

На правах рукописи

САРИТХАЛА ВИДЖАЙА ДЖАВАХАР

**РОЛЬ МЕДИАТОРОВ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Корой Павел Владимирович**

Официальные оппоненты:

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Тотров Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» мая 2019 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при Ставропольском государственном медицинском университете (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета и на сайте www.stgm.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Калмыкова Ангелина Станиславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ревматоидный артрит – системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным хроническим воспалительно-деструктивным поражением периферических суставов и вовлечением различных органов и систем вследствие повышенной продукции аутоантител, цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ (Зборовская И. А. и соавт., 2012; Каратеев Д. Е. и соавт., 2017; McInnes I. B. et al., 2011; Smolen J. S. et al., 2016). Высокая социально-экономическая значимость болезни определяется частым поражением лиц трудоспособного возраста, прогрессирующим течением, ранней и стойкой инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни (Балабанова Р. М. и соавт., 2014; Hodgkinson B. et al., 2014; Sparks J. A. et al., 2016). Широкая распространённость РА в популяции, упорное течение, связанное с недостаточной эффективностью и трудностями в выборе адекватной терапии, обуславливают необходимость внедрения в практику новых высокотехнологичных, индивидуализированных методов диагностики и лечения.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении, в том числе с учетом клинических, иммунологических, инструментальных проявлений РА, тактика ведения больных в ряде случаев остается неопределенной. Значительная клиническая и прогностическая гетерогенность пациентов с ревматоидным артритом обосновывает необходимость дальнейшего исследования проблемы.

Степень разработанности темы исследования. Не вызывает сомнений ведущая роль в формировании ревматоидного артрита иммунных расстройств, однако, несмотря на наличие доказательств значимости иммунных и аутоиммунных механизмов в развитии болезни (Зборовская И. А. и соавт., 2012; Сигидин А. Я. и соавт., 2015), цельной концепции патогенеза пока не существует. Основу патологического процесса при РА составляет обусловленное цитокиновым дисбалансом воспаление синовиальной оболочки суставов, приводящее к гиперплазии синовия и разрушению костно-хрящевых структур. Провоспалительные цитокины активируют эндотелиоциты, лейкоциты, фибробласты, способствуют гиперэкспрессии молекул адгезии, что рассматривается как основной механизм поддержания воспаления и прогрессии артрита, формирования системных проявлений, осложнений (Gorska A. et al., 2008; Foster W. et al., 2009). Адгезивные молекулы принимают непосредственное участие в ангиогенезе и миграции лейкоцитов – ключевых звеньях развития ревматоидного синовита (Pickens S. R. et al., 2011; Volin M. V. et al., 2011; Shu Q. et al., 2012).

Повреждение, активация и дисфункция эндотелия, возникающие на фоне иммуновоспалительного процесса и гиперпродукции цитокинов, играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита (Князева А. К. и соавт., 2017; Комарова Е. Б. и соавт., 2017; Prati C. et al., 2014), так как приводят к прогрессированию воспаления и повреждения суставных тканей. Это связано с эффектами экспрессируемых и секретируемых эндотелиоцитами адгезинов, отвечающих за межклеточную кооперацию, миграцию иммунных клеток в очаг воспаления, васкулогенез и ангиогенез. Установлено, что молекулы адгезии как

маркеры активации и дисфункции эндотелия коррелируют с синовиальным воспалением, способствуют развитию висцеральных осложнений при ревматоидном артрите (Комарова Е. Б. и соавт., 2017; Foster W. et al., 2009).

Однако до настоящего времени взаимоотношения медиаторов с активностью, иммунологическими и рентгенологическими проявлениями болезни до конца не определены. Предпринимаются попытки использовать показатели биомаркеров, в том числе адгезинов, в качестве индикаторов активности РА (Centola M. et al., 2013). Комплексная оценка нарушений адгезинового баланса при ревматоидном артрите пока находится в стадии поиска решения проблемы.

Нередко при ревматоидном артрите наблюдается висцеральная и коморбидная патология, связанная общими механизмами (иммунными, цитокиновыми, эндотелиальными), что негативно отражается на качестве жизни и прогнозе пациентов (Оранский С. П. и соавт., 2013; Al-Bishri J. et al., 2013). Однако взаимосвязь молекул адгезии с гематологическими проявлениями, нарушениями костного метаболизма, кардиоваскулярным риском у больных РА изучена мало.

Основным принципом терапии РА является «лечение до достижения цели» в виде быстрого наступления ремиссии или низкой активности заболевания (Каратеев Д. Е. и соавт., 2017; Smolen J. S. et al., 2017). Вместе с тем воздействие современных базисных препаратов, включая биологические агенты, на дисфункцию эндотелия и состояние адгезивного статуса у больных ревматоидным артритом исследовано недостаточно (Оранский С. П. и соавт., 2013; Oranskiy S. P. et al., 2016). Наличие данных о влиянии терапии на показатели молекул адгезии позволило бы не только расширить понимание механизмов реверсии ревматоидного воспаления, но и дало бы возможность прогнозировать возникновение ремиссии заболевания.

У больных ревматоидным артритом достаточно часто регистрируется неадекватный ответ на лечение, либо ремиссия носит неустойчивый характер (Remy A. et al., 2011; Moorts R. J. et al., 2012), однако возможные причины этих неудач до настоящего времени неизвестны, как и не разработан алгоритм индивидуализированной терапии РА. Лечение РА могло быть более эффективным при наличии в арсенале клинициста объективных критериев, определяющих вероятность успешной терапии, – надежных предикторов, которые на сегодняшний день отсутствуют (Сигидин А. Я. и соавт., 2015; Доценко С. С. и соавт., 2017; Wevers K. et al., 2012; Hodgkinson B. et al., 2016). Работы, посвященные изучению роли межклеточных медиаторов в оценке эффективности терапии ревматоидного артрита базисными препаратами, практически отсутствуют. Между тем значение молекул адгезии как маркеров прогноза и успешности терапии при ряде заболеваний продемонстрировано в многочисленных исследованиях (Корой П. В. и соавт., 2012; Ягода А. В. и соавт., 2013). В этой связи изучение адгезинов для целей дифференциации и прогноза при ревматоидном артрите, определения вариантов эволюции его проявлений и осложнений, в том числе на фоне проводимой терапии, имеет важное практическое значение.

Таким образом, изучение клинической и предикторной роли молекул адгезии при ревматоидном артрите представляет теоретический и практический интерес как с точки зрения их взаимосвязи с проявлениями заболевания, так и с целью совершенствования дифференциально-диагностических и лечебных программ и формирования групп риска неблагоприятного течения патологии.

