

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-41-49

УДК 616.71-007.234, 616.72-002.772

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Андрей В. РОМАНОВСКИЙ, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8125>,Елена А. ГАРМИШ, <https://orcid.org/0000-0001-8713-253X>,

Владимир Н. КОВАЛЕНКО, Татьяна И. ГАВРИЛЕНКО

ГУ "ННЦ Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско", г. Киев, Украина



Романовский А.В.

Актуальность работы обусловлена высокой частотой остеопороза при ревматоидном артрите (РА), необходимостью оценки значимости маркеров метаболизма костной ткани в диагностике системного остеопороза (ОП).

Цель работы. Оценить взаимосвязь маркеров метаболизма и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин, больных ревматоидным артритом.

Материал и методы. Обследованы 58 женщин с ревматоидным артритом в репродуктивном (РепП) и постменопаузальном периодах (ПМП). Определены маркеры костного метаболизма: лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (RANKL), остеопротегерин (OPG), паратгормон (ПТГ), витамин Д (VD). Оценивались рентгенологические проявления ревматоидного артрита, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Результаты и обсуждение. Сниженный уровень VD наблюдался преимущественно у пациенток РепП, связан с возрастом, функциональной недостаточностью суставов (ФНС), серопозитивностью по АЦЦП. Повышение паратгормона ассоциировалось с увеличением длительности РА, количеством эрозий, снижением метакарпального индекса, серопозитивностью по РФ. Повышение OPG ассоциировалось с активностью РА, а у пациенток РепП - с наличием эрозий, уменьшением метакарпального индекса, степенью функциональной недостаточности суставов. Повышение RANKL наблюдалось, преимущественно, у пациенток в ПМП, а в РепП при увеличении активности артрита.

В обеих группах показатели МПКТ на уровне L1-L4 достоверно связаны с показателями ПТГ и RANKL. Снижение МПКТ в шейке бедренной кости связано с увеличением ПТГ и OPG, снижением VD. Снижение МПКТ предплечья ассоциируется со снижением уровней VD и увеличением OPG. В РепП наличие ОП/остеопении (ОПН) в средней трети костей предплечья связано со снижением VD и увеличением OPG.

Выводы. В общей когорте женщин с РА метаболизм костной ткани характеризуется ускорением процессов ремоделирования, благодаря повышению уровней RANKL и OPG, повышению паратгормона, что ассоциируется с увеличением длительности РА, высокой активностью и рентгенологическими изменениями. Снижение уровня VD связано с более низкими значениями МПКТ в шейке бедренной кости у всей группы пациентов и средней трети костей предплечья в РепП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, маркеры метаболизма костной ткани, минеральная плотность костной ткани, RANKL, остеопротегерин, паратгормон, витамин Д.

Для цитирования: Романовский А.В., Гармиш Е.А., Коваленко В.Н., Гавриленко Т.И. Оценка маркеров метаболизма и минеральной плотности костной ткани у женщин, больных ревматоидным артритом // Медицина (Алматы). – 2019. – №9 (207). – С. 41-49. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-41-49

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТПЕН АУЫРАТЫН ӘЙЕЛДЕРДЕ МЕТАБОЛИЗМ МАРКЕРЛЕРІН ЖӘНЕ СҮЙЕК ТІНІНІҢ МИНЕРАЛДЫ ТЫҒЫЗДЫҒЫН БАҒАЛАУ

Андрей В. РОМАНОВСКИЙ, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8125>,Елена А. ГАРМИШ, <https://orcid.org/0000-0001-8713-253X>,

Владимир Н. КОВАЛЕНКО, Татьяна И. ГАВРИЛЕНКО

Академик Н.Д. Стражеско атындағы Кардиология институты ММ ФЗО, Киев қ., Украина

Жұмыстың өзектілігі ревматоидты артритте (РА) остеопороздың жоғары жиілігіне, жүйелік остеопороз диагностикасында сүйек тінінің метаболизмі маркерлерінің маңыздылығын бағалау қажеттілігіне байланысты.

Жұмыстың мақсаты. Ревматоидты артритпен ауыратын әйелдерде метаболизм маркерлерінің және сүйек тінінің минералды тығыздығының өзара байланысын бағалау.

Материал және әдістері. Репродуктивті (РепП) және постменопаузалды кезеңдерде (ПМП) ревматоидты артриті бар 58 әйел тексерілді. Сүйек метаболизмінің маркерлері анықталды:

Контакты: Романовский Андрей Витальевич, младший научный сотрудник отдела Невронных болезней сердца и ревматологии, ГУ «ННЦ Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско» НАМНУ, г. Киев, 03151, Украина. E-mail: k300b600@gmail.com

Contacts: Andrii Romanovskiy, junior researcher, Department of Noncoronary Heart Diseases and Rheumatology, State Institution "NSC N. D. Strazhesko Institute of Cardiology" NAMNU, Kiev, 03151, Ukraine. E-mail: k300b600@gmail.com

Поступила 03.10.2019

Рецензент: Григорьева Наталия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ГУ "Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева" НАМН Украины, г. Киев, Украина.

каппа-В (RANKL) нуклеарлы фактор активаторы рецепторының лиганды, остеопротегерин (OPG), паратгормон (ПТГ), Д дәрумені (VD). Ревматоидты артриттің рентгенологиялық көріністері, қос энергетикалық рентгендік абсорбциометрия бағаланды.

Нәтижелері және талқылауы. VD төмендеу деңгейі көбінесе РепП емделушілерінде байқалды, ол адамның жасына, буындардың функционалдық жетіспеушілігіне (ФНС), АЦЦП бойынша серопозитивтілікке байланысты болды. Паратгормонның жоғарылауы РА ұзақтылығының артуына, эрозиялардың санына, МЕТАКАРПАЛЬДЫ индекстің төмендеуіне, РФ бойынша серопозитивтілікке байланысты болды.

OPG жоғарылауы РА белсенділігіне байланысты болды, ал эрозиясы бар РепП емделушілерінде метакарпальды индекстің азаюына, буындардың функционалдық жеткіліксіздігінің дәрежесіне байланысты болды. Басым жағдайда RANKL жоғарылауы ПМК-да емделушілерде, ал РепП-да артрит белсенділігінің артуы кезінде байқалды.

