

**О.В. Синяченко**  
**Е.В. Москаленко**  
**Е.В. Добровинская**

## ОСТЕОДЕФИЦИТ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Донецкий национальный  
 медицинский университет  
 им. Максима Горького

### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
 остеопения, остеопороз,  
 маркеры костного  
 метаболизма.

**Резюме.** При ревматоидном артрите в развитии структурных изменений кости в виде остеопении и остеопороза, которые регистрируются у 66% больных в соотношении 4:1, участвуют такие факторы, как возраст пациента, длительность и стадия заболевания, наличие ревматоидного поражения легких, уровень в крови клеток CD95, концентрации паратиринина, кальцитонина, остеокальцина и активность щелочной фосфатазы, содержание в крови марганца и в волосах цинка, но не применение глюкокортикоидных гормонов на предыдущих этапах, а показатели метакарпального индекса и минеральной плотности кости коррелируют с выраженностью остеоклистоза, остеоузураций суставных поверхностей и остеокальфикации артикулярных тканей.

### ВВЕДЕНИЕ

Вопросы патогенеза и ранней диагностики ревматоидного артрита (РА), оказывающего огромный медико-социальный ущерб обществу, остаются одними из наиболее актуальных в современной ревматологии (Ватутин Н.Т. и соавт., 2008; Каратеев Д.Е. и соавт., 2008; Коваленко В.М. та співавт., 2008). За последние годы значительно повысился интерес к проблеме остеопороза, которая вышла на лидирующие позиции в начале XXI в. (Насонова В.А., 2008; Шуба Н.М., 2008; Cummings S.R., Melton L.J., 2008). В мире остеопорозом болеют свыше 200 млн людей, а в связи с увеличением их продолжительности жизни численность таких больных повсеместно неуклонно растет (Reginster J.-Y., Burlet N., 2006; Беневоленская Л.И., 2007). По данным отечественных исследователей, остеопороз диагностируют у 70–80% больных РА (Сміян С.І. та співавт., 2004; Нейко Е.М., Яцишин Р.І., 2007).

Развитие нарушений минеральной плотности кости (МПК) в виде остеопении и остеопороза при РА в определенной степени связывают с патогенетической терапией, в частности с применением глюкокортикоидных гормонов (ГКГ) (Коваленко В.М. та співавт., 2004; Cruse L.M. et al., 2006), которые изменяют в организме баланс маркеров костного метаболизма (МКМ) (Mancini L. et al., 2007; Mimori T., 2008). В первую очередь к ним относятся паратиреоидный гормон или паратирин (ПТ), кальцитонин (КТ), остеокальцин (ОК) и щелочная фосфатаза (ЩФ), а также такие остеоассоциированные химические элементы (ХЭ), как Ca, Co, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, P, Pb, Sr, Zn, хотя их патогенетическая значимость в развитии измененного структурно-функционального состояния костей при РА остается малоизученной (Синяченко О.В. и соавт., 2008; Carrasco R. et al., 2008; Galliera E. et al., 2008; Singer F.R., Eyre D.R., 2008).

Цель и задачи данной работы — клиничко-патогенетическая оценка МПК у больных с разными вариантами течения РА, ее взаимосвязь с экстраартикулярными (системными) проявлениями заболевания, а также с МКМ.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 77 больных РА в возрасте от 22 до 69 лет, среди которых — 31% мужчин и 69% женщин. Длительность заболевания составила  $9,8 \pm 0,79$  года. I степень активности заболевания установлена в 27% наблюдений, II — в 51%, III — в 22%, I рентгенологическая стадия болезни констатирована в 15% случаях, I — в 48%, III — в 25%, IV — в 12%. Серопозитивный вариант РА на момент обследования диагностирован у 90% больных. У 10% участников исследования выявлен дигитальный артериит, у 4% — синдром Шегрена, у 43% — поражение скелетных мышц, у 14% — лимфоузлов, у 47% — миокарда (миокардит, миокардиосклероз, миокардиодистрофия), у 44% — эндокарда и клапанов сердца, у 5% — серозных оболочек (плеврит, перикардит), у 7% — легких (интерстициальный фиброз, фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узлы), у 13% — почек (интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, амилоидоз), у 31% — печени (гепатит, гепатодистрофия), у 13% — центральной нервной системы (ЦНС) (дисциркуляторная энцефалопатия, кортиконуклеарный, псевдобульбарный и пирамидный синдромы), у 20% — периферической нервной системы (ПНС) (моно- и полинейропатия, радикулопатия).

