

# Математическое моделирование патогенетических предикторов основных осложнений у больных в дебюте ревматоидного артрита

Д.Г. Рекалов

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Проведена оценка возможных факторов формирования основных осложнений при ревматоидном артрите в рамках математического моделирования. Построение математических моделей регрессионной зависимости функциональной недостаточности суставов, выраженности хондрозрозивных и остеопенических процессов в зависимости от различных наборов переменных позволило расширить спектр возможных патогенетических предикторов, детерминирующих особенности клинической картины при ревматоидном артрите.

**Ключевые слова:** регрессионный анализ, оксипролин, цитокины, ранний ревматоидный артрит.

## Введение

В настоящее время проблема ревматоидного артрита (РА) интересует ученых и врачей всего мира, поскольку количество впервые выявленных случаев РА увеличивается с каждым годом, при этом у 27% больных признаки потери трудоспособности проявляются в течение первых 3 лет (Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 2004; Коваленко В.М., Корнацкий В.М. (ред.), 2009; Коваленко В.М., Корнацкий В.М., 2011). Кроме прямых и косвенных финансовых затрат, не следует забывать о том, что смертность среди этой категории пациентов почти в 2 раза выше, чем в общей популяции. Выживаемость пациентов с РА, получающих неадекватную терапию или не получающих ее, можно сравнить с выживаемостью при сахарном диабете, остром нарушении мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца с трехсосудистым поражением коронарных артерий (Коваленко В.Н. и соавт., 2001).

Функциональная недостаточность (ФН) опорно-двигательного аппарата является определяющим фактором временной нетрудоспособности и инвалидности у больных РА (Коваленко В.М. та співавт., 2010). Известно, что РА становится причиной высокого уровня первичной инвалидизации (≈50% пациентов в течение первых 5–7 лет заболевания), снижения продолжительности жизни и повышения риска развития сопутствующих заболеваний, в том числе угрожающих жизни — атеросклеротического поражения сосудов, остеопоротических переломов и др. (Коваленко В.Н. и соавт., 2001). Среди факторов, определяющих функциональное состояние лиц с РА, наиболее изученным является степень деструктивных изменений в суставах кистей и стоп по данным рентгенографии (Haugеberg G. et al., 2000; Combe B. et al., 2001).

Трудности моделирования развития возможных исходов и осложнений РА определяют необходимость применения

для оценки эффективности терапии так называемых суррогатных точек как относительно легко измеряемых параметров, прогнозирующих редкий или отдаленный исход терапевтического вмешательства, но не являющихся самими по себе прямыми показателями клинической пользы или вреда (Гринхальх Т., 2004). При РА определены две основные группы таких суррогатных точек: показатели активности воспалительных процессов и структурные изменения суставов, в том числе и деминерализация кости, что ассоциируется с ухудшением качества жизни пациента, утратой работоспособности (Wolfe F. et al., 2000). Наличие некоторых неопределенностей относительно прогрессирования нарушения функции суставов и развития воспалительно-деструктивного процесса в суставном хряще создает препятствия для моделирования и проверки гипотез о точках приложения различных терапевтических стратегий.

Цель исследования — оценка возможных факторов формирования основных осложнений при РА в рамках математического моделирования.

## Объект и методы исследования

В исследование включены 349 пациентов в возрасте >18 лет, с ранним РА (продолжительность симптомов заболевания ≤12 мес) или подозрением на наличие РА (поражение 1 сустава; продолжительность симптомов заболевания ≥6 нед; суставной синдром носит устойчивый характер с тенденцией к хронизации). Средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила 10,73±0,81 мес. Все эти пациенты нуждались в применении метотрексата в качестве базисного препарата. Возраст пациентов — 39–62 года, в среднем — 48,3 года. 77,42% из них женщины. Все больные подписали добровольное

информированное согласие на участие в исследовании.

Таким образом, большая часть исследуемой группы представлена женщинами среднего возраста с продолжительностью суставного синдрома в среднем около 11 мес. Большинство пациентов имели серопозитивный вариант заболевания по ревматоидному фактору (РФ) либо антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), клиническая активность процесса, согласно категоризации индекса DAS28 (Disease Activity Score for 28 Joints), являлась высокой, с умеренным нарушением функционального статуса по данным опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). На момент включения >70% пациентов в качестве терапии регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты, и только 14% — глюкокортикоиды в средней дозе 5,1±1,8 мг/сут (эквивалент преднизолона).

Для оценки активности патологического процесса у пациентов с РА проведен подсчет индекса DAS28, учитывающего число болезненных и припухших суставов из 28 возможных, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определенную по методу Вестергрена. У больных определяли количественное содержание и качественный состав гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови (по урановым кислотам и гексозам), также изучали экскрецию ГАГ с мочой, рассчитывая концентрацию на 1 г креатинина. Проводили определение оксипролина (ОП) и его фракций (свободного — ОПс, протеинсвязанного — ОПп) в сыворотке крови и моче.

Исследовали наличие АЦЦП, уровень матриксной металлопротеиназы (ММП)-3, а также С-концевые тепепептиды коллагена (СТП)-I в сыворотке крови и СТП-II мочи, уровень остеопрогерина (ОПГ) и хрящевого олигомерического матриксного протеина (ХОМП) методом иммуноферментного анализа.