Цель. Определить клиническое и предикторное значение медиаторов межклеточных взаимодействий при ревматоидном артрите.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание в крови молекул суперсемейства иммуноглобулинов и семейства селектинов у больных ревматоидным артритом.
2. Установить взаимосвязь адгезинов с особенностями течения ревматоидного артрита.
3. Определить характер взаимоотношений адгезивных молекул с коморбидной ревматоидному артриту патологией и сердечно-сосудистым риском.
4. Уточнить динамику растворимых молекул адгезии в процессе лечения ревматоидного артрита (в том числе генно-инженерными биологическими препаратами) и сопоставить изучаемые показатели с результатами терапии, выделить маркеры ее эффективности.
5. Разработать алгоритм обследования больных для оценки течения ревматоидного артрита, рационального применения схем базисной терапии и формирования групп, подлежащих диспансерному наблюдению с учетом показателей адгезинов.

Научная новизна. Впервые на большом клиническом материале проведено комплексное обследование больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности, серопозитивности, активности, стадии – с использованием межклеточных медиаторов. Впервые установлены закономерности нарушений адгезинового баланса при ревматоидном артрите, что подтверждает вовлеченность молекул адгезии в процессы его формирования и прогрессирования.

Впервые уточнена взаимосвязь отклонений адгезинов с клинико-лабораторными и инструментальными вариантами заболевания, что дополняет имеющиеся представления о патогенезе и особенностях течения ревматоидного артрита. Впервые определена значимость изменений молекул адгезии, свойственных больным с высокой активностью, системными и гематологическими проявлениями, высоким кардиоваскулярным риском.

Впервые проанализированы особенности позитивного влияния лечебных мероприятий и оценена эффективность базисной терапии ревматоидного артрита во взаимосвязи с показателями растворимых молекул адгезии. Впервые определены возможности предикции успешного лечения базисными противовоспалительными препаратами у пациентов с ревматоидным артритом с использованием исходных значений адгезинов крови.

Впервые разработана методология оригинальной стратификации больных ревматоидным артритом с учетом комплекса показателей медиаторов межклеточных взаимодействий на группы, позволяющая выделять когорты пациентов

с тяжелым течением заболевания и прогнозировать эффективность базисной терапии ревматоидного артрита.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о механизмах формирования и прогрессирования ревматоидного артрита. Приведены данные о состоянии функции эндотелия и иммунного статуса у больных ревматоидным артритом в зависимости от течения заболевания, наличия коморбидной патологии, эффективности различных схем базисной терапии.

На основании полученных данных, касающихся отклонений баланса адгезинов, предложены информативные маркеры тяжелого течения ревматоидного артрита (высокой активности, системных и гематологических проявлений, высокого кардиоваскулярного риска), что позволит выделять группы риска неблагоприятного течения заболевания, осуществлять своевременную диагностику и оптимизировать диспансерные мероприятия.

Установлена информативность и прогностическая значимость адгезинов как предикторов положительного ответа на базисную терапию РА, в том числе с применением биологических агентов. На основе комплекса показателей молекул адгезии разработан дифференцированный подход к предикции эффективности базисной терапии ревматоидного артрита, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов, что является основой для индивидуализации лечебных мероприятий.

Разработанный алгоритм прогнозирования результатов терапии при ревматоидном артрите на основании включения в схему обследования медиаторов межклеточных взаимодействий позволит оптимизировать ведение больных, повысить эффективность лечения и качество жизни.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа является прикладным научным исследованием, решающим актуальную задачу совершенствования и оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у больных ревматоидным артритом. Методологическую основу исследования составили научные труды отечественных и зарубежных авторов, в которых отражены вопросы патогенеза, диагностики и лечения ревматоидного артрита, оценка роли межклеточных медиаторов в формировании и прогрессирования заболевания. Объект исследования: больные РА, здоровые люди. Предмет исследования: клиничко-функциональные, лабораторные, иммунологические, инструментальные параметры у больных ревматоидным артритом; их динамика на фоне различных схем терапии заболевания. В работе использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (опросные, лабораторные, инструментальные, получение биообразцов, иммуноферментный анализ с определением ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, E-, P-, L-селектинов в плазме крови) и статистические методы.

Исследование выполнялось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов и

было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных ревматоидным артритом определяется нарушение адгезинового баланса в виде увеличенного содержания в крови ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и Р-селектина независимо от пола и возраста.

2. Молекулы адгезии ассоциированы с основными характеристиками ревматоидного артрита: серопозитивностью (VCAM-1, PECAM-1, Р-селектин), клинической стадией (ICAM-1, PECAM-1, Р-селектин), активностью (ICAM-1, Р-селектин), рентген-стадией (PECAM-1, Р-селектин), системными и гематологическими проявлениями (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, Е-, Р-селектины) и не связаны с функциональным классом и осложнениями заболевания.

3. Коморбидность ревматоидного артрита с артериальной гипертензией или гиперхолестеринемией сопровождается ростом показателей VCAM-1, неблагоприятный сердечно-сосудистый риск при РА связан с повышенным содержанием ICAM-1, VCAM-1, Е- и Р-селективов в крови.

4. Биологическая терапия (тоцилизумаб, этанерцепт) ревматоидного артрита способствует нормализации показателей ICAM-1, Р-селектина, снижению уровней VCAM-1, PECAM-1 в крови, особенно при достижении положительного эффекта лечения; у нон-респондеров происходит уменьшение значений ICAM-1. Применение лефлуномида при ревматоидном артрите способствует нормализации увеличенных уровней ICAM-1 и Р-селектина только в ситуации эффективного лечения.

5. Прогнозирование эффективной биологической терапии ревматоидного артрита основано на определении комплекса показателей: ICAM-1, PECAM-1, Р-селектина; предикция ответа на лечение лефлуномидом связана с уровнем ICAM-1 в крови.

Степень достоверности исследования. Достаточный объем и репрезентативность выборок, корректное планирование и формирование выборок исследования, применение современных информативных методов исследования, принципов и методов доказательной медицины, адекватность и соответствие статистического анализа данных имеющемуся материалу определяют достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из результатов исследования.

Конкретное участие автора в получении результатов. На основе анализа современной научной литературы, проведения патентно-информационного поиска, обоснования научного направления диссертантом сформулированы цель и задачи, определены дизайн, критерии включения и невключения, план, материал и методы исследования. Автором обследованы больные ревматоидным артритом в динамике лечения, а также лица контрольной группы, заполнены индивидуальные регистрационные карты, информация из которых внесена в электронную базу. Совместно с сотрудниками Ставропольского научно-исследовательского противочумного института автор участвовал в определении содержания молекул адгезии в крови пациентов и здоровых лиц. Диссер-

тантом проведена корректная статистическая обработка данных. Полученные результаты проанализированы, сопоставлены с данными других авторов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации, написаны все разделы диссертационной работы.

Практическое использование результатов. Теоретические и практические результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы специалистов консультативно-поликлинического отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя, терапевтического отделения РГБУЗ «Черкесская городская клиническая больница» г. Черкесска, а также в педагогический процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедр госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации и апробация работы. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 25 научных работах, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертаций.