Всем больным выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (аппарат «Envisor-Philips», Голландия) исследование суставов, двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (аппарат «QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Оценивали периферический метакарпальный индекс (МКИ) Барнетта — Нордина и индекс МПК.

Иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) исследовали содержание в сыворотке крови ПТ, КТ и ОК (наборы «DRG», США), а активность ЩФ определяли с помощью анализатора «BS-200» (Китай). В сыворотке крови и волосах определяли уровни Ca, Co, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, P, Pb, Sr и Zn, используя атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргонной плазмой «IRIS Intrepid II

XDL» и атомно-абсорбционный спектрометр «So-IAAg Mk2 MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания). Исследования выполнены в Донецком центре «Биотическая медицина». В качестве контроля обследованы 25 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 62 лет, среди которых — 9 мужчин и 16 женщин.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Определяли средние значения (M), их погрешности (m), среднеквадратические отклонения, коэффициенты корреляции, критерии регрессии (R), дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао,  $\chi^2$  и достоверность статистических показателей (p).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Остеопения установлена у 53% больных РА, а остеопороз — у 14%. Показатели МКИ  $\geq 0,45$  у.е. отмечали в 38% наблюдениях, МПК  $\leq -1,0$  SD — в 36%. Если по данным дисперсионного анализа на параметры МКИ оказывает достоверное воздействие только стадия заболевания, то на МПК — возраст пациентов, длительность патологического процесса и его стадия. Регрессионный анализ демонстрирует прямую зависимость МПК от перечисленных факторов.

**Таблица 1**  
Влияние внесуставных (системных) признаков РА на показатели тяжести остеопении и остеопороза

Поражение	Показатели остеопеничного состояния			
	МКИ		МПК	
	D	p	D	p
Скелетных мышц	0,86	0,643	2,28	0,109
Лимфатических узлов	1,22	0,274	3,30	0,043
Миокарда	0,77	0,745	1,01	0,371
Эндокарда, клапанов сердца	0,88	0,618	1,17	0,315
Серозных оболочек	1,18	0,308	0,07	0,929
Легких	1,93	0,027	5,11	0,008
Почек	1,33	0,196	1,98	0,145
Печени	0,95	0,536	1,50	0,230
ЦНС	0,46	0,974	2,08	0,132
ПНС	1,16	0,320	0,28	0,757

Многофакторный дисперсионный анализ не выявил достоверного влияния остеопении и остеопороза на экстраартикулярные признаки РА. В свою очередь, тяжесть легочной патологии прямо определяет значения МКИ и МПК (табл. 1). В этой связи можно считать, что ревматоидная пневмопатия в виде интерстициального фиброза, фиброзирующего альвеолита и ревматоидных узлов является фактором риска развития структурных изменений костей.

Показатели МКИ и МПК имеют корреляционные связи с выраженностью остеоктиоза, узураций суставных поверхностей костей и кальцификатов артикулярных тканей, но не с асептическими остеоонекрозами. Кроме того, МКИ достоверно соотносится с уровнями в крови фибриногена, иммуноглобулина (Ig) G, IgM и клеток с рецепцией CD95, а МПК — прямо с параметрами ревматоидного фак-

тора, С-реактивного протеина, фибронектина, IgG, IgM, CD4 и CD95.

Обследованные больные были распределены на две группы — с нормальным (здоровые) и нарушенным (больные) костным метаболизмом. Оказалось, что показатели CD95 в группе здоровых составляют  $0,6 \pm 0,05$  Г/л, а в группе больных —  $0,7 \pm 0,03$  Г/л ( $t=2,23$ ;  $p=0,029$ ). Следует подчеркнуть что клетки с рецепцией CD95 представлены активированными Т- и В-лимфоцитами, которые опосредуют сигнал, индуцирующий апоптоз. Заметим, что остеопороз во многом обусловлен замедлением остеобластогенеза в костном мозгу и повышенной частотой возникновения апоптоза остеоцитов (Клубова А.Ф., 2002). На наш взгляд, число CD95  $> 0,8$  Г/л ( $> M+3m$  больных) относится к прогнознегативным МКМ.

