

Clinical Studies Including Therapeutic Trials. *Rheumatol Eur* 1994;23:37–9.  
 11. Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. American College of Rheumatology Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum* 1994;37:463–4.  
 12. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper

H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.  
 13. Giannitti C., Bellisai F., Ferri C., Galeazzi M. Treatment strategies for a patient with rheumatoid arthritis and hepati-

tis C. *Exp Opin Pharmacother* 2009;10(4):579–87.  
 14. Kaur P., Chan C., Berney N. Histological evaluation of liver in two rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B and C treated with TNF-alpha blockade: case reports. *Clin Rheumatol* 2008;27(8):1069–71.

Поступила 29.03.10

С.М. Антонова<sup>1</sup>, О.В. Бугрова<sup>1</sup>, И.А. Александрова<sup>2</sup>, Н.А. Овчинникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Росздрова,

<sup>2</sup>ООО «Клиника промышленной медицины “Оренбурггазпром”», Оренбург

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Контакты:** Светлана Михайловна Антонова [sm\\_antonova@mail.ru](mailto:sm_antonova@mail.ru)

**Цель.** Определить особенности костного обмена и оценить состояние минеральной плотности костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом (РРА).

**Материал и методы.** Обследовано 53 больных с РРА (9 мужчин, 44 женщины). Оценку маркеров метаболизма костной ткани проводили по определению остеокальцина и С-концевых телопептидов (bCrosslaps) в сыворотке крови методом электрохемолуминесценции, содержание рецептора к интерлейкину 1 II типа (ИЛ 1 RII) и ИЛ 6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) изучена с помощью метода денситометрии (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — DXA) в области дистального отдела предплечья на аппарате «DexaScan DX-10». Состояние МПКТ оценивалось у женщин в постменопаузе по T-критерию, у мужчин и у женщин в доменопаузальном периоде по Z-критерию, а также по абсолютному значению МПКТ (г/см<sup>2</sup>).

**Результаты.** Содержание bCrosslaps у больных с РРА составило  $0,5 \pm 0,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), остеокальцина —  $20 \pm 9,9$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), что соответственно выше и ниже контроля. Не было изменений этих параметров в зависимости от серогруппы и рентгенологической стадии заболевания. С увеличением степени активности РРА отмечалась тенденция к увеличению bCrosslaps; содержание остеокальцина не изменялось. Имелась тенденция к снижению ИЛ 1 RII и увеличению уровня провоспалительного ИЛ 6. При корреляционном анализе обнаружена связь между значением МПКТ и содержанием bCrosslaps и остеокальцина у больных РРА, а также между содержанием ИЛ 6 и bCrosslaps. При регрессионном анализе показано достоверное влияние параметров течения заболевания и иммунологических параметров на изменение МПКТ и маркеры костного метаболизма. На показатели МПКТ у больных РРА оказывали влияние также возраст и индекс массы тела (ИМТ).

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, остеопороз, маркеры костного метаболизма, интерлейкины

### SOME BONE METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

S.M. Antonova<sup>1</sup>, O.V. Bugrova<sup>1</sup>, I.A. Aleksandrova<sup>2</sup>, N.A. Ovchinnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical Academy, Russian Agency for Health Care, <sup>2</sup>ООО «Clinic of Industrial Medicine», Orenburggazprom, Orenburg

**Contact:** Svetlana Mikhailovna Antonova [sm\\_antonova@mail.ru](mailto:sm_antonova@mail.ru)

**Objective:** To define the specific features of bone metabolism and to estimate bone mineral density (BMD) in patients with early rheumatoid arthritis (ERA).

**Subjects and methods.** Fifty-three patients (9 males and 44 females) with ERA were examined. Markers of bone metabolism were assessed, by measuring the serum levels of osteocalcin and C-terminal telopeptides (bCrosslaps) by electrochemoluminescence immunoassay and those of type II interleukin (IL) 1 receptor (IL1RII) and IL-6 by enzyme-linked immunosorbent assay. Bone mineral density (BMD) was studied by distal forearm densitometry (dual-energy X-ray absorptiometry) on a DexaScan DX-10 apparatus. BMD was estimated in postmenopausal women by the T-test and in men and premenopausal women by the Z-test, as well as by the absolute value of BMD (g/cm<sup>2</sup>).

**Results.** In patients with ERA, the level of bCrosslaps was  $0.5 \pm 0.3$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) and that of osteocalcin was  $20 \pm 9.9$  ng/ml ( $p > 0.05$ ), which is accordingly higher and lower than the reference values. There were no changes in these parameters in relation to serogroup and X-ray disease stage. With higher ERA activity, there was a tendency for bCrosslaps to increase and osteocalcin to remain unchanged. There was a tendency towards decreased IL1 RII and increased proinflammatory IL-6 levels. Correlation analysis revealed a correlation between the value of BMD and the content of bCrosslaps and osteocalcin in patients with ERA and between the levels of IL-6 and bCrosslaps. Regression analysis showed a significant impact of the parameters of the course of the disease and immunological parameters on BMD changes and bone metabolism markers. Age and body mass index also affected the parameters of BMD in patients with ERA.

**Key words:** early rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone metabolism markers, interleukins

На развитие остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА) значительное влияние оказывают факторы, ассоциированные с самим заболеванием (активность заболевания, снижение функциональной активности больных, прием глюкокортикоидов) [1]. Развитие ревматоидного воспаления и остеопороза при РА имеет общие патогенетические механизмы, в которых основная роль отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, а также нарушению соотношения между провоспалительными цитокинами и их растворимыми рецепторами, которые, связываясь с цитокинами в кровяном русле, блокируют их активность [2].

На сегодняшний день имеется много сведений о механизмах ОП у больных РА на развернутой и поздней стадиях болезни. Существуют данные о влиянии провоспалительных цитокинов [интерлейкинов (ИЛ): ИЛ 1, 2, 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ )] на метаболизм костной ткани и состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на развернутой стадии РА [3]. Сведения о состоянии костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом (РРА) единичные.

**Целью работы** явилось определение особенностей костного обмена и оценка состояния МПКТ у больных РРА.

#### Материал и методы

Обследовано 53 больных (9 мужчин, 44 женщины), средний возраст  $44 \pm 14,5$  года, длительность суставного синдрома в среднем  $5,9 \pm 8,3$  мес. Включались больные, имевшие на момент включения в исследование признаки, предложенные Р. Емегу и соавт. (2002) для РРА. В дальнейшем, при динамическом наблюдении, диагноз был подтвержден на основании общепринятых критериев РА (критерии АСР 1987 г.). Всем больным проводилось исследование суставного синдрома, которое включало оценку боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), припухлости суставов, суставных индексов (Ричи, индекса общего счета болезненных и припухших суставов, индекса Томсона–Кирвана, Лансбури, счета 36 и 28 суставов), определялась продолжительность утренней скованности (в часах).

Критериями исключения были наличие у исследуемых сахарного диабета, гипо- и гиперпаратиреозидизма, тиреотоксикоза, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, крови, регулярная глюкокортикоидная терапия более 3 мес, прием психотропных препаратов,  $\beta$ -блокаторов.

У обследованных пациентов была изучена частота встречаемости основных факторов риска ОП в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации по остеопорозу (2008): предшествующие переломы, возраст, низкая МПКТ, семейный анамнез ОП, низкий индекс массы тела (ИМТ), курение, суточное потребление кальция с пищей, злоупотребление алкоголем, физическая активность, время с момента предыдущего перелома, снижение клиренса креатинина.

Лабораторное обследование включало: определение в сыворотке крови уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) IgG турбидиметрическим методом на аппарате «Cobas integra 400 plus» с использованием коммерческих наборов (Roche Diagnostics, Германия); иммуноферментным методом определяли РФ IgM (Orgentec, Германия) и антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП; Axis Shield, Великобритания). Содержание рецептора к интерлейкину 1 II типа (ИЛ 1 RII) и ИЛ 6 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА; Biosource International, Бельгия). Оценка маркеров метабо-

лизма костной ткани проводили по определению остеокальцина и С-концевых телопептидов (bCrosslaps) в сыворотке крови методом электрохемолуминесценции на автоматическом анализаторе «Элексис-2010» с использованием коммерческих наборов (Roche Diagnostics, Германия).

