

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ХРЯЩЕВОГО ГЛИКОПРОТЕИНА-39 С АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТЕПЕНЬЮ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СУСТАВОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Налдикоева Т.А., Тотров И.Н.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, e-mail: tamara.n.a@mail.ru

Стойкая потеря трудоспособности пациентов с ревматоидным артритом продолжает оставаться актуальной социально-экономической проблемой современной ревматологии. Поэтому научные исследования, направленные на поиск путей решения данной проблемы, не теряют актуальности. В том числе исследования, проводимые с целью изучения дополнительных методов диагностики прогрессирования заболевания. Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи между уровнем хрящевого гликопротеина-39, активностью заболевания, показателями воспаления и прогрессирования деструкции суставов у пациентов с ревматоидным артритом. В исследование было включено 64 пациента (мужчины и женщины) с установленным диагнозом ревматоидный артрит в возрасте от 18 до 75 лет и 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное исследование, а также иммуноферментный анализ для определения хрящевого гликопротеина-39 в сыворотке крови. В группе больных отмечались повышенные уровни хрящевого гликопротеина-39 в сравнении с группой здоровых лиц. При сравнении хрящевого гликопротеина-39 у больных с разными рентгенологическими стадиями ревматоидного артрита регистрировались статистически значимые различия. Была выявлена прямая зависимость между значениями хрящевого гликопротеина-39, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов у больных ревматоидным артритом и рентгенологической стадией: чем выше стадия, тем выше уровень указанных показателей. Таким образом, можно предположить возможность использования хрящевого гликопротеина-39 в качестве дополнительного критерия для оценки ревматоидного воспаления и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хрящевой гликопротеин-39 человека; белок YKL40 человеческий; биомаркеры, активность.

STUDYING THE RELATIONSHIP OF HUMAN CARTILAGE GLYCOPROTEIN-39 WITH DISEASE ACTIVITY AND THE DEGREE OF DESTRUCTIVE CHANGES IN THE JOINTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Naldikoeva T.A., Totrov I.N.

FGBOU VO «North-Ossetian State Medical Academy» Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, e-mail: tamara.n.a@mail.ru

Persistent disability in patients with rheumatoid arthritis continues to be an urgent socio-economic problem of modern rheumatology. Therefore, scientific research aimed at finding ways to solve this problem does not lose its relevance. Including studies conducted to study additional methods for diagnosing the progression of the disease. The aim of our study was to investigate the relationship between human cartilage glycoprotein-39 levels, disease activity, indicators of inflammation, and progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. The study included 64 patients (male and female) diagnosed with rheumatoid arthritis aged 18 to 75 years and 10 healthy volunteers matched by sex and age. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental studies, as well as enzyme immunoassay to determine human cartilage glycoprotein-39 in blood serum. In the group of patients, elevated levels of human cartilage glycoprotein-39 were noted in comparison with the group of healthy individuals. When comparing human cartilage glycoprotein-39 in patients with different radiographic stages of rheumatoid arthritis, statistically significant differences were recorded. A direct relationship was found between the values of human cartilage glycoprotein-39, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis and the radiographic stage, the higher the stage, the higher the level of these indicators. Thus, it can be assumed that human cartilage glycoprotein-39 can be used as an additional criterion for assessing rheumatoid inflammation and disease progression.

Keywords: rheumatoid arthritis; human cartilage glycoprotein-39; YKL40 protein, human; biomarkers, activity.

Ревматоидный артрит (РА) - это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, распространенное во всех этнических и возрастных группах и приводящее к ранней инвалидизации трудоспособного населения [1; 2]. В научной литературе встречаются разные точки зрения о методах прогнозирования течения РА и его исходов. Некоторые авторы рекомендуют один фактор или маркер для оценки прогноза и эффективности лечения, другие предлагают модели с наиболее оптимальной комбинацией предикторов. Однако согласно систематическому обзору, в котором анализируются результаты исследований о методах клинического прогнозирования, неопределенность в отношении оптимальной модели для использования в клинической практике сохраняется [2].