Биохимические показатели МКМ и содержание остеоассоциированных ХЭ в крови и волосах больных РА и здоровых людей представлены в табл. 2 и 3. Как и предполагалось, дисперсионный и регрессионный анализ продемонстрировали достоверные связи МКИ и МПК с такими параметрами МКМ, как ПТ, КТ, ОК и ЩФ. Не отмечено лишь зависимости МКИ от концентрации в крови КТ и активности ЩФ.

**Таблица 2**  
Показатели биохимических МКМ в крови больных РА и здоровых людей (M±m)

Показатель	Группа обследованных		Статистические отличия	
	больные (n=77)	здоровые (n=25)	T	p
ПТ, пг/мл	45,4±2,59	31,7±2,29	3,11	0,002
КТ, пг/мл	7,0±0,46	16,5±2,27	5,99	<0,001
ОК, нг/мл	16,8±0,47	8,6±0,93	8,68	<0,001
ЩФ, МЕ/л	137,8±4,58	88,9±5,39	6,04	<0,001

Среди всех изученных ХЭ в крови только содержание Mn достоверно влияет на МКИ и МПК, что подтверждают и результаты проведенного анализа регрессии. Кроме того, МКИ связан с содержанием в крови Ca, Co и Fe. Существует и обратная зависимость МКИ от уровня купремии. Считаем, что концентрация в крови больных РА Mn  $< 10$  мкг/л (M-3m больных) является прогностически неблагоприятной в отношении развития изменений структуры кости.

**Таблица 3**  
Показатели ХЭ в организме больных РА и здоровых людей (M±m)

Объект исследования	Показатель	Группа обследованных		Статистические отличия	
		больные (n=77)	здоровые (n=25)	t	p
Кровь	Ca, мг/л	63,0±1,57	99,4±0,68	14,23	<0,001
	Co, мкг/л	8,1±0,06	8,5±0,85	0,81	0,421
	Cu, мкг/л	1,0±0,02	1,0±0,04	0,67	0,508
	Fe, мг/л	394,6±11,57	445,0±3,63	2,69	0,008
	K, мг/мл	1,7±0,02	1,7±0,04	1,44	0,152
	Li, мкг/л	3,6±0,18	2,3±0,04	4,75	<0,001
	Mg, мг/л	31,4±0,36	27,2±0,71	5,78	<0,001
	Mn, мкг/л	11,2±0,36	18,9±2,74	4,30	<0,001
	Na, мг/мл	2,0±0,03	1,9±0,03	2,07	0,041
	P, мг/л	377,9±6,97	412,6±9,25	2,76	0,007
	Pb, мкг/л	61,2±3,69	37,5±3,18	3,80	<0,001
	Sr, мкг/л	46,4±1,61	32,5±1,77	4,96	<0,001
	Zn, мг/л	6,2±0,10	6,3±0,12	0,12	0,904

Продолжение табл.3

Объект исследования	Показатель	Группа обследованных		Статистические отличия	
		больные (n=77)	здоровые (n=25)	t	p
Волосы	Ca, мг/г	1,8±0,22	3,1±0,31	3,08	0,003
	Co, нг/г	32,2±7,36	61,7±6,66	2,36	0,020
	Cu, мкг/г	10,7±0,37	10,9±0,51	0,29	0,771
	Fe, мкг/г	11,5±0,70	12,7±0,83	0,92	0,361
	K, мг/мл	54,0±6,24	49,1±7,82	0,43	0,666
	Li, нг/г	24,4±1,76	30,7±2,24	2,00	0,049
	Mg, мкг/г	166,1±22,00	216,0±21,07	1,32	0,189
	Mn, мкг/г	0,9±0,18	1,2±0,15	1,02	0,310
	Na, мкг/г	176,8±26,22	173,5±12,36	0,08	0,938
	P, мкг/г	148,6±4,30	155,2±1,94	0,95	0,343
	Pb, мкг/г	1,4±0,14	0,5±0,06	4,11	<0,001
	Sr, мкг/г	12,0±1,48	19,5±2,31	2,73	0,008
	Zn, мкг/г	176,8±9,14	187,4±8,37	0,68	0,501

