

молекулярные механизмы действия PREG и PREGS, как и их возможные побочные эффекты, остаются не до конца раскрытыми, поэтому применение двух этих нейростероидов в клинической практике остается противоречивым и во многом невозможным.

Литература

1. Рыжавский Б.Я. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез / Рыжавский Б.Я., Демидова О.В., Литвинцева Е.М., Ткач О.В. // Дальневосточ. медицинский журнал. 2015; 4: 72-75.
2. Ryzhavskiy B.Ya., Demidova O.V., Litvintseva E.M., Tkach O.V. Comparative assessment of steroidogenic activity of the brain cells, producing steroids, and the cells of endocrine glands // Far-Eastern medical journal. 2015; 4: 72-75
3. Divyan A, Chopra, Daniel T. Monaghan and Shashank M. Bidirectional effect of Pregnenolone sulfate on GluN1/GluN2A N-Methyl-D-Aspartate receptor gating depending on extracellular calcium and intracellular milieu. *Molecular Pharmacology*, 2015 (October); 88: 650-659.
4. Gunn BG, Cunningham L, Mitchell SG, Swinny JD, Lambert JJ, Belelli D (January 2015). "GABAA receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response". *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015 (January) 36: 28–48. doi:10.1016/j.yfrne.2014.06.001. PMC 4349499. PMID 24929099.
5. Kazuyoshi Tsutsui. Discovery of cerebellar and pineal neurosteroids and their biological actions on the growth and survival of Purkinje cells during development. *Gen Comp Endocrinol*. 2019 (December). 1;284:113051. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.10.014.
6. Meletti S, Lucchi C, Monti G, Giovannini G, Bedin R, Trenti T, Rustichelli C, Biagini G. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58: 16–20. [PubMed: 27888513]
7. Pennell KD, Woodin MA, Pennell PB. Quantification of neurosteroids during pregnancy using selective ion monitoring mass spectrometry. *Steroids*. 2015; 95:24–31. [PubMed: 25541057]
8. Rahmani B, Ghasemi R, Dargahi L, Ahmadiani A, Haeri A. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. *Gen Comp Endocrinol*. 2016 (January) 1;225:242-250. doi: 10.1016/j.ygcen.2015.09.030.
9. Reddy DS. Neurosteroids for the potential protection of humans against organophosphate toxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Aug;1378(1):25-32. doi: 10.1111/nyas.13160.
10. Sachidanandan D, Bera AK. Inhibition of the GABAA Receptor by Sulfated Neurosteroids: A Mechanistic Comparison Study between Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 (August); 56(4):868-877.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МАРКЕРАМИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И РИСКОМ ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.31

УДК 616.72

Цель исследования состоит в изучении возможности прогнозирования переломов костей путем определения концентрации маркеров костного ремоделирования у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Изучена диагностическая ценность лабораторного определения маркеров костного ремоделирования (CrossLaps, P1NP и 25-ОН витамина D в сыворотке крови) с использованием характеристической кривой (ROC кривая). Установлено, что лабораторное определение С-телопептида коллагена I типа, P1NP, 25-ОН витамина D для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, маркеры костного ремоделирования.

The aim of the study is to study the possibility of predicting bone fractures by determining the concentration of markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis (RA). The diagnostic value of laboratory determination of bone remodeling markers (CrossLaps, P1NP and 25-OH vitamin D in serum) was studied using a characteristic curve (ROC curve). It was found that laboratory determination of type I collagen C-telopeptide for predicting the risk of fractures in RA is of good quality.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, markers of bone remodeling.

Введение. Согласно данным ВОЗ, ревматоидный артрит (РА) занимает второе место среди ревматических заболеваний. В мире РА страдают около 58 млн. чел. [1, 2]. Хотя этиология заболевания до конца не выяснена, па-

тогенез РА характеризуется активизацией клеток иммунной системы [3].

По имеющимся на сегодняшний день данным, до половины случаев РА (до 48,6%) осложняется развитием остеопении и остеопороза (ОП), что приводит к появлению болей в костях, возникновению переломов при незначительной травме, изменению осанки, ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста [6, 8]. Патогенетическими причинами развития вторичного ОП при РА являются прием глюкокортикостероидов (ГКС), наличие хронического иммунновоспалительного процесса и низкая физическая активность. В связи с не-

достаточной изученностью этиологии, патогенеза, отсутствием специфических клинических и лабораторных признаков заболевания (особенно на ранних этапах) практический врач часто сталкивается с затруднениями как на этапе диагностики ОП у больных РА, так и при выборе оптимальной тактики лечения [3].

На современном этапе для диагностики ОП, выявления нарушений метаболизма костной ткани и прогнозирования развития низкоэнергетических переломов костей применяются лабораторные, гистологические и лучевые методы исследования. В клинической практике для исследования состояния

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград: **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor_2001@mail.ru, **ЗАВODOVСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора по научной работе, rebma@rebma.ru, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – м.н.с. ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского».

