Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)
А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437 **Актуальные проблемы современной ревматологии:** сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

ISBN 978-5-907192-54-6

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

**Сивордова Л.Е.¹, Арефьева Л.С.², Полякова Ю.В.¹, Папичев Е.В.¹,
Ахвердян Ю.Р.¹, Рогаткина Т.Ф.², Заводовский Б.В.^{1,2}**

¹ *ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,*

Волгоград, Россия;

² *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград, Россия*

Обследовано 130 больных с ревматоидным артритом. На фоне 6-месячного лечения аторвастатином наблюдалась стабилизация показателей минеральной плотности костной ткани и положительная динамика лабораторных показателей. В группе больных, получавших препараты кальция, происходило дальнейшее прогрессирование остеопороза. Применение аторвастатина у больных РА с остеопорозом позволяло стабилизировать показатели минеральной плотности костной ткани, улучшить показатели, отражающие интенсивность костной резорбции. Эти данные могут свидетельствовать о том, что аторвастатин может, использоваться в комплексной терапии остеопороза при РА.

Ключевые слова: остеопороз, ревматоидный артрит, переломы костей, факторы риска, воспаление, адипоцитокины.

EFFECTS OF ATORVASTATIN ON THE CONDITION OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS COMPLICATED BY OSTEOPOROSIS

**Sivordova L.E.¹, Aref'eva L.S.², Polyakova Yu.V.¹, Papichev E.V.¹,
Akhverdyan Yu.R.¹, Rogatkina T.F.², Zavadovsky B.V.^{1,2}**

¹ *FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named
after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;*

² *FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia*

We observed 130 rheumatoid arthritis patients. Against the background of a 6-month treatment with atorvastatin, stabilization of bone mineral density indicators and positive dynamics of laboratory parameters were observed. In the group of patients receiving calcium supplements,

further progression of osteoporosis occurred. The use of atorvastatin in patients with RA with osteoporosis made it possible to stabilize the bone mineral density indices, to improve the indices reflecting the intensity of bone resorption. These data may indicate that atorvastatin can be used in the treatment of osteoporosis in RA.

Key words: osteoporosis, rheumatoid arthritis, bone fractures, risk factors, inflammation, adipocytokines.

Введение/цель

В последние годы в литературе стали все чаще появляться данные о плейотропных эффектах статинов. В частности, доказана их способность повышать минеральную плотность костной ткани. Интересен также факт близости механизмов действия статинов и бисфосфонатов, который заключается во влиянии на цикл синтеза мевалоновой кислоты. Фактически при применении бисфосфонатов – ингибиторов фарнезилсинтетазы, и статинов (классические ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А), лимитирующих продукцию мелованата, происходит гибель остеокластов посредством апоптоза. В результате этого снижается интенсивность резорбции кости и восстанавливается ее баланс с остеообразованием. До сих пор недостаточно изученной остается эффективность применения статинов для лечения остеопороза при ревматических заболеваниях.

Цель исследования: повышение качества лечения больных ревматоидным артритом (РА), осложненного остеопорозом, путем применения в комплексной терапии этого заболевания atorvastatina.

Материал и методы

Было обследовано 130 больных с достоверным диагнозом РА. Из них 98 пациентов составили женщины (75,4%) и 32 – мужчины (24,6%), в возрасте от 24 до 75 лет. Минеральная плотность кости определялась методом рентгеновской остеоденситометрии с использованием аппарата «LUNARDPXPRO» (GE, США).

Больные с остеопорозом и остеопенией были рандомизированы на две группы: I группа – 38 человек принимали atorvastatin в дозе от 20 до 40 мг в сутки в течение 6 месяцев, II группа – 29 пациента, которые принимали препараты кальция в дозе 1000 мг в сутки. Все показатели изучались до лечения и через 6 месяцев от его начала.

Результаты/обсуждение

При обследовании 130 больных РА у 67 пациентов (51,5%) обнаружено снижение показателей Z и T ниже границ нормы. Из них у 9 больных РА (6,9%) был выявлен остеопороз, у 58 (44,6%) – остеопения (различия с группой сравнения достоверны $\chi^2=34,56$, $p<0,001$).