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что дефицит Mn в организме пациентов с болезнями суставов обуславливает нарушение биосинтеза кислых мукополисахаридов, активацию гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, снижение в костной ткани гексуроновых кислот, глюкозамина и галактозамина, что в итоге вызывает развитие остеопороза (Казимирко В.К. и соавт., 2004). Применение препаратов Ca может усиливать недостаток в крови Mn, поскольку Ca ухудшает усвоение этого микроэлемента, а абсорбцию Mn угнетают Fe и P (Yen J.H. et al., 2003). Избыток в организме Mn в первую очередь проявляется повышением его содержания в костях («марганцевый рахит»). Отмечают отчетливое воздействие интраартикулярной Mn-супероксиддисмутазы на синовиальные фибробласты с подавлением вязкости суставной жидкости (De Leo M.E. et al., 2002; Lorenz P. et al., 2003; Scaife S. et al., 2004), хотя у больных РА в синовиальной среде суставов содержание Mn и активность его ферментов чаще не изменяется (Mazzetti I. et al., 2001) или повышается (Ostalska A. et al., 2006).

МКИ и МПК тесно связаны с уровнем в волосах Zn, о чем свидетельствуют дисперсионный и регрессионный анализ. На наш взгляд, содержание в волосах больных РА Zn <150 мкг/г (M-3m больных) является прогностически неблагоприятным в отношении развития изменений структуры кости. Влияние Zn на процессы костного ремоделирования опосредовано через регуляцию секреции КТ. У людей с остеопорозом наблюдается высокое выведение Zn с мочой, а большое потребление Ca обуславливает снижение абсорбции Zn и его уровня в крови (Wood R.J., Zheng J.J., 2007). Zn играет роль кофактора, участвующего в процессах артикулярного воспаления (Rosenstein E.D., Caldwell J.R., 1999). Гиперцициемия у больных РА часто ассоциируется с развитием системных проявлений, а концентрация этого ХЭ прямо коррелирует с показателями в крови провоспалительных цитокинов (Sugiyama T. et al., 2006). В настоящее время установлено, что у больных РА как высокий, так и низкий уровень

Zn в крови способствует усилению остеодифицита и прогрессированию течения суставного синдрома (Krachler M. et al., 2000; Sugiyama T. et al., 2000; Aleshko-Ozhevskii Iu.P. et al., 2006).

По нашим данным, в крови больных РА (см. табл. 2) в 2,1 раза возрастает концентрация ПТ, на 39% ОК и на 27% — активность ЩФ при снижении на 42% содержания КТ. Следовательно, наряду с Mn и Zn в патогенетических построениях развития структурно-функциональных изменений кости участвуют широко известные биохимические МКМ. Неблагоприятными критериями могут быть показатели ПТ >55 пг/мл и ОК >20 нг/мл (>M+3m больных).

У больных РА с нарушенным костным метаболизмом (возможно, во многом компенсаторно) достоверно возрастают на 14% показатели в крови Ca, на 10% Cu и на 24% Mn при снижении концентраций Fe на 17%, Mg на 7% и Zn на 8%. Содержание отдельных ХЭ в волосах больных с остеопорозом не отличается от аналогичных показателей у остальных обследованных.

Следует подчеркнуть, что на предыдущих этапах 64% больных в комплексном лечении получали ГКГ в течение от 1 мес до 11 лет в дозе, соответствующей 5–25 мг/сут преднизолона. Как известно, с применением ГКГ при РА связывают развитие остеопении и остеопороза (Коваленко В.М. та співавт., 2004; Cruse L.M. et al., 2006). Длительная экспозиция ГКГ в фармакологических дозах способна вызывать потери МПК и вследствие этого повышать риск возникновения нетравматических переломов костей (Gulko P.S., Mullou A.L., 2006). Под влиянием ГКГ происходит активация костного ремоделирования, что обуславливает увеличение скорости резорбции костной ткани без компенсаторного увеличения процесса формирования матрикса. При РА ГКГ усиливают активность ОК и ослабляют действие КТ. Разобщая процессы костеобразования и резорбции, ГКГ приводят к быстрой потере костной массы, прямо ингибируя формирование кости и снижая, тем самым синтез главных компонентов матрикса, включая коллаген и протеогликаны (Canalis E., 2003). Индуцированное ГКГ нарушение фосфорно-кальциевого обмена связано как с прямым их действием на кость, так и с расстройством функции кальцийрегулирующих гормонов (Галицкая А.К., Борткевич О.П., 2002). Удивительно, но мы не установили достоверного влияния примененных ранее ГКГ на параметры МКИ и МПК.