Всем больным была проведена рентгенография кистей и стоп в прямой проекции, МПКТ была изучена с помощью метода денситометрии (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – DXA) в области дистального отдела предплечья на аппарате «DexaScan DX-10». Состояние МПКТ оценивалось у женщин в постменопаузе по Т-критерию, у мужчин и у женщин в доменопаузальном периоде по Z-критерию, а также по абсолютному значению МПКТ ( $\text{г}/\text{см}^2$ ) [4].

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту, физическому развитию и сопутствующей патологии с обследуемыми больными, для определения норм изучаемых лабораторных параметров.

Полученные материалы подвергнуты статистической обработке методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistika 6.0 на ПЭВМ типа IBM PC Pentium 4. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  ( $M$  – средний показатель,  $SD$  – стандартное отклонение). Проведен корреляционный анализ полученных данных. Для оценки влияния отдельных факторов (лабораторных и клинических характеристик заболевания, основных факторов риска ОП) на изменение МПКТ и маркеров костного метаболизма использовался метод регрессионного анализа, результаты представлены в виде вкладов параметров-аргументов в регрессионную модель. Достоверными считали результаты при уровне значимости различий  $p < 0,05$ .

#### Результаты

В группе больных РРА ( $n=53$ ) серопозитивными по РФ IgG были 26 пациентов (49%), по РФ IgM – 31 (58,4%), по РФ IgM и IgG – 33 (62,2%), по АЦЦП – 27 (50,9%) больных. У большинства больных была III степень активности заболевания (67,9%), среднее значение по DAS 28 составило  $5,6 \pm 1,1$ . Преобладали 0 (50,9%) и I (39,6%) рентгенологические стадии РА (табл. 1).

Содержание bCrosslaps в сыворотке крови здоровых доноров составило  $0,3 \pm 0,1$  нг/мл, остеокальцина –  $23,9 \pm 9,3$  нг/мл, ИЛ 1 RII –  $617,1 \pm 50,3$  пг/мл, ИЛ 6 –  $5,6 \pm 3,8$  пг/мл, АЦЦП –  $1,6 \pm 1,5$  ед/мл, РФ IgG –  $8,3 \pm 6,3$  ед/мл, РФ IgM –  $18,5 \pm 3,7$  ед/мл, СРБ –  $1,2 \pm 0,5$  мг/л.

Содержание bCrosslaps у больных РРА было достоверно выше, чем у здоровых, и составило  $0,5 \pm 0,3$  нг/мл, отмечались колебания показателя от 0,23 до 2,02 нг/мл, при этом повышенный уровень bCrosslaps имелся у 26 больных (49%). С увеличением активности заболевания отмечена тенденция к повышению этого параметра, и не обнаружено различий содержания bCrosslaps у больных в зависимости от серопринадлежности по РФ и АЦЦП и рентгенологической стадии.

Содержание остеокальцина у больных РРА было незначимо ниже, чем у здоровых, и составило  $20 \pm 9,9$  нг/мл, колебания отмечались в пределах от 4,54 до 49,92 нг/мл. Сниженный уровень остеокальцина констатирован в 12 случаях (22,6%). При этом содержание остеокальцина оказалось сопоставимо у больных с разной степенью активности заболевания, серопринадлежностью и рентгенологической стадией.

Содержание ИЛ 1 RII у больных РРА составило  $468,9 \pm 552,9$  пг/мл, медиана 394,6 нг/мл ( $p > 0,05$ ), что было ниже по сравнению с группой контроля, колебания значений составляли от 0,01 до 2498 пг/мл. Содержание ИЛ 1

РИИ было сопоставимо у больных с разной степенью активности заболевания и снижено по сравнению с контролем. При этом отмечалась тенденция к снижению содержания ИЛ 1 РИИ у больных РРА, серопозитивных по РФ и АЦЦП, при сравнении с серонегативными.

Содержание ИЛ 6 у больных РРА было достоверно выше, чем у здоровых, и составило  $46,9 \pm 90,1$  пг/мл, медиана 8,1 нг/мл, с колебаниями в пределах от 0,01 до 508,2 пг/мл. У больных РРА отмечалось значимое повышение содержания ИЛ 6 с увеличением степени активности заболевания. Кроме того, содержание ИЛ 6 оказалось в 2 раза выше у больных РРА, серопозитивных по РФ и АЦЦП, хотя и недостоверно.

