

rubin, mechanism of injury, and clinical relevance / H. J. Stein, W. K. Kauer, H. Feussner, J. R. Siewert // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – Vol. 46, № 25. – P. 66–73.

References

1. Antonov O. N., Aleksandrov L. V., Negrebova M. M., Rybal'chenko A. V. Vliyaniye sposoba khirurgicheskogo lecheniya u bolnykh s perforativnymi yazvami zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki na rezultaty v otdalyonnom periode Materialy III syezda khirurgov yuga Rossii s mezhdunarodnym uchastiyem. Astrakhan; 2013:89-90.
2. Bueverov A. O., Lapina T. L. *Farmateka. Mezhdunarodnyy medicinskij zhurnal*. – *Farmateka. The International Medical Journal*. 2006;1:22-27.
3. Gibadulin N. V., Trynov S. N., Gibadulina I. O., Pugachev M. A. *Rossiyskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. – *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(1):71.
4. Krivigina E. V., Zhigaev G. F. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. – *Newsletter East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;54:59-60.
5. Nazarenko P. M., Bilichenko V. B., Nazarenko D. P., Samgina T. A. *Klinicheskaja medicina*. – *Clinical Medicine*. 2013;91(8):53-56.
6. Nazarenko P. M., Bilichenko V. B., Nazarenko D. P., Samgina T. A. *Hirurgija. Zhurnal im N. I. Pirogova*. – *Surgery. N. I. Pirogov Journal*. 2014;(6):43-47.

15. Vaezi, M. F. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease / M. F. Vaezi, J. E. Richter // *Gastroenterology*. – 2006. – № 11. – P. 1192–1199.
7. Tepljakova E. N. Postgastrorezekcionnyj refljuks-gastrit. Krasnojarsk; 2003. 23 p.
8. Tolkachjov K. S., Shherbatyh A. V. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. – *Siberian Medical Journal*. 2009;5:124-127.
9. Topchiev M. A., Astahin A. V., Zav'jalov D. N. *Voenno-medicinskij zhurnal*. – *Military Medical Journal*. 2007;(10):54-55.
10. Trynov S. N. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. – *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2008;2 (61):138-139.
11. Trynov S. N., Gibadulin N. V., Gibadulina I. O. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – *Siberian Medicine Newsletter*. 2009;(1):77-80.
12. Fjodorov I. V. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal*. – *Moscow Surgical Journal*. 2015;(3):27-32.
13. Fuchs K. H., Maroske J., Fein M. J. *Gastrointest. Surg*. 2008;3(4):389-395.
14. Stein H. J., Kauer W. K., Feussner H., Siewert J. R. *Hepatogastroenterology*. 2003;46(25):66-73.
15. Vaezi M. F., Richter J. E. *Gastroenterology*. 2006;(11):1192-1199.

Сведения об авторах:

Антонян Самвел Вагаршакович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; тел.: 89054816939; e-mail: antonyan.samwel2015@yandex.ru

Антонян Виталина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89033484838; e-mail: antonian.vika@yandex.ru

Кульков Владимир Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования; тел.: 89275774362; e-mail: vladoff.vladislav2011@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.72-002-055.2-018.4
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11086>
ISSN 2073-8137

СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕДИАТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В. Д. Саритхала, П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

SERUM LEVELS OF SOME MEDIATORS OF BONE TISSUE METABOLISM IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Sarithala V. D., Koroy P. V., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russia

У 74 женщин с ревматоидным артритом изучены сывороточные уровни остеокальцина и паратгормона во взаимосвязи с различными вариантами заболевания. При ревматоидном артрите наблюдалось нарушение метаболизма костной ткани в виде сниженного содержания остеокальцина, сопряженного с активностью и функциональным классом. Концентрация остеокальцина в крови менее нижнего диапазона нормы отмечалась у 23 % больных. Показатели паратгормона выше верхней границы нормы выявлены в 12,2 % случаев. Низкие значения остеокальцина при ревматоидном артрите свидетельствуют о недостаточном усилении процесса формирования кости в ответ на активизацию ее резорбции, что диктует необходимость оценки биохимических маркеров костного метаболизма для предикции развития остеопороза.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеокальцин, паратгормон