У всех пациентов проводили общий (лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимический анализ крови, определение острофазовых реактантов — уровень С-реактивного белка (СРБ) с помощью системы «ELISA» («Biomerica», Германия) а также уровни интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-19, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  с использованием тест-систем «R&D Systems» (США). Кроме того, определяли панель аутоантител — уровень РФ («Roche Diagnostics», Швейцария), АЦЦП («EliA CCP test», «Phadia AB», Швеция).

Уровень продуктов окислительной модификации белков — альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ) определяли как исходно (спонтанная активность), так и после стимулирования двухвалентным железом (металл-индуцированная модификационная деструкция протеиновых молекул в условиях интенсификации генерации свободных радикалов). Степень окислительной модификации белков в плазме крови определяли по методу B. Halliwell, основанном на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов. Для инициации окислительной модификации белка использовали среду Фентона (0,1 М фосфатный буфер pH 7,4, 1 мМ Fe<sup>2+</sup>, 0,3 мМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Для определения окислительной модификации белков проводили предварительное их осаждение с помощью 20% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Для работы брали два образца биопробы: для спонтанной и для металл-индуцированной регистрации окислительной модификации белков.

Обследуемым проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) кисти и запястья доминирующей руки на аппарате «Airis» («Hitachi», Япония) (0,2 Тл) с приспособлением для изучения области запястья, анализировали T1-взвешенные изображения коронарных и аксиальных срезов, а также T2-взвешенные изображения после инъекций гадолиния. Всем пациентам рутинно производили рентгенографию пораженных суставов с последующим определением индекса Sharp. Радиологическое исследование суставов проводили с целью оценки уровня повреждения суставов, при этом использовали модифицированный метод Larsen: оценивали 8 проксимальных межфаланговых суставов, 2 сустава большого пальца, 10 метакарпофаланговых и суставы запястья. Степень суставных изменений оценивалась по шкале: 0 — норма, 1 — небольшие нарастания ткани; 2 — эрозия костей с деструкцией <25% суставной поверхности, 3 — 26–50% суставной поверхности разрушено; 4 — 51–75% разрушено, 5 — >75% суставной поверхности разрушено (Larsen A. et al., 1977).

Всем больным проведена двойная рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry — DEXA) скелета в целом и отдельных его участков (поясничные позвонки, шейка бедренной кости, кость дистальной части предплечья) соответственно зонам наибольшей вероятности спонтанных переломов на аппарате

«GE Medical Systems Lunar» («Prodigy Primo», США). Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли в соответствии с действующей классификацией остеопений и остеопороза (WHO Study Group, 1994). Для динамического анализа использовали Т-показатель — стандартное отклонение показателя МПКТ относительно лиц с пиком костной массы, и Z-показатель — стандартное отклонение МПКТ от средневозрастных норм.

Для определения наличия и характера зависимости между числовыми переменными применяли процедуру регрессионного анализа, используя линейную, логарифмическую, степенную, экспоненциальную, полиномиальную (второй и третьей степени) модели, добиваясь независимого (с помощью критерия Durbin — Watson), нормального распределения остатков (при этом в качестве критерия согласия применяли величины асимметрии и эксцесса). Окончательный выбор уравнений регрессии проводили с помощью обобщенного критерия качества, который находили как взвешенную сумму обобщенного критерия точности и обобщенного критерия адекватности. Как критерий точности использовали нормированные значения средней относительной ошибки аппроксимации, а как критерий адекватности — нормированные значения критерия Durbin — Watson. При анализе регрессионных уравнений принимали во внимание величину множественного коэффициента корреляции, а также величину коэффициента детерминации R<sup>2</sup>.

Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых переменных (факторов) и зависимой переменной, базирясь на результатах корреляционного анализа и полученных регрессионных уравнений при проведении простой регрессии, применяли процедуру множественного пошагового регрессионного анализа. При этом использовали метод пошагового последовательного исключения путем удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции, до тех пор, пока уровень значимости переменной не достигал критического (установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, предполагающей, что удаление переменной не приводит к значимому изменению коэффициента множественной корреляции между независимыми и зависимой переменными).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программы «STATISTICA 6.0» («StatSoft» США), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при p<0,05.

## Результаты и их обсуждение

Для уточнения патофизиологической роли различных факторов в формировании

недостаточности функции суставов у обследованных лиц проведен множественный регрессионный анализ применительно к изучаемым биомаркерам при РА в отдельности. При этом использовалась стратегия шагового отбора, реализованная в ряде алгоритмов пошаговой регрессии. Для каждой введенной переменной также оценивали частный F-критерий, по величине которого судили о том, насколько значим вклад соответствующей переменной. Как только величина F-критерия, относящаяся к очередной переменной, оказывалась незначимой, то есть эффект от введения этой переменной становился малозаметным, процесс включения переменных прекращали.

