

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №4

2019



УДК 616.72-002.772

14.01.04 Внутренние болезни

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ФЕТУИНА-А НА КОСТНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**© Папичев Е.В.¹, Королик О.Д.², Заводовский Б.В.¹, Сивордова Л.Е.¹, Ахвердян Ю.Р.¹, Полякова Ю.В.¹**¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76²Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1

Цель. Изучить взаимосвязь показателей костного обмена и концентрации фетуина-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.

Методика. В наше исследование было включено 30 пациентов с ревматоидным артритом, осложненным остеопорозом, 30 – без остеопороза и 30 условно здоровых лиц. Во всех группах определялся уровень фетуина-А и минеральная плотность костной ткани (МПКТ). В группе больных ревматоидным артритом определялись С-телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I, общий кальций крови, общая щелочная фосфатаза крови. Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0».

Результаты. Средний уровень фетуина-А в группе больных ревматоидным артритом был ниже, чем в группе условно здоровых лиц (731,21±109,9 мкг/мл и 812,9±76,2 мкг/мл соответственно; F=13,34; p=0,0004). В группе с остеопорозом средний уровень фетуина-А составил 711,01±134,2 мкг/мл против 751,4±75,5 мкг/мл в группе без остеопороза (F=2,06; p=0,15). Была обнаружена умеренная положительная достоверная корреляция между уровнем фетуина-А и МПКТ в области шейки бедра (r=0,307; p=0,017) и слабая – в проксимальном отделе бедра (r=0,274; p=0,034) в группе больных ревматоидным артритом. Обнаружена слабая положительная недостоверная корреляция между уровнем фетуина-А и МПКТ в поясничном отделе позвоночника (r=0,184; p=0,161). Выявлена умеренная отрицательная достоверная корреляция концентрации фетуина-А и С-телопептида коллагена I типа (r=-0,423; p=0,001) и N-концевого пропептида проколлагена I (r=-0,3911; p=0,002).

Заключение. Низкий уровень фетуина-А ассоциируется с меньшей МПКТ и большей частотой остеопороза в группе больных ревматоидным артритом. Более того, повышенный уровень фетуина-А наблюдается у пациентов с замедленной деградацией коллагена I типа. Таким образом, ФА может выступать как диагностический маркер и остеопротектор у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фетуин-А, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, С-телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I

EFFECTS OF FETUIN-A ON BONE TURNOVER IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**Papichev E.V.¹, Korolik O.D.², Zavadovsky B.V.¹, Seewordova L.E.¹, Akhverdyan Y.R.¹, Polyakova Y.V.¹**¹Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, 76, Zemlyachki St., 400138, Volgograd, Russia²Volgograd State Medical University, 1, Pavshih bortsov square, 400131, Volgograd, Russia**Abstract**

Objective. To study the association of fetuin-A and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis.

Methods. We studied 30 patients with rheumatoid arthritis and secondary osteoporosis, 30 patients with uncomplicated rheumatoid arthritis and 30 healthy controls. Fetuin-A serum concentration and bone mineral density (BMD) were measured in all groups. Collagen type I C-telopeptide, N-terminal propeptide of type I procollagen, serum calcium and serum alkaline phosphatase were measured in

patients with rheumatoid arthritis. Statistical analysis was performed with the “Statistica 10.0” software package.

Results. Fetuin-A mean level in patients with rheumatoid arthritis was lower, than in healthy controls (731,21±109,9 ug/ml vs 812,9±76,2 ug/ml; F=13,34; p=0,0004). Mean level of fetuin-A in group with osteoporosis was 711,01±134,2 ug/ml vs 751,4±75,5 ug/ml for patients without osteoporosis (F=2,06; p=0,15). We observed significant moderate positive correlation between fetuin-A level and BMD of femur neck (r=0,307; p=0,017) and weak – of total hip (r=0,274; p=0,034). However, weak positive insignificant correlation was observed between fetuin-A level and BMD at lumbar spine (r=0,184; p=0,161). We observed significant moderate negative correlation between fetuin-A with collagen type I C-telopeptide (r=-0,423; p=0,001) and N-terminal propeptide of type I procollagen (r=-0,3911; p=0,002).

Conclusions. Fetuin-A serum concentration is lower in patients with rheumatoid arthritis than in healthy controls. Fetuin-A level correlates positively with BMD of femur neck and total hip. Fetuin-A correlates negatively with collagen type I C-telopeptide and N-terminal propeptide of type I procollagen. Fetuin-A may be considered as a laboratory marker for bone turnover and bone protector.