Serum levels of osteocalcin and parathormone were studied in 74 women with rheumatoid arthritis in interrelation with various variants of the disease. Disorders of bone tissue metabolism in the form of decreased levels of osteocalcin, interfaced to activity and functional class were observed in rheumatoid arthritis. Concentration of osteocalcin in blood less than lower normal range was present in 23 % of patients. Indicators of parathormone above the upper normal range were revealed in 12.2 % of cases. Low levels of osteocalcin in rheumatoid arthritis testify to insufficient intensifying of bone formation process in reply to activation of bone resorption. It dictates the necessity of estimation of biochemical markers of bone metabolism for prevention of osteoporosis development.

Key words: rheumatoid arthritis, osteocalcin, parathormone

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, следствием чего являются повышенный риск переломов. В последние годы особый интерес вызывает вторичный остеопороз, являющийся осложнением аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА). Воспалительный процесс, лежащий в основе РА, может запускать нарушения костного метаболизма и увеличивать риск развития остеопороза, который рассматривается в качестве показателя тяжести и активности заболевания [10, 14].

Остеопороз при ревматоидном артрите формируется не только в области воспаленных суставов, но и системно, характеризуя его как частое внесуставное проявление болезни [1, 10, 20, 23]. У больных РА остеопороз встречается в 1,5–4 раза чаще, чем в общей популяции, причем шансы его появления не зависят от пола и возраста [10, 21]. Вместе с тем такие характеристики заболевания, как высокий уровень провоспалительных медиаторов, сниженная функциональная активность пациента, длительность болезни, наличие ревматоидного фактора, женский пол, менопаузальный статус, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов, более тесно связаны с доминированием отрицательного репаративного баланса в костях [7, 10, 20, 21].

Метаболизм костной ткани характеризуется двумя разнонаправленными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и резорбцией старой при участии остеокластов. К маркерам костеобразования относятся костная щелочная фосфатаза, остеокальцин, паратгормон, кальцитонин, кальцитриол и др. Остеокальцин – витамин К-зависимый неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами и включающийся во внеклеточный матрикс костной ткани, рассматривается как один из самых информативных маркеров формирования кости и скорости «костного оборота». Паратгормон увеличивает количество и активность остеокластов, способствует резорбции кости, хотя он может также обладать некоторыми анаболическими свойствами, поэтому роль паратгормона в регуляции костного баланса до конца не установлена [20].

Полагают, что в основе развития остеопороза лежит повышенная цитокин-опосредованная костная резорбция, сопровождающаяся гиперактивацией остеокластов, усиленной продукцией факторов резорбции и коррелирующая с клинико-лабораторными составляющими активного ревматоидного артрита [1, 7]. Влияние РА на маркеры костеобразования до конца не установлено, однако существует мнение о подавлении у этих больных процессов формирования или компенсаторном увеличении образования костной ткани.

Так, сывороточная концентрация остеокальцина и паратгормона у больных ревматоидным артритом

была снижена [8, 12, 20], хотя не исключается возможность наличия нормальных значений медиаторов в крови [1, 9, 18], свидетельствующая об отсутствии нарушений метаболизма костной ткани при ревматоидном артрите [23]. Имеются сведения об увеличенных уровнях остеокальцина и паратгормона у больных РА [4–7, 19], наоборот, подчеркивающие высокую активность процессов формирования кости. Неблагоприятное соотношение кальцитропных гормонов при ревматоидном артрите в виде повышенного содержания паратгормона и остеокальцина и сниженных уровней кальцитонина и кальция прогрессировало несмотря на противовоспалительную терапию [7]. Противоречивые данные о медиаторах костеобразования, по-видимому, обусловлены гетерогенностью вовлечения костной ткани при ревматоидном артрите или связаны с различиями в длительности и активности заболевания.

Целью исследования явилось изучение сывороточного содержания биохимических маркеров метаболизма костной ткани у женщин с различными вариантами ревматоидного артрита.

