

АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫЙ БЕЛОК 3 ТИПА КАК МАРКЕР ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ШЕЙКЕ БЕДРА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© В.А. Александров^{1,2}, Л.Н. Шилова¹, А.В. Александров^{1,2}

¹ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

²ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», Волгоград

Наиболее разумной стратегией при диагностике остеопороза (ОП) следует признать селективный скрининг с использованием аппаратных и лабораторных методов в хорошо очерченных группах риска. Пациенты с ревматоидным артритом (РА), бесспорно, относятся к такой группе риска.

Цель: изучить роль ангиопоэтин-подобного белка 3 типа (АППБ-3) в метаболических нарушениях, связанных с риском развития переломов шейки бедра у женщин с РА.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 88 женщин с достоверным диагнозом РА. Средний возраст больных составил $54,19 \pm 11,97$ года, длительность заболевания – $11,21 \pm 8,65$ лет. Активность заболевания по DAS28: ремиссия отмечена у 19 (21,6%), минимальная степень – у 10 (11,4%), средняя – у 52 (59,1%), высокая – 7 (7,9%) человек. Серопозитивны по наличию ревматоидного фактора в сыворотке крови были 64 человека (72,7%), по уровню антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 59 (67%) человек.

Содержание АППБ-3 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы «Human Angiopoietin-like Protein 3 ELISA» (производства «Bio Vendor», Czech Republic).

Остеоденситометрия проводилась на рентгеновском денситометре LUNAR DPX, GE (США). В соответствии с рекомендациями ВОЗ оценка состояния костной ткани проксимального отдела бедра осуществлялась по Т-критерию, снижение которого от -1,0 до -2,4 расценивалось как остеопения, значение ниже -2,5 рассматривалось как диагностический признак остеопороза.

Результаты и обсуждение. Развитие и прогрессирование РА характеризуются существенными иммунологическими и метаболическими сдвигами с выраженными взаимосвязями между иммунной системой и костной тканью на анатомическом, сосудистом, клеточном и молекулярном уровнях.

При РА кость также является мишенью воспаления – усиление продукции широкого спектра цитокинов, способных увеличивать костную резорбцию, приводит к костным эрозиям, перивоспалительной и системной потере костной ткани. Однако существующие методы определения маркеров синтеза и резорбции кости, как правило, мало информативны для установления взаимосвязи иммунного воспаления и остеопоротических процессов в кости при РА.

В ходе проведенного исследования повышенные значения АППБ-3 (более 445 нг/мл) были выявлены у 71 (80,7%) пациентки с РА. Установлена достоверная положительная корреляционная связь между АППБ-3 и наличием остеопороза ($r_s=0,36$, $p=0,039$) (подтвержденный клинический диагноз на момент исследования), а также отрицательная связь с возрастом пациенток ($r=-0,83$, $p=0,006$). Не было отмечено достоверной связи АППБ-3 с активностью РА по индексу DAS-28 ($p=0,135$) и уровнем АЦЦП ($p=0,063$).

При денситометрическом исследовании отклонений в минеральной плотности костной ткани (Bone mineral density, BMD) получены данные о тесной связи АППБ-3 и остеопоротическими изменениями в шейке бедра (особенно в зоне Wards): с BMD Total $r=-0,33$ ($p=0,042$), BMD Troch $r=-0,36$ ($p=0,038$) и BMD Wards $r=-0,44$ ($p=0,009$). Не было отмечено достоверных связей между уровнем АППБ-3 и снижением BMD в позвоночнике (L1-L4) ($p>0,05$).

Уровень АППБ-3 у больных РА с подтвержденным клиническим диагнозом ОП на момент исследования (остеопоротические изменения в позвоночнике и шейке бедра) ($n=36$) составил $747 \pm 266,3$ нг/мл, а без признаков ОП ($n=52$) – $670,5 \pm 258,8$ нг/мл ($p=0,181$). Тем не менее было выявлено, что у пациенток с повышенным уровнем АППБ-3 (более 445 нг/мл) остеопоротические переломы в области шейки бедра происходили в 33,8% случаев, а при пониженном уровне (менее 248 нг/мл) в 5,9% (различие статистически достоверно, $\chi^2=5,257$, $p=0,022$).

Таким образом, ангиопоэтин-подобные белки, относящиеся к семейству ангиогенных регулирующих секретируемых белков (в частности АППБ-3), могут выступать в качестве индикаторов патологических процессов, связанных с ревматоидным воспалением. Известно, что семейство ангиопоэтин-подобных белков помимо ангиогенеза участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах, таких как липидный обмен, метаболизм глюкозы, развитии воспалительных и злокачественных процессов. Также ранее было отмечено, что ангиопоэтин-подобный белок 3 типа способен активировать процессы ангиогенеза и резорбции кости.

На основании интерпретации результатов клинических наблюдений нами были подобраны критерии выявления риска развития низкоэнергетических переломов шейки бедра у женщин с подтвержденным диагнозом РА по сывороточной концентрации АППБ-3 по следующей градации: при значении показателя уровня АППБ-3 равном 445 нг/мл и выше можно предполагать наличие высокого риска развития переломов шейки бедра, а при значении показателя уровня АППБ-3 равном 248 нг/мл и ниже диагностируется низкий риск развития переломов шейки бедра. При значениях АППБ-3 в диапазоне 248–445 нг/мл пациентку включают в группу биохимического мониторинга для дальнейшего наблюдения (не реже 1 раза в 3 месяца) по поводу риска развития переломов шейки бедра.

Выводы. Включение в программу стандартного обследования предлагаемого способа прогнозирования дает возможность с высокой достоверностью оценить вероятность возникновения остеопоротических переломов шейки бедра у женщин с РА, оценить активность резорбтивных процессов в костной ткани, не прибегая к широкомасштабным дорогостоящим денситометрическим исследованиям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ревматоидный артрит; остеопороз; ангиопоэтин-подобный белок 3 типа.

ANGIOPOETIN-LIKE PROTEIN 3 AS A MARKER OF OSTEOPOROTIC CHANGES IN THE FEMORAL NECK IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

© Alexandrov V.A.^{1,2}, Shilova L.N.¹, Alexandrov A.V.^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

²Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd