ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ ФЕТУИНА-А У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.В. Папичев, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.Р. Ахвердян, Ю.В. Полякова

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

Цель работы: изучить взаимосвязь уровня фетуина-А (ФА) с показателями костного обмена и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) у больных ревматоидным артритом (РА). Методика исследования: было исследовано 110 больных РА и 30 условно здоровых лиц. Определялся уровень ФА и показатели костного обмена. Результаты: пациенты с РА были разделены на группы с пониженным и нормальным уровнем ФА (23 и 87 соответственно). В группе с пониженным уровнем ФА чаще выявлялся остеопороз (86,9 % против 36,7 %; $p < 0,001$) и остеопоретические переломы (52,1 % против 13,7 %; $p < 0,001$); меньше МПКТ по LI-LIV ($F = 18,6$; $p < 0,001$), femur Neck ($F = 27,6$; $p < 0,001$), femur Total ($F = 23,7$; $p < 0,001$); ниже уровень 25-гидроксиколекальциферола (25-(ОН)Д) ($F = 8,03$; $p = 0,005$) и выше уровень С-телопептида коллагена I типа (С-ТКЛ) ($F = 5,88$; $p = 0,016$). Выводы: у пациентов больных РА низкий уровень ФА ассоциирован с меньшей МПКТ, повышенной частотой остеопороза и остеопоретических переломов, пониженным уровнем 25-(ОН)Д и повышенным – С-ТКЛ.

Ключевые слова: фетуин-А, костный обмен, остеопороз, 25-гидроксиколекальциферол, ревматоидный артрит.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-121-122

BONE REMODELING MARKERS AND FETUIN-A IN RHEUMATOID ARTHRITIS

E.V. Papichev, B.V. Zavodovskij, L.E. Sivordova, Yu.R. Ahverdyan, Yu.V. Polyakova

FSBSI «Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy»

Purpose of the work: to study the correlation between fetuin-A (FA) and bone remodeling markers including bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis (RA). Materials and methods: we measured FA and bone remodeling markers above 110 patients with RA and 30 healthy controls. Results: patients were divided in two groups – with low and normal FA levels (23 vs 87). Group with lower FA had higher rate of osteoporosis (86,9 % vs 36,7 %; $p < 0,001$) and osteoporotic fractures (52,1 % vs 13,7 %; $p < 0,001$), lower BMD in LI-LIV ($F = 18,6$; $p < 0,001$), femur Neck ($F = 27,6$; $p < 0,001$) and femur Total ($F = 23,7$; $p < 0,001$), lower levels of 25-hydroxycholecalciferol (25-(OH)D) ($F = 8,03$; $p = 0,005$) and higher levels of beta cross laps ($F = 5,88$; $p = 0,016$). Conclusions: low levels of FA associates with lower BMD, higher rates of osteoporosis and osteoporotic fractures, lower levels of 25-(OH)D and higher levels of beta cross laps in patients with RA.

Key words: fetuin-A, bone metabolism, osteoporosis, 25-hydroxycholecalciferol, rheumatoid arthritis.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить взаимосвязь уровня фетуина-А (ФА) с показателями костного обмена и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) у больных ревматоидным артритом (РА).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 140 человек, из которых 110 – пациенты с верифицированным диагнозом РА на основании критериев ACR/EULAR 2010 и 30 – условно здоровые лица. В обеих группах определялись уровень ФА («сендвич»-методом иммуноферментного анализа) и минеральная плотность костной ткани (Lunar DPX-NT GE). В группе больных РА также определялся уровень 25-гидроксиколекальциферола, С-телопептида коллагена I типа, N-концевого пропептида проколлагена I, кальций крови, кальций мочи и общая щелочная фосфатаза. Диагноз остеопороза выставлялся на основании критериев ВОЗ (для женщин старше 50 лет в постменопаузальном периоде), российских клинических рекомендаций по остеопорозу (для женщин, принимавших глюкокортикоиды в анамнезе) и рекомендаций международного общества клинической денситометрии (для женщин в пременопаузальном периоде).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ФА у здоровых лиц, рассчитываемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 653,55 до 972,19 мкг/мл – что было принято за границы нормы. Мы объединили группы с нормальным и повышенным уровнем ФА в одну, так как, по данным других авторов, его высокие показатели не имели клинического значения. Средний уровень фетуина А у больных РА составил $(765,67 \pm 120,66)$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей доноров – $(812,95 \pm 76,21)$ мкг/мл ($p = 0,0437$). Согласно критерию Колмогорова–Смирнова, значения ФА в группе больных РА и условно здоровых лиц подчиняются нормальному распределению ($d = 0,083$; $p > 0,2$ и $d = 0,153$; $p > 0,2$ соответственно).

Затем, мы разделили всех больных РА на 2 группы: с пониженным уровнем ФА (менее 653,55 мкг/мл) – 23 пациента и нормальным уровнем ФА (более 653,55 мкг/мл) – 87 пациентов. Выборочная дисперсия обеих групп является сопоставимой ($F = 2,507$; $p = 0,0057$).

При статистическом анализе выяснилось, что в группе с пониженным уровнем ФА достоверно выше процент больных остеопорозом ($p < 0,001$) и остеопоретических переломов ($p < 0,001$).

Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Внутригрупповой анализ по ФА на наличие остеопороза и остеопоротических переломов, (абс.) %

Показатель	С пониженным уровнем фетуина А (n = 23)	С нормальным уровнем фетуина А (n = 87)	Достоверность различий между группами, p
Остеопороз: с остеопорозом без остеопороза	(20) 86,96 (3) 13,04	(32) 36,78 (55) 63,22	$\chi^2 = 18,373$ $p < 0,001$
Остеопоротический перелом костей: есть нет	(12) 52,17 (11) 47,83	(12) 13,79 (75) 86,21	$\chi^2 = 13,539$ $p < 0,001$

Следующим этапом мы определяли взаимосвязь между МПКТ и уровнем ФА. Для пациентов с пониженным уровнем ФА характерна достоверно меньшая МПКТ по всем определяемым зонам.

Данные представлены в табл. 2.

С целью выявления взаимосвязи между ФА и сывороточными показателями костного обмена в тех же группах были определены следующие показатели: 25-гидроксиколекальциферола, С-телопептида коллагена I типа, N-концевого пропептида проколлагена I, кальций крови, кальций мочи и общая щелочная фосфатаза. Для пациентов с пониженным уровнем ФА характерен меньший уровень 25-гидроксиколекальциферола и повышенный уровень С-телопептида коллагена 1-го типа.

Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 2

Взаимосвязь между уровнем ФА и МПКТ у больных РА

Показатель	С пониженным уровнем фетуина А (n = 23)	С нормальным уровнем фетуина А (n = 87)	Достоверность различий между группами, p
МПКТ (L1-L4)	0,905 ± 0,025	1,064 ± 0,017	$F = 18,604$ $p < 0,001$
МПКТ (Neck)	0,732 ± 0,022	0,890 ± 0,014	$F = 27,663$ $p < 0,001$
МПКТ (Total)	0,756 ± 0,027	0,915 ± 0,015	$F = 23,781$ $p < 0,001$

Таблица 3

Взаимосвязь между уровнем ФА и показателями костно-хрящевого обмена

Показатели костно-хрящевого обмена и 25-гидроксиколекальциферола сыворотки	С пониженным уровнем фетуина А (n = 23)	С нормальным уровнем фетуина А (n = 87)	Достоверность различий между группами, p
25-гидроксиколекальциферол, нмоль/л	40,43 ± 3,68	51,48 ± 1,75	$p = 0,0054$ $F = 8,034$
С-телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,900 ± 0,106	0,678 ± 0,037	$p = 0,016$ $F = 5,88$
P1NP, пг/мл	62,35 ± 4,10	58,64 ± 5,05	$p = 0,713$ $F = 0,135$
Кальций крови, ммоль/л	2,364 ± 0,029	2,388 ± 0,017	$p = 0,515$ $F = 0,425$
Кальций мочи, ммоль	2,905 ± 0,532	2,773 ± 0,195	$p = 0,777$ $F = 0,08$
Щелочная фосфатаза	92,66 ± 12,09	72,73 ± 4,58	$p = 0,069$ $F = 3,37$

Контактная информация

Заводовский Борис Валерьевич – д. м. н., профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, заместитель директора по научной работе в ФГБНУ «НИИ КиЭР им А.Б. Зборовского», e-mail: pebma@mail.ru.

Таким образом, для пациентов больных РА с пониженным уровнем ФА характерна большая частота выявления остеопороза и остеопоротических переломов, меньшая МПКТ по L1-L4, шейке бедра и бедренной кости, а также пониженный уровень ФА ассоциирован с меньшим уровнем 25-гидроксиколекальциферола и большим – С-телопептида коллагена 1-го типа, что позволяет предположить наличие остеопротективной функции у данного гликопротеина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы выявили взаимосвязь между уровнем ФА и основными показателями костного обмена. Полученные данные соотносятся с результатами других авторов, где у пациентов с остеопорозом чаще выявлялся пониженный уровень данного гликопротеина [5]. При определении низкого уровня ФА у больных РА можно ожидать меньшие МПКТ и уровень 25-гидроксиколекальциферола, повышенный риск наличия остеопороза и остеопоротических переломов.

ФА – это гликопротеин, который в высокой концентрации определяется в костной ткани [1]. Доказано, что он является ингибитором эктопической кальцификации и способен связывать белки суперсемейства TGF-β. Последнее возможно из-за наличия в молекуле ФА сайта, идентичного с рецептором второго типа для TGF-β (TβRII) [2]. Это позволяет регулировать концентрацию TGF-β, способствуя адекватному остеогенезу.

По данным авторов, ФА является отрицательным белком острой фазы и может обладать противовоспалительной активностью [4]. Его сывороточная концентрация обратно коррелирует с уровнями ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и γ-ИФН, основными воспалительными цитокинами при РА [6]. При связывании с катионными полиаминами (спермин, спермидин и путресцин) он участвует в стабилизации мембран лейкоцитов и снижает выработку провоспалительных медиаторов [3]. Таким образом, данный гликопротеин связан с иммуновоспалительным процессом и костным обменом.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Coen G., Ballanti P., Silvestrini G., Mantella D., Manni D., Di Giulio S., et al. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients. *Virchows Arch.*, 2009, no. 454, pp. 263–71.
2. Demetriou M., Binkert C., Sukhu B., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J. Biol. Chem.*, 1996, no. 271, pp. 12755–61.
3. Li W., Zhu S., Huang Y., Zhou R., et al. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS ONE*, 2011, no. 6 (2), e16945.
4. Pannen B.H., Robotham J.L. The acute-phase response. *New Horiz.*, 1995, no. 3, pp. 183–97.
5. Sari A., Uslu T. The relationship between fetuin-A and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Turk. J. Rheumatol.*, 2013, no. 28 (3), pp. 195–201.
6. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr. Mol. Med.*, 2012, no. 12, pp. 625–633.