Модель множественной регрессии позволяет оценить значимость каждого из рассматриваемых факторов, определить степень существенности воздействия каждого фактора на результат (разные аспекты этой существенности проявляются в значениях  $\beta$ -коэффициентов и вкладов факторов, получаемых из пошаговой схемы) и получить количественную оценку величины средних изменений результирующего признака при изменениях каждого из факторов (значения регрессионных коэффициентов B). Более того, величина коэффициента множественной корреляции R дает оценку веса учтенных факторов в объяснении вариаций результирующего признака — зависимой переменной (и соответственно оценку веса неучтенных факторов). При проведении процедуры пошагового регрессионного анализа при выявлении основных параметров, детерминирующих изменение показателя HAQ, было получено линейное уравнение следующего вида:

$$\begin{aligned} \text{HAQ} = & 0,223 + 0,013 \cdot \text{СРБ} + 0,001 \cdot \text{РФ} + \\ & + 0,731 \cdot \text{АФГ} + 0,006 \cdot \text{ИЛ-1}\beta + \\ & + 0,006 \cdot \text{ФНО-}\alpha + 0,003 \cdot \text{АЦЦП} + 0,004 \times \\ & \times \text{ИЛ-19} + 0,005 \cdot \text{ММП-3} + 0,167 \cdot \text{ГАГ} \\ & + 0,008 \cdot \text{СОЭ} + 0,010 \cdot \text{DAS28} + 0,002 \times \\ & \times \text{индекс Sharp.} \end{aligned}$$

При этом множественный R=0,83; R<sup>2</sup>=0,69; нормализованный R<sup>2</sup>=0,68. При проверке распределения остатков полученной модели для исключения автокорреляции с помощью критерия Durbin — Watson выявлено, что остатки не связаны авторегрессионной зависимостью (нормированное значение критерия Durbin — Watson составило 1,11 при серийной корреляции остатков 0,09).

Адекватность связи зависимой величины и предикторов в уравнениях множественной линейной регрессии проверялась с помощью F-критерия Фишера, который указывает на высокое качество обнаруженной закономерности (F=29,13; p<0,001), а также свидетельствует, что наблюдаемая взаимосвязь между зависимой и независимыми аргументами неслучайна и позволяет установить, что выявленная закономерность является реальным фактом, а не следствием случайных флюктуаций данных.

Достаточно высокое значение коэффициента детерминации (0,7) свидетельствует о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным (полу-

ченное уравнение описывает >½ всей дисперсии HAQ у больных РА) и о возможности построения достаточно качественного прогноза.

По величине среднеквадратической ошибки прогнозирования регрессионного уравнения (4,18), основной величины измерения качества модели, можно сделать вывод, что выявленная уравнением связь достаточно показательна для оценки соотношения между признаками. Это свидетельствует также о достаточной точности полученного уравнения, указывая, насколько прогноз может быть неточным, если мы станем применять рассматриваемую модель, то есть чем она меньше, тем точнее прогнозирование линии регрессии, тем лучше и качественнее полученное уравнение регрессии описывает существующую связь и, следовательно, может быть использовано для прогноза величины HAQ.

Анализ t-коэффициентов обеспечил проверку значимости предельного вклада каждой переменной при условии, что все остальные переменные уже включены в модель. В табл. 1 приведены регрессионные коэффициенты, позволяющие достоверно оценить вклад соответствующих параметров в динамику HAQ.

Анализ стандартизованных β-коэффициентов независимых переменных регрессионной модели с оценкой их значимости согласно Т-статистике свидетельствует, что показатель функциональной недостаточности суставов в наибольшей мере определяется наличием активного воспалительного процесса (повышение интегральных маркеров воспаления — СРБ, СОЭ) с выраженным иммунным дисбалансом (элевация группы аутоантител к антигенным детерминантам Fc-области IgG-молекул — РФ, АЦЦП) в сочетании с акти-

вающей цитокинового каскада (нарастание экспрессии ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-19), а также наличием активации карбонильного пути свободно-радикальных процессов (ранний маркер оксидации — металл-катализируемая АФГ) и процессами деградации соединительной ткани (потеря ГАГ суставным хрящом), активацией ММП и локальными проявлениями воспаления (согласно DAS28, не только за счет корреляции с СОЭ). При этом связь с модифицированным индексом рентгенологических признаков суставной деструкции Sharp минимальна и статистически не значима (t=1,21 при p=0,2).

Полученные данные подтверждают результаты D. Scott и соавторов (2000), которые, проследив взаимосвязь рентгенологических изменений с потерей способности на различных сроках заболевания, представили гипотезу о влиянии длительности заболевания на взаимосвязь воспалительной активности и структурных изменений с формированием функциональной недостаточности. Согласно этой гипотезе, при раннем РА роль структурных изменений в формировании неспособности довольно скромна, основной вклад вносит активность заболевания, однако с увеличением продолжительности болезни вклад структурных изменений суставов в этот процесс приобретает большее значение. При нарастании рентгенологических изменений и степени функциональных ограничений (согласно HAQ) повышается степень их корреляционной взаимосвязи. Когда суставная деструкция превышает ½ от максимума, такая связь приобретает достоверный характер. В случае продолжительности болезни >8 лет корреляция становится более выраженной. С учетом того что в нашем ис-

следовании у всех участников имелся именно ранний РА, отсутствие статистической значимости в полученной регрессионной модели логично объясняется вышеприведенными данными.

