 [8, 9].

Целью данной работы стало выявление лабораторных биомаркеров, способных отражать активность РА.

Материал и методы

Обследовано 58 пациентов с РА: 46 женщин и 12 мужчин; медиана [25-й; 75-й перцентили]: возраста – 49 [47; 58] лет, длительности РА – 48 [28; 120] мес, DAS28 – 4,8 [3,85; 5,8], – а также 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Больные РА были разделены на группы с высокой/умеренной и низкой активностью заболевания по DAS28. Все образцы исследуемого биологического материала хранили при -70 °С. Интервал между процедурой взятия крови и замораживанием образцов сывороток составлял <30 мин. Концентрации 30 биомаркеров в сыворотке крови измеряли с использованием: иммунонефелометрического метода (СРБ), иммуноферментного анализа (анти-

тела к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину – АМЦВ) и технологии xMAP (антагонист рецептора интерлейкина 1 – ИЛ1ра, интерлейкины – ИЛ: 1β, 1га, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, фактор роста фибробластов 2 – ФРФ2, зотаксин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ, интерферон γ – ИФНγ, ИФНγ-индукцибельный белок – ИБ10), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 – МХБ1, макрофагальный белок воспаления 1α – МБВ1α, МБВ1β, тромбоцитарный фактор роста ВВ – ТФР-ВВ, фактор некроза опухоли α – ФНОα, васкулоэндотелиальный фактор роста – ВЭФР.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях (www.cdc.gov). Обработка результатов включала общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности использовали аналогичные методы непараметрической статистики [10]. Результаты представлены в виде медианы (Me) и [25-го; 75-го перцентилей]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи многофакторного анализа, при котором прогноз показателя ϵ по показателям $\eta_1 \dots \eta_n$ осуществляется в виде:

$$\epsilon_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены таблицы стандартизованных коэффициентов k , определяемых как:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\epsilon)}{\sigma(\eta_k)},$$

а также статистическая достоверность (p) их отличия от нуля. Оценка диагностической точности определения биомаркеров РА осуществлялась путем расчета операционных характеристик теста: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) оценки площади под ROC-кривой (ППК) [11]. Для измерения степени согласованности результатов определения активности РА различными методами использовался коэффициент каппа (κ) Коэна [12].

Результаты

В сыворотках больных РА концентрации большинства биомаркеров достоверно превышали таковые в группе здоровых доноров, исключение составили ФРФ, Г-КСФ, МХБ1β, ТФР-ВВ. Группа пациентов с высокой/умеренной активностью заболевания достоверно отличалась более высокими уровнями ФРФ2, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ15, ИБ10, ФНОα от больных с низкой активностью (табл. 1).

Проведение многофакторного анализа позволило выделить факторы, наиболее «связанные» с высокой/умеренной активностью РА по DAS28: ФРФ2, МХБ1, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ15, ФНОα. Полученные данные позволили соз-