Согласно разработанной стратегии «Лечения до достижения цели» и «Treat to target», направленной на эффективное лечение до достижения ремиссии или снижение активности заболевания, рекомендовано в ходе проводимой терапии проводить регулярный мониторинг активности заболевания с целью своевременной корректировки лечения [3; 4]. Несмотря на то что на сегодняшний день в арсенале врача-ревматолога имеется целый спектр биохимических маркеров, наиболее широко используемые из которых скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), большая часть из них не обладает высокой специфичностью к ревматоидному артриту [5; 6]. В частности, повышенные концентрации СОЭ и СРБ отмечаются при большинстве инфекционных и воспалительных заболеваний.

Проанализировав исследования последних лет, направленные на поиск решения проблемы потери трудоспособности больных РА и снижения их функционального статуса, мы обозначили основные условия для того, чтобы снизить активность заболевания, замедлить деструкцию суставов и предотвратить осложнения. К этим условиям относятся: ранняя диагностика РА и начало противоревматической терапии, а также регулярный контроль активности воспаления.

Учитывая вышесказанное, следует считать поиск дополнительных биохимических маркеров для улучшения оценки активности и прогрессирования заболевания актуальной темой клинических исследований.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между уровнем хрящевого гликопротеина-39, активностью заболевания, показателями воспаления и прогрессирования деструкции суставов у пациентов с РА.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 64 пациента – 41 женщина (64%) и 23 мужчины (36%) с подтвержденным диагнозом РА, соответствующим критериям American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, 2010 г. (ACR/EULAR, 2010

г.) [7]. Пациенты находились на лечении в отделении ревматологии Клинической больницы ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев (6 женщин и 4 мужчины), медиана возраста которых составила 49 [35; 54,2]. С целью оценки динамики ХГП-39 в зависимости от рентгенологической стадии РА основная группа больных была разделена на 3 подгруппы.

Критерии включения: пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 лет; установленный по критериям ACR/EULAR диагноз РА.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 75 лет; наличие других заболеваний суставов, отличных от РА; острые или хронические инфекционные заболевания в фазе обострения (ВИЧ, гепатит В, гепатит С); декомпенсированная стадия соматических заболеваний (дыхательная, сердечная, почечная, печеночная недостаточность);

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало: оценку активности заболевания с использованием индекса DAS28 (DiseaseActivityScore), определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) стандартным методом по Вестергрену, нормальным считался уровень ниже 25 мм/ч, концентрации С-реактивного белка (СРБ) (норма $\leq 5,0$ мг/л), ревматоидного фактора (РФ) (норма $\leq 14,0$ МЕ/мл), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и рентгенография кистей и стоп. Исследование СРБ и РФ проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе VitaRay-300 с использованием набора реагентов Vital методом иммунотурбидиметрии. АЦЦП определяли электрохемилюминесцентным методом, нормальным считался уровень ниже 17 Ед/мл. Оценка рентгенологической стадии проводилась по Штенброкеру. Содержание хрящевого гликопротеина-39 (ХГП-39) определяли в сыворотке крови больных РА и здоровых лиц с помощью иммуноферментного анализатора Multiskan FC с использованием готовых наборов реагентов ELISA Kit for Glycoprotein 39, Cartilage (GP39).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft, США) и программы MsExcel (MsOffice). Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение данных было отлично от нормального, поэтому для их анализа использовались непараметрические методы. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], при сравнении 2 групп использовался U-критерий Манна – Уитни, а 3 и более групп – критерий Краскела – Уоллиса. Для проведения корреляционного анализа между показателями использовали метод Спирмена. При значениях коэффициента корреляции (r_s) менее 0,3 связь оценивалась нами как слабая, при r от 0,31 до 0,7 – умеренная, значения выше 0,7 говорили о сильной связи показателей. Положительные