## ВЫВОДЫ

1. При РА в развитии структурных изменений кости в виде остеопении и остеопороза, которые регистрируются у  $\frac{2}{3}$  больных в соотношении 4:1, участвуют такие факторы, как возраст пациентов, длительность заболевания, его стадия, наличие ревматоидного поражения легких и уровень в крови клеток CD95.

2. У больных РА наблюдаются такие изменения показателей в крови МКМ, как повышение концентраций ПТ, ОК и активности ЩФ, уровней Li, Mg, Na,

Pb и Sr, а в волосах Pb при снижении в крови содержания КТ и в волосах Ca, Co, Li и Sr.

3. На показатели МКИ и МПК влияют концентрации ПТ, КТ, ОК и активность ЩФ, содержание в крови Mn и в волосах Zn, но не применение ГКГ на предыдущих этапах.

4. Показатели МКИ и МПК коррелируют с выраженностью остеокосто́за, узураций суставных поверхностей костей и кальфикации артикулярных тканей.

## ЛИТЕРАТУРА

**Беневоленская Л.И.** (2007) Бивалос (стронция ранелат) – новое поколение препаратов в лечении остеопороза. Науч.-практ. ревматология, 1: 75–77.

**Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Склянная Е.В., Николишина А.С.** (2008) Изменения крови при ревматоидном артрите. Укр. мед. журн., 32(2): 58–64.

**Галицкая А.К., Борткевич О.П.** (2002) Состояние костной ткани у пациентов с ревматическими заболеваниями: роль стандартной фармакотерапии. Doctor, 1: 52–54.

**Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И.** (2004) Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. МОРИОН, Киев, 160 с.

**Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н., Чемерис Н.А.** (2008) Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за Московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). Тер. арх., 80(5): 8–13.

**Клубова А.Ф.** (2002) Апоптоз и остеопороз. Doctor, 1: 55–57.

**Коваленко В.М., Шуба Н.М., Силантьева Т.С., Гречинська Д.А.** (2004) Системні остеопенії при ревматоїдному артриті та анкілозивному спондилоартриті. Укр. ревматол. журн., 17(3): 27–28.

**Коваленко В.М., Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Борткевич О.П.** (2008) Визначення ролі факторів аутоімунної та імунізопальної реакції в патогенезі ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 34(4): 42–49.

**Насонова В.А.** (2008) Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Тер. арх., 80(5): 5–8.

**Нейко Є.М., Яцишин Р.І.** (2007) Особливості перебігу та лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит. Укр. ревматол. журн., 29(3): 82–83.

**Синяченко О.В., Гомозова Е.А., Герасименко А.М.** (2008) Изменения пуринового обмена и микроэлементного состава в организме больных ревматоидным артритом. Укр. ревматол. журн., 31(1): 67–72.

**Сміян С.І., Лозіна Л.Б., Грималюк Н.В., Слаба У.С.** (2004) Оцінка вагомості факторів розвитку остеопенічних станів у хворих на ревматичні захворювання. Укр. ревматол. журн., 17(3): 48.

**Шуба Н.М.** (2008) Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии. Укр. ревматол. журн., 32(2): 5–14.

**Aleshko-Ozhevski I.P., Sharafetdinov K.K., Pogozheva A.V., Sheviakova L.V.** (2006) The homeostatic changes of mineral and trace elements during of year at rheumatoid arthritis. Vopr. Pitan., 75(3): 9–14.

**Canalis E.** (2003) The hormonal and local regulation of bone formation. Endocr. Rev., 4(1): 62–77.

**Carrasco R., Lovell D.J., Giannini E.H., Henderson C.J.** (2008) Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. Arthr. Rheum., 58(12): 3932–3940.

**Cruse L.M., Valeriano J., Vasey F.B., Carter J.D.** (2006) Prevalence of evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men. J. Clin. Rheumatol., 12(5): 221–225.