Для оценки значимости разнообразных факторов в качестве предикторов развития эрозивного процесса (согласно индексу Larsen) при РА мы также провели множественный пошаговый регрессионный анализ. С учетом того что различные показатели, интегрированные в полученную модель, имеют разную размерность и единицы измерения, для исследования значимости каждого из полученных факторов пошаговой схемы мы рассчитали стандартизованные β-коэффициенты. Индекс Larsen, рассматриваемый в математической модели в качестве переменной, подверженной влиянию различных предикторов, достоверно определялся комплексным влиянием следующих параметров:

$$\begin{aligned} \text{Индекс Larsen} = & 7,759 + 0,010 \cdot \text{РФ} + \\ & + 51,894 \cdot \text{АФГ} + 8,248 \cdot \text{КФГ} + 14,879 \cdot \text{АФГ} + 0,018 \cdot \text{ИЛ-1}\beta + \\ & + 0,013 \cdot \text{ФНО-}\alpha + 0,047 \cdot \text{АЦЦП} + 0,128 \times \\ & \times \text{ИЛ-10} + 0,117 \cdot \text{ММП-3} + -8,686 \cdot \text{ГАГ} + \\ & + 1,286 \cdot \text{сульфатированные ГАГ (по гексозе)} + 8,754 \cdot \text{ОПс} + 16,250 \cdot \text{ОПп} + \\ & + 12,211 \cdot \text{общий ОП} + 0,037 \cdot \text{СОЭ} + 0,319 \times \\ & \times \text{DAS28} + 0,083 \cdot \text{индекс Sharp}. \end{aligned}$$

Рассмотрение веса учетных факторов в объяснении вариаций результирующего признака, индекса Larsen, согласно коэффициенту множественной корреляции (R=0,71; R²=0,504, нормализованный R²=0,487), позволяет статистически значимо обосновать, что полученная линейная модель адекватна (F=24,23; p<0,001), органична, не является проявлением хаотично связанных параметров и указывает на возможность построения достоверного прогноза.

Таблица 1

Основные результаты множественного пошагового регрессионного анализа зависимости уровня величины HAQ у больных РА (часть показателей)

Показатель	β-коэффициент	Стандартная ошибка β	B	Стандартная ошибка B	T-статистика	Уровень значимости
У-пересечение	—	—	0,223	0,094	2,372	0,018
СРБ	0,611	0,288	0,013	0,006	2,124	0,034
РФ	0,289	0,094	0,001	0,000	3,062	0,002
АФГ	0,177	0,174	2,108	2,080	1,013	0,312
АФГ <sup>структурный</sup>	0,213	0,087	0,731	0,300	2,436	0,015
КФГ <sup>структурированный</sup>	0,032	0,229	0,204	1,479	0,138	0,890
КФГ <sup>слотанный</sup>	0,210	0,191	1,448	1,313	1,103	0,271
ИЛ-1β <sup>структурированный</sup>	0,641	0,249	0,006	0,002	2,575	0,010
ИЛ-6	-0,631	0,577	-0,015	0,014	-1,094	0,275
ФНО-α	0,514	0,163	0,006	0,002	3,153	0,002
АЦЦП	0,571	0,251	0,003	0,002	2,275	0,024
ИЛ-10	0,343	0,549	0,008	0,013	0,624	0,533
ИЛ-19	0,639	0,299	0,004	0,002	2,136	0,033
ОПГ	0,103	0,149	0,025	0,036	0,692	0,489
ХОМП	-0,075	0,097	-0,014	0,018	-0,772	0,441
СТП-I крови	-0,023	0,442	-0,090	1,756	-0,051	0,959
СТП-II мочи	0,355	0,515	0,003	0,004	0,688	0,492
ММП-3	0,394	0,169	0,005	0,002	2,324	0,021
ГАГ сыворотки	0,637	0,254	0,167	0,067	2,511	0,013
Суммарные ГАГ мочи (по уроновой кислоте)	0,148	0,223	0,119	0,179	0,665	0,506
Суммарные ГАГ мочи (по гексозе)	0,251	0,145	0,025	0,015	1,734	0,084
Сульфатированные ГАГ (по уроновой кислоте)	0,683	0,609	1,730	1,543	1,121	0,263
Сульфатированные ГАГ (по гексозе)	0,844	0,607	0,895	0,643	1,391	0,165
ОПс	0,303	5,248	0,113	1,954	0,058	0,954
ОПп	3,042	120,821	0,049	1,958	0,025	0,980
ОП общий	-2,810	123,122	-0,045	1,958	-0,023	0,982
СОЭ	0,691	0,314	0,008	0,004	2,204	0,028
DAS28	0,218	0,093	0,010	0,004	2,343	0,020
Индекс Sharp	0,214	0,167	0,002	0,001	1,281	0,201

Автокорреляция распределения остатков отсутствует — сериальная корреляция остатков 0,131 (согласно статистике Durbin — Watson,  $d=1,54$ ). Высокое качество выявленной закономерности и значение коэффициента детерминации (0,50) свидетельствует о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным (полученное уравнение описывает >50% всех значений индекса Larsen у обследованных пациентов с РА).

Среднеквадратическая погрешность прогнозирования регрессионного уравнения (3,945) указывает на реальную связь между изучаемыми признаками. Это свидетельствует также о достаточной точности полученного уравнения, хорошем приближении к рассчитанной линии регрессии; существующая связь может быть использована для априорной оценки величины HAQ, а также выявления основных детерминирующих факторов.