метаболизма костной ткани используют определение многих параметров в сыворотке крови, например, определение концентрации белков и пептидов, характеризующих резорбцию и костеобразование: С-терминального телопептида коллагена I типа (Cross Laps), остеокальцина, остеопротегерина, общего аминокислотного пропептидапроколлагена I типа (P1NP) [4, 5]. Важное значение придается роли витамина Д [7]. Данные методики характеризуются минимальной инвазивностью и доступны к использованию в абсолютном большинстве клинико-диагностических лабораторий.

Цель нашего исследования состояла в изучении возможности прогнозирования переломов костей путем определения концентрации маркеров костного ремоделирования у пациентов с РА.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 88 пациентов с РА (женщины в возрасте от 21 до 81 лет). При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology). Пациенты наблюдались у специалистов ФГБНУ «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского». При анализе возрастного состава было выявлено, что основная масса пациентов находится в возрасте от 41 до 55 лет. По степени активности РА пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 ($DAS28 < 2,6$) в исследовании было 19 чел. (21,59%), низкой степенью активности I ($2,6 < DAS28 < 3,2$) – 10 чел. (11,36%), со средней степенью активности II ($DAS28 \geq 3,2 - 5,1$) – 52 чел. (59,09 %), с высокой степенью активности III ($DAS28 > 5,1$) – 7 (7,96%).

В зависимости от наличия остеопоротических переломов, выявляющихся путем сбора анамнестических данных, пациенты были разделены на группы: 1-я – больные РА с остеопоротическими переломами ($n=11$), 2-я – больные с РА без переломов в анамнезе ($n=77$).

Для определения CrossLaps, P1NP и 25-ОН витамина Д в сыворотке крови использовались коммерческие наборы реагентов ELISA (Cross Laps ELISA Kit (IDS, Великобритания), kit Procollagen I N-terminal Propeptide (PINP) SEA957Hu (CLOUD-CLONE CORP., США), 25(OH) Vit D ELISA).

Для статистической обработки данных использовались программные па-

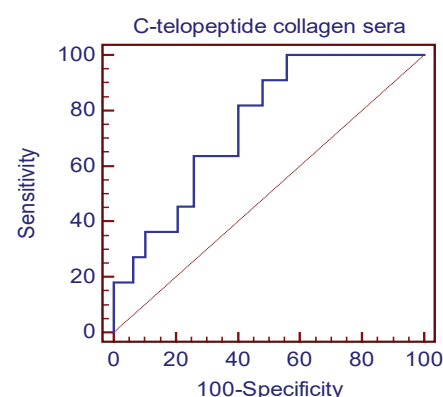
кеты "STATISTICA 10.0 для Windows". Значимость различий между группами сравнивали методами вариационной статистики (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистически значимых исследуемых показателей проведен ROC-анализ кривых, рассчитаны площади под кривыми и выбраны новые точки принятия диагностического решения.

Результаты и обсуждение. Мы изучили диагностическую ценность лабораторного определения маркеров костного ремоделирования с целью прогнозирования риска переломов костей.

Для анализа диагностической точности лабораторных тестов использовалась характеристическая кривая (ROC кривая), метод оценки ROC-кривых – вычисление площади под кривой (AUC – Area Under Curve), которая изменяется от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста). Данное вычисление позволяет сделать вывод о прогностической значимости лабораторного теста.

Кривая для определения диагностической ценности С-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови представлена на рисунке. Данные о площади под кривыми, точках принятия диагностического решения (отсечных точках) представлены в табл. 1 и 2.

На основании проделанных рас-



ROC-кривая, характеризующая диагностическую ценность определения С-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови для прогнозирования риска переломов при РА

Таблица 1

Основные описательные характеристики ROC-кривой

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,751
Стандартная ошибка ^a	0,0671
95% доверительный интервал ^b	0,647 to 0,837
Z статистика	3,738
Уровень значимости P (Площадь = 0,5)	0,0002

^aDeLong et al., 1988.

^b Биномиальная точность.

Таблица 2

Критериальные значения и координаты кривой ROC

Критерий	Чувствительность	95% CI	Специфичность	95% CI	+LR	-LR
$\geq 0,2$	100,00	71,5 - 100,0	0,00	0,0 - 4,7	1,00	
$> 0,488$	100,00	71,5 - 100,0	44,16	32,8 - 55,9	1,79	0,00
$> 0,508$	90,91	58,7 - 99,8	44,16	32,8 - 55,9	1,63	0,21
$> 0,547$	90,91	58,7 - 99,8	51,95	40,3 - 63,5	1,89	0,18
$> 0,549$	81,82	48,2 - 97,7	51,95	40,3 - 63,5	1,70	0,35
$> 0,646$	81,82	48,2 - 97,7	59,74	47,9 - 70,8	2,03	0,30
$> 0,667$	63,64	30,8 - 89,1	59,74	47,9 - 70,8	1,58	0,61
$> 0,746$	63,64	30,8 - 89,1	74,03	62,8 - 83,4	2,45	0,49
$> 0,752$	45,45	16,7 - 76,6	74,03	62,8 - 83,4	1,75	0,74
$> 0,786$	45,45	16,7 - 76,6	79,22	68,5 - 87,6	2,19	0,69
$> 0,796$	36,36	10,9 - 69,2	79,22	68,5 - 87,6	1,75	0,80
$> 1,024$	36,36	10,9 - 69,2	89,61	80,6 - 95,4	3,50	0,71
$> 1,062$	27,27	6,0 - 61,0	89,61	80,6 - 95,4	2,62	0,81
$> 1,244$	27,27	6,0 - 61,0	93,51	85,5 - 97,9	4,20	0,78
$> 1,284$	18,18	2,3 - 51,8	93,51	85,5 - 97,9	2,80	0,88
$> 1,621$	18,18	2,3 - 51,8	100,00	95,3 - 100,0		0,82
$> 1,993$	0,00	0,0 - 28,5	100,00	95,3 - 100,0		1,00