Keywords: rheumatoid arthritis, fetuin-A, bone mineral density, BMD, collagen type I C-telopeptide, N-terminal propeptide of type I procollagen

Введение

В последние десятилетия отмечается рост продолжительности жизни населения в развитых и развивающихся странах, что способствовало появлению новой неинфекционной эпидемии – системного остеопороза. Данное заболевание приводит к развитию патологических переломов, что оказывает существенную экономическую нагрузку на здравоохранение и значительно снижает качество жизни пациентов [2]. В патогенезе системного остеопороза выделяют как традиционные факторы риска (женский пол, возраст, низкая масса и др.), так и нетрадиционные, которые возникают при наличии фоновых заболеваний [5]. Одним из таких заболеваний является ревматоидный артрит, в патогенез которого вовлечено снижение минеральной плотности костной ткани пациентов за счет активации резорбции костной ткани, опосредованной влиянием провоспалительных цитокинов. Более того, лекарственная терапия ревматоидного артрита включает назначение глюкокортикоидов, которые двойственным образом влияют на качество костной ткани: с одной стороны – снижается число и функциональность остеобластов, что приводит к нарушению формирования кости, с другой – происходит индукция апоптоза остеоцитов, что как ухудшает биомеханические свойства с изменением качественных характеристик кости, так и увеличивает риск переломов, независимо от снижения костной плотности [3]. Все это обуславливает повышенный интерес ученых к поиску новых белков, обладающих характеристиками острофазовых [1], что может способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения вторичного остеопороза.

Фетуин-А, многофункциональный гликопротеин, который участвует как в патогенезе многих воспалительных процессов и заболеваний [4], так и является важной частью костного матрикса [10]. В ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь его сывороточной концентрации с минеральной плотностью костной ткани. В молекуле фетуина-А содержится сайт, идентичный TβRII типа, что позволяет ему связывать белки TGF-β (трансформирующий фактор роста-β) и BMP (костный морфогенетический белок). Последние стимулируют дифференцировку стволовых клеток в остеобласты, что необходимо для формирования костной ткани [8]. В работе Binkert С. с соавторами было продемонстрировано, что недостаточное связывание TGF-β и BMP фетуином-А приводит к нарушению формирования костной ткани в связи с активной миграцией стволовых клеток и избыточным образованием остеобластов, а чрезмерное связывание сопровождается снижением уровня анаболических факторов [6].

Цель исследования – изучить взаимосвязь показателей костного обмена и концентрации фетуина-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.

Методика

В исследовании приняли участие 30 пациентов с РА, осложненным остеопорозом, 30 – без остеопороза и 30 условно здоровых лиц. В обеих группах определялся уровень ФА (Human Fetuin-A ELISA (BioVendor, Чешская республика)) и минеральная плотность костной ткани (МПКТ) (Lunar DPX-NT GE). В группе больных РА определялись такие показатели костного обмена как:

С-телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I, общий кальций крови, общая щелочная фосфатаза крови. Статистическая обработка данных производилась и использованием пакета программ «Statistica 10.0». Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Анализ связи порядковых признаков проводился с помощью корреляционного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень ФА в группе больных РА был ниже, чем в группе условно здоровых лиц ($731,21 \pm 109,9$ мкг/мл и $812,9 \pm 76,2$ мкг/мл соответственно; $F=13,34$; $p=0,0004$). В группе с остеопорозом средний уровень фетуина-А составил $711,01 \pm 134,2$ мкг/мл против $751,4 \pm 75,5$ мкг/мл в группе без остеопороза ($F=2,06$; $p=0,15$). Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле $M \pm 2\sigma$ в группе условно здоровых лиц и составил от $653,55$ мкг/мл до $972,19$ мкг/мл. Внутригрупповой анализ встречаемости остеопороза и остеопоретических переломов проводился с использованием кросс-табуляции и представлен на рис. 1.

