

Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом

Бугрова О.В., Нагорнова К.А., Артемова Н.Э.

ФГБОУ ВО
«Оренбургский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Оренбург, Россия
460000 Оренбург,
ул. Советская, 6

Orenburg State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Orenburg, Russia
6, Sovetskaya St.,
Orenburg 460000

Контакты: Ольга
Владимировна
Бугрова;
ov.bugrova@yandex.ru

Contact:
Olga Bugrova;
ov.bugrova@yandex.ru

Поступила 16.10.15

Остеопороз при анкилозирующем спондилите (АС) может усиливать боль и функциональные нарушения, повышает риск переломов. Механизмы его развития при АС изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить состояние минеральной плотности кости (МПК) и ее регуляцию у больных АС. **Материал и методы.** Обследовано 70 больных с достоверным диагнозом АС (средний возраст – 43,2±9,2 года, длительность заболевания – 17,1±7,8 года), контроль составили 30 здоровых лиц. У всех оценивали МПК, концентрацию остеокальцина, CrossLaps, основных регуляторов остеокластогенеза – остеопротегерина (ОПГ) и лиганда активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Костный метаболизм у больных АС характеризовался снижением костного формирования и некоторым повышением деградации костной ткани, особенно при высокой активности АС. Для больных АС характерно повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза ОПГ и отношения ОПГ/RANKL, что может обуславливать характерный для АС процесс оссификации.

Ключевые слова: остеопороз; анкилозирующий спондилит; костный метаболизм; регуляция костного метаболизма.

Для ссылки: Бугрова ОВ, Нагорнова КА, Артемова НЭ. Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):527-529.

BONE METABOLISM AND ITS REGULATION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Bugrova O.V., Nagornova K.A., Artemova N.E.

Osteoporosis in ankylosing spondylitis (AS) may exacerbate pain and functional disorders and increases the risk of fractures. The mechanisms of its development in AS have not been adequately studied.

Objective: to study bone mineral density (BMD) and its regulation in patients with AS.

Subjects and methods. 70 patients (mean age, 43.2±9.2 years) with a documented diagnosis of AS (mean disease duration, 17.1±7.8 years) and a control group of 30 healthy individuals were examined. All the patients underwent estimation of BMD and the serum concentrations of osteocalcin, CrossLaps, and key regulators of osteoclastogenesis, such as osteoprotegerin (OPG) and a receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) by an enzyme immunoassay.

Results and discussion. In patients with AS, bone metabolism was characterized by a decrease in bone formation and by some increase in bone tissue degradation especially in high AS activity. These patients showed the elevated levels of the major blocker of osteoclastogenesis OPG and the OPG/RANKL ratio, which can cause the process of ossification characteristic of AS.

Key words: osteoporosis; ankylosing spondylitis; bone metabolism; bone metabolism regulation.

For reference: Bugrova OV, Nagornova KA, Artemova NE. Bone metabolism and its regulation in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):527-529 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-527-529>

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, возникающее чаще у мужчин молодого трудоспособного возраста и приводящее к быстрой инвалидизации больных. Нередким осложнением АС является остеопороз (ОП), который может усиливать боль и функциональные нарушения [1, 2]. Вместе с тем особенностью АС является развитие процессов оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков [3]. В процессе костного ремоделирования ведущая роль отводится представителям семейства фактора некроза опухоли α – лиганду рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (RANKL), являющемуся ключевым стимулятором остеокластогенеза, и ос-

теопротегерину (ОПГ) – молекуле-ловушке, блокирующей RANKL [4–6]. Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции ОПГ и RANKL [4, 7].

Цель – оценить состояние костного ремоделирования и его регуляции у больных АС.

Материал и методы

Обследовано 70 больных (65 мужчин и 5 женщин) с достоверным диагнозом АС (средний возраст 43,2±9,2 года, длительность заболевания 17,1±7,8 года). У 4 (6%) больных была II рентгенологическая стадия, у 33 (46%) – III, еще у 33 (46%) – IV. Среднее значение индекса BASDAI составило 41,8±7,8, BASFI – 47,9±10,9, MASES – 2,6±1,7. Минеральную плотность кости (МПК) определяли с помощью двухэнерге-

тической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате DEXA Scan DX-10 (Израиль). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2008), у мужчин старше 50 лет диагноз ОП устанавливается при T-критерии ниже $-2,5$ SD, у мужчин моложе 50 лет – по Z-критерию, при его значении ниже $-2,0$ SD [3]. У всех обследованных оценивали концентрацию остеокальцина (ОК), CrossLaps, основных регуляторов остеообразования – ОПГ и RANKL – в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 30 здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