значения коэффициента корреляции показывали, что связь прямая, а отрицательные – обратная. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования получил положительную оценку на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава (протокол № 7, от 30 ноября 2017 года). Пациенты, ознакомившись с ходом клинического исследования, дали добровольное согласие на участие в нем и обработку персональных данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

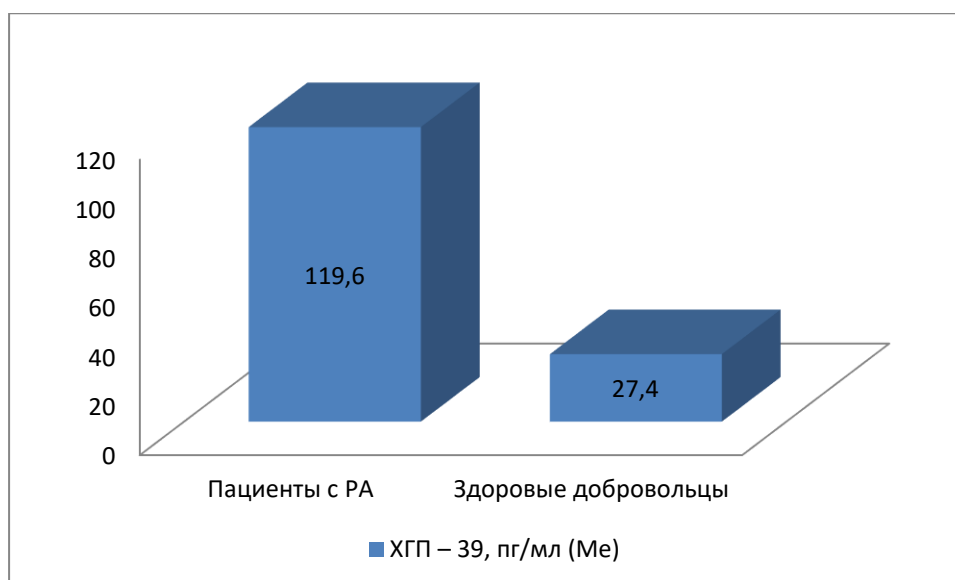
Клинико-лабораторная характеристика больных РА (n=64)

Показатель	Значение
Пол n (%): Мужчины/женщины	23 (36)/41(67)
Возраст (годы)	54 [39; 58,2]
Длительность заболевания (годы)	7,5 [5,5; 10,5]
DAS 28, баллы	5,5 [4,65; 5,8]
РФ, МЕ/мл	20,0 [4,0; 35,5]
АЦЦП, Ед/мл	115,0 [48,0; 217,9]
СРБ, мг/л	46,2 [16,8; 68,4]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	28,5 [5,5; 40,5]
ХГП – 39, пг/мл	119,6 [54,2 – 219,2]
IgM РФ - позитивные, n (%)	23 (38,3)
АЦЦП - позитивные, n (%)	42 (70)
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), n	8/31/25/0

Примечание: DAS28 – индекс активности заболевания при ревматоидном артрите (DiseaseActivityScore), СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ХГП-39 – хрящевой гликопротеин – 39. Количественные данные отражены в таблице в виде медианы (Me) с межквартильным диапазоном [25-й; 75-й перцентили].

Как показано в таблице 1, большинство больных основной группы было женского пола, на момент включения в исследование медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составила 54 [39,0; 58,2] года, длительности болезни – 7,5 [5,5; 10,5] лет. Доля IgM РФ составила 38,3%, а по АЦЦП – 70%. Большая часть пациентов имела высокую степень активности заболевания и II рентгенологическую стадию.

На рисунке представлено сравнение уровня ХГП-39 между основной группой и контрольной, в результате которого отмечались статистически значимые различия ($p < 0,001$). Медиана значений гликопротеина у пациентов с РА составила 119,6 [54,2 – 219,2], у здоровых – 27,4 [8,2; 46,7].