Материал и методы. Обследовано 74 больных ревматоидным артритом в возрасте от 20 до 66 лет (средний возраст 51,03±1,25 лет). Критерии включения: женский пол, возраст 18 лет и старше, наличие ревматоидного артрита, согласие на участие в исследовании, отсутствие приема глюкокортикоидов в течение 3 месяцев до включения в исследование, постоянный прием НПВП в стабильной дозе. Критерии исключения: наличие заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (гиперкортицизм, гипопаратиротизм, заболевания паращитовидных желез, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, злокачественные новообразования, синдромы мальабсорбции, длительной иммобилизации, хроническая почечная недостаточность), прием антиостеопоротиических (препаратов кальция, витамина D, эстрогенов и др.), генно-инженерных биологических препаратов в течение полугода до включения в исследование. Группу контроля составили 19 женщин, сопоставимых по возрасту, физическому развитию и сопутствующей патологии, не имевших ревматоидного артрита или других аутоиммунных заболеваний.

Диагноз РА устанавливали согласно классификационным критериям ACR/EULAR (2010). Клиническая характеристика больных в соответствии с классификацией, принятой Ассоциацией ревматологов России, представлена в таблице. Как видно из данных таблицы, преобладали лица старше 50 лет, имеющие позднюю стадию заболевания, характеризующиеся наличием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в крови, а также высокой степенью активности. Длительность суставного синдрома была равной 9,33±0,52 лет. Содержание РФ IgM и АЦЦП в сыворотке крови составило 131,50±10,08 МЕ/мл и 242,55±22,52 ед/мл соответственно. Средние значе-

ния шкалы DAS28 у пациентов равнялись $5,22 \pm 0,09$. У большинства больных была диагностирована эрозивная форма болезни, III рентгенологическая стадия, II и III функциональные классы. У 23 % женщин отмечены системные проявления (преимущественно ревматоидные узелки), в $2/3$ случаев имелись осложнения (вторичный остеоартроз).

Таблица

Содержание остеокальцина и паратгормона у больных ревматоидным артритом

Группы обследованных	Паратгормон (пг/мл)	Остеокальцин (нг/мл)
Контроль, n=19 Ревматоидный артрит, n=74	47,87±2,73 40,91±2,65	29,05±1,31 22,04±1,07 *
Ранняя/развернутая стадия РА, n=13 (17,6 %) Поздняя стадия РА, n=61 (82,4 %)	46,16±10,69	22,46±2,04
Сeropозитивный РА, n=65 (87,8 %) Серонегативный РА, n=9 (12,2 %)	41,36±2,92 37,73±5,83	21,53±1,07 25,77±4,07
АЦЦП-позитивный РА, n=61 (75,7 %) АЦЦП-негативный РА, n=13 (24,3 %)	43,05±3,25 34,29±3,76	22,16±1,24 21,69±2,13
Средняя активность РА, n=24 (32,4 %) Высокая активность РА, n=50 (67,6 %)	44,25±3,67 39,31±3,51	25,37±1,70 20,44±1,30 *
Рентген-стадия I/II, n=12 (16,2 %) Рентген-стадия III/IV, n=62 (83,8 %)	48,81±11,26 39,39±2,32	23,50±1,91 21,76±1,22
Неэрозивный РА, n=8 (10,8 %) Эрозивный РА, n=66 (89,2 %)	40,33±6,24 40,99±2,89	22,16±2,31 22,03±1,17
Функциональный класс I/II, n=37 (50,0 %) Функциональный класс III, n=37 (50,0 %)	43,10±4,39 38,72±2,99	24,14±1,31 19,94±1,63 *
Системные проявления РА -, n=57 (77,0 %) Системные проявления РА +, n=17 (23,0 %)	41,27±3,23 39,73±4,15	21,73±8,97 23,10±2,46
Осложнения РА -, n=25 (33,8 %) Осложнения РА +, n=49 (66,2 %)	42,50±5,98 40,11±2,64	22,41±1,79 21,86±1,34
РА (менопауза), n=29 (39,2 %) РА (постменопауза), n=45 (60,8 %)	37,10±3,51 43,38±3,71	20,61±1,75 22,97±1,34

Примечание: * $p < 0,05$ между группами.

Обследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Все обследованные дали информированное согласие, исследование было одобрено этическим комитетом университета.

Лабораторное обследование больных включало определение сывороточных уровней остеокальцина и паратгормона методом иммуноферментного анализа.

Результаты были статистически обработаны. Количественные признаки, характеризующиеся нормальным распределением, представлены в виде средней±стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ (F) с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента, корреляционный анализ с вычислением критерия Пирсона. При статистическом анализе качественных признаков применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Достоверными считали результаты при уровне значимости различий $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средние значения остеокальцина и паратгормона у женщин с ревматоидным артритом и в группе контроля соответствовали общепринятой норме, тем не менее при ревматоидном артрите содержание остеокальцина в крови было достоверно ниже ($p=0,002$), чем в контроле, а уровни паратгормона не отличались от величин контрольной группы (табл.).

Сывороточная концентрация остеокальцина менее нижнего диапазона нормы встречалась у 23 % пациентов ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$) и составила $9,63 \pm 0,59$ нг/мл. У больных этой группы чаще, чем у лиц с нормальными уровнями медиатора в крови, встречались высокая активность заболевания (94,1 и 59,6 % соответственно; $\chi^2=5,61$, $p=0,018$) и III функциональный класс (82,4 и 40,4 % соответственно; $\chi^2=7,64$, $p=0,006$).

Показатели паратгормона выше верхнего лимита нормы наблюдались у 12,2 % больных и составили $84,55 \pm 9,91$ пг/мл. Значения остеокальцина выше или уровни паратгормона ниже диапазона нормы у больных ревматоидным артритом зарегистрированы не были.

Содержание остеокальцина и паратгормона в крови не было сопряжено с длительностью или клинической стадией заболевания. Достоверной зависимости показателей костного метаболизма от наличия или отсутствия ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду выявлено не было, хотя отмечена тенденция к более высоким уровням паратгормона при АЦЦП-позитивном ревматоидном артрите. Обнаружена позитивная корреляция показателей паратгормона с количеством антител к циклическому цитруллинированному пептиду в крови ($p=0,05$).

В случаях высокой активности воспалительного процесса, по данным индекса DAS28, сывороточная концентрация остеокальцина была достоверно меньше ($p=0,029$), чем при умеренной активности ревматоидного артрита, тогда как значения паратгормона не были взаимосвязаны с выраженностью воспалительного компонента. Показатели метаболизма костной ткани не коррелировали с уровнем СОЭ и С-реактивного белка, а также не зависели от тяжести рентгенологических изменений суставов, в том числе наличия или отсутствия эрозий.

Высокие градации функционального класса РА характеризовались достоверно более низким содержанием остеокальцина в крови ($p=0,048$) и нормальными уровнями сывороточного паратгормона. Наличие системных проявлений или осложненной ревматоидного артрита, как и факт наступления менопаузы, не влияли на динамику изучаемых показателей в крови.

Полученные результаты подтверждают тезис об отсутствии компенсаторного увеличения формирования кости у больных в ответ на повышение костной резорбции при ревматоидном артрите [15, 17]. Вместе с тем достоверно более низкие средние значения

остеокальцина у больных по сравнению с контролем, а также уровни остеокальцина ниже диапазона нормы у части пациентов (23 %) свидетельствуют о субклиническом нарушении костного ремоделирования, которое в последующем может привести к развитию генерализованного остеопороза. Ранее уже сообщалось о сниженной концентрации остеокальцина и паратгормона в крови у больных ревматоидным артритом на фоне увеличенных уровней интерлейкина-6 и карботерминального телопептида коллагена 1-го типа (маркеров костной резорбции) [8, 12, 20]. По данным С. М. Антоновой и соавт. [1], несмотря на нормальное содержание остеокальцина в крови, в 22,6 % в случаях раннего ревматоидного артрита определялись сниженные уровни медиатора.