Результаты исследования доложены и обсуждены на VI научной медицинской конференции студентов и молодых учёных с международным участием на английском языке «Актуальные вопросы медицины» (Ставрополь, 2014), конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), межвузовской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием на английском языке «Актуальные вопросы медицины» (Ставрополь, 2016), The international scientific conference for students and young researchers in English «Topical issues of medicine» (Stavropol, 2017), The international scientific conference for students and young researchers in English «Topical issues of medicine» (Stavropol, 2018).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2019).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах компьютерного текста, содержит 41 таблицу, 8 рисунков, 7 клинических наблюдений, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 230 источников литературы, из которых 24 наименования на русском языке и 206 – на иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами обследовано 134 пациента с ревматоидным артритом (104 женщины, 30 мужчин), проходивших обследование и лечение в ревматологическом отделении и кабинете ревматолога ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения: больные ревматоидным артритом в возрасте 18 лет и старше; подписание одобренного этическим комитетом университета информированного добровольного согласия на участие в исследовании; прием НПВП или глюкокортикостероидов в стабильной дозе не менее 4 недель. Критерии невключения: прием генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе; воспалительные заболевания суставов, не связанные с ревматоидным артритом; острые и хронические в периоде обострения клинически значимые соматические заболевания (сердца, сосудов за исключением контролируемой артериальной гипертензии, почек, легких, желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринная патология), злокачественные новообразования, способные повлиять на обследование, лечение, наблюдение и результаты исследования; крупная хирургическая операция или инфекции (в том числе, вызванные вирусом иммунодефицита человека) в течение последних 12 недель; трансплантация органа в анамнезе; алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания; беременность и лактация у пациенток; затруднение со взятием крови и/или плохой венозный доступ в анамнезе; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом из этапов.

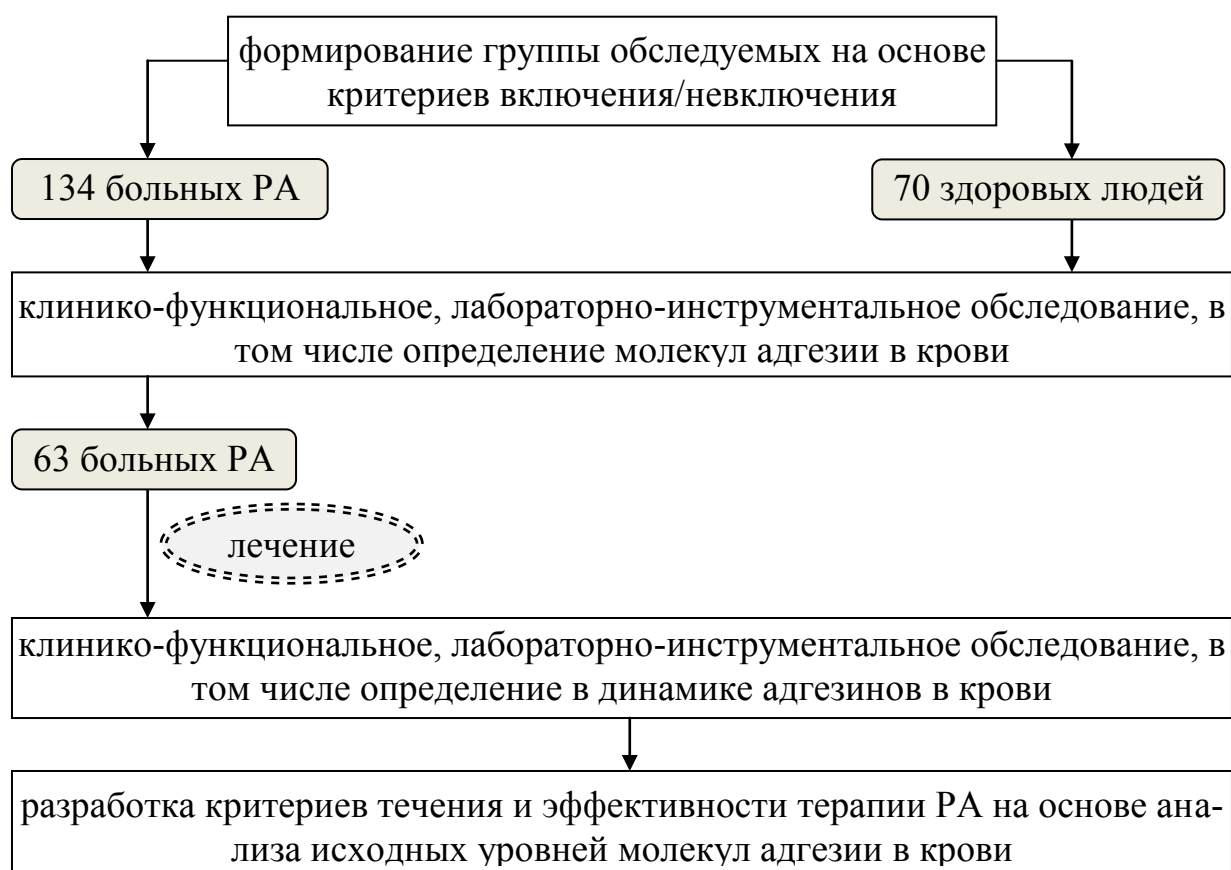


Рисунок 1 – Схема исследования

В результате клинико-функционального и лабораторно-инструментального обследования достоверный ревматоидный артрит диагностирован у 134 пациентов на основании критериев ACR (1987) и ACR/EULAR (2010) (Aletaha D. et al., 2010).

Возраст больных колебался от 20 до 66 лет (средний возраст $50,08 \pm 0,97$ лет), 62,7 % пациентов относились к группе среднего возраста.

Больные предъявляли жалобы на артралгии, утреннюю скованность, ограничение объема движений в суставах, локальные симптомы воспаления, в значительном проценте случаев отмечалась деформация суставов.

Большинство пациентов (81,3 %) составили лица с поздней стадией заболевания. РФ и АЦЦП в крови выявлялись у 89,6 % и 76,9 % обследованных соответственно. Высокая степень активности выявлена у 67,2 % больных, средние значения шкалы DAS28 были равны $5,37 \pm 0,07$.

Число болезненных и припухших суставов составило соответственно $10,54 \pm 0,46$ и $5,33 \pm 0,30$. Общая оценка состояния здоровья пациентом достигала $55,07 \pm 1,11$ мм. Повышение СОЭ и уровней С-реактивного белка наблюдалось у 75,4 % и 72,7 % больных соответственно.

У большинства пациентов диагностированы эрозивный вариант (87,3 %), III (70,9 %) и IV (10,5 %) рентген-стадии РА. II и III функциональные классы РА определялись в 49,2 % и 47,8 % случаев соответственно. В 66,4 % случаев имелись осложнения РА (в абсолютном большинстве – вторичный остеоартроз).

У 17,2 % больных определялись системные проявления заболевания, которые были представлены ревматоидными узелками (84 % случаев); вторичный синдром Шегрена, интерстициальная болезнь легких, лимфаденопатия, полинейропатия, синдром Рейно, амилоидоз и гломерулонефрит встречались реже (по 3,6 % случаев соответственно).

Тромбоцитоз выявлен у 14,2 % пациентов, анемия отмечена у 35,8 % больных (в 64,6 % случаев – анемия хронического заболевания, в 35,4 % – железодефицитная анемия). У больных с анемией (особенно с анемией хронического заболевания) концентрация гепсидина в крови была достоверно более высокой, чем у пациентов без анемии.