Сравнение концентрации ХГП-39 между группой больных РА и здоровых лиц

Для определения взаимосвязи ХГП-39 и показателей активности заболевания и ревматоидного воспаления основной группы больных проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2

Статистически значимые корреляции между уровнем ХГП-39 и показателями активности заболевания

Переменная, коррелирующая с ХГП-39	Коэффициент корреляции Спирмена (r_s)	p
DAS 28, баллы	0,694	<0,001
СРБ, мг/л	0,762	<0,001
СОЭ, мм/ч	0,605	0,009

Примечание: DAS28 – индекс активности заболевания при ревматоидном артрите (DiseaseActivityScore), СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ХГП-39 – хрящевой гликопротеин – 39. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Выявлена статистически значимая высокая прямая корреляция между ХГП-39 и СРБ ($r_s = 0,762$, $p < 0,001$). Умеренная прямая связь ХГП-39 с уровнем СОЭ ($r_s = 0,605$, $p = 0,009$) и также высокая прямая связь со степенью активности заболевания (DAS28) ($r_s = 0,694$, $p < 0,001$).

Проведено сравнение значений ХГП-39, активности заболевания и лабораторных показателей воспаления в трех группах пациентов, разделенных в зависимости от рентгенологической стадии. В результате установлены статистически значимые различия в группах по уровню ХГП-39 ($p < 0,001$), по уровню СРБ ($p < 0,001$) и СОЭ ($p = 0,004$). Сравнение же групп по значению индекса DAS28 не выявило статистически значимых различий ($p = 0,112$). Данные приведены в таблице 3.

Различия уровня ХГП-39, показателей активности заболевания и воспаления в зависимости от рентгенологической стадии у пациентов с РА

Показатель	I стадия	II стадия	III стадия	p
ХГП – 39, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	37,29 [25,80; 64,63]	90,46 [54,68; 146,78]	128,26 [55,54;217,61]	<0,001
DAS 28, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,9 [4,2; 5,6]	5,3 [4,85; 5,45]	5,75 [5,05; 5,85]	0,112
СРБ мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,10 [7,3; 16,7]	19,25 [12,25; 25,25]	38,10 [19,20; 45,00]	<0,001
СОЭ мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,5 [12; 34]	23,5 [19,5;27,5]	32 [25;42,5]	0,004

Примечание: DAS28 – индекс активности заболевания при ревматоидном артрите (DiseaseActivityScore), СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ХГП-39 – хрящевой гликопротеин – 39. Количественные данные отражены в таблице в виде медианы (Ме) с межквартильным диапазоном [25-й; 75-й перцентили].

Исследования, проведенные за эти годы, определили, что ХГП-39 секретируется различными клетками (хондроцитами, синовиальными клетками, нейтрофилами, активированными макрофагами) [8]. Имеются данные, согласно которым гликопротеин может играть определенную роль в развитии различных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат хроническое воспаление и высокая клеточная активность, включая остеоартрит, фиброз печени и бронхиальную астму [9-11]. Изучая результаты схожих исследований, мы обнаружили данные, согласно которым фактор некроза опухоли, интерлейкины и некоторые другие цитокины могут стимулировать секрецию хрящевого гликопротеина - 39. А хрящевой гликопротеин в свою очередь способствует экспрессии цитокинов, таких как макрофагальный белок воспаления 1 β и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления, проявляя тем самым свою провоспалительную активность [12; 13].

Главной целью нашего исследования было выявить возможные взаимосвязи ХГП-39 с показателями активности заболевания, ревматоидного воспаления, а также его роль в прогрессировании деструктивных изменений суставов. Для ответа на эти вопросы мы определили его уровень в периферической крови у больных с РА и здоровых пациентов. В результате были выявлены более высокие значения ХГП-39 при РА в сравнении со здоровыми людьми, что в сочетании с высокой корреляцией его с показателями воспаления подтверждает его провоспалительную активность.