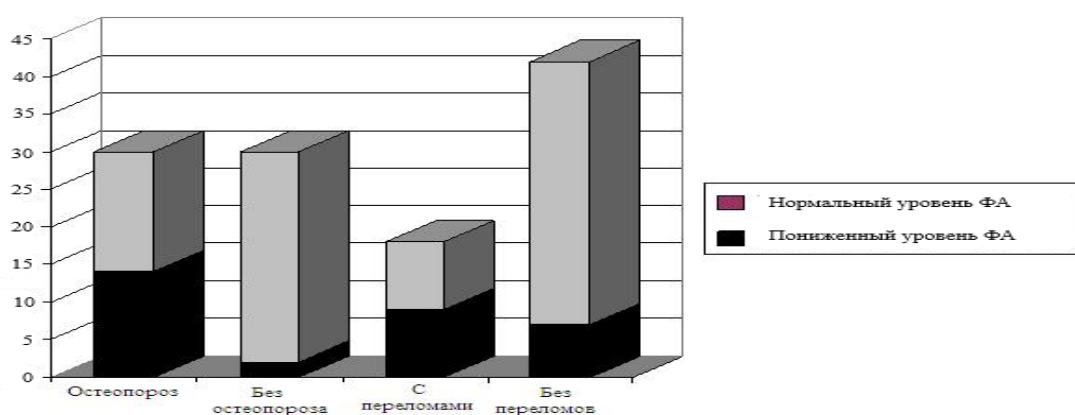


Рис. 1. Внутригрупповой анализ встречаемости остеопороза и остеопоретических переломов у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня фетуина-А

Как видно из рисунка, для пациентов с пониженным уровнем ФА характерна большая частота встречаемости остеопороза (14 против 2; $\chi^2=12,27$; $p=0,00216$), а наличие нормального уровня ФА сопровождается меньшей встречаемостью остеопоретических переломов (35 против 7; $\chi^2=7,15$; $p=0,0074$). Корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и МПКТ у больных РА представлена в табл. 1.

Таблица 1. Корреляционная взаимосвязь уровня фетуина-А и минеральной плотности костной ткани

Показатель	Степень корреляции, r	достоверность, p
МПКТ в поясничном отделе позвоночника	$r=0,184$	$p=0,161$
МПКТ в проксимальном отделе бедра	$r=0,274$	$p=0,034$
МПКТ в области шейки бедра	$r=0,307$	$p=0,017$

Обнаружена умеренная положительная достоверная корреляция между уровнем ФА и МПКТ в области шейки бедра ($r=0,307$; $p=0,017$) и слабая – в проксимальном отделе бедра ($r=0,274$; $p=0,034$) в группе больных РА. Также была обнаружена слабая положительная недостоверная корреляция между уровнем ФА и МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r=0,184$; $p=0,161$). Анализ взаимосвязи уровня ФА и показателей костного обмена представлен в табл. 2.

Выявлена умеренная отрицательная достоверная корреляция с уровнем С-телопептида коллагена I типа ($r=-0,423$; $p=0,001$) и N-концевого пропептида проколлагена I ($r=-0,3911$; $p=0,002$), слабая положительная недостоверная взаимосвязь с уровнем общей щелочной фосфатазы ($r=0,14$; $p=0,279$), слабая отрицательная недостоверная – с уровнем общего кальция крови ($r=-0,081$; $p=0,535$).

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь уровня фетуина-А и показателей костного обмена

Показатель	Степень корреляции, r	Достоверность, p
С-телопептид коллагена I типа	r=-0,423	p=0,001
N-концевой пропептид проколлагена I	r=-0,391	p=0,002
Общая щелочная фосфатаза крови	r=0,14	p=0,279
Общий кальций крови	r=-0,081	p=0,535

Полученные данные указывают на вероятную взаимосвязь между уровнем ФА и костным обменом у больных РА. В ряде работ продемонстрировано, что данный гликопротеин способствует адекватному костному ремоделированию: его присутствие необходимо для внутрифибриллярной оссификации коллагеновых волокон, что повышает прочность костной ткани [9]. Более того, как уже указывалось, для адекватного костного обмена необходим баланс между процессами костеобразования и костной резорбции, который формируется в результате взаимодействия многих системных и локальных факторов. ФА способен связывать важные факторы костеобразования (TGF- β и BMD), что является необходимым звеном регуляции костного обмена [6, 8]. Снижение уровня ФА в нашем исследовании сопровождалось ростом маркеров костного ремоделирования: рост N-концевого пропептида проколлагена I (показатель костеобразования) и С-телопептида коллагена I типа (показатель костной резорбции). Активация одного из процессов костного ремоделирования всегда сопровождается активацией обратного процесса (резорбция стимулирует процессы формирования кости и наоборот), однако при наличии внешних (низкое потребление кальция, низкий уровень витамина Д, курение и др.) или внутренних факторов (прием определенных медикаментов, эндокринные, аутоиммунные заболевания) качество создаваемой костной ткани снижается, что и приводит к развитию остеопороза и росту риска переломов. Таким образом, уровень ФА может выступать более чувствительным маркером костного обмена, чем стандартные.