У 39 (55%) пациентов было выявлено снижение МПК: в 15 (21%) случаях – ОП, в 24 (34%) – остеопения. Нормальную МПК имел 31 (45%) пациент. Средний уровень маркера резорбции кости – C-концевых телопептидов коллагена I-го типа (CrossLaps) – у больных АС был выше, чем в контроле ($0,52 \pm 0,37$ и $0,38 \pm 0,21$ нг/мл соответственно; $p > 0,05$). Среди больных со сниженной МПК уровень CrossLaps оказался выше контрольных значений у 24 (60%), а в группе нормальной МПК – у 17 (53%; $p > 0,05$). У пациентов с высоким уровнем Cross Laps индекс активности ASDAS-СРБ был достоверно выше, чем при нормальном ($3,5 \pm 0,9$ и $3,1 \pm 0,6$ соответственно; $p < 0,05$), отмечалась тенденция к повышению индексов BASDAI, BASFI, уровня C-реактивного белка (СРБ), СОЭ, большее число воспаленных суставов. По данным денситометрии T-критерий у них был достоверно ниже ($-1,5 \pm 1,1$ и $-1,0 \pm 0,6$ соответственно; $p < 0,05$). Z-критерий при высоком уровне CrossLaps также был несколько ниже, но это различие недостоверно. Отмечено небольшое повышение уровня CrossLaps по мере увеличения давности АС и прогрессирования рентгенологических изменений: так, у больных со II стадией АС он составил $0,47 \pm 0,35$ нг/мл, а с IV стадией – $0,55 \pm 0,37$ нг/мл ($p > 0,05$). Содержание CrossLaps было значительно выше у пациентов с более высокой активностью АС (индекс BASDAI $> 4,0$). Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между уровнем CrossLaps и активностью АС ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

Значения параметра костеобразования ОК колебались от 0,2 до 46,3 нг/мл. У 18 (25%) больных АС уровень ОК оказался даже выше, чем в контроле, но у подавляющего большинства – 54 (75%) больных – он был ниже, что и привело к снижению данного параметра по группе в целом. При этом пациенты с низким содержанием ОК отличались более высокой активностью болезни: они имели достоверно более высокий индекс ASDAS-СРБ, чем больные с нормальным уровнем ОК ($3,5 \pm 0,8$ и $3,0 \pm 0,7$ соответственно; $p < 0,05$), тенденцию к повышению индекса BASDAI, числа воспаленных суставов, уровня СРБ, СОЭ. У пациентов с низкой концентрацией ОК имелся несколько более длительный анамнез АС и, в среднем, более поздняя стадия АС. Функциональный индекс BASFI у них был достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем ОК ($5,5 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 1,2$ соответственно; $p < 0,05$). Пациенты с очень высокой активностью АС имели достоверно более низкий уровень ОК, чем больные с умеренной активностью ($10,5 \pm 6,5$ и $16,9 \pm 5,1$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Концентрация ОК в сыворотке крови больных с IV рентгенологической стадией АС была достоверно ниже,

чем у пациентов со II стадией ($11,5 \pm 6,7$ и $17,5 \pm 5,9$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), что может быть связано с большей частотой ОП и остеопении среди больных с поздней стадией АС [8]. При увеличении давности АС также отмечено некоторое снижение уровня ОК. Полученные данные подтверждались отрицательной корреляционной связью уровня ОК с индексами ASDAS-СРБ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), BASDAI ($r = -0,25$; $p < 0,05$), BASFI ($r = -0,36$; $p < 0,05$), рентгенологической стадией АС ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Таким образом, костный метаболизм у обследованных нами больных АС характеризовался снижением костного формирования и некоторым повышением деградации костной ткани. При этом уровень ОК, характеризующего костное формирование, отрицательно коррелировал с показателями активности АС (индексами ASDAS-СРБ, BASDAI), рентгенологической стадией АС, а также индексом BASFI ($r = -0,36$; $p < 0,05$). А содержание показателя костной резорбции CrossLaps положительно коррелировало с активностью АС, что говорит о важной роли воспаления в нарушении костного метаболизма и снижении костной плотности у больных АС [9, 10].