Данные об эффективности применения аторвастатина при РА представлены в таблицах 1 и 2. На фоне 6-месячного лечения в группе больных, получающих аторвастатин, наблюдалась стабилизация минеральной плотности костной ткани, показателей T, Z. Отмечалась достоверная положительная динамика лабораторных показателей: происходило уменьшение выделения с мочой CrossLaps, снижение активности кислой фосфатазы крови, что может свидетельствовать о наличии у аторвастатина антирезорбтивного эффекта. Было отмечено, некоторое увеличение мышечной силы у больных, получающих аторвастатин. Побочные эффекты были маловыраженными. У одного больного отмечалась тошнота при приеме препарата в дозе 40 мг в день, другой больной после приема препарата в такой же дозе отмечал дискомфорт в животе и расстройство стула. Данные побочные эффекты самостоятельно прошли после снижения дозы препарата.

Таблица 1

Динамика показателей минеральной плотности костной ткани у больных ра с остеопорозом и остеопенией на фоне лечения.

Показатель	I группа аторвастатин n=38	II группа препараты кальция n=29
Показатель Z		
До лечения	-1,59±0,2	-1,37±0,16
После лечения	-1,41±0,2	-1,42±0,11
Достоверность	t =0,636 p<0,05	t =2,839 p<0,01
Показатель T		
До лечения	-2,47±0,3	-2,25±0,14
После лечения	-2,24±0,2	-2,81±0,19
Достоверность	t =0,637 p>0,05	t =2,370 p<0,05

Во II группе, получавшей монотерапию препаратами кальция, происходило прогрессирование остеопороза: минеральная плотность костной ткани продолжала снижаться, биохимические маркеры костного метаболизма отражали дальнейшее развитие остеопороза.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей костного ремоделирования у больных ра с остеопорозом и остеопенией на фоне лечения

Показатель	I группа аторвастатин n=38	II группа препараты каль- ция n=29
CrossLaps, (норма 49 – 460 мгк/моль креатинина)		
До лечения	497,3 ± 18,4	494,6 ± 17,3
После лечения	346,6 ± 16,2	499,9 ± 17,1
Достоверность	t =6,147 p<0,001	t =0,217 p>0,05
Кислая фосфатаза, (норма 67 – 167 нмоль/ с×л)		
До лечения	195,6 ± 16,3	191,2 ± 14,7
После лечения	126,7 ± 13,5	194,6 ± 12,9
Достоверность	t =3,250 p<0,01	t =0,173 p>0,05
Остеокальцин, (норма 8,8 – 37,6 нг/мл)		
До лечения	40,54 ± 2,1	40,59 ± 2,2
После лечения	42,36 ± 2,3	40,25 ± 1,9
Достоверность	t =0,584 p>0,05	t =0,116 p>0,05
Общая щелочная фос- фатаза, (норма 0,90 – 2,3 мккат/л)		
До лечения	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2

После лечения	$2,2 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
Достоверность	$t = 1,788 \text{ } p > 0,05$	$t = 0,447 \text{ } p > 0,05$
Кальций крови, (норма 2,25 – 2,75 ммоль/л)		
До лечения	$2,1 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,7$
После лечения	$2,0 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$
Достоверность	$t = 0,171 \text{ } p > 0,05$	$t = 0,274 \text{ } p > 0,05$

Течение РА часто осложняется снижением костной массы, микро-структурной перестройкой костной ткани, что ведет к снижению ее прочности, повышенной ломкости и увеличению риска развития переломов. Развитие остеопороза приводит к появлению болей в костях и позвоночнике, возникновению переломов даже при незначительной травме, изменению осанки, что значительно ухудшает качество жизни пациентов, уже страдающих серьёзным недугом, что ведет к ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста. В связи с недостаточной изученностью этиологии, патогенеза, отсутствием специфических клинических и лабораторных признаков заболевания (особенно на ранних этапах), диагностика нередко оказывается ошибочной, а лечение затруднено.

В последние годы в литературе стали все чаще появляться данные о плейотропных эффектах статинов. В частности доказана их способность повышать минеральную плотность костной ткани, снижать окисление фосфолипидов и липопротеинов низкой плотности, обсуждаются их антиоксидантные и противовоспалительные эффекты. В результате этого снижается интенсивность резорбции кости и восстанавливается ее баланс с остеοобразованием. Аторвастатин является синтетическим статином III поколения, который поступает в организм в активной форме, лактоновое кольцо которого открыто и метильный радикал в нем замещен кальциевой солью. Влияние аторвастатина на костный метаболизм, в отличие от других статинов, малоизученно. Мы в нашем исследовании выявили влияние этого препарата на показатели прочности костной ткани. Объяснить данный факт можно следующим образом. Данные литературы свидетельствуют о тесной связи сосудистых заболеваний с патологией костной системы. При этом остеопороз многие авторы исследований связывают с прогрес-