Остеопороз при ревматоидном артрите формируется не только в области суставов, но и системно. Средние значения остеокальцина и паратгормона у больных и здоровых соответствовали норме, тем не менее при РА содержание остеокальцина в крови было ниже, чем в контроле ($p=0,004$). Сывороточная концентрация остеокальцина менее нижнего диапазона нормы встречалась у 24,7 % пациентов ($p=0,036$).

Сопутствующие заболевания встречались у 67,9 % больных, находились в стадии ремиссии или компенсации и чаще всего были представлены артериальной гипертензией (59,0 % случаев), дислипидемией (26,9 % случаев), патологией желудочно-кишечного тракта.

У 112 пациентов в возрасте старше 40 лет на момент включения в исследование изучали суммарный сердечно-сосудистый риск (десятилетний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) с помощью шкалы SCORE в модификации EULAR (Agca R. et al., 2017). Средние значения индекса SCORE/EULAR составили $3,08 \pm 0,32$ (умеренный риск), у 22,3 % больных наблюдался высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск.

На момент включения в исследование все пациенты получали терапию: 86,6 % больных использовали НПВП, 55,2 % – глюкокортикостероиды в низких дозах. У 89,6 % пациентов применялась базисная терапия: метотрексат (87 случаев), лефлуномид (22 пациента), гидроксихлорохин (3 больных), сульфасалазин (2 обследованных), комбинации препаратов (6 больных). 10,4 % пациентов не получали базисную терапию.

У 63 пациентов, принимавших метотрексат, проведена модификация терапии в связи с ее неэффективностью, оцениваемой по критериям EULAR (в сравнении с данными до приема метотрексата). У 28 больных был назначен лефлуномид, в 35 случаях осуществлялась биологическая терапия в сочетании с метотрексатом (у 20 пациентов использовался тоцилизумаб, в 15 случаях – этанерцепт). Повторное исследование содержания молекул адгезии в крови выполнялось в динамике 3 месяцев терапии.

Оценка эффективности лечения осуществлялась согласно критериям EULAR. Независимо от выбранной терапии через 3 месяца происходило достоверное снижение значений DAS28, ЧБС, ЧПС, ООСЗ, СОЭ, С-реактивного белка. Ремиссия или низкая активность РА достигнуты у 17,8 % пациентов, принимавших лефлуномид, и у 22,9 % больных на биологической терапии ($p > 0,05$). Удовлетворительный эффект от лечения наблюдался в 67,9 % и 74,3 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Пациенты с наличием или отсутствием удовлетворительного эффекта от лечения не различались по полу, возрасту, длительности, клинической стадии, рентген-стадии, функциональному классу артрита, наличию и титрам РФ, АЦЦП, исходным величинам DAS28, ЧБС, ЧПС, ООСЗ, СОЭ, С-реактивного белка. Вышеуказанные параметры характеризовались низкой предикторной способностью в разграничении исходов терапии.

Контрольную группу сформировали 70 практически здоровых людей (14 мужчин, 56 женщин) в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст $47,44 \pm 0,98$ лет), сопоставимых по полу, возрасту, этнической принадлежности, физическому развитию и сопутствующей патологии.

Помимо стандартного обследования методом иммуноферментного анализа определяли плазменные концентрации ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, E-, L- и P-селектинов («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007», «Attestat 10.5.1», IBM SPSS Statistics 24. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде $\text{средней} \pm \text{стандартная ошибка средней}$. Использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, критерий Ньюмена-Кейлса, парный t-критерий Стьюдента. Количественные признаки с отличным от нормального распределением представлены в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха. Применяли критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, множественных сравнений Дана, Уилкоксона. Качественные признаки представлены абсолютными значениями (n) и процентными долями (%), для их анализа вычисляли критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Зависимость между признаками выявля-

лась с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмана (r_s). Рассчитывали отношение шансов и его 95 % доверительный интервал. Диагностическая ценность признаков определялась чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью, точностью. ROC-анализ применяли для установления концентрации биомаркеров с оптимальной предикторной ценностью в отношении клинической точки. Во всех случаях проверки гипотез статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ревматоидном артрите наблюдалось увеличенное содержание молекул суперсемейства иммуноглобулинов, Р-селектина и нормальные уровни Е- и L-селектинов в крови (табл. 1).

Таблица 1 – Содержание молекул адгезии в крови у больных ревматоидным артритом ($M \pm SE$; Me (Q1; Q3))

Изучаемые показатели (нг/мл)	Группы обследованных	
	контроль, n=70	РА, n=134
Е-селектин	33,71 $\pm$ 1,24	32,86 $\pm$ 1,99
Р-селектин	91,83 $\pm$ 3,14	125,34 $\pm$ 7,53 *
L-селектин	3490 (2650; 4749)	3180 (2040; 5200)
ICAM-1	499,04 $\pm$ 20,24	1217,98 $\pm$ 75,71 *
VCAM-1	787,5 (545; 1120)	2027,5 (985; 4295) *
PECAM-1	55,90 $\pm$ 3,87	120,51 $\pm$ 4,28*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

При серопозитивном РА (РФ «+», АЦЦП «+») отмечено увеличение значений Р-селектина и молекул суперсемейства иммуноглобулинов с достоверно более высокими величинами Р-селектина, VCAM-1 и PECAM-1 по сравнению с серонегативными вариантами болезни. У больных с отсутствием РФ или АЦЦП в крови значения ICAM-1 и PECAM-1 были повышены, а содержание селектинов и VCAM-1 в крови – нормальным. Выявлена корреляция Р-селектина ($r = +0,22$; $p < 0,05$) и VCAM-1 ($r_s = +0,21$; $p < 0,05$) с ревматоидным фактором. Вероятно, взаимосвязь иммунологических отклонений с гиперпродукцией молекул адгезии лежит в основе прогрессирования РА (Комарова Е. Б. и соавт., 2011).

Поздняя клиническая стадия РА сопровождалась увеличением растворимых Р-селектина, ICAM-1 и PECAM-1, значения которых были выше, чем у больных с ранней и развернутой стадиями заболевания.

Длительность болезни (≤ 10 лет vs > 10 лет) не влияла на содержание молекул адгезии в крови за исключением более высоких величин VCAM-1 в случаях ревматоидного артрита продолжительностью более 10 лет (2150 (1102,5; 5425) нг/мл и 1990 (865; 3840) нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

При высокой активности РА концентрация Р-селектина и ICAM-1 в крови была выше, чем у больных с умеренной активностью процесса (табл. 2).

Таблица 2 – Взаимосвязь адгезинов с активностью ревматоидного артрита ($M \pm SE$; Me (Q1; Q3))

Изучаемые показатели (нг/мл)	Группы обследованных		
	контроль, n=70	активность РА:	
		умеренная, n=44	высокая, n=90
Е-селектин	33,71 $\pm$ 1,24	29,50 $\pm$ 2,96	34,50 $\pm$ 2,58
Р-селектин	91,83 $\pm$ 3,14	102,61 $\pm$ 8,98	136,44 $\pm$ 10,14 * **
L-селектин	3490 (2650; 4749)	3410 (1887; 5240)	3460 (2098; 4920)
ICAM-1	499,04 $\pm$ 20,24	1037,39 $\pm$ 112,24 *	1306,27 $\pm$ 97,53 * **
VCAM-1	787,5 (545; 1120)	2147,5 (1122,5; 4082,5) *	1910 (975; 4590) *
PECAM-1	55,90 $\pm$ 3,87	126,16 $\pm$ 8,23 *	117,74 $\pm$ 4,95 *

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми, ** – $p < 0,05$ в сравнении между группами больных.

Выявлена корреляция индекса DAS28 с Р-селектином ($r = +0,23$; $p < 0,05$) и VCAM-1 ($r_s = +0,17$; $p < 0,05$), СОЭ с Р-селектином ($r = +0,18$; $p < 0,05$) и ICAM-1 ($r = +0,18$; $p < 0,05$), С-реактивного белка с VCAM-1 ($r_s = +0,22$; $p < 0,05$) и ICAM-1 ($r = +0,24$; $p < 0,05$).

Рентгенологическая симптоматика ревматоидного артрита не влияла на содержание ICAM-1, VCAM-1, Е-, L-селектинов в крови. При эрозивном варианте или в случаях 3-4 рентген-стадий РА определялась увеличенная плазменная концентрация Р-селектина, а величины PECAM-1 были выше, чем при менее выраженных костно-деструктивных изменениях суставов.

При любом функциональном классе ревматоидного артрита (I, II vs III), а также физическом и психическом компонентах здоровья шкалы SF-36 в крови сохранялись нормальные уровни Е-, L-селектинов и увеличенные – Р-селектина, молекул суперсемейства иммуноглобулинов. Выраженное снижение показателей физического и психического компонентов здоровья шкалы SF-36 сопровождалось достоверным ростом содержания ICAM-1 и VCAM-1 в крови.

У пациентов с системными манифестациями РА концентрация Е-, Р-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 в крови была выше, чем в случаях болезни без внесуставных проявлений (табл. 3), что подтверждает тезис о способности гиперэкспрессии молекул адгезии индуцировать развитие висцеральных осложнений при ревматоидном артрите (Foster W. et al., 2009).

Содержание молекул адгезии в крови не зависело от наличия или отсутствия осложнений РА.

Установлена взаимосвязь адгезинов с гематологическими нарушениями при ревматоидном артрите в виде более высоких значений Е-, Р-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 в крови у больных с тромбоцитозом по сравнению с лицами с нормальными величинами циркулирующих тромбоцитов. Выявлена корреляция Е-, Р-селектинов, PECAM-1 с содержанием тромбоцитов в крови ($r = +0,22$; $p < 0,05$; $r = +0,23$; $p < 0,05$; $r = +0,36$; $p < 0,05$ соответственно).

Таблица 3 – Взаимоотношения молекул адгезии с системными проявлениями ревматоидного артрита (M±SE; Me (Q1; Q3))

Изучаемые показатели (нг/мл)	Группы обследованных		
	контроль, n=70	системные проявления РА:	
		нет, n=111	есть, n=23
Е-селектин	33,71±1,24	30,43±1,86	44,57±7,01 *·**
Р-селектин	91,83±3,14	115,00±6,68 *	175,22±27,99 *·**
L-селектин	3490 (2650; 4749)	3222 (2040; 5200)	2980 (1968; 3600)
ICAM-1	499,04±20,24	1160,12±79,46 *	1497,22±212,77 *·**
VCAM-1	787,5 (545; 1120)	1915 (865; 3760) *	2685 (1515; 4590) *·**
PECAM-1	55,90±3,87	115,75±4,36 *	143,48±12,57 *·**

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению со здоровыми, ** – $p<0,05$ в сравнении между группами больных.

Показатели Р-селектина были увеличены в случаях анемии хронического заболевания и нормальными у больных железодефицитной анемией. При анемии хронического заболевания концентрация ICAM-1 в крови была выше, чем у пациентов с железодефицитным характером анемии.

Отсутствие нарушений костного метаболизма при ревматоидном артрите характеризовалось нормальными значениями селектинов и повышенными уровнями молекул суперсемейства иммуноглобулинов. У пациентов со сниженным количеством остеокальцина в крови показатели Р-селектина и ICAM-1 были выше, чем в группе с нормальными сывороточными величинами костного медиатора.

При ревматоидном артрите наблюдаются повышенная кардиоваскулярная заболеваемость и смертность, что связано с негативным влиянием эндотелиальной дисфункции и системного воспаления (Lindhardsen J. et al., 2011; Prati C. et al., 2014; Mason J. C. et al., 2015; Sparks J. A. et al., 2016). В случаях коморбидности ревматоидного артрита и артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии показатели VCAM-1 были выше, чем у больных с нормальными значениями АД или без нарушений липидного профиля.

У пациентов со значениями шкалы SCORE 5 и более баллов уровни Е-, Р-селектинов, ICAM-1 и VCAM-1 в крови были выше по сравнению с группой больных с низким риском, что свидетельствует об их влиянии на шанс развития кардиоваскулярных событий при РА. Показатели Е-, Р-селектинов и VCAM-1 коррелировали с величинами шкалы SCORE ($r=+0,21$; $p<0,05$; $r=+0,31$; $p<0,05$; $r_s=+0,30$; $p<0,05$ соответственно).

Таким образом, увеличение при ревматоидном артрите содержания в крови молекул суперсемейства иммуноглобулинов и некоторых селектинов сопряжено с тяжелым течением заболевания (серопозитивностью, активностью, системными и гематологическими проявлениями), что свидетельствует о патогенетической значимости медиаторов в формировании и прогрессировании ревматоидного артрита. Взаимосвязь растворимых молекул адгезии со значениями шкалы SCORE подчеркивает негативную роль адгезивной функции эндотелия в

развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом.

Основная цель лечения РА базисными противовоспалительными препаратами – достижение ремиссии или минимальной активности артрита (Балабанова Р. М., 2012; Smolen J. S. et al., 2017). Надежные предикторы успешной терапии РА не разработаны (Сигидин А. Я. и соавт., 2015; Hodkinson B. et al., 2016).

В динамике 12 недель терапии РА генно-инженерными биологическими препаратами и метотрексатом происходило снижение плазменных уровней VCAM-1, PECAM-1 и нормализация концентрации ICAM-1, Р-селектина в крови. Способность болезнь-модифицирующей терапии снижать экспрессию молекул адгезии и, соответственно, уменьшать воспалительную инфильтрацию в синовиальной ткани иллюстрирует роль адгезинов в патогенезе ревматоидного артрита (Shu Q. et al., 2012).

У больных с положительными результатами терапии (критерии EULAR) отмечались нормализация показателей ICAM-1, Р-селектина и снижение уровней VCAM-1, PECAM-1 в крови, не достигающее контрольных величин (табл. 4).

Таблица 4 – Влияние результатов биологической терапии РА на содержание молекул адгезии в крови ($M \pm SE$; Me (Q1; Q3))

Изучаемые показатели (нг/мл)	Группы обследованных		
	контроль, n=70	больные РА:	
		эффект есть, n=26	эффекта нет, n=9
Е-селектин	33,71 $\pm$ 1,24	$\frac{33,23 \pm 2,86}{35,42 \pm 3,11}$	$\frac{36,67 \pm 4,91}{36,67 \pm 4,79}$
Р-селектин	91,83 $\pm$ 3,14	$\frac{125,85 \pm 7,90}{83,42 \pm 8,96}^{*, \#}$	$\frac{182,67 \pm 22,09}{147,44 \pm 21,87}^*$
L-селектин	3490 (2650; 4749)	$\frac{3655 (3460; 4222)}{3582,5 (3104; 4140)}$	$\frac{3722 (3394; 3972)}{3945 (3676; 3955,5)}$
ICAM-1	499,04 $\pm$ 20,24	$\frac{1184,42 \pm 76,68}{454,23 \pm 19,61}^{*, \#}$	$\frac{861,78 \pm 68,42}{738,22 \pm 66,14}^{*, x}$
VCAM-1	787,50 (545; 1120)	$\frac{2706 (1398; 6000)}{2332 (1531; 3681)}^{*, \#}$	$\frac{2000 (926,5; 4000)}{4000 (1515; 4126)}^*$
PECAM-1	55,90 $\pm$ 3,87	$\frac{124,77 \pm 9,83}{82,08 \pm 6,15}^{*, \#}$	$\frac{90,67 \pm 9,22}{95,66 \pm 7,77}^*$

Примечание. В числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми; x – $p < 0,05$ в динамике лечения; $\#$ – $p < 0,05$ между группами больных.

В случаях отсутствия эффекта от лечения наблюдались уменьшение значений растворимой ICAM-1 и инертность повышенных уровней остальных адгезинов, при этом содержание ICAM-1, VCAM-1 и Р-селектина становилось выше, чем в группе ответивших на терапию. Отсутствие нормализации уровней ряда адгезинов у нон-респондеров является важным моментом в плане их участия в ангиогенезе (Pickens S. R. et al., 2011; Volin M. V. et al., 2011; Shu Q. et

al., 2012; Elshabrawy H. A. et al., 2015) – ключевом звене патогенеза РА, что способствует сохранению гиперплазии синовиальной оболочки, костно-хрящевой деструкции и, возможно, ускользанию эффекта от лечения. Определялись сравнительно более высокие исходные значения ICAM-1 и PECAM-1, а также более низкое количество Р-селектина в крови в случаях благоприятного ответа на 12 недель терапии по сравнению с нон-респондерами.

Пороговые уровни ICAM-1 более 886 нг/мл, PECAM-1 выше 101 нг/мл, Е-селектина ниже 40 нг/мл и Р-селектина менее 176 нг/мл были связаны с повышенным шансом ответа на биологическую терапию (табл. 5). Вышеуказанные значения ICAM-1 и Р-селектина характеризовались высокой диагностической точностью в разграничении результатов терапии, предиктивные уровни PECAM-1 более 101 нг/мл имели умеренную точность.

Таблица 5 – Диагностическая значимость адгезинов в прогнозировании результатов биологической терапии

Показатель (нг/мл)	ОШ (95 % ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
Е-селектин ≤40	5,43 (1,06-27,83)	0,58±0,11	73,1	66,7	86,4	46,2	71,4
Р-селектин ≤176	15 (2,13-105,62)	0,74±0,09	92,3	55,6	85,7	71,4	82,9
Л-селектин ≤3669	2,73 (0,56-13,37)	0,54±0,11	57,7	66,7	83,3	35,3	60,0
ICAM-1 ≥886	42 (4,98-354,54)	0,83±0,07	92,3	77,8	92,3	77,8	88,6
VCAM-1 ≥2490	2,81 (0,59-13,34)	0,55±0,11	69,2	55,6	81,8	38,5	65,7
PECAM-1 ≥101	15,11 (1,62-140,58)	0,73±0,09	65,4	88,9	94,4	47,1	71,4

Независимо от вида биологической терапии (тоцилизумаб или этанерцепт) наблюдались нормализация исходно повышенных плазменных уровней ICAM-1 и Р-селектина, снижение содержания PECAM-1 в крови и тенденция к уменьшению показателей VCAM-1.

У больных с положительными результатами терапии тоцилизумабом отмечались нормализация исходно повышенных показателей ICAM-1 и Р-селектина, снижение увеличенных уровней PECAM-1 и тенденция к уменьшению содержания VCAM-1 в крови. В случаях отсутствия эффекта от лечения тоцилизумабом наблюдались достоверное уменьшение величин растворимой ICAM-1 и отсутствие динамики остальных показателей, при этом значения ICAM-1 и Р-селектина становились выше, чем у ответивших на терапию. У пациентов с благоприятным ответом на тоцилизумаб определялись более высокие исходные уровни ICAM-1, PECAM-1 и более низкое количество Р-селектина в крови по сравнению с не ответившими на терапию больными.

О высокой вероятности достижения ответа на терапию тоцилизумабом свидетельствовали показатели ICAM-1 более 892 нг/мл (ОШ 56,0; 95 % ДИ 2,83-1109,43) и Е-селектина ниже 40 нг/мл (ОШ 26,0; 95 % ДИ 1,84-367,70), которые характеризовались высокой диагностической точностью в разграничении результатов лечения (90,0 % и 85,0 % соответственно).

Эффективная терапия этанерцептом способствовала нормализации изначально увеличенных значений ICAM-1, PECAM-1 и Р-селектина на фоне отсут-

ствия динамики показателей VCAM-1. У нон-респондеров наблюдалось снижение до нормы только содержания ICAM-1 в крови, при этом уровни ICAM-1, VCAM-1 и Р-селектина после лечения сохранялись более высокими, чем в первой группе больных. В случаях благоприятного ответа на этанерцепт отмечались более высокие исходные показатели ICAM-1 и более низкое количество Р-селектина в крови.

Показатели ICAM-1 более 886 нг/мл были сопряжены с повышенным шансом достижения положительного ответа на терапию этанерцептом (ОШ 30; 95 % ДИ 1,41-638,15) и характеризовались высокой диагностической точностью в разграничении результатов лечения (86,7 %).

В динамике 12 недель терапии РА лефлуномидом наблюдалась нормализация исходно увеличенных плазменных уровней ICAM-1 и Р-селектина, тогда как значения VCAM-1, PECAM-1, Е- и L-селектинов не реагировали на проводимое лечение.

У больных с положительными результатами терапии лефлуномидом отмечалась нормализация уровней ICAM-1 и Р-селектина в крови на фоне отсутствия динамики остальных показателей. Отсутствие эффекта от лечения было сопряжено с инертностью значений адгезинов, при этом содержание Р-селектина в крови становилось выше, чем в другой группе пациентов. В случаях благоприятного ответа на терапию регистрировались более высокие исходные величины ICAM-1 по сравнению с нон-респондерами.