У больных РРА оказались более низкие показатели МПКТ по абсолютным значениям по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ; см. табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие связи между значением МПКТ и содержанием bCrosslaps ( $R = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ), значением МПКТ и содержанием остеокальцина ( $R = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ), концентрацией ИЛ 6 и СРБ ( $R = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ 6 и bCrosslaps ( $R = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

У 77,3% больных РРА отмечено низкое суточное потребление кальция, у 47,1% пациентов — низкий ИМТ; у 32% больных РРА — низкая физическая активность; 35,8% женщин находились в постменопаузе.

Для анализа маркеров костного метаболизма в зависимости от наличия или отсутствия менопаузы мы выдели-

ли группу женщин с РРА в постменопаузе (I группа,  $n = 19$ , средний возраст  $57,2 \pm 6,4$  года, длительность постменопаузы  $6,6 \pm 5,2$  года) и группу женщин с РРА в доменопаузальном периоде (II группа,  $n = 25$ , средний возраст  $33,2 \pm 10,8$  года). У больных I группы все характеристики суставного синдрома (суставные индексы, продолжительность утренней скованности), а также уровни СОЭ и СРБ имели несколько большие показатели ( $p > 0,05$ ), и пациентки этой группы были достоверно старше (табл. 2).

Обе группы пациенток имели достоверно более высокие значения РФ и АЦЦП по сравнению с контролем. При сравнении групп между собой оказалось, что средние уровни значений РФ и АЦЦП, как и количество серопозитивных пациенток, было одинаковым.

Содержание bCrosslaps у женщин в постменопаузе было достоверно выше контрольных значений, а также ожидаемо выше, чем у женщин в доменопаузальном периоде [3—5]. Содержание остеокальцина у женщин в постменопаузе не отличалось от контрольных значений, в то время как у женщин в доменопаузальном периоде было достоверно ниже контроля. Соответственно, параметр костеобразования (остеокальцин) у женщин в доменопаузальном периоде оказался достоверно ниже установленного для группы больных в постменопаузе.

С увеличением рентгенологической стадии заболевания у женщин с РРА в доменопаузальном периоде отмечена тенденция к снижению содержания остеокальцина (недостоверно), в то время как у женщин с РРА в постменопаузе содержание остеокальцина не изменялось. Содержание bCrosslaps у пациенток с различными рентгенологическими стадиями внутри каждой группы было сопоставимым.

Содержание ИЛ 1 РИИ у женщин в доменопаузальном периоде было значительно ниже, чем у женщин в постменопаузе. При этом содержание ИЛ 6 у женщин в доменопаузальном периоде недостоверно повышалось.

В обеих группах больных было отмечено низкое суточное потребление кальция. У женщин в доменопаузальном периоде достоверно чаще встречался низкий ИМТ.

Анализ МПКТ показал, что у обследованных больных РРА ее показатели по Т- и Z-критериям более низкие (соответственно для групп женщин в постменопаузе и доменопаузе) и по абсолютным значениям МПКТ по сравнению с контролем. При этом следует отметить, что значений МПКТ, соответствующих критериям ОП, не было выявлено ни у одной пациентки с РРА, а остеопения зафиксирована только у 3 (15,7%) больных в постменопаузе.

В зависимости от выявленных изменений исследуемых показателей костного метаболизма у больных с РРА мы также разделили пациентов на две