Согласно Т-статистике и анализу коэффициентов возможно оценить достоверность вклада каждой переменной в результирующую модель (табл. 2).

Результаты исследования, проведенного М. Corbett и соавторами (1993), свидетельствуют о том, что наличие эрозивного процесса в течение первых 2 лет РА четко связано со значительным снижением функции суставов к 15-му году от начала РА. F. Wolfe и J.T. Sharp (1998) представили результаты 19-летнего проспективного исследования рентгенологического прогрессирования РА с участием 256 больных, свидетельствующие о линейной зависимости рентгенологической прогрессии от срока болезни, то есть о постоянной скорости прогрессирования РА.

Таким образом, в ходе проведения процедуры пошагового регрессионного анали-

за при выявлении основных параметров, детерминирующих изменение показателя индекса Larsen, было получено линейное уравнение и приведены регрессионные коэффициенты, позволяющие достоверно оценить вклад соответствующих параметров в динамику индекса Larsen. Анализ независимых вкладов факторов для количественной оценки величины средних изменений результирующего признака при изменениях каждого из факторов (стандартизированные  $\beta$ -коэффициенты) показал, что основными патогенетическими предикторами развития субхондральных эрозий также являются: активность воспалительного процесса (повышение СОЭ), тяжесть иммунных сдвигов (повышение уровня РФ и АЦЦП) при наличии патологической активации цитокинового комплекса (повышение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10), активации карбонильного пути свободно-радикальных процессов (ранний маркер активации оксидации — металлокатализируемая АФГ, показатель длительно существующего проантиоксидантного дисбаланса — КФГ<sub>спонтанный</sub>), избыточной активации ММП.

В отличие от результата математического алгоритма анализа предикторов для HAQ, индекс Larsen достоверно ассоциирован с выраженным нарушением метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса соединительной ткани, сопровождающегося прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющегося достоверным повышением содержания протеогликанов и ОП. Также выраженность суставных изменений имеет параллели с локальными проявлениями воспаления (согласно DAS28, не только за счет СОЭ) и логично

ассоциируется с модифицированным индексом рентгенологических признаков суставной деструкции (адекватным предиктором дальнейшей прогрессии на период <5 лет). При этом важно отметить, что влияние уровня СРБ и суммарных ГАГ (по гекозам) лишь приближалось к статистической значимости 0,05 (вероятность найти различия там, где их нет, превысила априори принятый 5% порог и составила 7,7 и 11,2% соответственно).

Приведенные данные в большинстве своем имеют отображение в научной литературе. Так, участие провоспалительных цитокинов — основного «дирижера цитокинов» ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  — в эрозивном процессе при РА подробно изучено на моделях заболевания (Williams R.O. et al., 2000). При коллаген-индуцированном РА показана прямая зависимость интенсивности деструктивного процесса от уровня ФНО- $\alpha$  в синовиальной оболочке. Активность ФНО- $\alpha$  в отношении дифференцировки остеокластов реализуется двумя путями: через систему RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) либо с вовлечением ИЛ-1-зависимого механизма (O'Gradaigh D. et al., 2004). RANKL в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора стимулирует дифференцировку остеокластов из мононуклеарных клеток. Показано, что концентрация RANKL в синовиальных тканях при РА значительно выше, чем при остеоартрозе и у здоровых лиц (Gravallese E.M. et al., 2000; Shigeyama Y. et al., 2000). Многие провоспалительные цитокины, участвующие в патогенезе РА, индуцируют экспрессию RANKL (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, простагландин  $E_2$ ), что при связывании их с RANK уже через несколько дней после начала синовита вызывает образо-

Таблица 2

Основные результаты множественного пошагового регрессионного анализа зависимости уровня величины индекса Larsen у больных РА (часть показателей)