Екі топта да МКТК көрсеткіштері L1-L4 деңгейінде шынайы түрде ПТГ және RANKL көрсеткіштеріне байланысты. Сан жілігі мойынында МПТК төмендеуі ПТГ мен OPG ұлғаюына және VD төмендеуіне байланысты. Жіліншікте МПТК төмендеуі VD деңгейінің төмендеуіне және OPG ұлғаюына байланысты. РепП-да жіліншік сүйектерінің үштен бірінің ортасында ОП/остеопенияның (ОПН) болуы VD төмендеуіне және OPG ұлғаюына байланысты.

Қорытынды. РА бар әйелдердің жалпы қаторында сүйек тінінің метаболизмі rankl және OPG деңгейлерінің жоғарылауы, паратгормонның жоғарылауы арқасында ремоделдеу процестерінің шапшаңдатылуымен сипатталады, бұл РА ұзақтылығының ұлғаюына, жоғары белсенділігіне және рентгенологиялық өзгерістерге байланысты. VD деңгейінің төмендеуі бүкіл топтағы пациенттерде ортан жілік мойнындағы МКТЖ-ның төмен мәндеріне және РепП-да жіліншік сүйектерінің үштен бір бөлігіне байланысты.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, сүйек тінінің метаболизмінің маркерлері, сүйек тінінің минералды тығыздығы, RANKL, остеопротегерин, паратгормон, Д дәрумені.

SUMMARY

ASSESSMENT OF BONE TURNOVER MARKERS AND BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Andrii V. ROMANOVSKIY, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8125>,

Elena O. GARMISH, <https://orcid.org/0000-0001-8713-253X>,

Vladimir M. KOVALENKO, Tatyana I. GAVRYLENKO

*State Institution National Scientific Center "N.D. Strazhesko Institute of Cardiology"
National Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev, Ukraine*

The relevance of this work is high frequency of osteoporosis (OP) in rheumatoid arthritis (RA) patients, necessity of assessment of bone metabolism markers significance.

The **aim** of the research is to estimate the relationship between bone turnover markers and bone mineral density in RA women.

Material and methods. The study involved 58 RA women in reproductive (RepP) and postmenopausal (PMP) period. Was performed assessment of bone turnover markers: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), parathyroid hormone (PTH), vitamin D (VD) and assessment of the radiological manifestations of RA, dual energy X-ray absorptiometry.

Results and discussion. A reduced level of VD mainly was observed in RepP and associated with age, joint function status, and positive ACCP. Increased PTH is associated with RA duration, erosion score, decrease of the metacarpal index and positive RF. Increased OPG is associated with RA activity, and in RepP with erosion score, decrease of the metacarpal index and functional status of the joints. RANKL predominantly increased in PMP and associated with RA activity in RepP. On RA women BMD L1-L4 is associated with PTH and RANKL. Decreased BMD of the femoral neck is associated with increased PTH and OPG. Decreased forearm BMD is associated with VD and increased OPG. In RepP osteoporosis/osteopenia in middle third of the forearm is associated with VD level and increased OPG.

Conclusions. On RA women bone tissue metabolism is characterized by acceleration of remodeling processes, due to increased levels of RANKL and OPG, and increased parathyroid hormone, which is associated with increased RA duration, high activity and radiological changes. Decrease of VD is associated with BMD in the femoral neck in the entire group and in the middle third of forearm in the RepP.

Keywords: rheumatoid arthritis, markers of bone metabolism, bone mineral density, RANKL, osteoprotegerin, parathyroid hormone, vitamin D.

For reference: Romanovskiy AV, Garmish EO, Kovalenko VM, Gavrylenko TI. Assessment of bone turnover markers and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;9(207):41-49 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-41-49

В последнее время значительное внимание уделяется проблеме остеопороза (ОП), как вторичному патологическому состоянию, которое сопровождается течением РА и приводит к прогрессирующему снижению МПКТ. При РА развивается два типа снижения костной ткани - локальный (периартикулярный) и генерализованный (системный) ОП. Исследования показали, что развитие эрозий и ОП (периартикулярного и системного) связано с активацией остеокластов [1]. Доказано, что наличие локального ОП коррелирует с основными характеристиками РА - активностью заболевания, клиническими проявлениями [2], лабораторными показателями воспаления [3], наличием РФ [4]. Также стали известны системные механизмы потери костной ткани у больных РА на более поздних стадиях болезни. Доказано, что цитокины, играющие ключевую роль в развитии аутоиммунного воспаления [5, 6], опосредованно влияют на процессы костного ремоделирования через систему RANKL/RANK/OPG [7]. RANKL - ключевой фактор активации остеокластов, которые играют основную роль как в системных, так и локальных механизмах резорбции костной ткани [8, 9]. OPG - природный ингибитор RANKL. Считается, что соотношение RANKL/OPG отображает баланс процессов резорбции/образования костной ткани, а его показатель у пациентов с РА является сильным независимым прогностическим фактором быстрого прогрессирования заболевания в течение 5-10 лет наблюдения [2,10,11]. Если локальный ОП является ранним рентгенологическим признаком РА, то системный развивается позже и не всегда является своевременно диагностированным. Изменения маркеров метаболизма, в том числе RANKL и OPG, предшествуют снижению показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [12]. Кроме того, в некоторых исследованиях допускается, что повышение уровней RANKL и OPG, дисбаланс их соотношения могут служить предикторами развития тяжелого деструктивного поражения суставов [13]. Поэтому на сегодняшний день актуальным остается вопрос изучения особенностей данных показателей как в контексте ранней диагностики снижения МПКТ при РА [14], так и динамического наблюдения во время лечения [15].

Цель работы – оценить взаимосвязь маркеров метаболизма и МПКТ у женщин, больных РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 58 пациенток с РА в возрасте 21-66 лет, из них 36 – РепП и 22 – ПМП. По основным клинико-анамнестическим характеристикам группы пациенток РепП и ПМП достоверно не отличались, кроме индекса массы тела (ИМТ), который был объективно большим у больных ПМП ($p<0,05$), что, по нашему мнению, не препятствует проведению дальнейшего анализа (табл. 1).