чётов можно сделать вывод о том, что лабораторное определение С-телопептида коллагена I типа для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,751). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительности/специфичности, является значение С-телопептида коллагена I типа, равное 0,488 нг/мл. Данному значению соответствует специфичность 44,16%, а чувствительность 100,0%.

Путем оценки аналогичных ROC-кривых была изучена диагностическая ценность определения N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP) и 25-ОН витамина D в сыворотке крови для прогнозирования риска переломов при РА.

Было обнаружено, что лабораторное определение P1NP обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,788). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительности/специфичности, является значение P1NP, равное 51,76 нг/мл. Данному значению соответствует чувствительность 81,82%, специфичность 66,23%.

Также на основании проделанных расчётов был сделан вывод о том, что лабораторное определение 25-ОН витамина D для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,753). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительности/специфичности, является значение 25-ОН витамина D, равное 31,185 нг/мл. Данному значению соответствует чувствительность 63,64%, специфичность 88,31%.

Выводы. Известно, что используемые в настоящее время методы диагностики ОП и прогнозирования риска переломов при РА не всегда отражают истинное состояние костной ткани. Нередко у больных РА с нормальной минеральной плотностью костной ткани, исследованной с помощью денситометрии или абсорбциометрии, развиваются низкоэнергетические переломы, что свидетельствует о недостаточной эффективности этих методов диагностики ОП. В то же время результаты нашего исследования согласуются с данными литературы о том, что методы определения маркеров синтеза и резорбции кости обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для практического применения с целью прогнозирования риска переломов. Можно сделать предположение, что более широкое клиническое использование данных маркеров с диагностической целью, в том числе их комплексное использование с инструментальными методами (денситометрией), позволит повысить точность прогнозирования риска низкоэнергетических переломов.

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования развития низкоэнергетических переломов костей у больных РА с помощью лабораторного определения маркеров костного ремоделирования позволяет более точно оценить риск развития низкоэнергетических переломов как одного из осложнений РА. Качественная диагностика в данном случае позволяет определить адекватный объем терапии и фармакологической коррекции нарушений обмена костной ткани. Включение в стандартную программу обследования больных РА определения маркеров костной резорбции может снизить риск развития низкоэнергетических перело-

мов и улучшить качество жизни больных.

Литература

1. Елисеев М.С. Ревматоидный артрит на Конгрессе EULAR-2014 в Париже: новые задачи, новые перспективы / М.С. Елисеев // Ревматология. – 2014. – Т.5, №16. – С. 2-5.
2. Елисеев М.С. Congress in Paris: new challenges, new perspectives / М.С. Елисеев // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2014. – V. 5, № 16. P. 2-5.
3. Мясоедова С.Е. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) / С.Е. Мясоедова, О. М. Лесняк, Л.В. Меньшикова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 5, № 9. – С. 9-14.
4. Мясоедова С.Е. The prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to the epidemiological study) / S.E. Myasoedova, O.M. Lesnyak, L.V. Menshikova // Terapevticheskij arhiv. – 2010. V. 5, №9. P. 9-14.
5. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman // Ann Rheum Dis. 2010;69:1580-88. doi:10.1136/ard.2010.138461corr1.
6. El Maghraoui A. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment / A.El Maghraoui, A. Rezqi, A. Mounach // Rheumatology. 2010;49(7):1303–10.
7. Holick MF. Vitamin D: a delightful solution for health / M.F. Holick // J Investig Med. 2011;59(6):872–80. 10.2310/JIM.0b013e318214ea2d
8. Ivaska K.K. Bone Turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years / K.K. Ivaska., P. Gerdhem, H.K. Vaananen // JBMR. 2010;25:393–403.
9. Kim S.Y. Risk of osteoporotic fracture in a large population based cohort of patients with rheumatoid arthritis / S.Y. Kim., S. Schneeweiss, J. Liu // ArthrResTher. 2010;12:154
10. Koivula M-K. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide / M-K. Koivula, V. Ruotsalainen, M. Björkman, S. Nurmenniemi, et al // Ann ClinBiochem. 2010;47:67–71.