Таблица 1 Концентрации биомаркеров при РА в зависимости от степени активности заболевания и у здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель | РА | | Активность РА | | Контроль (n=30) |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| | все пациенты (n=58) | высокая / умеренная (n=48) | низкая (n=10) | | |
| DAS28 | 4,8 [3,85; 5,8] | 5,1 [4,5; 5,9] | 2,9 [2,8; 3,1] | – | |
| IgM РФ ¹ | 36,5 [1,3; 142,5]* | 34,7 [0,1; 194,9]* | 36,5 [12,9; 127,5]* | 0,1 [0,1; 0,1] | |
| АЦЦП ² | 27,1 [0,5; 100,0]* | 27,1 [0,5; 100,0]* | 21,95 [0,3; 100,0]* | 0,1 [0,1; 0,1] | |
| АМЦВ ³ | 39,6 [3,2; 243,5]* | 36,2 [2,5; 219,9]* | 98,0 [38,6; 243,5]* | 0,2 [0,2; 0,2] | |
| СРБ ¹ | 10,2 [4,9; 33,5]* | 15,1 [6,2; 36,4]* | 8,8 [3,8; 13,3]* | 0,9 [0,5; 1,2] | |
| ИЛ1β ⁴ | 4,6 [3,4; 8,9]* | 4,9 [3,7; 13,9]** | 3,3 [2,5; 4,3] | 4,07 [2,61; 7,57] | |
| ИЛ1ρα ⁴ | 220,9 [148,3; 3761,6]* | 244,7 [152,4; 4891,9]* | 166,6 [90,5; 668,7] | 150,6 [111,2; 1082,8] | |
| ИЛ2 ⁴ | 25,1 [10,3; 221,9]* | 36,7 [11,3; 521,1]* | 14,75 [10,05; 49,3] | 10,8 [5,5; 37,5] | |
| ИЛ4 ⁴ | 6,1 [0,8; 9,6]* | 6,3 [0,8; 12,1]* | 3,75 [0,3; 6,7] | 3,3 [0,2; 8,9] | |
| ИЛ5 ⁴ | 5,2 [3,5; 11,1]* | 5,4 [3,6; 13,2]* | 4,5 [1,2; 5,25] | 2,9 [0,2; 9,5] | |
| ИЛ6 ⁴ | 44,0 [21,7; 257,6]* | 55,3 [25,2; 317,4]** | 24,8 [9,1; 54,7]* | 7,8 [4,5; 33,5] | |
| ИЛ7 ⁴ | 22,0 [4,4; 52,5]* | 25,5 [6,3; 60,3]* | 17,4 [1,6; 21,5] | 8,15 [0,5; 76,5] | |
| ИЛ8 ⁴ | 14,8 [6,7; 19,1]* | 15,3 [7,1; 19,1]* | 10,6 [2,4; 15,6] | 12,5 [4,8; 28,15] | |
| ИЛ9 ⁴ | 102,1 [51,8; 509,6]* | 102,1 [42,9; 425,1]* | 122,65 [72,7; 600,6]* | 34,2 [26,3; 186,2] | |
| ИЛ10 ⁴ | 48,2 [14,0; 130,4]* | 61,8 [17,5; 189,0]** | 28,32 [6,9; 74,9] | 13,2 [5,8; 411,3] | |
| ИЛ12 ⁴ | 12,3 [6,1; 74,0]* | 14,6 [6,5; 136,5]* | 10,05 [4,2; 17,9] | 5,8 [2,2; 27,6] | |
| ИЛ13 ⁴ | 27,1 [17,0; 64,3]* | 29,6 [17,7; 82,5]* | 17,5 [8,7; 28,5] | 16,7 [9,9; 63,3] | |
| ИЛ15 ⁴ | 19,3 [5,8; 57,8]* | 24,7 [8,7; 86,8]** | 7,06 [3,9; 19,4] | 6,7 [3,9; 40,8] | |
| ИЛ17 ⁴ | 83,3 [21,9; 120,5]* | 88,0 [22,5; 126,9]* | 74,3 [10,5; 103,8] | 22,87 [5,23; 385,67] | |
| Эотаксин ⁴ | 384,9 [80,4; 1260,8]* | 469,8 [78,1; 1590,2]* | 163,5 [118,1; 192,5] | 102,41 [19,39; 1247,91] | |
| ФРФ2 ⁴ | 34,4 [23,2; 54,6] | 37,0 [28,3; 62,6]** | 15,8 [7,3; 21,6] | 27,25 [19,3; 70,1] | |
| Г-КСФ ⁴ | 12,4 [2,7; 31,9] | 14,0 [2,7; 33,9]** | 2,5 [0,3; 16,3] | 10,9 [2,4; 31,5] | |
| ГМ-КСФ ⁴ | 94,3 [48,6; 920,1]* | 14,0 [2,7; 33,9] | 79,2 [55,2; 171,6]* | 39,9 [21,6; 182,1] | |
| ИФНγ ⁴ | 1369,3 [197,8; 10 155,7]* | 1521,9 [197,8; 10 896,4]* | 989,6 [149,5; 3563,7] | 285,35 [112,2; 2342,6] | |
| ИБ10 ⁴ | 7733,1 [754,2; 13 252,8]* | 8302,6 [770,0; 16 721,7]** | 4922,6 [364,9; 10 115,25] | 717,8 [188,7; 17 831,0] | |
| МХБ1 | 84,6 [28,4; 249,2] | 108,0 [42,5; 294,1]* | 28,1 [13,3; 60,0] | 48,6 [22,3; 248,5] | |
| МБВ1α ⁴ | 20,2 [10,4; 24,2]* | 20,9 [10,2; 28,1]* | 17,5 [11,3; 20,5] | 10,8 [8,8; 37,2] | |
| МБВ1β ⁴ | 76,1 [46,9; 133,1] | 80,4 [52,9; 135,0] | 59,4 [28,5; 81,7] | 66,0 [49,4; 153,3] | |
| ТФР-βВ | 31 266,5 [8029,9; 65 112,0] | 31 594,5 [8974,0; 65 322,2] | 26 274,3 [7207,7; 44 078,4] | 26 024,5 [5854,8; 93 646,9] | |
| ФНОα ⁴ | 76,5 [47,4; 144,7]* | 80,7 [48,9; 211,5]** | 53,9 [27,4; 64,3] | 38,9 [17,2; 98,0] | |
| ВЭФ ⁴ | 494,6 [131,8; 1477,5]* | 616,1 [194,7; 1914,8]* | 318,6 [30,8; 524,0] | 205,6 [63,85; 2887,4] | |