Во время обследования больных использовали общепринятые методы: опрос, осмотр, общеклиническое и функциональное обследование, лабораторный и инструментальный методы обследования.

Маркеры метаболизма костной ткани определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием ImmunoCAP (Phadia, Швеция):

– RANKL (TNFSF11) (BIOMEDICA) – цитокин семейства факторов некроза опухоли; является ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов (референтные значения = 0,04-0,43 пмоль/л).

– OPG (ELISA; BioVendor) – фактор ингибирования остеокластогенеза, ингибирует дифференцировку предшественников остеокластов в зрелые остеокласты (референтные значения = 1,8-6,4 пмоль/л).

– ПТГ (ELISA; IBL-INTERNATIONAL) – гормон, секретируемый клетками паращитовидных желез. Основным действием гормона является регуляция концентрации кальция в плазме крови. Органами-мишенями ПТГ являются почки, костная ткань и кишечник (референтные значения = 9,5-75,0 пг/мл).

– VD – прометаболит активной 1,25-формы витамина D и основная циркулирующая в крови форма. Является одним из основных регуляторов метаболизма костной ткани и имеет множество плеiotропных эффектов на организм человека (референтные значения = 30,0-60,0 нг/мл).

МПКТ определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате HOLOGIC Discovery (серийный № 85811, 2011 г.) на уровне поясничного отдела позвоночника (L1-L4), проксимального отдела бедренной кости (шейка бедренной кости (ШБК), всей бедренной кости (ВБК)), костей предплечья (медиальная треть костей предплечья (МТКП) – отдел 33%, дистальная треть костей пред-

Таблица 1 - Клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных ревматоидным артритом

Показатели	Группы	Вся группа	Физиологический период	
			РепП	ПМП
Количество, n		58	36	22
Возраст, годы		44,0±12,6	35,9±8,7	57,1±4,1
ИМТ, кг/м ²		25,6±5,1	23,8±4,3	28,6±5,0*
Длительность РА, годы		9,3±5,8	8,9±5,7	10,0±6,1
Длительность РА >2 лет, %		86,2	83,3	89,9
Серопозитивный вариант РА, %		94,8	91,7	100,0
К-во больных с I рентген-стадией, %		6,9	8,3	4,6
К-во больных, принимавших ГК, %		65,5	58,8	72,1
К-во больных, принимавших МТх, %		93,1	91,7	95,5
К-во больных, принимавших БА, %		65,5	66,7	63,6

Примечание. * – достоверные отличия между группами РепП и ПМП; $p<0,05$.

плеча (ДТКП), ультра-дистальный отдел костей предплечья (УДОКП)). По результатам денситометрии оценивали состояние МПКТ по показателям Т- и Z-критериев. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и IOF для женщин ПМП состояние костной ткани определяли как: норма (Т-критерий $> (-1,0 \text{ SD})$), остеопения ($\leq (-1,0 \text{ T-критерий}) > (-2,5 \text{ SD})$), остеопороз (Т-критерий $\leq (-2,5 \text{ SD})$); соответственно – по Z-критерию для РепП. Соответственно последним рекомендациям IOF в клинических исследованиях, правомочным является использование термина «низкая МПКТ», что включает результаты денситометрии (ОПН: $\leq (-1,0 \text{ T-критерий}) > (-2,5 \text{ SD})$ стандартное отклонение (SD) и ОП: Т-критерий $\leq (-2,5 \text{ SD})$, что также было использовано в данной работе.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ «Statistica 6.0» Copyright® StatSoft, Inc. 1984-2001, Serial number 31415926535897. Частоту изменений МПКТ изучали методом кросс-табуляции на основании таблиц родства по критерию χ^2 . Для проверки гипотез о равенстве средних значений переменных использовали непараметрические критерии для независимых выборок. Результаты представлены в виде Ме [LQ-UQ]. Для оценки связей между переменными, в зависимости от распределения, использовали параметрические и непараметрические корреляционные анализы. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам изучения средних показателей маркеров метаболизма костной ткани в зависимости от физиологических периодов женщин с РА (VD, ПТГ, OPG, RANKL), достоверных различий между группами не выявлено (табл. 2).

Дефицит и недостаточность VD ($<30 \text{ нг/мл}$) были диагностированы у почти половины обследованных больных (46,6% (27/58)). Причем, среди пациенток РепП количество больных с уровнем VD $<30 \text{ нг/мл}$ было достоверно больше, в сравнении с ПМП ($\chi^2=8,4$; $p < 0,05$). Следует указать, что 22,4% (13/58) женщин с РА имели уровень VD в сыворотке крови $>60 \text{ нг/мл}$ (рис. 1).

По результатам корреляционного анализа установлено, что у пациенток РепП снижение показателя VD (нг/мл) достоверно ассоциируется с увеличением возраста ($R=-0,31$; $p < 0,05$), степенью функциональной недостаточности суставов ($R=-0,47$; $p < 0,05$) и серопозитивностью по АССП ($R=-0,46$; $p < 0,05$).

Большинство ($p < 0,05$) пациенток, как в РепР, так и РМР, имели уровень ПТГ в пределах референтных значений (74,1% (43/58)). У 24,1% (14/58) больных диагностирован увеличенный уровень ПТГ ($>75,0 \text{ пг/мл}$) – гиперпаратиреоз разной степени выраженности (рис. 2).

Таблица 2 - Показатели метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом в зависимости от физиологических периодов

Показатели	Вся группа	Физиологический период	
		РепП	ПМП
ПТГ, пг/мл	50,0 [38,9-73,4]	50,0 [37,8-73,4]	47,9 [40,3-85,1]
VD, нг/мл	33,5 [25,4-59,1]	30,4 [24,7-52,6]	46,3 [25,7-69,9]
OPG, пмоль/л	4,3 [3,4-5,2]	4,4 [3,6-5,2]	4,3 [3,4-5,2]
RANKL, пмоль/л	0,30 [0,19-0,42]	0,28 [0,11-0,39]	0,35 [0,23-0,45]

Примечание. Результаты представлены в виде Ме [LQ-UQ]

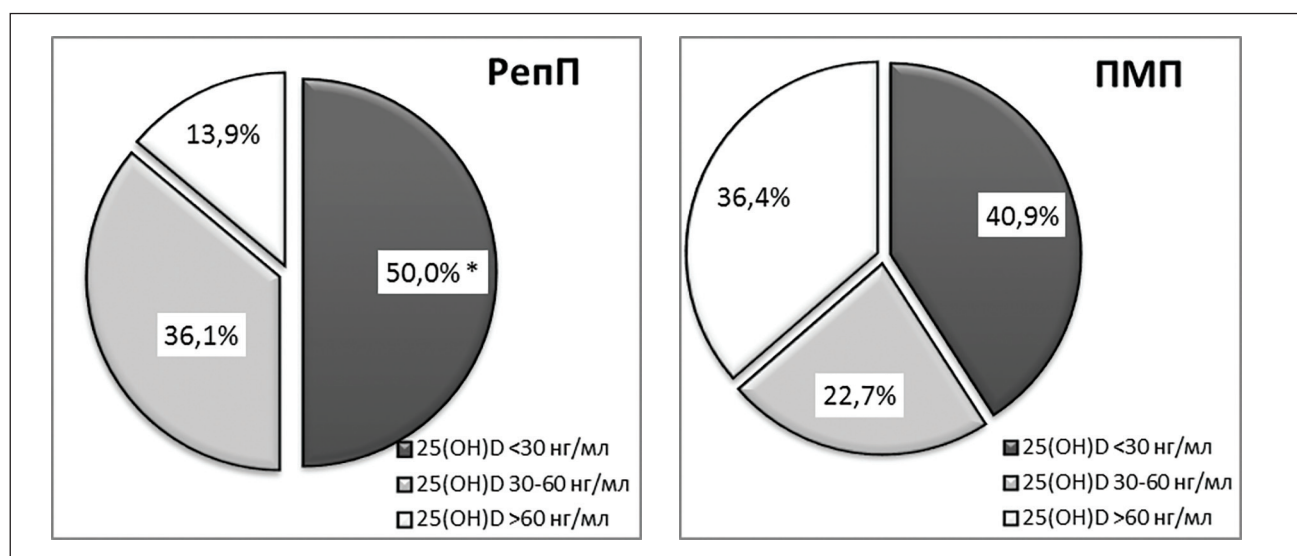


Рисунок 1 - Частота больных ревматоидным артритом с разным уровнем VD (нг/мл) в сыворотке крови, в зависимости от физиологического периода жизни

Примечание. * – достоверные различия между группами в зависимости от уровня VD в сыворотке крови; $p < 0,05$

Повышение уровня ПТГ в группе всех больных достоверно ассоциируется с увеличением длительности РА ($R=0,41$; $p<0,05$), рентген (Ro)-стадии по Штейнброкеру ($R=0,73$; $p<0,05$), количества эрозий по Шарпу ($R=0,49$; $p<0,05$), уменьшением кортико-трабекулярного соотношения ($R=-0,35$; $p<0,05$) и серопозитивностью по РФ ($R=0,87$; $p<0,05$).

84,5% (49/58) пациенток имели нормальный уровень OPG в сыворотке крови (1,8-6,4 пмоль/л), причем частота таких больных была достоверно большей как в RepP (83,3% (30/36); $\chi^2=7,6$; $p<0,05$), так и PMP (86,4% (19/22) $\chi^2=5,4$; $p=0,05$) (рис. 3).

Более высокий уровень OPG в обеих группах пациентов достоверно ассоциировался с активностью РА по DAS28 ($R=-0,29$; $p<0,05$), наличием эрозий ($R=0,33$; $p<0,05$),

уменьшением кортикально-трабекулярного соотношения ($R=-0,44$; $p<0,05$) в RepP.

Показатель RANKL (пмоль/л) в пределах референтных значений (0,04-0,43 пмоль/л) имели 70,2% (40/58) среди всех пациенток, причем показатели RANKL ниже референтных значений ($<0,04$ пмоль/л) определены только у RepП, а выше ($>0,43$ пмоль/л) – у 16,7% в RepП и 33,3% в ПМП, что достоверно различалось между группами ($\chi^2=6,3$; $p<0,05$) (рис. 4).

Результаты корреляционного анализа не выявили достоверной связи между показателями OPG и RANKL, как во всей группе обследованных больных ($r = -0,08$; $p=0,55$), так и отдельно у пациенток в RepП ($r=-0,15$; $p=0,39$) и ПМП ($r = 0,22$; $p=0,35$) (рис. 5).

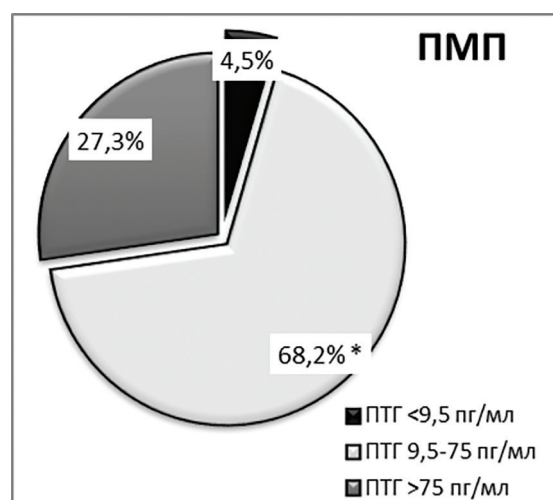
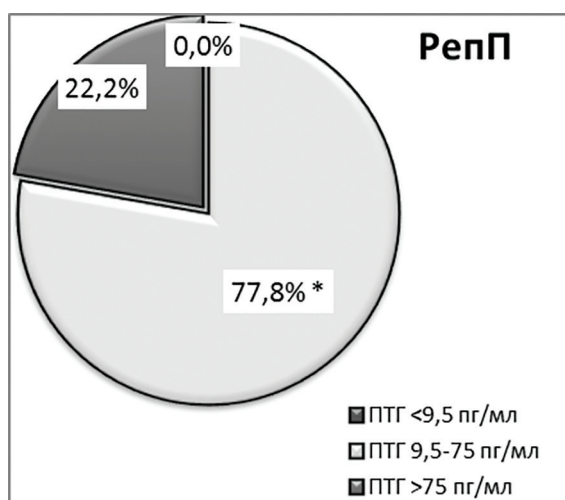