**Cummings S.R., Melton L.J.** (2008) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet, 359(9319): 1761–1767.

**De Leo M.E., Tranghese A., Passantino M.** (2002) Manganese superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 29(10): 2245–2246.

**Galliera E., Locati M., Mantovani A., Corsi M.M.** (2008) Chemokines and bone remodeling. Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 21(3): 485–491.

**Gulko P.S., Mulloy A.L.** (2006) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. Clin. Exp. Rheumatol., 14(2): 199–206.

**Krachler M., Domej W., Irgolic K.J.** (2000) Concentrations of trace elements in osteoarthritic knee-joint effusions. Biol. Trace Elem. Res., 75(1–3): 253–263.

**Lorenz P., Ruschpler P., Koczan D.** (2003) From transcriptome to proteome: differentially expressed proteins identified in synovial tissue of patients suffering from rheumatoid arthritis and osteoarthritis by an initial screen with a panel of 791 antibodies. Proteomics., 3(6): 991–1002.

**Mancini L., Paul-Clark M.J., Rosignoli G., Hannon R.** (2007) Calcitonin and prednisolone display antagonistic actions on bone and have synergistic effects in experimental arthritis. Am. J. Pathol., 170(3): 1018–1027.

**Mazzetti I., Grigolo B., Pulsatelli L.** (2001) Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Clin. Sci., 101(6): 593–599.

**Mimori T.** (2008) Anti-inflammatory agents and corticosteroids for treatment of rheumatoid arthritis. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 97(10): 2393–2398.

**Ostalowska A., Birkner E., Wiecha M.** (2006) Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in synovial fluid of patients with primary and secondary osteoarthritis of the knee joint. Osteoarthritis Cartilage, 14(2): 139–145.

**Reginster J.Y., Burlet N.** (2006) Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone, 38(2): 4–9.

**Rosenstein E.D., Caldwell J.R.** (1999) Trace elements in the treatment of rheumatic conditions. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 25(4): 929–935.

**Scaife S., Brown R., Kellie S.** (2004) Detection of differentially expressed genes in synovial fibroblasts by restriction fragment differential display. Rheumatology, 43(11): 1346–1352.

**Singer F.R., Eyre D.R.** (2008) Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleve Clin. J. Med., 75(10): 739–750.

**Sugiura T., Goto K., Ito K.** (2006) Effects of cyclosporine A in hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia. Acta Paediatr., 95(7): 857–860.

**Sugiyama T., Tanaka H., Kawai S.** (2000) Improvement of periarthritic osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis by beta-alanyl-L-histidinato zinc: a pilot study. J. Bone Miner. Metab., 18(6): 335–338.

**Wood R.J., Zheng J.J.** (2007) High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. Am. J. Clin. Nutr., 65(6): 1803–1809.

**Yen J.H., Chen C.J., Tsai W.C.** (2003) Cytochrome P450 and manganese superoxide dismutase genes polymorphisms in systemic lupus erythematosus. Immunol. Lett., 90(1): 19–24.

## ОСТЕОДЕФІЦИТ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**О.В. Синяченко, О.В. Москаленко, О.В. Добровинська**

**Резюме.** При ревматоїдному артриті в розвитку структурних змін кісток у вигляді остеопенії й остеопорозу, які реєструють у 66% хворих у співвідношенні 4:1, беруть участь такі фактори, як вік пацієнта, тривалість і стадія захворювання, наявність ревматоїдного ураження легень, рівень у крові клітин CD95, концентрації паратирину, кальцитоніну, остеокальцину й

активність лужної фосфатази, вміст у крові марганцю та у волоссях цинку, але не використання глюкокортикоїдних гормонів на попередніх етапах, а показники метакарпального індексу й мінеральної щільності кістки корелюють з вираженістю остеопорозу, остеопорозу суглобових поверхонь та остеокальцифікації артикулярних тканин.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, остеопенія, остеопороз, маркери кісткового метаболізму.

## OSTEODEFICIENCY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**O.V. Synyachenko, O.V. Moskalenko,  
O.V. Dobrovynska**

**Summary.** *Patients age, disease duration, its stage, the presence of rheumatoid lungs involvement, the blood CD95 cells level, the concentration of parathyrine,*

*calcitonin, osteocalcin and alkaline phosphatase, the blood content of manganese and zinc content in hair, but not application of glucocorticoid hormones at the preceding stages are taking part in the development of bone structural changes such as osteopenia and osteoporosis (they are observed in 66% of patients in ratio 4:1), in case of rheumatoid arthritis. The indices of metacarpal index and mineral bone density correlate with the expression of, joint surfaces osteoulcerations and articulatory tissues osteocalcification.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, osteopenia, osteoporosis, bone metabolism markers.

### Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович  
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16  
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького, кафедра пропедевтики внутренних болезней

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### В развитии гипертензии может быть виновен вирус

По материалам

[www.plospathogens.org/content.karger.com](http://www.plospathogens.org/content.karger.com)

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) — заболевание, которому подвержено более 90% взрослого населения планеты (Nascimento M.M., Pecoits-Filho R. et al, 2002). ЦМВ-инфекция является одним из факторов риска при гипертензии и атеросклерозе. Кроме ЦМВ, с повышенным давлением ассоциируются и другие инфекции (например, вирус герпеса 8-го типа и ВИЧ). Однако до сегодняшнего дня механизмы стимуляции вирусами развития повышенного давления до конца не изучены. Безусловно, необходимо исследовать роль ЦМВ-инфекции в развитии нарушений сосудов и атеросклероза. Такие исследования помогут открыть новые горизонты для лечения сосудистых заболеваний: это может быть как противовирусная терапия, так и вакцинация, что будет особенно актуально для людей, имеющих факторы риска, такие как нарушения жирового обмена, генетическая склонность и т.п. Более того, выяснение механизмов «работы» ЦМВ в клетках сосудов поможет определить механизм его ассоциации с кардиоваскулярными заболеваниями, тем более, что известно, что инфекция является одним из ключевых факторов развития инфаркта миокарда, инсульта, а также статистически достоверно связана со смертью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

В мае нынешнего года в журнале «PLoS Pathogens» была опубликована статья группы исследователей из различных институтов США и Израиля, в которой авторы убедительно доказали роль ЦМВ-инфекции в развитии гипертензии.

В своей работе Жилин Ченг (Jilin Cheng) с соавторами использовали две экспериментальные модели: культуру клеток (модель *in vitro*) и мышей (модель *in vivo*). Так, на последней модели авторы доказали, что клинические изоляты ЦМВ инфицируют клетки эндотелия, а наличие антигенов ЦМВ в эндотелиальных клетках запускает

ет механизм воспаления и иммунного ответа путем секреции хемокинов и привлечения нейтрофилов, которые инфицируются ЦМВ в процессе миграции сквозь стенки сосудов. Однако удивление вызвали результаты следующего этапа исследований.

Инфицируя мышью штаммом мышшиного цитомегаловируса (мЦМВ), ученые обнаружили, что сам по себе этот вирус способен вызывать значительное повышение артериального давления. Молекулярно-биологический анализ показал, что мЦМВ-инфекция стимулирует экспрессию цитокинов (воспалительных агентов), что, как было показано ранее, также играет значительную роль в повышении давления. Кроме этого, авторы статьи провели опыты на клетках почки мыши и эндотелиальных клетках человека. Каково же было удивление исследователей, когда они выяснили, что инфицирование ЦМВ обоих типов клеток вызывает усиленную продукцию ими ренина. В дополнение к этому было обнаружено, что при ЦМВ-инфекции существенно повышается уровень ангиотензина II в сыворотке крови мышей и тканях их артерий. Это вызвало повышенный интерес, ведь известно, что ренин является ключевым белком ренин-ангиотензиновой системы, а ангиотензин II — эффекторным пептидом, который присоединяется прямо к кровеносным сосудам и вызывает их сужение (вазоконстрикцию), что приводит к повышению давления и развитию системной гипертензии у человека.

Таким образом, ученые выявили, что ЦМВ-инфекция сама по себе может приводить к повышению артериального давления. Однако она также способна выступать в роли кофактора заболевания (так, было доказано, что при диете, насыщенной холестерином, и ЦМВ-инфекции повышается вероятность развития атеросклероза в аорте мыши). Персистентная ЦМВ-инфекция и повышенный уровень цитокинов, а также ренина и ангиотензина II могут быть тем молекулярным механизмом, который обуславливает роль ЦМВ в развитии гипертензии, считают авторы статьи.