Нами не установлено взаимосвязи медиаторов костного метаболизма с длительностью, клинической стадией или серопринадлежностью заболевания, что совпадает с результатами других авторов [1, 18, 23]. Однако имеются сведения о наличии корреляции остеокальцина с продолжительностью ревматоидного артрита, а возникновение болезни в пожилом возрасте ассоциировалось с более низкими показателями остеокальцина, чем в случаях дебюта РА у молодых [12]. Отсутствие взаимосвязи маркеров костеобразования с иммунологическими (РФ, АЦЦП) или системными (ревматоидные узелки) проявлениями заболевания [1, 5] является свидетельством малой причастности аутоиммунных отклонений к метаболизму костной ткани.

Влияние тяжести воспаления на остеогенез при РА имеет неоднозначную оценку. По нашим данным, высокая активность артрита негативно влияла на синтетическую функцию остеобластов в виде снижения уровня остеокальцина в крови: установлено, что сывороточная концентрация остеокальцина и паратгормона в случаях активного РА была ниже, чем у больных с неактивной формой, и ниже, чем у здоровых [20], а показатели остеокальцина негативно коррелировали с активностью заболевания и значениями СОЭ [12]. Существует также мнение об отсутствии взаимосвязи тяжести воспаления с метаболизмом костной ткани с учетом нормальных [1, 9, 18] или увеличенных [5] уровней остеокальцина и паратгормона.

Выявленная нами сопряженность сниженных количеств остеокальцина с активностью РА может быть обусловлена участием в регуляции ремоделирования костной ткани цитокинов. Вообще-то, воспаление и остеопороз при ревматоидном артрите имеют общие патогенетические механизмы, в которых основная роль отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, нарушению соотношения между провоспалительными цитокинами и их рецепторами. Так, интерлейкин-6 является медиатором остеокласт-опосредованной костной резорбции при постменопаузальном остеопорозе [3], опосредованно увеличивает экспрессию RANKL, необходимого для

активации, дифференцировки и функционирования остеокластов [13, 14]. Интерлейкин-1 усиливает остеокластогенез и уменьшает клеточный апоптоз [24], а фактор некроза опухоли- α стимулирует дифференцировку остеокластов [25].

С другой стороны, фактор некроза опухоли- α ингибирует созревание остеобластов, нарушает экспрессию фактора транскрипции RUNX2, остеокальцина, щелочной фосфатазы и усиливает апоптоз остеобластов [11, 16]. Отрицательное влияние на дифференцировку остеобластов интерлейкина-1 заключается в нарушении синтеза коллагена в костной ткани [11, 22], а интерлейкины 6 и 17 подавляют образование остеопротегерина – важнейшего конкурента RANK за связывание с его лигандом, что приводит к усилению активации остеокластов [10].

Косвенным доказательством влияния активности ревматоидного артрита на метаболизм костной ткани может быть факт взаимосвязи костных медиаторов с тяжестью рентгенологических проявлений. Так, сниженное содержание остеокальцина в крови или повышенная активность паратгормона коррелировали с количеством костных эрозий [8, 19]. Достоверный рост сывороточных уровней остеокальцина по мере прогрессирования суставной деструкции у мужчин с РА свидетельствует об усилении формирования кости в ответ на активизацию ее резорбции и о высоком уровне костного метаболизма [5].

Остается открытым вопрос влияния менопаузы на показатели костного метаболизма при ревматоидном артрите. По результатам нашего исследования, сниженное содержание остеокальцина и нормальные уровни паратгормона в крови не зависели от достижения менопаузы. Вместе с тем имеются данные о сниженных сывороточных концентрациях остеокальцина и паратгормона в пре- [1, 20] или постменопаузе [12] и тенденция к дальнейшему росту увеличенного содержания остеокальцина в крови у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе [4].

Установленная нами сопряженность низких уровней остеокальцина с функциональным классом РА обусловлена, по-видимому, ограничением физической активности больными с III функциональным классом (непрофессиональной и профессиональной) – важным фактором риска нарушений костного ремоделирования [2].