Рисунок 2 - Частота больных РА с разным уровнем ПТГ (пг/мл) в сыворотке крови в зависимости от физиологического периода жизни

Примечание. * – достоверные различия в группах в зависимости от уровня ПТГ в сыворотке крови; $p<0,05$

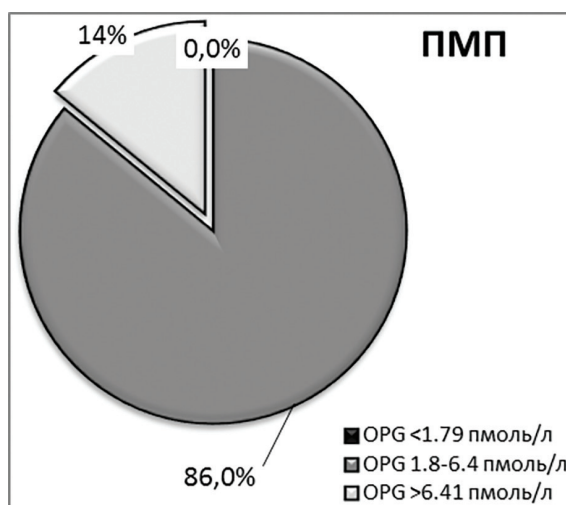
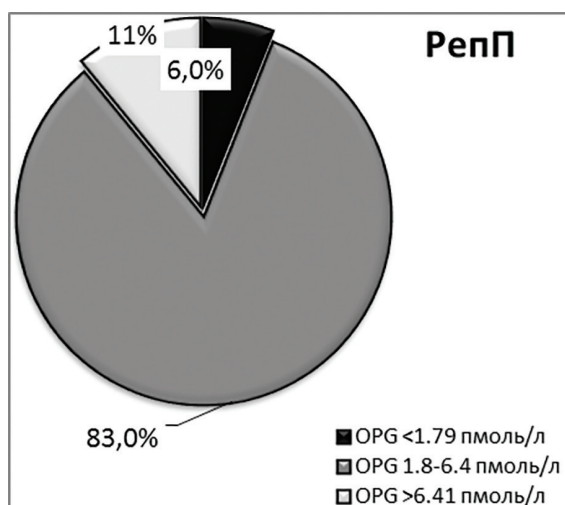


Рисунок 3 - Частота больных РА с разным уровнем OPG (пмоль/л) в сыворотке крови в зависимости от физиологического периода жизни

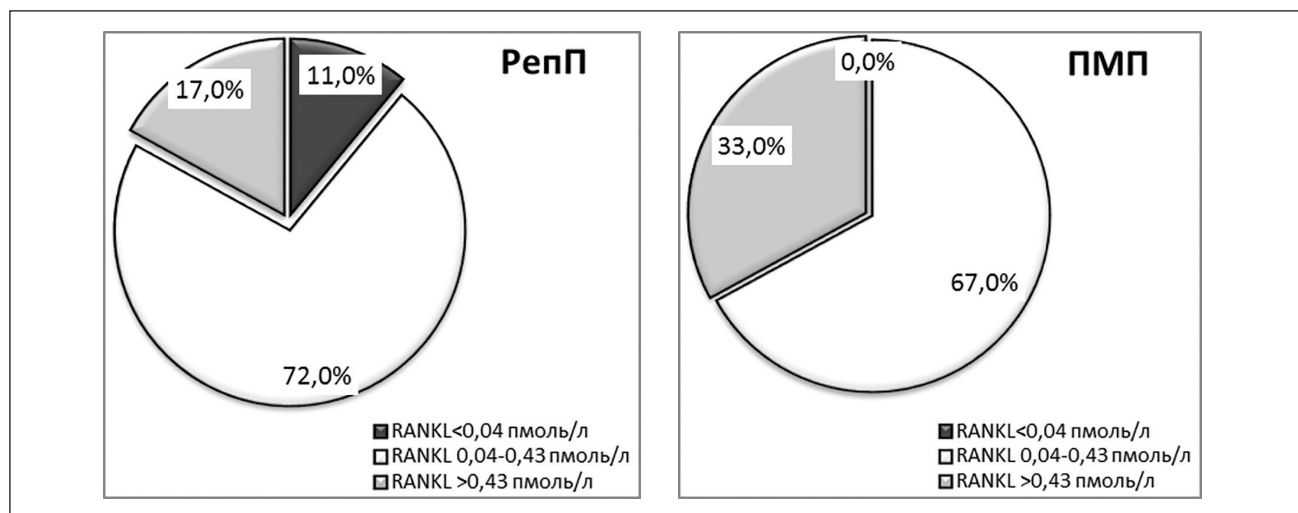


Рисунок 4 - Частота больных РА с разным уровнем RANKL (пмоль/л) в сыворотке крови, в зависимости от физиологических периодов жизни