Показатель	$\beta$ -коэффициент	Стандартная ошибка $\beta$	B	Стандартная ошибка B	T-статистика	Уровень значимости
Y-пересечение	—	—	7,759	3,265	2,376	0,018
СРБ	0,452	0,255	0,089	0,050	1,771	0,077
РФ	0,256	0,083	0,010	0,003	3,070	0,002
АФГ	0,305	0,154	51,894	26,111	1,987	0,048
АФГ <sub>спонтанный</sub>	0,187	0,077	14,879	6,140	2,423	0,016
КФГ <sub>стимулированный</sub>	0,515	0,202	8,248	3,232	2,552	0,011
КФГ <sub>спонтанный</sub>	-0,192	0,169	18,822	-16,540	-1,138	0,256
ИЛ-1 $\beta$	0,841	0,220	0,018	0,007	2,460	<0,001
ИЛ-6	-0,617	0,510	-0,213	0,176	-1,209	0,227
ФНО- $\alpha$	0,319	0,144	0,013	0,006	2,216	0,027
АЦЦП	0,476	0,221	0,047	0,022	2,154	0,032
ИЛ-10	0,977	0,486	0,128	0,064	2,010	0,045
ИЛ-19	0,260	0,263	0,010	0,011	0,988	0,324
ОПГ	0,049	0,131	0,170	0,458	0,370	0,711
ХОМП	-0,078	0,096	-0,204	0,251	-0,815	0,416
СТП-I крови	-0,287	0,386	-16,268	21,822	-0,745	0,456
СТП-II мочи	0,422	0,145	0,942	0,323	2,912	0,004
ММП-3	0,394	0,149	0,117	0,044	2,643	0,009
ГАГ сыворотки	0,478	0,223	-8,686	-4,059	2,140	0,033
Суммарные ГАГ мочи (по уроновой кислоте)	-0,070	0,197	-0,799	2,256	-0,354	0,724
Суммарные ГАГ мочи (по гекозам)	0,204	0,128	0,291	0,183	1,591	0,112
Сульфатированные ГАГ (по уроновой кислоте)	-0,030	0,109	-1,076	3,925	-0,274	0,784
Сульфатированные ГАГ (по гекозам)	0,232	0,098	1,286	0,544	2,364	0,019
ОПс	4,124	1,565	8,754	3,322	2,635	0,009
ОПп	3,456	104,273	16,250	4,653	3,492	0,001
ОП общий	3,900	106,259	12,211	4,478	2,727	0,007
СОЭ	0,645	0,278	0,037	0,016	2,321	0,021
DAS28	0,194	0,082	0,319	0,135	2,352	0,019
Индекс Sharp	0,451	0,060	0,083	0,011	7,572	0,001

вание и активацию остеокластов (Schett G., 2007). Таким образом, при воспалении синовиальной оболочки взаимодействие фибробластов, Т-лимфоцитов, моноцитов приводит к дифференцировке остеокластов, в результате чего возникает деструкция хряща и подлежащей кости.

Достоверное влияние некоторых лабораторных маркеров на величину индекса Larsen также частично представлено в литературе. Так, повышение СОЭ на 1 мм/ч приводит к увеличению значений индекса Larsen на 0,3 балла, у серопозитивных по IgA к РФ пациентов значения индекса Larsen выше на 12,1 балла, у серопозитивных по АЦЦП — на 14,4 балла (Jansep L.M. et al., 2001).

В то же время в масштабном поперечном исследовании с участием 180 больных РА с различной продолжительностью заболевания L. De Rycke и соавторы (2004) предприняли попытку выделения количественного порога концентрации АЦЦП для прогнозирования рентгенологически неблагоприятного течения РА. Эта цель была обоснована крайне низкой практической значимостью результатов большинства предыдущих работ, показавших на основе дихотомического подхода, что наличие АЦЦП ассоциируется с неблагоприятным прогнозом рентгенологической прогрессии РА — то есть средние значения рентгенологических индексов, характеризующих нарастание повреждений, выше в группе пациентов с наличием АЦЦП. Используя метод Larsen и гетерогенную по продолжительности заболевания популяцию, исследователям не удалось достичь получения приемлемой диагностической значимости определения концентрации АЦЦП для диагностики 25% ухудшения значений рентгенологического индекса. Однако ими было

показано, что при одновременном наличии у пациента АЦЦП и РФ вероятность быстрого рентгенологического прогрессирования в 10 раз выше, чем у пациентов без сочетания этих маркеров.

В дальнейшем проведенный анализ модели множественной регрессии, в которой в качестве зависимого параметра исследовали уровень МПКТ согласно Т-показателю бедренной кости (SD, DEXA), показал значимость некоторых рассматриваемых факторов в качестве предикторов остеопении/остеопороза и позволил определить направленность и степень воздействия каждого аргумента на результат. В ходе проведения процедуры пошагового исключения незначимых переменных при выполнении регрессионного анализа выявлены основные параметры, детерминирующие динамику Т-показателя бедренной кости (регрессионное уравнение).

$$T = 0,604 + 0,000 \cdot \text{РФ} + 0,638 \cdot \text{КФГ}_{\text{слон-танный}} + 0,080 \cdot \text{КФГ}_{\text{стимулированный}} + 0,004 \times \text{ИЛ-6} + 0,004 \cdot \text{ФНО-}\alpha + 0,003 \cdot \text{АЦЦП} + 0,034 \cdot \text{ОПГ} + 0,020 \cdot \text{ХОМП} + 1,170 \times \text{СТП-I}_{\text{крови}} + 0,003 \cdot \text{СТП-II}_{\text{мочи}} + 0,040 \times \text{сульфатированные ГАГ (по гексозе)} + 0,335 \cdot \text{ОП}_{\text{общий}}.$$

О высоком качестве установленной закономерности и адекватности связи Т-показателя бедренной кости и выявленных патогенетически ассоциированных факторов в рассматриваемом уравнении множественной регрессии свидетельствует статистика Фишера ( $F=18,74$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, имеющаяся взаимозависимость между выбранными аргументами и результирующей функцией может быть определена и при других исследованиях субпопуляций и выборок пациентов с ранним РА. Достаточно высокое значение множественного  $R=0,67$ ,  $R^2=0,449$ , норма-

лизованного  $R^2=0,43$  свидетельствует о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным (полученное уравнение описывает  $\approx 45\%$  всей дисперсии Т-показателя бедренной кости (SD, DEXA) у больных РА), а также о возможности построения качественного математического прогноза. Причем, согласно данным нормированного индекса Durbin — Watson ( $d=1,69$ ), показано отсутствие авторегрессионной зависимости распределения остатков, не описанных представленной моделью, что достоверно указывает на отсутствие автокорреляции.