Таблица 1

Характеристика больных с ранним РА в сравнении с контролем

Параметр	Больные РРА (n=53)	Контроль (n=50)
Возраст, годы	$44 \pm 15,6$	$45,9 \pm 9,4$
Давность заболевания		
< 6 мес	$2,6 \pm 1,1$	—
6–12 мес	$9,4 \pm 2,4$	—
Активность по DAS 28		
I — низкая (DAS 28 = 2,6–3,2)	2 (3,7%)	—
II — средняя (DAS 28 = 3,3–5,1)	13 (24,5%)	—
III — высокая (DAS 28 > 5,1)	38 (71, 8%)	—
СОЭ, мм/ч	$35 \pm 15,1 \blacklozenge$	$12 \pm 2,8$
СРБ, мг/л	$23,2 \pm 30,3 \blacklozenge$	$1,2 \pm 0,5$
РФ IgG	$66,2 \pm 105,5 \blacklozenge$	$8,3 \pm 6,3$
РФ IgM	$132,9 \pm 220,9 \blacklozenge$	$18,5 \pm 3,7$
АЦЦП	$57,3 \pm 69,7 \blacklozenge$	$1,6 \pm 1,5$
ИЛ 1 РИИ	$468,9 \pm 552,9$	$617,1 \pm 50,3$
ИЛ 6	$46,9 \pm 90,1 \blacklozenge$	$5,6 \pm 3,8$
bCrosslaps	$0,5 \pm 0,3 \blacklozenge^*$	$0,3 \pm 0,1$
Остеокальцин, нг/мл	$20 \pm 9,9$	$23,9 \pm 9,3$
DXA UD, T-критерий	$-0,9 \pm 0,21 \blacklozenge$ (n=19)	$-0,62 \pm 0,17$ (n=25)
Z-критерий	$-0,61 \pm 0,2$ (n=34)	$-0,45 \pm 0,12$ (n=25)
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	$387 \pm 114,3 \blacklozenge$	$490,8 \pm 116,7$
DXA MD, T-критерий	$-0,63 \pm 0,27 \blacklozenge$	$-0,44 \pm 0,17$
Z-критерий	$-0,42 \pm 0,17$	$-0,38 \pm 0,09$
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	$523,2 \pm 129,3 \blacklozenge$	$701 \pm 79,7$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  при сравнении групп больных;  $\blacklozenge p < 0,05$ ;  $\blacklozenge p < 0,001$  в сравнении с контролем.

Таблица 2

Характеристика женщин с РРА в зависимости от наличия или отсутствия менопаузы

Параметр	Женщины с РРА		Контроль, женщины	
	в постменопаузе (n=19) I группа	в доменопаузе (n=25) II группа	в постменопаузе (n=25)	в доменопаузе (n=25)
Возраст, годы	57,2±6,4**	33,2±10,8	50±1,2	32,6±4,6
Длительность утренней скованности, ч	3±1,9	2,7±1,4	—	—
СОЭ, мм/ч	35,2±17♦	33,5±12,7♦	6,2±1,7	6,6±3,3
СРБ, мг/л	21,7±23,3♦	18,2±28,7♦	1,3±0,7	1,2±0,4
РФ IgG	36,4±50,2♦	51,3±77,2♦	8,4±4,1	8,3±7,4
РФ IgM	96,2±146,8♦	105±155,8♦	52,4±72,7	16,6±15,6
АЦПП	58,7±79,4♦	52,7±62,4♦	2±2,1	1,4±1,2
bCrosslaps	0,5±0,2♦	0,4±0,1♦	0,3±0,1	0,3±0,1
Остеокальцин, нг/мл	23,5±10,1	17,2±8*♦	28,2±12,2	21,7±7,5
ИЛ 1 RII	590,7±719,5	399±450,7	458,7±145,5	696,3±131,2
ИЛ 6	27,4±27	52±114,7	5±2,8	5,8±1,8
DXA UD, Т-критерий МПКТ, г/см <sup>2</sup>	-0,93±0,21♦ 394±37,9♦		-0,7±0,2 477,2±145,2	
DXA MD, Т-критерий МПКТ, г/см <sup>2</sup>	-0,75±0,34♦ 400,5±48,2♦		-0,5±0,2 625,7±67,8	
DXA UD, Z-критерий МПКТ, г/см <sup>2</sup>		-0,57±0,16 407,2±73,9♦		-0,5±0,1 487,6±111
DXA MD, Z-критерий МПКТ, г/см <sup>2</sup>		-0,50±0,17♦ 645,9±63,1♦		-0,3±0,09 738,7±56,1

группы (табл. 3). В I группу вошли пациенты с измененными маркерами костного метаболизма (повышенный bCrosslaps, пониженный остеокальцин и их сочетание, n=34). Во II группу — пациенты, у которых содержание bCrosslaps и остеокальцина колебалось в пределах значений, полученных для группы контроля (n=18). Обе группы оказались сопоставимы по среднему возрасту и продолжительности заболевания. У больных с измененными маркерами костного метаболизма течение суставного поражения было более тяжелым, уровни СОЭ и СРБ повышены по сравнению с больными, имеющими нормальные маркеры костного метаболизма. В I группе серопозитивных по РФ пациентов было достоверно больше (n=22; 64,7%), уровни РФ IgG и IgM — выше, чем во II группе, (n=11; 57,8%). Серопозитивных по АЦПП среди больных I группы было меньше (n=16; 47%) и уровень АЦПП был ниже, чем во II группе (n=11; 57,8%), но это различие не достигало степени достоверности.