Особое внимание следует уделить вопросу взаимосвязи уровня ФА и системного воспаления. Имеется ряд работ, где продемонстрировано наличие отрицательной корреляции между основными провоспалительными медиаторами и уровнем ФА [7]. В патогенезе ревматоидного артрита повышение уровня провоспалительных медиаторов играет важную роль, что и определило наш интерес в изучение уровня ФА именно у данной категории пациентов. Полученные нами данные демонстрируют снижение уровня ФА у больных ревматоидным артритом по сравнению с условно здоровыми лицами, что может являться одной из причин ускоренной потери костной ткани и раннего формирования остеопороза у данной категории пациентов. Несмотря на ограниченное количество исследований взаимосвязи ФА и показателей костного обмена, можно предположить, что в будущем возможно его использование как отдельного маркера остеопороза и/или для определения риска остеопоретических переломов.

Выводы

1. Низкий уровень фетуина-А ассоциируется с меньшей минеральной плотностью костной ткани, большей частотой остеопороза и остеопоретических переломов в группе больных ревматоидным артритом.
2. Повышенный уровень фетуина-А наблюдается у пациентов с замедленной деградацией коллагена I типа.
3. Определение уровня фетуина-А в группе больных ревматоидным артритом может использоваться как косвенный маркер, отражающий активность костного обмена, а выявление его пониженного показателя может являться показанием для определения минеральной плотности костной ткани.

Литература (references)

1. Емельянова О.И., Парамонова О.В., Морозова Т.А. и др. Некоторые аспекты антителогенеза к церулоплазмину при ревматических заболеваниях // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52, №S1. – С. 43-44. [Emel'yanova O.I., Paramonova O.V., Morozova T.A. i dr. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Scientific and practical rheumatology. – 2014. – V.52, NS1. – P. 43-44. (in Russian)]

2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.1, №24. – С. 155-168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2018. – V.1, N24. – P. 155-168. (in Russian)]
3. Островский А.Б., Оттева Э.Н., Тарнавская Т.С. Остеопороз при ревматоидном артрите // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №4. – С.142-145. [Ostrovskij A.B., Otteva E.N., Tarnavskaya T.S. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. Far Eastern medical journal. – 2012. – N4. – P. 142-145. (in Russian)]
4. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В. и др. Взаимосвязь между иммунологическими и традиционными маркерами воспаления у пациентов с ревматоидным артритом // Вятский медицинский вестник. – 2018. – №4(60). – С.4-7. [Akhverdyan Yu.R., Zavodovskiy B.V., Polyakova Yu.V. i dr. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. Vyatka Medical Bulletin. – 2018. – N4(60). – P. 4-7. (in Russian)]
5. Тихилов Р.М., Мироненко А.Н. Остеопороз: некоторые аспекты эпидемиологии, профилактики и лечения // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №3. – С.114. [Tihilov R.M., Mironenko A.N. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2008. – N3. – P. 114. (in Russian)]
6. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B. et al. Regulation of osteogenesis by fetuin // Journal of biological chemistry. – 1999. – V.274. – P. 28514-28520.
7. Daveau M., Christian D., Julen N. et al. The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines on hepatoma HepG2 cells // FEBS Letters. – 1988. – V.241, N1-2. – P. 191-194.
8. Demetriou M., Binkert C., Sukhu B. et al. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist // Journal of biological chemistry. – 1996. – V.271. – P. 12755-12761.
9. Price P.A., Toroian D., Lim J.E. Mineralization by inhibitor exclusion: The calcification of collagen with fetuin // Journal of biological chemistry. – 2009. – V.284. – P. 17092-17101.
10. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection // Current molecular medicine. – 2012. – №12. – P. 625-633.

Информация об авторах

Папичев Евгений Васильевич – младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: E_papichev@mail.ru.

Королик Оксана Денисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. okorolik@yandex.ru.

Заводовский Борис Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: rebma@mail.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Seeword@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Doctor_2001@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Jpolyakova@yandex.ru