С учетом рассчитанной среднеквадратической ошибки показательности регрессионного уравнения (6,21) можно сделать вывод, что выявленная уравнением связь достаточно показательна для оценки соотношения между параметрами остеопороза и рядом набора переменных и может быть использована для прогноза величины Т-показателя бедренной кости. Анализ t-коэффициентов с учетом уровня статистической значимости, установленного на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, позволил оценить значимость конкретного вклада каждого аргумента в результирующую функцию при условии, что все остальные переменные уже включены в модель. Так, в табл. 3 показаны регрессионные коэффициенты, их стандартизированные производные, что как характеризует основные предикторы остеопении в дебюте РА, так и позволит адекватно, без проведения дорогостоящего обследования, оценить степень утраты минерализации костной ткани на интегральном примере бедренной кости.

Конкретный анализ каждого из стандартизированных  $\beta$ -коэффициентов независимых параметров полученной регрессионной

**Таблица 3** Основные результаты множественного пошагового регрессионного анализа зависимости уровня величины Т-показателя бедренной кости у больных РА (часть показателей)

Показатель	$\beta$ -коэффициент	Стандартная ошибка $\beta$	B	Стандартная ошибка B	T-статистика	Уровень значимости
Y-пересечение			0,604	0,519	1,165	0,245
СРБ	-0,015	0,261	-0,001	0,025	-0,056	0,956
РФ	0,211	0,085	0,000	0,000	2,471	0,014
АФГ	-0,207	0,157	-2,053	1,560	-1,316	0,189
АФГ <sub>слонотанный</sub>	-0,029	0,079	-0,178	0,479	-0,372	0,710
КФГ <sub>стимулированный</sub>	0,451	0,207	0,638	0,292	2,183	0,030
КФГ <sub>слонотанный</sub>	0,384	0,173	0,080	0,036	2,225	0,027
ИЛ-1 $\beta$	0,264	0,225	0,003	0,002	1,172	0,242
ИЛ-6	1,031	0,523	0,004	0,002	1,973	0,049
ФНО- $\alpha$	0,367	0,147	0,000	0,004	2,490	0,013
АЦЦП	0,481	0,226	0,003	0,002	2,126	0,034
ИЛ-10	-0,230	0,498	-0,005	0,010	-0,463	0,644
ИЛ-19	-0,058	0,269	0,000	0,001	-0,216	0,829
ОПГ	0,394	0,134	0,034	0,012	2,936	0,004
ХОМП	0,330	0,098	0,020	0,006	3,354	0,001
СТП-I крови	0,783	0,395	1,170	0,590	1,983	0,048
СТП-II мочи	1,022	0,467	0,003	0,002	2,189	0,029
ММП-3	0,079	0,153	0,002	0,004	0,516	0,606
ГАГ сыворотки	0,202	0,229	0,441	0,498	0,884	0,377
Суммарные ГАГ мочи (по уроновой кислоте)	0,144	0,201	0,097	0,135	0,716	0,474
Суммарные ГАГ мочи (по гексозе)	-0,235	0,131	-0,020	0,011	-1,789	0,075
Сульфатированные ГАГ (по уроновой кислоте)	-0,049	0,111	-0,104	0,234	-0,444	0,658
Сульфатированные ГАГ (по гексозе)	0,200	0,101	0,040	0,020	1,990	0,047
ОПс	1,234	4,637	0,382	1,436	0,266	0,790
ОПп	10,230	6,214	0,339	0,206	1,646	0,101
ОП общий	24,260	8,450	0,335	0,117	2,871	0,004
СОЭ	0,401	0,285	0,004	0,003	1,409	0,160
DAS28	0,133	0,084	0,030	0,019	1,578	0,115
Индекс Sharp	0,094	0,061	0,013	0,008	1,541	0,124

моделі с оцінкою їх значимості згідно Т-статистики свідчить, що розвиток періартикулярного остеопорозу в найбільшій мірі детермінується, поміж біомаркерів імунних порушень (РФ і АЦПП, потенціруємих активацією ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  і ИЛ-19), налічимо вільно-радикальної активації (особенно показателі КФГ). Також важливо відзначити асоційовану взаємозв'язок з маркерами костного ремоделювання (СТП-I і -II), костної резорбції (ОПГ) і статистично значимую співзв'язок з підвищеним рівнем маркера деградації колагену — загального ОП, сульфатованої фракції ГАГ, оціненої по гексозам, а також рівнем ХОМП.