Примечание. * – p<0,05 по отношению к здоровым донорам, ** – по отношению к больным с низкой активностью РА. Методы определения: ¹ – ИИМ (Siemens, ФРГ); ² – ИФА (Axis-Shield, Великобритания); ³ – ИФА (ORGENTEC Diagnostika, ФРГ), ⁴ – xMAP (Bio-Rad, США).

дать прогностическую модель оценки активности РА, рассчитываемую по следующей формуле:

$$-0,0413+0,006 \cdot (\text{ФРФ}2)+0,006 \cdot (\text{ИЛ}1\beta)+0,005 \cdot (\text{МХБ}1)-0,004 \cdot (\text{ФНО}\alpha)+0,002 \cdot (\text{ИЛ}6)-0,007 \cdot (\text{ИЛ}15).$$

Концентрации цитокинов выражаются в значениях рангов их концентраций, результат расчета – в условных единицах. Коэффициент корреляции значений полученной прогностической модели и DAS28 составил 0,38 (p<0,05). По данным ROC-анализа, данная модель обладает «отличной» диагностической эффективностью при дифференциации высокой/средней активности РА от низкой [ППК=0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,0]. В качестве точки отсечения (cut off) выбрано значение 0,652 (табл. 2).

Обсуждение

В ходе прогрессирования РА в периферической крови происходит достоверное изменение уровней аутоантител, острофазовых белков и цитокинов, принадле-

жащих ко всем основным функциональным классам [13, 14]. Развитие протеомных технологий, позволяющих одновременно определять множество биомаркеров в одном образце биоматериала, позволило перейти к созданию МДИ. Теоретически МДИ должен являться объективным критерием, основанным только на лабораторных биомаркерах, и, отражая развитие иммунопатологических процессов при РА, служить важным дополнением к клинической оценке активности заболевания [9]. В зарубежной литературе описано два МДИ, созданных для оценки активности РА и способных определить наличие высокой/умеренной и низкой активности РА. Первый основан на связи изменения плазменных концентраций ИЛ6, МБВ3, трансформирующего ростового фактора α (ТРФα), хемокина CXCL13, макрофагального колоние-стимулирующего фактора (М-КСФ) и 4-1ВВ лиганда со степенями активности РА (ППК=0,89) [8]. При создании второго (Vectra DA) учитывалась ассоциация сывороточных концентраций: молекулы адгезии сосудистого эндо-

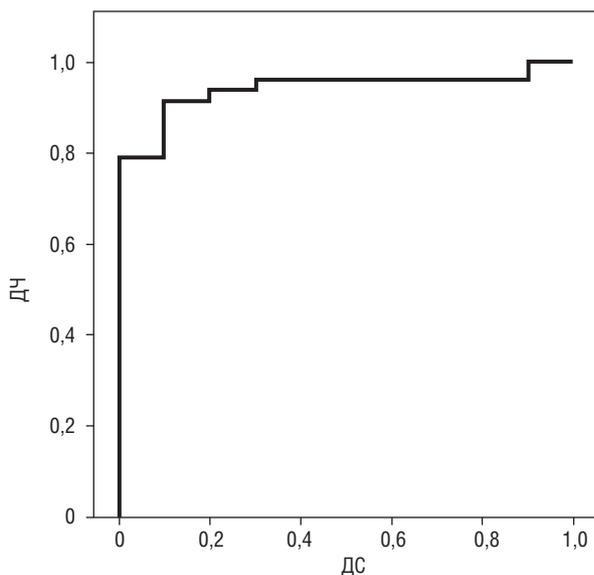
Таблица 2 Диагностическая точность МДИ для определения активности РА