Концентрация RANKL – основного стимулятора остеообразования – при АС значимо не отличалась от контрольных цифр, при этом уровень ОПГ у больных АС был существенно выше, чем в контроле ($4,6 \pm 1,4$ и $2,9 \pm 0,8$ пмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Отношение ОПГ/RANKL было достоверно выше в группе больных АС по сравнению с контролем ($25,6 \pm 10,2$ и $15,5 \pm 6,8$ соответственно; $p < 0,05$). Подобные данные получены в исследовании J. Grisag и соавт. [8], которые связывали это повышение с реакцией стромальных остеобластов на усиление костной резорбции и характерной для АС параверттебральной оссификацией.

Отмечено достоверное повышение уровня ОПГ и отношения ОПГ/RANKL у больных АС с ОП при сравнении с пациентами с остеопенией (соответственно $5,0 \pm 1,7$ и $4,1 \pm 0,9$ пмоль/л, $p < 0,05$; $28,3 \pm 11,2$ и $22,0 \pm 6,6$, $p < 0,05$), что, возможно, является компенсацией в ответ на потерю костной массы. Уровень ОПГ у пациентов с нормальной МПК был несколько ниже, чем у больных с ОП, и несколько выше, чем у пациентов с остеопенией, но эти различия недостоверны.

Содержание ОПГ и отношение ОПГ/RANKL при разных уровнях активности АС были сопоставимы.

В то же время наблюдались активация остеообразования, отрицательная корреляция соотношения ОПГ/RANKL с уровнем СРБ ($r = -0,38$; $p < 0,05$) и СОЭ ($r = -0,38$; $p < 0,05$), что позволяет думать о наличии взаимосвязи между активностью воспаления и остеообразованием у больных АС. Выявлена обратная связь между уровнем ОПГ и длительностью АС ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на то что более чем у половины больных АС выявлены признаки ОП и остеопении, мы отметили у них рост уровня блокатора остеообразования – ОПГ – и соотношения ОПГ/RANKL, что может быть обусловлено характерным для АС процессом оссификации [11], причем у больных с ОП это повышение было значительно и, возможно, имело компенсаторный характер. При нарастании активности АС снижается отношение ОПГ/RANKL. Выявлена отрицательная взаимосвязь между отношением ОПГ/RANKL и показателями активности АС – уровнем СРБ и СОЭ.

Выводы

Таким образом, отмечается взаимосвязь между высокой активностью болезни и снижением МПК при АС. Костный метаболизм у пациентов с АС характеризуется повышением деградации костной ткани и снижением ее формирования. Главным образом этот феномен отмечается у больных с высокой степенью активности болезни. Повышение острофазовых показателей сопровождается уменьшением отношения ОПГ/RANKL, что, возможно, является причиной стимуляции резорбции костной ткани. У больных АС имеется повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза ОПГ и отношения ОПГ/RANKL по сравнению с контрольными значения-

ми, что, вероятно, обуславливает характерный для АС процесс оссификации.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 778 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoz v revmatologii* [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 778 p.]
2. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции. Современная ревматология. 2014;8(3):45-50 [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):45-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-45-50
3. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
4. Шварц ГЯ. Молекулярно-биологические основы создания новых лекарственных средств для лечения остеопороза: Остеопротегерин, ЛОПГ (RANKL) и RANK: физиологический механизм регуляции костной резорбции. Остеопороз и остеопатии. 2003;(2):21-4 [Shvarts GYa. Molecular biological basis for the creation of new drugs for the treatment of osteoporosis: Osteoprotegerin, LOPG (RANKL), and the RANK: physiological mechanism of bone resorption regulation. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2003;(2):21-4 (In Russ.)].
5. Lacey DL, Timms E, Tan IL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-76. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81569-X
6. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309-19. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80209-3
7. Беневоленская ЛИ. Руководство по остеопорозу. Москва: Бинوم. Лаборатория знаний; 2003. 524 с. [Benevolenskaya LI. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Osteoporosis Guidelines]. Moscow: Binom. Laboratoriya Znaniy; 2003. 524 p.]
8. Grisar J, Bernecker PM, Aringcr M, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1430-6.
9. Картамышева НН, Чумакова ОВ. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2004;6(1):43-6 [Kartamyshева NN, Chumakova OV. Bone remodeling as a model for cell-cell interactions (literature review). *Nefrologiya i Dializ*. 2004;6(1):43-6 (In Russ.)].
10. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 272 p.]
11. Kim H-R, Kim H-Y, Lee S-H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;45(10):1197-200. doi: 10.1093/rheumatology/ke1072