Заключение. У женщин с ревматоидным артритом наблюдается нарушение метаболизма костной ткани в виде сниженного содержания остеокальцина, ассоциированного с активностью и функциональным классом заболевания. Уменьшенные значения остеокальцина свидетельствуют о недостаточном усилении процессов формирования кости в ответ на активизацию ее резорбции, что диктует необходимость оценки биохимических маркеров костного метаболизма как предикторов раннего развития остеопороза для проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Литература

1. Антонова, С. М. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом / С. М. Антонова, О. В. Бугрова, И. А. Александрова, Н. А. Овчинникова // Научно-практич. ревматол. – 2010. – № 4. – С. 48–53.
2. Балабанова, Р. М. Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани / Р. М. Балабанова // Современ. ревматол. – 2012. – № 3. – С. 66–68.
3. Касумова, К. А. Остеопороз и остеопоротические переломы у пациентов, заболевших ревматоидным артритом в пожилом возрасте / К. А. Касумова, А. М. Са-

тыбалдыев, А. В. Смирнов // Научно-практич. ревматол. – 2004. – № 1. – С. 60–63.

4. Раскина, Т. А. Комплексная оценка метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Раскина Т. А. – Кемерово, 2002. – 40 с.
5. Раскина, Т. А. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом / Т. А. Раскина, М. В. Летаева // Современ. ревматол. – 2013. – № 4. – С. 18–22.
6. Тотров, И. Н. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тотров И. Н. – Ярославль, 2006. – 38 с.

7. Трусов, В. В. Клиническая оценка динамики состояния кальцийрегулирующих систем при ревматоидном артрите / В. В. Трусов, Л. И. Баженов, М. А. Филимонов // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 49–51.
8. Aschenberg, S. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers / S. Aschenberg, S. Finzel, S. Schmidt [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15. – P. R62.
9. Batmaz, İ. Serum osteocalcin, bone alkaline phosphatase and cathepsin K levels of patients with postmenopausal rheumatoid arthritis: correlation with disease activity and joint damage / İ. Batmaz, G. Çakırca, M. A. Sariyildiz [et al.] // *Acta Medica Mediterranea.* – 2014. – Vol. 30. – P. 397–401.
10. Bellana, M. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system / M. Bellana, M. Pirisi, P. P. Sainaghi // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 256–263.
11. Ding, J. TNF- α and IL-1 β inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells / J. Ding, O. Ghali, P. Lencel [et al.] // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84. – P. 499–504.
12. Gheita, T. Impaired bone formation and osteoporosis in postmenopausal elderly onset rheumatoid arthritis patients / T. Gheita, S. Fawzy, A. Rizk, H. Hussein // *The Egyptian Rheumatologist.* – 2011. – Vol. 33. – P. 155–162.
13. Guler-Yuksel, M. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis / M. Guler-Yuksel, J. Bijsterbosch, Y. P. M. Goekoop-Ruiterman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, № 6. – P. 823–828.
14. Guler-Yuksel, M. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / M. Guler-Yuksel, C. F. Allaart, Y. P. Goekoop-Ruiterman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 3. – P. 330–336.
15. Haugeberg, G. Hand bone loss in early undifferentiated arthritis: evaluating bone mineral density loss before the development of rheumatoid arthritis / G. Haugeberg, M. J. Green, M. A. Quinn [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, № 6. – P. 736–740.
16. Karmakar, S. Bone damage in rheumatoid arthritis – mechanistic insights and approaches to prevention / S. Karmakar, J. Kay, E. M. Gravallese // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 385–404.
17. Kaur, K. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss / K. Kaur, R. Hardy, M. M. Ahasan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 1185–1190.
18. Moghimi, J. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis / J. Moghimi, A. Sadeghi, M. Malek, R. Ghorbani // *Endocr. Regul.* – 2012. – Vol. 46, № 2. – P. 61–66.
19. Rossini, M. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density / M. Rossini, O. Viapiana, S. Adami [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 77–83.
20. Seriole, B. Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients / B. Seriole, V. Ferretti, A. O. Sulli [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 966. – P. 502–507.
21. Shankar, S. Bone health in Asian women with rheumatoid arthritis / S. Shankar, R. Handa // *US Musculoskeletal Review.* – 2010. – Vol. 5. – P. 33–35.
22. Tanabe, N. IL-1 α affects mineralized nodule formation by rat osteoblasts / N. Tanabe, E. Ito-Kato, N. Suzuki [et al.] // *Life Sci.* – 2004. – Vol. 75, № 19. – P. 2317–2327.
23. Vinod, A. N. Evaluation of serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis / A. N. Vinod, G. Nalini, R. Amarabalan, G. Rajasekhar // *Int. J. Cur. Biomed. Phar. Res.* – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 124–126.
24. Wei, S. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis / S. Wei, H. Kitaura, P. Zhou [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 282–290.
25. Yao, Z. Tumor necrosis factor- α increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through upregulation of c-Fms expression / Z. Yao, P. Li, Q. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 17. – P. 11846–11855.