## Висновки

З урахування патогенетичного впливу імунноспалителних порушень на ремоделювання костної ткани, резорбтивного ефекту провоспалителних цитокінів (і зв'язаного з ним дисбалансу в системі RANKL/RANK/OPG, приводящего до активації остеокластогенезу і підвищенню костної резорбції), представляється логічною виявлена взаємозв'язок активності провоспалителних цитокінів з зменшенням костної маси у хворих РА. Установлено, що зниження МПКТ, а також збільшення продукції біохімічних маркерів костної резорбції (ОП, пиридиноліна і др.) достовірно корелює з клінічними і лабораторними показателями активності РА (Dolan A.L. et al., 2002; Brosch S. et al., 2003). В зв'язку з цим пропонується розглядати порушення костної мінералізації як ознаку тяжкості запального процесу і прогресування хвороби (Gough A.K. et al., 1994; Deodhar A.A. et al., 2003). В даному дослідженні нам не вдалося досягти статистическої значимості по показателям СОЭ і СРБ (можливими поясненнями являються різні костні області дослідження остеопенічного синдрому при РА, а також часовий інтервал до дебюту захворювання до відповідного дослідження).

Таким чином, побудова математических моделей регресійної залежності функціональної недостаточності суглобів, вираженості хондророзривних і остеопенічних процесів в залежності від різних наборів змінних дозволило розширити спектр можливих патогенетических предикторів, детермінуючих особливості клініческої картини при РА. Конечно, всі ці процеси тісно взаємозв'язані між собою, чим і об'яснюється більшість патологіческих механізмів їх формування, однак в той же час характеризуються певною специфічністю, що проявляється відмінностями регресійних рівнянь як за рахунок різних аргументів, так і внаслідок диференціованого впливу цих факторів на відповідні результуючі змінні.

## Список использованной литературы

Гринхальх Т. (2004) Основы доказательной медицины. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 240 с.

Коваленко В.М., Борткевич О.П., Білявська Ю.В. (2010) Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 1: 74–77.

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2011) Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник. Київ, 165 с.

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2009) Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналітично-статистичний посібник. Київ, Медінформ, 146 с.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 156 с.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. (2001) Ревматоїдний артрит. Діагностика, лікування. МОРИОН, Київ, 272 с.

Brosch S., Redlich K., Pietschmann P. (2003) Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. Acta Med. Austriaca, 30(1): 1–5.

Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. (2001) Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthritis Rheum., 44(8): 1736–1743.

Corbett M., Dalton S., Young A. et al. (1993) Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. Br. J. Rheumatol., 32(8): 717–723.

De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E. et al. (2004) Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. Ann. Rheum. Dis., 63(12): 1587–1593.

Deodhar A.A., Brabyn J., Pande I. et al. (2003) Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. Ann. Rheum. Dis., 62(8): 767–770.

Dolan A.L., Moniz C., Abrahams H., Pitt P. (2002) Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? Rheumatology (Oxford), 41(9): 1047–1051.

Gough A.K., Lilley J., Eyre S. et al. (1994) Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet, 344(8914): 23–27.

Gravallese E.M., Manning C., Tsay A. et al. (2000) Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. Arthritis Rheum., 43(2): 250–258.

Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A. et al. (2000) Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. Arthritis Rheum., 43(3): 522–530.

Jansen L.M., van der Horst-Bruinsma I.E., van Schaardenburg D. et al. (2001) Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 60(10): 924–927.

Larsen A., Dale K., Eek M. (1977) Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol. Diagn. (Stockh.), 18(4): 481–491.

O'Gradaigh D., Ireland D., Bord S., Compston J.E. (2004) Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. Ann. Rheum. Dis., 63(4): 354–359.

Schett G. (2007) Erosive arthritis. Arthritis Res. Ther., 9(Suppl. 1): S2.

Scott D.L., Pugner K., Kaarela K. et al. (2000) The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 39(2): 122–132.

Shigeyama Y., Pap T., Kunzler P. et al. (2000) Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 43(11): 2523–2530.

WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ. Tech. Rep., 843: 1–129.

Williams R.O., Feldmann M., Maini R.N. (2000) Cartilage destruction and bone erosion in arthritis: the role of tumour necrosis factor alpha. Ann. Rheum. Dis., 59 Suppl. 1: i75–80.

Wolfe F., Flowers N., Anderson J. (2000) Radiographic progression predicts substantial increase in work disability in rheumatoid arthritis (abstract). Arthr. Rheum., 43 (Suppl. 9): S403.

Wolfe F., Sharp J.T. (1998) Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum., 41(9): 1571–1582.

## Математичне моделювання патогенетичних предикторів основних ускладнень у хворих у дебюті ревматоїдного артриту

Д.Г. Рекалов

**Резюме.** Оцінено можливі фактори формування основних ускладнень при ревматоїдному артриті в рамках математичного моделювання. Побудова математических моделей регресійної залежності функціональної недостаточності суглобів, вираженості хондророзривних та остеопенічних процесів залежно від різних наборів змінних дозволила розширити спектр можливих патогенетических предикторів, що детермінують особливості клініческої картини при ревматоїдному артриті.

**Ключові слова:** регресійний аналіз, оксипролін, цитокіни, ранній ревматоїдний артрит.

## Mathematical modeling of complications pathogenetic predictors in patients with rheumatoid arthritis in debut

D.G. Rekalov

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the possible factors of major complications associated with rheumatoid arthritis in the mathematical modeling. Construction of mathematical models of regression dependence of joints functional failure, and severity of chondroerosive and osteopenic processes depending on different sets of variables allowed to expand the range of possible pathogenetic predictors that determine clinical changes at rheumatoid arthritis.

**Key words:** regression analysis, oxypoline, cytokines, early rheumatoid arthritis.

## Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович  
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка  
М.Д. Стражеска» НАМН України