Примечание. * – достоверные различия между группами; $p < 0,05$

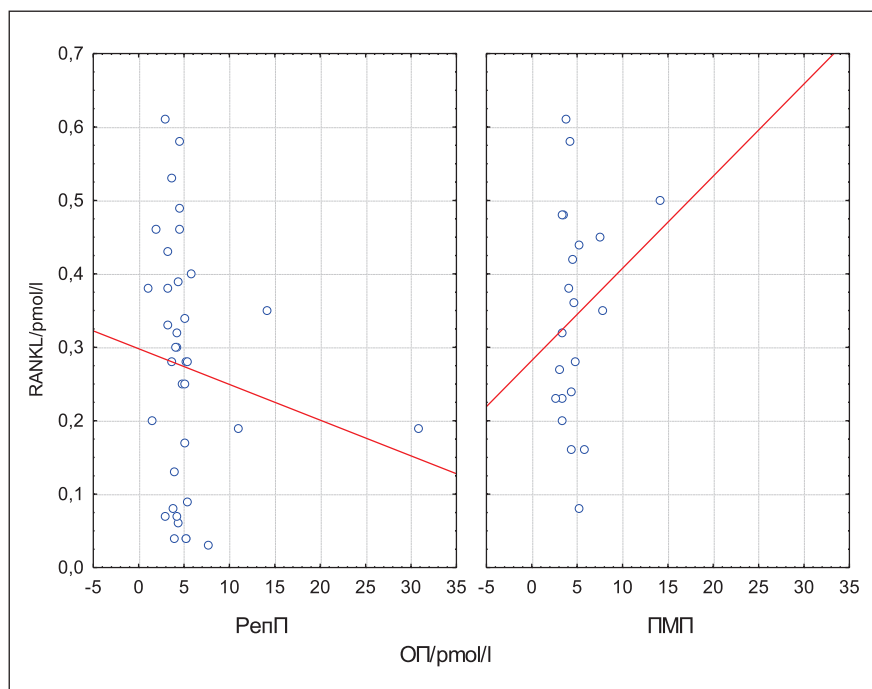


Рисунок 5 - Корреляционная связь между показателями OPG (пмоль/л) и RANKL (пмоль/л) у больных ревматоидным артритом разных физиологических периодов, $p > 0,05$

По результатам изучения соотношения OPG/RANKL установлены более высокие показатели у лиц RepP, в сравнении с ПМП, хотя различия недостоверны, t -критерий Стьюдента = 0,6045 ($< 2,007$ при $p = 0,05$), что может свидетельствовать о более высокой активности метаболизма костной ткани у данной категории пациентов (рис. 6).

Увеличение соотношения OPG/RANKL позитивно коррелировало с наличием эрозий ($R = 0,58$; $p < 0,05$) и негативно – с активностью РА по DAS28 ($R = -0,21$; $p < 0,05$) во всей группе больных и ее степени по DAS28 у пациентов RepP ($R = -0,37$; $p < 0,05$).

По результатам исследования ранговых корреляций между показателями метаболизма костной ткани установлено, что показатель соотношения OPG/RANKL, достоверно позитивно коррелирует с OPG и негативно – с RANKL. Кроме того, у больных RepP установлена достоверная негативная корреляционная связь между ПТГ и VD. (табл. 3).

Таблица 3 - Корреляционные связи между показателями метаболизма костной ткани у больных РА, в RepP и ПМП (Spearman, R)

Группы/показатели		RepP				
		ПТГ	VD	OPG	OPG/RANKL	RANKL
ПМП	ПТГ	1,00	-0,34	0,19	0,21	-0,07
	VD	0,21	1,00	-0,25	-0,18	0,04
	OPG	-0,17	0,15	1,00	0,64	-0,28
	OPG/RANKL	-0,20	0,08	0,61	1,00	-0,87
	RANKL	0,07	-0,02	0,08	-0,65	1,00

Примечание. Достоверные связи выделены жирным курсивом, $p < 0,05$

Каких-либо других достоверных корреляционных связей между показателями метаболизма КТ, в том числе с VD, как во всей группе обследованных больных, так и в подгруппах РепП и ПМП, не выявлено.

На следующем этапе исследования на основании изучения наличия корреляционных связей изучено влияние изменений показателей маркеров метаболизма костной ткани на состояние МПКТ.

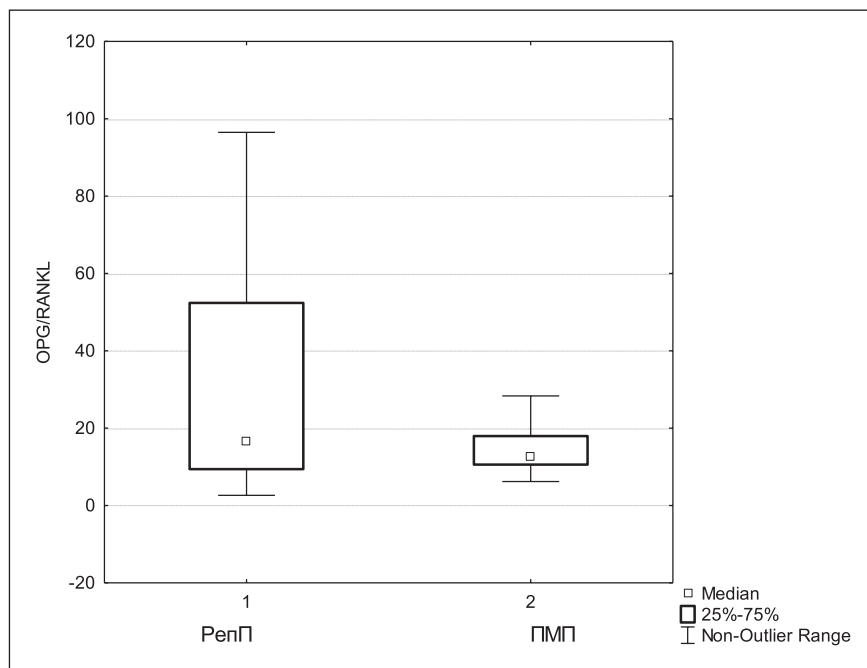


Рисунок 6 - Соотношение OPG/RANKL у больных ревматоидным артритом разных физиологических периодов

По результатам корреляционного анализа установлено, что во всей группе обследованных женщин показатели МПКТ на уровне L1-L4 достоверно связаны с показателями ПТГ ($R=0,50$; $p<0,05$) и RANKL ($R=-0,38$; $p<0,05$), причем снижение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника (L1-L4) (ОП/ОПН) у пациенток РепП достоверно ассоциируется с повышением ПТГ ($R=0,82$; $p<0,05$), а в ПМП – с повышением ПТГ ($R=0,64$; $p<0,05$) и соотношения OPG/RANKL ($R=0,53$; $p<0,05$) и снижения RANKL ($R=-0,72$; $p<0,05$).

Состояние МПКТ на уровне бедренной кости, как во всей группе больных, так и в РепП, достоверно коррелирует с изменениями уровней ПТГ и OPG – увеличение указанных показателей связано с развитием остеопении/остеопороза в области шейки бедренной кости (рис. 7). У больных ММП низкие показатели МПКТ ШБК достоверно коррелируют со снижением уровня VD ($R=-0,60$; $p<0,05$).