References

1. Antonova S. M., Bugrova O. V., Aleksandrova I. A., Ovchinnikova N. A. *Nauchno-praktich. revmatol. – Scientific and practical rheumatology.* 2010;4:48–53.
2. Balabanova R. M. *Sovremen. revmatol. – Modern rheumatology.* 2012;3:66–68.
3. Kasumova K. A., Satibaldiev A. M., Smirnov A. V. *Nauchno-praktich. revmatol. – Scientific and practical rheumatology.* 2004;1:60–63.
4. Raskina T. A. Kompleksnaya otsenka metabolizma kostnoy tkani u bolnykh revmatoidnym artritom. Kemerovo. 2002; 40 p.
5. Raskina T. A., Letaeva M. V. *Sovremen. revmatol. – Modern rheumatology.* 2013;4:18–22.
6. Totrov I. N. Mekhanizmy razvitiya osteoporoza u bolnykh revmatoidnym artritom. Yaroslavl. 2006; 38.
7. Trusov V. V., Bagenov A. N., Filimonov M. A. *Problemi ekspertizi v medicine. – Examining problem in medicine.* 2005;5(3):49–51.
8. Aschenberg S., Finzel S., Schmidt S., Kraus S., Engelke K., Englbrecht M., Rech J., Schett G. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15:R62.
9. Batmaz İ., Çakırca G., Sariyildiz M. A., Dilek B., Mete N., Hamidi C., Bozkurt M., Yildiz M., Polat C., Çevik R. *Acta Medica Mediterranea.* 2014;30:397–401.
10. Bellana M., Pirisi M., Sainaghi P. P. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015;55(3):256–263.
11. Ding J., Ghali O., Lencel P., Broux O., Chauveau C., Devejian J. C., Hardouin P., Magne D. *Life Sci.* 2009;84:499–504.
12. Gheita T., Fawzy S., Rizk A., Hussein H. *The Egyptian Rheumatologist.* 2011;33:155–162.
13. Guler-Yuksel M., Bijsterbosch J., Goekoop-Ruiterman Y. P. M., de Vries-Bouwstra J. K., Hulsmans H. M., de Beus W. M., Han K. H., Breedveld F. C., Dijkmans B. A., Allaart C. F., Lems W. F. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(6):823–828.
14. Guler-Yuksel M., Allaart C. F., Goekoop-Ruiterman Y. P., de Vries-Bouwstra J. K., van Groenendael J. H., Mallée C., de Bois M. H., Breedveld F. C., Dijkmans B. A., Lems W. F. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(3):330–336.
15. Haugeberg G., Green M. J., Quinn M. A., Marzo-Ortega H., Proudman S., Karim Z., Wakefield R. J., Conaghan P. G., Stewart S., Emery P. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(6):736–740.
16. Karmakar S., Kay J., Gravallese E. M. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2010;36(2):385–404.
17. Kaur K., Hardy R., Ahasan M. M., Eijken M., van Leeuwen J. P., Filer A., Thomas A. M., Raza K., Buckley C. D., Stewart P. M., Rabbitt E. H., Hewison M., Cooper M. S. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6):1185–1190.
18. Moghimi J., Sadeghi A., Malek M., Ghorbani R. *Endocr. Regul.* 2012;46(2):61–66.
19. Rossini M., Viapiana O., Adami S., Fracassi E., Idolazzi L., Dartizio C., Povino M., Orsolini G., Gatti D. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33(1):77–83.
20. Seriole B., Ferretti V., Sulli A. O., Caratto E., Fasciolo D., Cutolo M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002;966:502–507.
21. Shankar S., Handa R. *US Musculoskeletal Review.* 2010;5:33–35.
22. Tanabe N., Ito-Kato E., Suzuki N., Nakayama A., Ogiso B., Maeno M., Ito K. *Life Sci.* 2004;75(19):2317–2327.
23. Vinod A. N., Nalini G., Amarabalan R., Rajasekhar G. *Int. J. Cur. Biomed. Phar. Res.* 2011;1(3):124–126.
24. Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F. P., Teitelbaum S. L. *J. Clin. Invest.* 2005;115 (2):282–290.
25. Yao Z., Li P., Zhang Q., Schwarz E. M., Keng P., Arbin A., Boyce B. F., Xing L. *J. Biol. Chem.* 2006;281(17):11846–11855.