У больных РРА с измененными маркерами костного метаболизма отмечены достоверно более низкие показатели МПКТ (см. табл. 3). Так, у больных РРА с измененными маркерами костного метаболизма абсолютные значения МПКТ в среднем были ниже, чем у больных РРА с нормальными маркерами костного метаболизма, и достоверно ниже контрольных значений. Средние значения МПКТ по Т- и Z-критериям в группах больных с измененными и нормальными маркерами костного метаболизма практиче-

ски не различались, но значения МПКТ по Т-критерию были достоверно ниже контроля. Три пациентки (15,7%) в постменопаузе с выявленной остеопенией вошли в группу с измененными маркерами костного метаболизма.

Содержание ИЛ 1 RII у больных с измененными маркерами костного метаболизма было значительно ниже, хотя и недостоверно, чем у больных РРА с нормальным обменом костной ткани, у которых уровень ИЛ 1 RII незначительно превышал контрольные значения. Содержание ИЛ 6 было достоверно выше у больных с измененными маркерами костного метаболизма (см. табл. 3).

В обеих группах пациентов с РРА отмечены снижение суточного потребления кальция, низкий ИМТ, низкий уровень физической активности.

Для оценки влияния факторов риска, лабораторных и клинических характеристик заболевания на изменение МПКТ и маркеров костного метаболизма был проведен регрессионный анализ. Было выявлено, что у больных РРА имеется взаимосвязь между повышением уровня bCrosslaps и тяжестью РРА — длительностью утренней скованности в суставах (вклад параметра 0,2), активностью заболевания по DAS 28 (вклад 0,3); уровнем СОЭ (вклад 0,2), уровнем ИЛ 6 (вклад 0,12), уровнем ИЛ 1 RII (вклад 0,08), а также возрастом больных (вклад 0,1).

Снижение уровня остеокальцина у больных РРА было связано с давностью заболевания (вклад параметра

Таблица 3

Характеристика больных РРА с различным уровнем маркеров костного метаболизма

Параметр	Больные РРА		Контроль (n=50)
	с измененными маркерами костного метаболизма (n=34) I группа	с нормальными маркерами костного метаболизма (n=19) II группа	
Возраст, годы	43,8±17,7	44,3±11,1	45,9±9,4
Давность заболевания			
<6мес	2,8±1,2	2,4±1,1	—
6–12 мес	9,3±2,5	9,7±2,3	—
Активность по DAS 28			
I – низкая (DAS 28 = 2,6–3,2)	1 (2,9%)	1 (5,3%)	—
II – средняя (DAS 28 = 3,3–5,1)	9 (26,4%)	7 (36,8%)	—
III – высокая (DAS 28 >5,1)	23 (67,6%)	11 (57,9%)	—
СОЭ, мм/ч	37,3±13,1♦♦	30,9±17,9♦♦	12±2,8
СРБ, мг/л	27,7±33,3♦♦	15,1±22,7♦	1,2±0,5
РФ IgG	77,4±117,5♦	46,2±78,5♦	8,3±6,3
РФ IgM	150,5±253,3♦	101,5±147,3♦	18,5±3,7
АЦЦП	48,1±65♦	73,7±76,6♦	1,6±1,5
ИЛ 1 RII	374,7±421,3	637,6±714,8	617,1±50,3
ИЛ 6	65,5±109,3*♦	15,1±15,3*	5,6±3,8
bCrosslaps	0,6±0,3**♦	0,3±0,06**	0,3±0,1
Остеокальцин, нг/мл	19,7±11,6	20,5±5,8	23,9±9,3
DXA UD, T-критерий	-0,81±0,24♦ n=11	-0,80±0,17♦ n=8	-0,62±0,17 n=25
Z-критерий	-0,64±0,17 n=23	-0,57±0,16 n=11	-0,45±0,12 n=25
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	377,8±110,4♦	489,4±116,7	490,8±116,7
DXA MD, T-критерий	-0,65±0,28♦	-0,61±0,24♦	-0,44±0,17
Z-критерий	-0,5±0,19	-0,5±0,16	-0,38±0,09
МПКТ, г/см <sup>2</sup>	519,8±123,9♦	641,2±131,9	701,8±79,7