Состояние костной ткани на уровне костей предплечья во всей группе больных РА достоверно связано с изменениями в системе OPG/RANKL в сыворотке крови. Развитие остеопении/остеопороза на уровне костей предплечья достоверно ассоциируется со снижением уровней VD ($R=-0,39$; $p<0,05$) и увеличением показателей OPG ($R=0,57$; $p<0,05$) и OPG/RANKL ($R=0,27$; $p<0,05$). У пациенток РепП

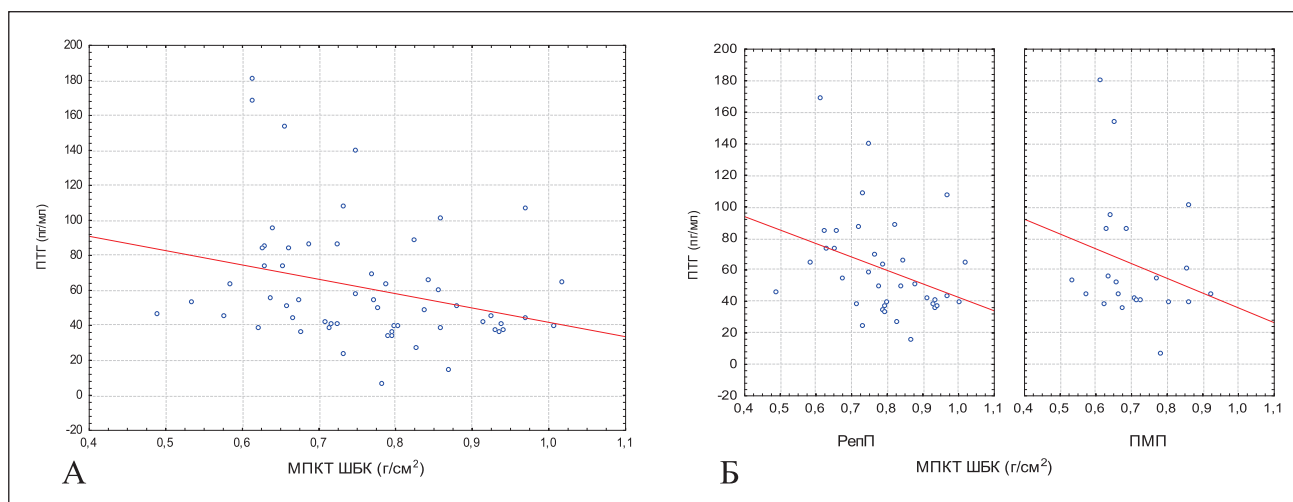


Рисунок 7 - Корреляционные связи между показателями уровня ПТГ (пг/мл) в сыворотке крови и минеральной плотностью костной ткани на уровне шейки бедренной кости у больных ревматоидным артритом

Примечания:

1. Уравнение линейной регрессии для всей группы больных (А):
МПКТ ШБК ($г/см^2$) : ПТГ (пг/мл) = $123,7106-81,9722 \cdot x$ ($r = -0,29$; $p = 0,02$; $r^2 = 0,10$);
2. Уравнение линейной регрессии для больных РепП (Б):
МПКТ ШБК ($г/см^2$) : ПТГ (пг/мл) = $127,8824-85,3262 \cdot x$ ($r = -0,34$; $p = 0,04$; $r^2 = 0,15$);
3. Уравнение линейной регрессии для больных в ПМП (В):
МПКТ ШБК ($г/см^2$) : ПТГ (пг/мл) = $129,6385-93,806 \cdot x$ ($r = -0,24$; $p = 0,28$; $r^2 = 0,07$).

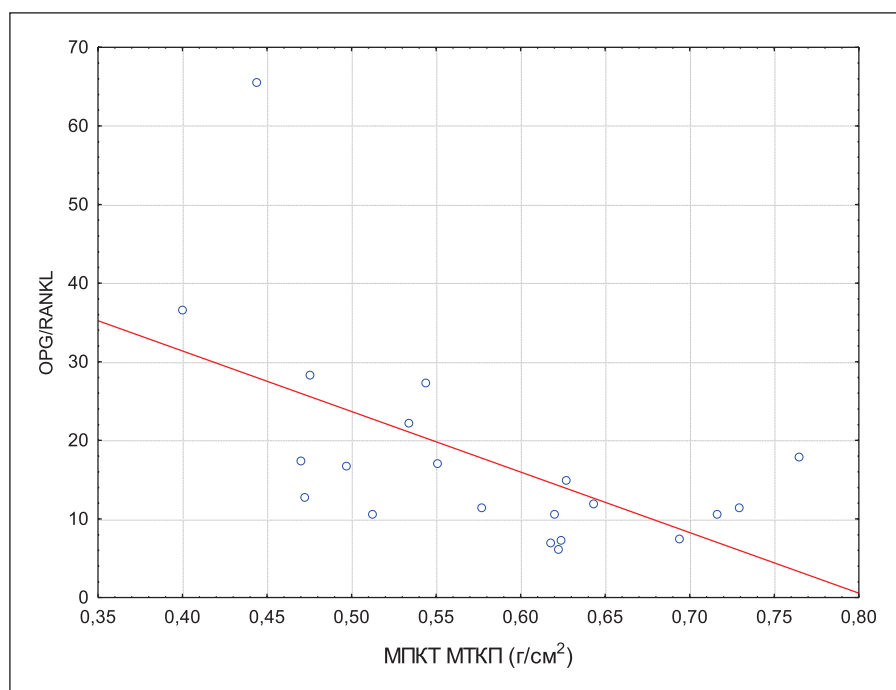


Рисунок 8 - Корреляционные связи между показателями уровня OPG/RANKL в сыворотке крови и МПКТ на уровне медиальной трети костей предплечья у больных РА в ПМП.

Примечание: Уравнение линейной регрессии: МПКТ МТКП (г/см²) : OPG/RANKL = $62,1875 - 77,0323 \cdot x$ ($r = -0,58$; $p = 0,005$; $r^2 = 0,33$);

развитие ОП/ОПН на уровне МТКП достоверно связано со снижением VD ($R = -0,60$; $p < 0,05$) и увеличением OPG ($R = 0,89$; $p < 0,05$), а у больных ПМП – со снижением соотношения OPG/RANKL ($R = 0,68$; $p < 0,05$) и его компонентов: OPG ($R = 0,54$; $p < 0,05$) и RANKL ($R = -0,51$; $p < 0,05$) (рис. 8).