| Показатель | ППК (95% ДИ) | ДЧ, % | ДС, % | ПЦПР | ПЦОР | κDAS28 |
|------------------------|------------------|-------|-------|------|------|--------|
| Прогностическая модель | 0,93 (0,87–1,00) | 91,7 | 90,0 | 97,7 | 64,3 | 0,68 |
| ФРФ2 | 0,82 (0,66–0,97) | 87,5 | 80,0 | 97,7 | 64,3 | 0,20 |
| МХБ1 | 0,75 (0,60–0,89) | 68,8 | 70,0 | 89,2 | 28,6 | 0,32 |
| ИЛ1β | 0,77 (0,62–0,93) | 77,1 | 70,0 | 92,3 | 36,8 | 0,33 |
| ИЛ6 | 0,71 (0,55–0,87) | 60,0 | 60,0 | 88,2 | 25,0 | 0,14 |
| ИЛ15 | 0,71 (0,56–0,86) | 72,9 | 70,0 | 92,1 | 35,0 | 0,31 |
| ФНОα | 0,73 (0,58–0,88) | 62,5 | 80,0 | 93,8 | 30,8 | 0,26 |

теля первого типа (VCAM1), эпидермального фактора роста (ЭФР), ВЭФР, ИЛ6, рецептора ФНО 1-го типа, матричных металлопротеиназ 1, 3, хрящевого гликопротеина 39, лептина, резистина, сывороточного амилоидного белка А и СРБ с компонентами DAS28 (ППК=0,71) [9]. Величина коэффициента корреляционной связи с DAS28 ни у одного из МДИ, включая описанный в настоящей работе, не поднималась выше средней [15]. Однако все МДИ обладают диагностической точностью, лежащей в границах «хорошая–отличная», и она превышает таковую для каждого маркера, включенного в соответствующий индекс, что свидетельствует в пользу эффективности применения для оценки активности РА многопараметрических прогностических моделей (см. рисунок).

Вошедшие в МДИ биомаркеры отражают основные звенья иммунопатогенеза РА. Среди провоспалительных цитокинов центральное место в развитии синовиального воспаления, прогрессирующей костной деструкции и системных проявлений при РА занимают ФНОα, ИЛ6 и ИЛ1β [16]. ФНОα продуцируется макрофагами синовиальной ткани, и его максимальная концентрация достигается в активную стадию заболевания. Основными патогенетическими эффектами ФНОα являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов – лиганда рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL), отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландинов [17]. ИЛ1β – один из важнейших медиаторов воспа-

ления при РА. Отмечается значительное увеличение его продукции в синовиальной ткани, с последующим ростом концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови, коррелирующей с активностью заболевания [18, 19]. ИЛ1β стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неоангиогенеза, активирует макрофаги. ИЛ1β способен индуцировать синтез многих других цитокинов, хемокинов, матричных металлопротеиназ и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Участие ИЛ1β в патогенезе РА подтверждено его способностью усиливать тяжесть коллаген-индуцированного артрита и при интраартикулярном введении вызывать артритоподобные изменения [20]. Патологическое действие ИЛ6 при РА состоит в стимуляции пролиферации В-клеток, секреции иммуноглобулинов, синтеза СРБ, дифференцировке плазматических клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышение уровня ИЛ6 коррелирует с активностью РА, титрами ревматоидного фактора, лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной ткани и тяжестью деструктивного поражения суставов [21]. ИЛ6 принимает участие в развитии околоуставного остеопороза и суставной деструкции через влияние на дифференцировку остеокластов, увеличение активности протеолитического фермента агреканазы и ускорения деградации протеогликанов [22]. ИЛ15 при РА способен напрямую стимулировать продукцию ФНОα синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНОα макрофагами [23]. ФРФ2 является членом семейства гепарин-связывающих ростовых факторов. При РА наблюдается значительное увеличение его концентрации в синовиальной жидкости, ассоциирующееся с тяжестью течения заболевания [24]. ФРФ2 усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов и, обладая способностью увеличивать синтез ВЭФР, стимулирует ангиогенез. Кроме этого, связываясь с рецептором (ФРФР1) на синовиальных фибробластах и активируя ERK-киназу, он ускоряет созревание остеокластов, опосредованное RANKL и молекулой межклеточной адгезии 1, приводящее к развитию костной резорбции [25]. МХБ1 синтезируется макрофагами, фибробластами, эндотелиальными и опухолевыми клетками в ответ на стимуляцию ИЛ6, ФНОα и ИЛ1β. МХБ1 участвует в патогенезе заболеваний, характерных для РА [26]. Кроме этого, существуют данные, позволяющие считать МХБ1 одним из основных провоспалительных медиаторов при РА [27]. Следует отметить, что во всех МДИ используется оценка содержания в периферической крови провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, отражающего в свою очередь про-