0,16), числом пораженных суставов (вклад 0,1), уровнем СОЭ (вклад 0,07), содержанием РФ IgG (вклад 0,32) и уровнем СРБ (вклад 0,12). Была обнаружена связь между снижением уровня остеокальцина и возрастом у больных РРА (вклад параметра 0,13), а также наличием семейного анамнеза ОП (вклад 0,1).

Изменение МПКТ у больных РРА было взаимосвязано с параметрами тяжести РА — числом пораженных суставов (вклад параметра 0,13), уровнем СРБ (вклад 0,1); иммунологическими параметрами — уровень РФ IgG (вклад параметра 0,07) и ИЛ 6 (вклад 0,1); возрастом больных (вклад 0,4) и ИМТ (вклад 0,2).

**Обсуждение**

У обследованных нами больных РРА почти в половине случаев (49%) отмечено повышение параметра костной резорбции по уровню bCrosslaps. Полученные данные совпадают с литературными, в которых указывается, что доминирующим процессом при развитии ОП у больных РРА является процесс костной резорбции — результат повышенной активации остеокластов, а не подавление процессов костного формирования, что также было обнаружено у наших пациентов. Увеличение костной резорбции при РРА не сопровождалось ожидаемым компенсаторным увеличением костного формирования [6, 7].

Мы не обнаружили изменений маркера костной резорбции у больных РРА в зависимости от серопринадлежности и рентгенологической стадии заболевания. С увеличением степени активности РРА изменение уровня bCrosslaps имело тенденцию к увеличению. Кроме того, при увеличении активности заболевания параллельно с повышением содержания bCrosslaps имела тенденция к снижению ИЛ 1 RII и увеличению уровня провоспалительного ИЛ 6. При корреляционном анализе была обнаружена связь между содержанием ИЛ 6 и bCrosslaps (R=0,42; p<0,05), что соответствует данным литературы о роли цитокинов как в регуляции острого и хронического воспаления, так и в ремоделировании костной ткани [8]. В частности, ИЛ 6, являющийся важным медиатором регуляции хронического воспаления, также служит медиатором остеокластопосредованной костной резорбции на фоне дефицита эстрогенов при постменопаузальном ОП [1, 5]. Кроме того, ИЛ 6 опосредованно увеличивает экспрессию RANKL, абсолютно необходимого для формирования, дифференцировки и функционирования остеокластов [9–11].

У 49% больных РРА было выявлено повышение уровня bCrosslaps, у 22,6% снижение содержания остеокальцина, а у 7,5% больных — их сочетание, что свидетельствует о возможном нарушении костного ремоделирования, которое может в последующем привести к развитию генерализованного ОП.

Учитывая влияние постменопаузы на костное формирование, мы проанализировали связь с ним лабораторных и клинических параметров у больных РРА. Выявлена связь между показателем костного формирования остеокальцином и параметрами течения РА: у женщин в постменопаузе — уровнем боли по ВАШ и РФ IgG, а у женщин в доменопаузе — давностью заболевания, числом пораженных суставов, уровнем СОЭ и активностью заболевания по DAS 28. У мужчин с РРА обнаружена связь между снижением остеокальцина и уровнем СРБ.

Как уже отмечалось в нашем исследовании, МПКТ определяли методом DXA в области дистального отдела предплечья. Более выраженные изменения в ультрадистальном отделе лучевой кости могут отражать ранние изменения при РА, так как локальное снижение МПКТ начинается раньше генерализованного и является одним из ранних проявлений РА [7, 10—13].