Пороговые уровни ICAM-1 более 1162 нг/мл были связаны с повышенной вероятностью успешной терапии лефлуномидом и характеризовались высокой точностью в разграничении результатов лечения (табл. 6).

Таблица 6 – Диагностическая значимость адгезинов в прогнозировании результатов терапии лефлуномидом

Показатель (нг/мл)	ОШ (95 % ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
Е-селектин ≤14	3,69 (0,37-36,57)	0,52±0,12	31,6	88,9	85,7	38,1	50,0
Р-селектин ≤107	6 (0,97-37,30)	0,60±0,11	63,2	77,8	85,7	50,0	67,9
Л-селектин ≤5200	3,5 (0,66-18,49)	0,57±0,12	73,7	55,6	77,8	50,0	67,9
ICAM-1 ≥1162	65,44 (3,16-1356,28)	0,85±0,07	78,9	100	100	69,2	85,7
VCAM-1 ≤5200	4,27 (0,70-25,88)	0,59±0,11	84,2	44,4	76,2	57,1	71,4
PECAM-1 ≥103	3,5 (0,66-18,49)	0,56±0,12	73,7	55,6	77,8	50,0	67,9

Таким образом, ассоциация молекул адгезии с особенностями течения ревматоидного артрита позволяет рассматривать их как ключевой элемент в формировании и прогрессировании заболевания. Позитивная динамика нарушений адгезинов в ходе базисной терапии, взаимосвязь с результатами лечения являются неоспоримым доказательством сопряженности ремиссии заболевания с нивелированием негативной роли отклонений межклеточных медиаторов в процессах воспаления при ревматоидном артрите.

Включение в диагностическую модель анализа нарушений эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий, имеющих клиническое и прогностическое

значение, позволяет стратифицировать пациентов с учетом тяжести заболевания.

Целенаправленное обследование пациентов с ревматоидным артритом позволит установить ведущие нарушения баланса молекул адгезии, определяющие качество и прогноз жизни, выбрать индивидуальный подход с учетом выявленных и прогнозируемых признаков у конкретного пациента при решении вопросов терапии, диспансеризации и профилактики.

ВЫВОДЫ

1. При ревматоидном артрите установлено увеличение содержания в крови ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, Р-селектина, не зависящее от пола и возраста больных, функционального класса и осложнений заболевания.

2. Серопозитивные варианты ревматоидного артрита (РФ+, АЦЦП+) характеризовались более высокими уровнями VCAM-1, PECAM-1 и Р-селектина в крови. При поздней клинической стадии наблюдался рост плазменных значений ICAM-1, PECAM-1 и Р-селектина, длительность заболевания была сопряжена с повышенным содержанием VCAM-1 в крови.

3. При ревматоидном артрите с высокой активностью, анемией хронического заболевания, нарушениями метаболизма костной ткани регистрировались более высокие количества ICAM-1 и Р-селектина в крови. Тяжелые рентгенологические варианты (III-IV стадии, наличие эрозий) сопровождалось повышенными уровнями PECAM-1 и Р-селектина. Молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, Е- и Р-селектины ассоциированы с системными и гематологическими (тромбоцитоз) проявлениями ревматоидного артрита.

4. Сочетание ревматоидного артрита с артериальной гипертензией или гиперхолестеринемией сопряжено с ростом показателей VCAM-1 в крови. Плазменное содержание ICAM-1, VCAM-1, Е- и Р-селектинов возрастало пропорционально сердечно-сосудистому риску у больных ревматоидным артритом (по шкале SCORE).

5. После 3-х месяцев успешной биологической терапии (тоцилизумаб, этанерцепт) ревматоидного артрита установлено снижение содержания VCAM-1, PECAM-1 в крови и нормализация значений ICAM-1, Р-селектина. У нон-респондеров биологической терапии происходило лишь уменьшение значений ICAM-1. После применения лефлуномида наблюдалась нормализация увеличенных уровней ICAM-1 и Р-селектина, преимущественно в ситуации эффективного лечения, в случаях отсутствия ответа на лефлуномид позитивная динамика адгезинов отсутствовала.

6. Случаи благоприятного ответа на биологическую терапию (тоцилизумаб, этанерцепт) взаимосвязаны с более высокими исходными уровнями ICAM-1, PECAM-1 и более низким содержанием Р-селектина в крови. Положительный ответ на терапию лефлуномидом чаще формировался у больных с более высокими величинами ICAM-1 в крови до лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве дополнительных маркеров мониторинга, уточнения тяжести ревматоидного артрита и стратификации больных целесообразно определять в крови молекулы адгезии:

- повышение содержания ICAM-1 и P-селектина в крови характеризует высокую активность болезни;
- высокий уровень ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, E и P-селектинов может характеризовать тяжесть течения РА, ассоциированную с системными и гематологическими проявлениями;
- увеличение показателей ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов в крови связано с высоким кардиоваскулярным риском у больных ревматоидным артритом.

2. Для предварительной оценки эффективности терапии определять молекулы адгезии в крови больных ревматоидным артритом:

- показатели ICAM-1 более 886 нг/мл, PECAM-1 выше 101 нг/мл и P-селектина менее 176 нг/мл использовать для выделения больных ревматоидным артритом с ожидаемым положительным ответом на биологическую терапию (тоцилизумаб, этанерцепт);
- исходный уровень ICAM-1 более 1162 нг/мл использовать для оценки вероятности достижения удовлетворительных результатов лечения больных лефлуномидом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Впервые проведенное комплексное изучение молекул адгезии у пациентов с ревматоидным артритом является основой для позиционирования маркеров тяжелого течения заболевания, а также предикторов удовлетворительных результатов базисной противовоспалительной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли молекул адгезии в процессах формирования стабильной ремиссии ревматоидного артрита и являются предпосылкой для выполнения проспективного исследования с более длительным периодом наблюдения и с возможным включением новых биомаркеров. Установленная взаимосвязь адгезинов с кардиоваскулярным риском может быть основой для изучения их роли в появлении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ревматоидным артритом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Саритхала, В. Д. Сывороточное содержание некоторых медиаторов метаболизма костной ткани у женщин с ревматоидным артритом / В. Д. Саритхала, П. В. Корой, А. В. Ягода // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 393-398.

2. Корой, П. В. Взаимосвязь уровня растворимой сосудистой молекулы адгезии-1 с проявлениями ревматоидного артрита / П. В. Корой, В. Д. Саритхала, А. В. Ягода // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 12-19.

3. Koroy, P. V. Soluble molecules of immunoglobulins superfamily in rheumatoid arthritis / P. V. Koroy, **V. J. Sarithala**, A. V. Yagoda // Medical news of North Caucasus. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 256-260.

4. Корой, П. В. Взаимосвязь молекул адгезии с дисбалансом медиаторов костного метаболизма при ревматоидном артрите / П. В. Корой, **В. Д. Саритхала**, А. В. Ягода // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 77-81.