Ряд исследований, проведенных за эти годы, показал, что увеличение функциональной недостаточности суставов при РА связано в основном с активностью заболевания и степенью воспаления. У больных с длительно сохраняющейся воспалительной активностью деструкция суставов более выражена, чем у больных с волнообразным течением заболевания [14]. Результаты, полученные в одном из исследований, демонстрируют, что «тщательный» контроль лабораторных показателей воспаления и регулярный подсчет активности болезни по DAS28, SDAI (the simplified disease activity), CDAI (clinical disease activity index) с последующим анализом результатов и корректировкой лечения способствуют более быстрому достижению ремиссии и снижению активности заболевания [15].

Кроме того, согласно данным нашего исследования, при сравнении групп пациентов с разными рентгенологическими стадиями было выявлено, что чем выше стадия, а, следовательно, степень деструкции хряща, тем выше уровень ХГП-39, СРБ и СОЭ.

Заключение

В ходе проведенного исследования было выявлено, что уровень ХГП-39 статистически значимо повышается по мере увеличения стадии заболевания и прямо коррелирует с лабораторными показателями воспаления, что свидетельствует о его связи с активностью заболевания и степенью деструкции суставов у пациентов с РА.

Полученные нами данные позволяют предположить, что хрящевой гликопротеин-39, как дополнительный критерий, может использоваться совместно рентгенологической диагностикой и мониторингом показателей воспаления для оценки прогрессирования деструкции сустава и прогноза заболевания.

Список литературы

1. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012. vol. 51 no. 5. P. 3-11. DOI: 10.1093/rheumatology/kes113.
2. Archer R., Hock E., Hamilton J. et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: systematic reviews. *Health Technology Assessment*. 2018. vol. 22. no. 66. P. 1-294. DOI: 10.3310/hta22660.
3. Лыгина Е.В., Пронькина Е., Якушин С. Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52. № 1. С. 37-43. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-37-43.

4. Юрова Е.В., Лыгина Е.В., Багирова Г.Г., Якушин С.С. Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 5. С. 655-660. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-655-660.
5. Jafari-Nakhjavani M.R., Ghorbanhaghjo A., Bagherzadeh-Nobari B., Malek-Mahdavi A., Rashtchizadeh N. Serum YKL-40 levels and disease characteristics in patients with rheumatoid arthritis. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2019. vol. 10. no. 1. P. 92-97. DOI: 10.22088/cjim.10.1.92.
6. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н., Каратеев Д.Е., Попкова Т.В., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 6. С. 591-595. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-591-595.
7. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010. vol. 62. no. 9. P. 2569-2581. DOI: 10.1002/art.27584.
8. Rathcke C.N., Johansen J.S., Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflammation Research*. 2009. vol. 55. no. 2. P. 53-59. DOI: 10.1007/s00011-005-0010-8.
9. Jin Y., Song J., Xu F. et al. Association between YKL-40 and asthma: a systematic meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Oct 16]. *Sleep and Breathing*. 2021. vol. 10. DOI: 10.1007/s11325-021-02495-w.
10. Tong X., Wang D., Liu S. et al. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis*. 2018. no. 13. P. 409-418. DOI: 10.2147/COPD.S152655.
11. Del Turco S., De Simone P., Ghinolfi D., Gaggini M., Basta G. Comparison between galectin-3 and YKL-40 levels for the assessment of liver fibrosis in cirrhotic patients. *Arab. J. Gastroenterol*. 2021. vol. 22. no. 3. P. 187-192. DOI: 10.1016/j.ajg.2021.03.002.
12. Deng Y., Li G., Chang D., Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020. no. 511. P. 40-46. DOI: 10.1016/j.cca.2020.09.035.
13. Lee C.G., Elias J.A. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010. vol. 2. no. 1. P. 20-27. DOI: 10.4168/aaair.2010.2.1.20.
14. Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных

ранним ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2009. Т. 47. № 3. С. 12-17. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-1307.

15. Оттева Э.Н. Тщательный контроль - путь к оптимизации лечения больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 58-65. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1418.