сированием атеросклероза, в том числе с кальцификацией при этом стенок сосудов. У женщин в период постменопаузы уровень холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности соответственно прямо и обратно коррелирует с показателями минеральной плотности скелета как поясничных позвонков, так и дистальной части лучевой кости. Костная и сосудистая ткани обладают рядом сходных свойств на клеточном и молекул. Костная ткань и костный мозг содержат эндотелиальные клетки, преостеобласты и остеокласты – производные моноцитов, причем все они являются также нормальными компонентами клеточных популяций сосудистой стенки. Как костная ткань, так и стенка артериальных сосудов в условиях атеросклеротического процесса содержат остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, матриксный Gla-протеин, коллаген I типа, оксид азота, а также матриксные везикулы. Синтез холестерина происходит в несколько этапов. На первом этапе 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А превращается в мелованат. Далее мелованат превращается в геранилпирофосфат, который в свою очередь – в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы, активность которой ограничивается бисфосфонатами. Точкой приложения статинов является другой фермент – редуктаза ГМК-КоА. В завершении образуется сквален и, наконец, холестерин. Активация остеокластов происходит при участии промежуточного продукта описанного выше каскада – фарнезилпирофосфата – а также геранилгеранилпирофосфата (образуется из фарнезилпирофосфата). Процесс активации протекает путем модификации структуры триггерных внутриклеточных протеинов – глутамарилтранспептидаз и ГТФаз. В результате в остеокластах происходит ряд морфологических изменений: полимеризация актина, формирование складчатости мембраны клетки, транспорт везикул и экзоцитоз. По данным литературы, образование активизирующих остеокласты продуктов можно в равной мере эффективно ограничивать *in vitro* путем применения как бисфосфонатов, так и статинов, лимитирующих продукцию мелованата. Фактически, при воздействии статинов или бисфосфонатов происходит гибель остеокластов посредством апоптоза. В результате этого снижается интенсивность резорбции кости и восстанавливается ее баланс с костеобразованием. Другой механизм, посредством которого статины способны оказывать влияние на минеральный состав скелета, заключается в активации промотора морфогенетического костно-

го протеина-2 (bonemorphogeneticprotein-2 – BMP-2) – фактора роста, обуславливающего пролиферацию и созревание остеобластов с интенсификацией формирования костной ткани. Примечательно, что бисфосфонаты – также вызывают у пациентов снижение уровня липопротеидов низкой плотности. Средства данной группы также уменьшают выраженность атеросклеротических поражений в эксперименте у кроликов, что может указывать на возможность того, что некоторые их эффекты в отношении костной ткани опосредуются липидомодифицирующими механизмами.

Выводы/заключение

Применение аторвастатина у больных РА с остеопорозом, в отличие от монотерапии препаратами кальция, позволяет стабилизировать показатели минеральной плотности костной ткани, улучшить показатели, отражающие интенсивность костной резорбции. Эти данные могут свидетельствовать о том, что аторвастатин может, использоваться в комплексной терапии остеопороза при РА.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Терапевтический каскад статинов // Consilium medicum. – 2003. – Экстравыпуск. – С. 7-10.
2. Заводовский Б.В. и др. Ведущие факторы риска развития остеопороза среди работников образовательных учреждений волгоградской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №7. – С.52-55
3. Заводовский Б.В. и др. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90. – №8. – С.101-106.
4. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. Тер. Архив, 1998, №9, С. 92-95
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммунологических механизмов. Клини.ревматология 1996, 3
6. DeMaria A.N. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Am. J. Cardiol., 2002, 89, 6A, 33D-38D.

7. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2002, 14, 2, 115-120.
8. Jonsson S.W., Backman C., Jonsson O. et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 12, 2597-2602.
9. McEntegart A., Capell H.A., Czeran D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. (Oxford)*, 2001, 40, 6, 640-644.
10. Papichev E. V. et al. Fetuin-A level and secondary osteoporosis in women with rheumatoid arthritis // *Osteoporosis International*. – 2018. – Vol.29. – Suppl.1. – P.361
11. Pasceri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*, 1999, 100, 21, 2124-2126.
12. Tanko L.B., Christiansen C., et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Bone Mineral. Res.*, 2005, 20, 11, 1912-1920.
13. Wallenberg-Jonsson S., Cvetkovic J.T., Sundqvist K.G. et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 5, 875-882.