5. Ягода, А. В. Анемия при ревматоидном артрите: взаимосвязь с гепсидином и молекулами адгезии / А. В. Ягода, **В. Д. Саритхала**, П. В. Корой // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 338-342.

6. Koroy, P. V. Biological therapy of rheumatoid arthritis: is real prediction of efficacy? / P. V. Koroy, **V. J. Sarithala**, A. V. Yagoda // Medical News of North Caucasus. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 463-467.

7. **Sarithala, V. J.** Quality of life in patients with rheumatoid arthritis / V. J. Sarithala, S. Ansu, S. Dillip // Topical issues of medicine: abstracts of the sixth scientific medical conference for students and young researchers with international participation in English. – Stavropol: StSMU, 2014. – P. 45-46.

8. **Sarithala V. J.** Thrombocytosis in patients with rheumatoid arthritis / V. J. Sarithala // Topical issues of medicine: abstracts of the international scientific conference for students and young researchers in English. – Stavropol: StSMU, 2016. – P. 54-55.

9. **Саритхала, В. Д.** Благотворное влияние биологической терапии на иммунновоспалительные отклонения при ревматоидном артрите / В. Д. Саритхала, А. В. Ягода, П. В. Корой, Н. Н. Гладких // Материалы III съезда терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (Ставрополь, 19-20 мая 2016 г.). – 2016. – С. 105.

10. **Саритхала, В. Д.** Концентрация остеокальцина в крови у женщин с ревматоидным артритом / В. Д. Саритхала, П. В. Корой // Вестник молодого ученого. – 2016. – № 3. – С. 7-10.

11. **Саритхала, В. Д.** Содержание остеокальцина в крови у женщин с ревматоидным артритом / В. Д. Саритхала, П. В. Корой // Научно-практическая ревматология. Тезисы докладов конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 8-10 декабря 2016 г.). – 2016. – № 54, Прил. 3. – С. 50.

12. **Саритхала, В. Д.** Содержание молекулы межклеточной адгезии-1 в крови при ревматоидном артрите / В. Д. Саритхала, П. В. Корой, А. В. Ягода // Вестник молодого ученого. – 2017. – № 1. – С. 4-8.

13. Корой, П. В. Влияние ревматоидного артрита на показатели молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов-1 в крови / П. В. Корой, **В. Д. Саритхала**, А. В. Ягода // Научно-практическая ревматология. Тезисы VII съезда ревматологов России (Москва, 26-28 апреля 2017 г.). – 2017. – Т. 55, № 2, Прил. 1. – С. 64.

14. **Sarithala V. J.** Serum levels of vascular cell adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis / V. J. Sarithala // The international scientific conference for students

and young researchers in English «Topical issues of medicine». – Stavropol: StSMU, 2017. – P. 46-47.

15. **Саритхала, В. Д.** Роль молекул адгезии в прогрессировании ревматоидного артрита / В. Д. Саритхала, А. В. Ягода, П. В. Корой // Сборник материалов I терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 16-17 мая 2017 г.). – 2017. – С. 64-65.

16. **Sarithala, V. J.** Parameters of bone tissue metabolism in women with rheumatoid arthritis / V. J. Sarithala, P. V. Koroy, A. V. Yagoda, N. N. Gladkikh // International Journal of Innovative Research and Advanced Studies. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 430-435.

17. **Саритхала, В. Д.** Кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите: влияние адгезинов / В. Д. Саритхала, А. В. Ягода, П. В. Корой // Сборник материалов IV съезда терапевтов республики Татарстан (Казань, 21-22 сентября 2017 г.). – 2017. – С. 64.

18. **Саритхала, В. Д.** Растворимые селектины при ревматоидном артрите / В. Д. Саритхала, А. В. Ягода, П. В. Корой // Сборник материалов V съезда терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 5-6 октября 2017 г.). – 2017. – С. 96-97.

19. Ягода, А. В. Тромбоцитоз при ревматоидном артрите: взаимосвязь с медиаторами воспаления / А. В. Ягода, **В. Д. Саритхала**, П. В. Корой // Научно-практическая ревматология. Тезисы докладов II междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 11-13 октября 2017 г.). – 2017. – № 5, Прил. 2. – С. 26.

20. **Sarithala, V. J.** Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: clinical correlations / V. J. Sarithala // Вестник молодого ученого. – 2018. – № 1. – С. 5-9.

21. **Саритхала, В. Д.** Содержание гепсидина в крови при ревматоидном артрите / В. Д. Саритхала, А. В. Ягода, П. В. Корой // Сборник материалов IV съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 17-18 мая 2018 г.). – 2018. – С. 78-79.

22. **Саритхала, В. Д.** Взаимосвязь гепсидина и анемии при ревматоидном артрите / В. Д. Саритхала, П. В. Корой, А. В. Ягода // Сборник материалов II Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 22-23 мая 2018 г.). – 2018. – С. 33-34.

23. **Sarithala, V. J.** Application of questionnaire SF-36 for evaluating quality of life in patients with rheumatoid arthritis: interrelation with variants of the disease / V. J. Sarithala // Вестник молодого ученого. – 2018. – № 3. – С. 15-19.

24. **Sarithala, V. J.** Variations in levels of intercellular adhesion molecule-1 with disease course in rheumatoid arthritis patients / V. J. Sarithala, P. Koroy, A. Yagoda // J. Clin. Diagnostic Res. (JCDR). – 2018. – Vol. 12, № 9. – P. 18-21.

25. **Саритхала, В. Д.** Прогнозирование терапии ревматоидного артрита: возможности молекул адгезии / В. Д. Саритхала, А. В. Ягода, П. В. Корой // Сбор-

ник тезисов VI съезда терапевтов Сибири (Новосибирск, 4-5 октября 2018 г.). – 2018. – С. 72-73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЦЦП	–	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ДИ	–	доверительный интервал
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
ООСЗ	–	общая оценка состояния здоровья
ОШ	–	отношение шансов
РА	–	ревматоидный артрит
РФ	–	ревматоидный фактор
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ЧБС	–	число болезненных суставов
ЧПС	–	число припухших суставов
Ac	–	<i>Accuracy</i> (точность)
ACR	–	<i>American College of Rheumatology</i> (Американская коллегия ревматологов)
DAS	–	<i>Disease Activity Score</i> (индекс активности заболевания)
EULAR	–	<i>European League Against Rheumatism</i> (Европейская антиревматическая лига)
ICAM	–	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i> (молекула межклеточной адгезии)
NPV	–	<i>Negative Predictive Value</i> (отрицательная предсказательная ценность)
PECAM	–	<i>Platelet/Endotelial Cell Adhesion Molecule</i> (молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов)
PPV	–	<i>Positive Predictive Value</i> (положительная предсказательная ценность)
ROC	–	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (операционная характеристика приемника)
SCORE	–	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> (систематическая оценка коронарного риска)
Se	–	<i>Sensitivity</i> (чувствительность)
Sp	–	<i>Specificity</i> (специфичность)
VCAM	–	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i> (молекула адгезии сосудистого эндотелия)