ROC-кривая для МДИ при определении степени активности РА

цессы рекрутинга, активации и реализации клетками эффекторных функций, без которых невозможно развитие аутоиммунного воспалительного процесса при РА. Эти данные позволяют предположить, что измерение концентраций представителей именно этих функциональных классов цитокинов дает возможность наиболее точно оценивать активность заболевания.

Таким образом, создание независимого от субъективной оценки иммунологического МДИ, обладающего более высокой диагностической точностью, по сравнению с рутинно используемыми в клинической практике индексами, может являться качественно новым этапом в оценке и контроле активности РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Олюнин ЮА. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):9–13 [Olyunin YuA. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):9–13 (In Russ.)].
3. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–8. doi: 10.1002/art.1780380107
4. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1845–50. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K
5. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol*. 2009;36:1387–90. doi: 10.3899/jrheum.080770
6. Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, et al. A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. *PLoS Med*. 2010 Sep;7(9):e1000341. doi: 10.1371/journal.pmed.1000341
7. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:814–9.
8. Rioja I, Hughes FJ, Sharp CH, et al. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor alpha, tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2257–67. doi: 10.1002/art.23667
9. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(4):e60635. Published online 2013 Apr 9. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
10. Герасимов АН. Медицинская статистика (учебное пособие). Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 475 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika (uchebnoe posobie)* [Medical Statistics (Tutorial)]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 475 p.]
11. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва; 2012. С. 6–9 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Sovremennyye standarty laboratornoi diagnostiki revmaticheskikh zabolevaniy* [Modern standards of laboratory diagnosis of rheumatic diseases]. Moscow; 2012. P. 6–9].
12. Cohen JA. Coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Measurement*. 1960;20:37–46. doi: 10.1177/001316446002000104
13. Doherty NS, Littman BH, Reilly K, et al. Analysis of changes in acute-phase plasma proteins in an acute inflammatory response and in rheumatoid arthritis using two-dimensional gel electrophoresis. *Electrophoresis*. 1998;19(2):355–63. doi: 10.1002/elps.1150190234
14. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:712–9. doi: 10.1136/ard.2006.054924
15. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2012 Nov;70:415–24. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
16. Choy EH. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:510–8.
17. Dayer J, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med*. 1985;162(6):2163–8. doi: 10.1084/jem.162.6.2163
18. Dinarello CA. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann NY Acad Sci*. 1998;29(856):1–11. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08307.x
19. Hom JT, Bendele AM, Carlson DG. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol*. 1988;141(3):834–41.
20. Vinuesa CG, Cook MC. The molecular basis of lymphoid architecture and B cell responses: implications for immunodeficiency and immunopathology. *Curr Mol Med*. 2001;1(6):689–725. doi: 10.2174/1566524013363276
21. Kotake S, Sato K, Kim KJ, 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. doi: 10.1002/jbmr.5650110113
22. Dasgupta B, Corkill M, Kirkham B, et al. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(1):22–5.
23. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 1997;3(2):189–95. doi: 10.1038/nm0297-189
24. Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, et al. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol*. 2002;168(1):450–7. doi: 10.4049/jimmunol.168.1.450
25. Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Induction of RANKL expression and osteoclast maturation by the binding of fibroblast growth factor 2 to heparan sulfate proteoglycan on rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2450–8. doi: 10.1002/art.20367
26. Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1992;90(3):772–9. doi: 10.1172/JCI115950
27. Cho ML, Yoon BY, Ju JH, et al. Expression of CCR2A, an isoform of MCP-1 receptor, is increased by MCP-1, CD40 ligand and TGF-beta in fibroblast like synoviocytes of patients with RA. *Exp Mol Med*. 2007;39(4):499–507. doi: 10.1038/emmm.2007.55