ВЫВОДЫ

1. В общей когорте женщин с РА метаболизм костной ткани характеризуется ускорением процессов ремоделирования, благодаря повышенному уровню RANKL и OPG, с нарушением баланса резорбции/образования и повышением паратормона, что ассоциируется с увеличением длительности РА, высокой активностью и рентгенологическими изменениями (увеличением количества эрозий, рентгенологической стадией РА, уменьшением кортико-трабекулярного соотношения).

2. Серопозитивные по АССР РА пациентки РепП требуют обследования на VD в связи с высокой частотой дефицита/недостаточности, что связано с возрастом и выраженностью функциональной недостаточности суставов.

3. Снижение МПКТ на уровне L1-L4 связано с повышенным уровнем ПТГ, независимо от наличия менопаузы, и нарушением баланса резорбции/образования у больных ПМП.

4. Состояние костной ткани на уровне шейки бедренной кости ассоциируется с высоким уровнем ПТГ и OPG у всей

группы больных и женщин РепП, а в ПМП – с низким уровнем VD.

5. Снижение костной массы на уровне костей предплечья сопровождается ускоренным метаболизмом костной ткани в группе всех пациентов, нарушением баланса резорбции/образования у больных в ПМП и дефицитом/недостаточности VD в РепП.

6. У женщин РепП с РА повышение ПТГ, RANKL, OPG может быть показанием для проведения стандартной денситометрии в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, повышение OPG и OPG/RANKL, снижение VD требует включения в исследование оценки зоны предплечья.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется стратификация прогностически неблагоприятных традиционных и суррогатных факторов риска остеопороза при наличии ревматоидного артрита, определения их важности и взаимосвязей с течением заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Данная работа является частью диссертационной работы на тему: "Оптимизация оценки остеопороза на основании оценки показателей МПКТ и маркеров метаболизма костной ткани у пациентов с РА".

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Романовский Андрей Витальевич - основной исследователь, проводил методическую разработку, сбор и обработку данных, в том числе проведение денситометрии, подготовка данных к публикации.

Гармиз Елена Алексеевна - помощь в разработке концепции исследования, разработке методологии, привлечении пациентов в исследование, подготовке к публикации.

Коваленко Владимир Николаевич - разработка концепции исследования, организация обеспечения ресурсами.

Гавриленко Татьяна Ильинична - проведение и контроль лабораторного этапа диагностики, обработка лабораторных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Pettit A.R., Walsh N.C., Manning C. et al. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45. – P. 1068-1076. DOI:10.1093/rheumatology/kei045

REFERENCES

1 Pettit AR, Walsh NC, Manning C. et al. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1068-76. DOI:10.1093/rheumatology/kei045

- 2 Garnero P, Landewé R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 2847-2856. DOI:10.1002/art.10616
- 3 Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В. и др. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – Т. 1. – С. 31-45. DOI:10.14412/1995-4484-2010-1404
- 4 Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1736-1743. DOI:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I
- 5 Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis // *J Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P. 3537-3545. DOI:10.1172/JCI36389
- 6 van Tuyl L.H.D., Voskuyl A., Boers M, et al. Baseline RANKL:OPG Ratio and Markers of Bone and Cartilage Degradation Predict Annual Radiological Progression Over 11 Years in Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 60. – P. 351
- 7 Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. – Vol. 473(2). – P. 139-146. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.018.
- 8 Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 266–72. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080180>
- 9 Shigeyama Y., Pap T., Kunzler P. et al. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 2523-2530. DOI:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2523::AID-ANR20>3.0.CO;2-Z
- 10 Geusens P.P., Landewé R.B., Garnero P. et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1772-1777. DOI: 10.1002/art.21896
- 11 Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 3597-3602. DOI:10.1073/pnas.95.7.3597
- 12 Carrasco R., Barton A. Biomarkers of outcome in rheumatoid arthritis // *Rheumatology Reports.* – 2010. – Vol. 2. – P. 3. DOI: 10.4081/rr2010e.3
- 13 Taylor P., Gartemann J., Hsieh J., Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis // *Autoimmune Dis.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 815038. DOI: 10.4061/2011/815038.
- 14 Антонова С.М., Бугрова О.В., Александрова И.А., Овчинникова Н.А. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология.* – 2010. – № 4. – С. 48-53
- 15 Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2013. – №8. – С. 3-13
- 2 Garnero P, Landewé R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2847-56. DOI:10.1002/art.10616
- 3 Novikov AA, Aleksandrova EH, Cherkasova M.V. et al. Modern methods of laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = scientific and practical rheumatology.* 2010;1:31-45. (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2010-1404
- 4 Combe B, Dougados M, Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1736-43. DOI: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I
- 5 Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin. Invest.* 2008;118:3537-45. DOI:10.1172/JCI36389
- 6 van Tuyl LHD, Voskuyl A, Boers M, et al. Baseline RANKL:OPG Ratio and Markers of Bone and Cartilage Degradation Predict Annual Radiological Progression Over 11 Years in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;60:351.
- 7 Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;473(2):139-46. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.018.
- 8 Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D. et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J. Rheumatol.* 2009;36:266–72. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080180>
- 9 Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, et al. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2523-30. DOI:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2523::AID-ANR20>3.0.CO;2-Z
- 10 Geusens PP, Landewé RB, Garnero P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1772-7. DOI: 10.1002/art.21896
- 11 Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3597-602. DOI:10.1073/pnas.95.7.3597
- 12 Carrasco R, Barton A. Biomarkers of outcome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Reports.* 2010;2:3. DOI: 10.4081/rr2010e.3
- 13 Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:815038. DOI: 10.4061/2011/815038.
- 14 Antonova SM, Bugrova OB, Aleksandrova IA, Ovchinnikova NA. Some indicators of bone metabolism in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology.* 2010;4:48-53 (In Russ.)
- 15 Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The role of biomarkers in the diagnosis and prediction of the effectiveness of modern therapy for rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya laboratornaya diadnistika = Clinical laboratory diagnostics.* 2013;8:3-13. (In Russ.)