Сведения об авторах:

Саритхала Виджайа Джавахар, аспирант кафедры госпитальной терапии;
тел.: 89887422198; e-mail: jay_sv2006@yahoo.com

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор;
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.1:616.16:616-072

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11087>

ISSN 2073-8137

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАПИЛЛЯРОВ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Е. С. Крутиков, В. А. Житова, В. А. Цветков, Т. Ф. Полищук

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального
университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

THE EVALUATION OF UPPER AND LOWER EXTREMITIES CAPILLARIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

Krutikov E. S., Zhytova V. A., Tsvetkov V. A., Polishchuk T. F.

S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University,
Simferopol, Russia

Обследовано 42 больных СД I типа, 19 мужчин и 23 женщины, которые были разделены на группы с учётом длительности заболевания и компенсации СД. Всем исследуемым выполнялась капилляроскопия сосудов верхних и нижних конечностей.

У больных СД I типа со стажем менее 5 лет на нижних конечностях чаще, чем на верхних, выявлялся спазм артериальных и относительная дилатация переходных отделов капилляров. При стаже СД 7 лет и более наблюдались стойкие нарушения архитектоники капиллярной сети со снижением ее плотности. Декомпенсация СД приводила к редукции капиллярной сети, при этом отмечена обратная взаимосвязь между содержанием гликированного гемоглобина и плотностью капиллярной сети.

Ключевые слова: сахарный диабет, капилляроскопия, микроангиопатия, капилляры

The study involved 42 patients with type I diabetes, 19 men and 23 women. They were divided into groups according to duration of the disease and compensation of diabetes. All studied persons had capillaroscopy of vessels of the upper and lower extremities.

In patients with type I diabetes with disease duration less than 5 years arterial capillaries spasm and the relative dilation of transitional parts of capillaries on the lower extremities were revealed more often than on the upper ones. With the duration of DM for 7 years or more, persistent violation of the architectonics of the capillary network with reduce of its density have been observed. Decompensation of diabetes resulted in a reduction of the capillary network, at the same time an inverse relationship between the content of glycated hemoglobin and the density of the capillary network was noted.

Key words: diabetes, capillaroscopy, microangiopathy, capillaries

Внедрение в клиническую практику новых препаратов инсулина, оптимизация режимов дозирования и методов самоконтроля в большинстве случаев позволяют предотвратить развитие осложнений сахарного диабета (СД) и существенно снизить их частоту [11, 13, 14].

В то же время увеличение продолжительности жизни больных СД выдвигает на первое место проблему поздних осложнений, число которых увеличивается в зависимости от стажа заболевания. По данным международной диабетической ассоциации, на

2014 год в мире 388 млн людей имеют СД, и прогнозируется увеличение их количества в 2 раза в течение ближайших 20 лет [12].

В основе развития диабетической микроангиопатии лежит взаимодействия ряда патогенетических механизмов: изменение эндотелия и базальной мембраны капилляров, гемодинамические и реологические нарушения. Основным патогенетическим фактором развития этих изменений служит глюкозотоксичность в условиях хронической гипергликемии [5, 8].