Интересно, что у наших пациентов в группе повышенной костной резорбции и сниженного костеобразования, в сравнении с пациентами, не имеющими изменений параметров костного метаболизма, МПКТ была ниже контрольных значений, однако степени ОП не достигала, только у 3 пациенток в постменопаузе имелась остеопения. Данный факт, вероятно, может свидетельствовать о большей значимости обнаружения изменений костного метаболизма, когда данные DXA, согласно существующим критериям остеопении и ОП, не позволяют констатировать имеющиеся патологические изменения [7].

Среди средовых факторов риска у наших больных наиболее часто обнаруживались низкое суточное потребление кальция (77,3%), низкий ИМТ (47,1%), низкий уровень физической активности (32%).

При проведении регрессионного анализа мы выявили связь между повышенным уровнем bCrosslaps и возрастом больных, а также между пониженным содержанием остеокальцина, возрастом пациентов и семейным анамнезом ОП.

Согласно данным литературы, снижение МПКТ и развитие ОП при РРА связано с такими факторами ри-

ска, как возраст, период постменопаузы, низкий ИМТ и наличие семейного анамнеза ОП, а также с факторами, ассоциированными с самим заболеванием (активность заболевания, снижение функциональной активности больных, длительность заболевания, число пораженных суставов). Наибольшее значение для локального снижения МПКТ при РРА имеют уровень СРБ и серопозитивность по РФ [7, 11, 13, 14]. Результаты нашего исследования, полученные при регрессионном анализе, в целом согласуются с этими данными — на изменение МПКТ у больных РРА, наряду с возрастом и ИМТ, достоверное влияние оказывали параметры характера самого заболевания (число пораженных суставов, уровень СРБ) и иммунологические маркеры (уровни РФ IgG и ИЛ 6), что обусловлено тесной связью между механизмами развития воспаления и ОП.

Учитывая полученные данные, можно констатировать, что у большинства (79%) больных РРА выявляется нарушение метаболизма костной ткани в виде повышения костной резорбции, снижения костеобразования или их сочетания, а также связь этих изменений с показателями МПКТ. Это позволяет обсуждать необходимость оценки биохимических маркеров костного метаболизма как предикторов раннего развития ОП у больных на ранней стадии РА для соответствующей коррекции лечения.

#### Выводы

1. У 79% больных на ранней стадии РА выявлено нарушение метаболизма костной ткани: повышение уровня маркера костной резорбции bCrosslaps в 49% случаев, снижение маркера костного формирования остеокальцина в 22,6% случаев, а у 7,5% больных имелось сочетание обоих процессов. У больных РРА с нарушенным костным обменом отмечались более низкие показатели МПКТ.

2. У больных РРА на показатели МПКТ, как и при первичном ОП, оказывали влияние возраст и ИМТ.

3. Выявлена связь между показателями аутоиммунного воспаления и МПКТ у больных РРА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы. Тер арх 1997;5:5—9.
2. Scuderi F. Effect of pro-inflammatory/anti-inflammatory agents on cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2003;36(2):71—7.
3. Тотров И.Н. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 2006.
4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. Российская ассоциация остеопороза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Касумова К.А., Сатыбалдыев А.М., Смирнов А.В. Остеопороз и остеопоротические переломы у пациентов, болеющих ревматоидным артритом в пожилом возрасте. Науч.-практич ревматол 2004;1:60—3.
6. Kaur K., Hardy R., Ahasan M.M. et al. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. Ann Rheum Dis, published online 22 Jun, 2009.
7. Haugeberg G., Green M.J., Quinn M. A. et al. Hand bone loss in early undifferentiated arthritis: evaluating bone mineral density loss before the development of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:736—40.
8. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммунологических механизмов. Клин ревматол 1996;3:15—8.
9. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В. Костное ремоделирование как модель межклеточных отношений. Нефрол и диализ 2004;6:43—6.
10. Gijller-Yü lksel M., Bijsterbosch J., Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:823—8.
11. Gijller-Yü lksel M., Allaart C.F., Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:330—6.
12. Haugeberg G., Conaghan P.G., Quinn M., Emery P. Bone loss in active early rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a twelve-month randomized, double blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis, published online 21 Apr, 2009.
13. Hoff M., Haugeberg G., Odegard S. et al. Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. Ann Rheum Dis 2009;68:324—9.
14. Gijller-Yü lksel M., Bijsterbosch J., Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:1508—12.
15. Лысак Н.В. Клинико-иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2008.

Поступила 30.03.09