

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Н.А.Храмцова, Н.В.Земляничкина, Е.В.Трухина, Л.В. Меньшикова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор проф. В.В Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав.-член-корр. РАМН, проф. А.А.Дзизинский)

**Резюме.** Цель исследования — изучение взаимосвязи ревматоидного артрита с кардиоваскулярными осложнениями и состоянием минеральной плотности костной ткани. Выявлены единые факторы риска возникновения остеопороза и кардиоваскулярной патологии: продолжительность и высокая активность ревматоидного артрита, менопауза более 10 лет, прием глюкокортикоидов в кумулятивной дозе более 5гр., атерогенные дислипидемии. У женщин с остеопорозом выявлена высокая частота артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. В группе с ОП выявлены более высокие значения общего холестерина и ХС ЛПНП. Общий суммарный кардиоваскулярный риск смерти по Score у женщин с ОП составил в среднем 7,5 %. Получена прямая пропорциональная зависимость степени суммарного сердечно-сосудистого риска с продолжительностью ревматоидного артрита и обратная зависимость с дефицитом МПКТ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, минеральная плотность кости.

## THE CLINICAL-PATHOGENIC INTERACTION OF BONE TISSUE MINERAL DENSITY AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

N.A. Khramtsova, N.V.Zemlyanichkina, E.V.Trukhina, L.V. Menshikova

(Irkutsk State Postgraduate Medical Training Institute)

**Summary.** The aim of the research is the studying of interaction of rheumatoid arthritis with cardiovascular complications and the bone tissue mineral density condition. The single risk factors of osteoporosis occurrence and cardiovascular pathology are the following — the duration and high activity of rheumatoid arthritis, menopause for more than 10 years, intake of glucocorticosteroids in cumulative doses more than 5 gr, artherogenic dyslipidemia. The high frequency of arthral hypertension and endothelial disfunction are revealed in women with osteoporosis. The higher index of the common cholesterol and cholesterol of the lipoprotein of low density was revealed in patients group with osteoporosis. The common total and cardiovascular risk of death rate according to the SCORE was about 7,5% in women with osteoporosis. The direct propotional dependence of the total level of cardiovascular risk with rheumatoid arthritis duration and the reverse dependence of bone tissue mineral density deficiency was obtained.

**Key words:** rheumatoid arthritis, of arthral hypertension, endothelial disfunction, mineral density of the bone.

Ревматоидный артрит — это хроническое воспалительное заболевание суставов, с неблагоприятным влиянием не только на качество, но и продолжительность жизни пациентов, и главной причиной преждевременной смертности являются кардиоваскулярные осложнения [7,8]. У пациентов, страдающих РА, отмечено трехкратное превышение частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с популяционными данными и двукратное увеличение смертности от инсульта и инфаркта миокарда [5,6,12].

Наряду с кардиоваскулярной патологией, при ревматоидном артрите серьезные социально-экономические последствия ассоциируются с остеопорозом и переломами, что приводит к значительным показателям инвалидности и смертности, особенно среди больных пожилого возраста [1].

У женщин в постменопаузе с установленным остеопорозом в области проксимального отдела бедра риск кардиоваскулярных событий в 2 раза выше. При наличии компрессионного перелома позвонка этот риск увеличивался в более чем в 3 раза [13]. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) лучевой кости на одно стандартное отклонение увеличивает риск преждевременной смерти (не связанной с остеопоротическими переломами) на 40%, в большей степени за счет инсультов [3,4]. В экспериментальных исследованиях на животных удалось проследить взаимосвязи дефицита МПКТ с развитием инсульта и артериальной гипертензии [9]. Установлена прямая корреляционная зависимость остеопороза у женщин с риском возникновения гиперэхогенных бляшек в сонных артериях и развитием инсульта [11].

Ревматоидный артрит — это универсальная модель для изучения воспалительного (цитокин- индуцированного) остеопороза и атеросклероза [2]. При ревматоидном артрите достоверно чаще регистрируются

остеопоротические деформации позвонков по сравнению с женщинами без РА. При давности ревматоидного артрита более 7 лет частота переломов костей скелета различной локализации достигает 82% [10].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные, позволяющие предполагать единые патогенетические механизмы и факторы риска развития остеопороза и атеросклероза, в том числе у больных с ревматоидным артритом.

**Целью** настоящего исследования является изучение взаимосвязи кардиоваскулярных осложнений с минеральной плотностью костной ткани при ревматоидном артрите.

### Материалы и методы

Обследовано 102 женщины с РА в возрасте от 48 до 67 лет (средний возраст  $59 \pm 8,1$  года). Диагноз ревматоидного артрита верифицирован на основании критериев ARA (1988), продолжительность РА составила от 5 до 18 лет (в среднем  $12 \pm 6,3$ ). Активность РА оценивалась по индексу DAS 28. В исследовании преобладали женщины с умеренной степенью активности РА по DAS-28. Для оценки особенностей течения и терапии ревматоидного артрита, а также выявления факторов риска остеопороза и кардиоваскулярной патологии использовалась анкета, унифицированная Институтом ревматологии РАМН. Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате Meditech card(x)plogr (Венгрия). В соответствии с Европейскими рекомендациями по артериальной гипертензии 2007 года [14] за повышенное АД принимались среднесуточные значения выше 125/80 мм рт.ст. Состояние сосудов оценивалось путем измерения толщины комплекса интима-медиа с применением линейного датчика МГц (LogicBook, США), определения эн-

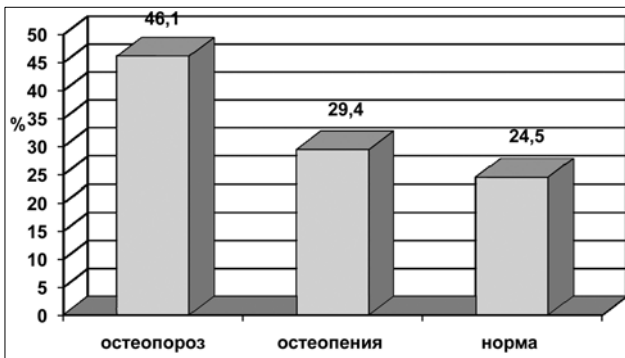


Рис. 1. Частота остеопороза у женщин с РА.

дотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий независимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии (аппарат PulseTracePWV, «MicroLab», Великобритания). За критерий эндотелиальной дисфункции принималось изменение диаметра сосудов менее 10%. Оценка минеральной плотности костной ткани проводилась методом рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar (США) по Т-критерию. Всем обследуемым проводилась количественная оценка СРБ, определение липидограммы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. За критерии поражения почек принимались значения креатинина  $\geq 115$  мкмоль/л и уровни СКФ  $< 60$  мл/мин. Всем женщинам проводилась оценка 10-летнего риска кардиоваскулярной смерти в соответствии с Европейскими рекомендациями по шкале SCORE. Полученные данные представлены в процентах, в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения, медиан и интерквартильных интервалов. Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова, Lillifors. Для определения влияния отдельных факторов на риск развития заболеваний использовался метод логистического регрессионного анализа с оценкой величины OR (отношение шансов). Для оценки связи количественных признаков использовался метод расчета линейной регрессии и корреляции, в том числе с поправкой Спирмена. Достоверность различий считалась значимой при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostatistica 4.0 (McGraw — Hill).

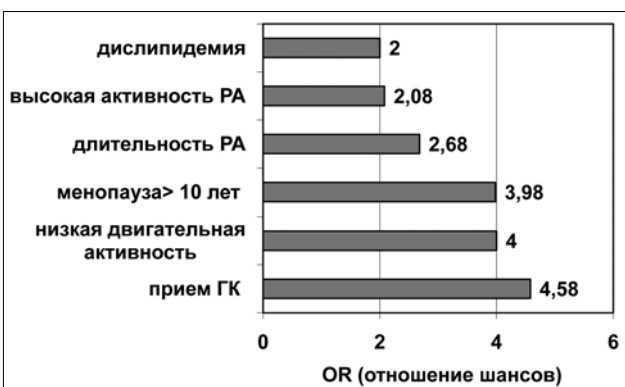


Рис. 2. Наиболее значимые факторы риска остеопороза при РА.

### Результаты и обсуждение

Снижение МПКТ установлено у 77 женщин (75,5%). Остеопороз по двум областям измерения (L2-L4 и Total hip) у женщин, страдающих РА, выявлен у 47 чел. (46,1%), остеопения — у 30 чел. (29,4%) и у 25 (24,5%) — нормальные показатели МПКТ (рис.1). Выявлены факторы риска развития остеопороза при ревматоидном артрите (рис.2). Наиболее значимыми из них явились длительность РА более 10 лет (OR=2,68; 1,50-5,11;

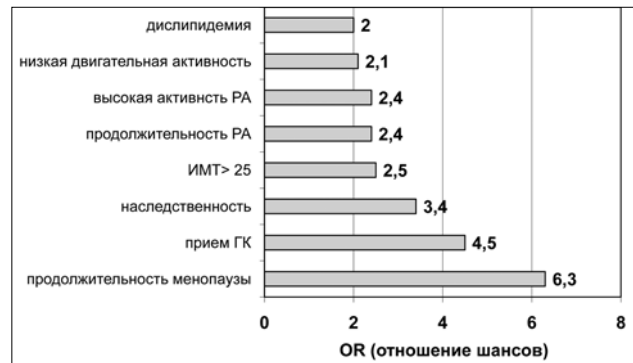


Рис. 3. Наиболее значимые факторы риска АГ при РА.

$p < 0,01$ ), высокая активность по DAS 28 (OR=2,08; 1,15-3,61;  $p = 0,01$ ), прием глюкокортикоидов в дозе  $> 7,5$  мг/сут более 2 лет (OR=4,58; 2,15-9,21;  $p < 0,01$ ), длительность постменопаузы более 10 лет (OR=3,98; 2,28-8,31;  $p < 0,01$ ), низкая (ходьба менее 1 часа/сут.) двигательная активность (OR=4,0; 2,08-8,94;  $p < 0,01$ ) и атерогенные дислипидемии (OR=2,0; 0,98-4,02;  $p < 0,05$ ).

Артериальная гипертензия выявлена у 52 (50,1%) женщин (средний возраст  $61,2 \pm 4,4$  года). Наиболее значимыми факторами риска развития гипертонии у женщин с РА оказались (рис.3) продолжительность менопаузы свыше 10 лет (OR=6,3; 2,8-9,11;  $p < 0,01$ ), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (OR=3,4; 2,1-5,6;  $p < 0,01$ ), прием глюкокортикостероидов продолжительностью более 2 лет в суточной дозе выше 7,5 мг (OR=4,5; 1,9-8,3;  $p < 0,01$ ), индекс массы тела  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> (OR=2,5; 1,2-4,7;  $p < 0,01$ ), продолжительная РА более 10 лет (OR=2,4; 0,96-5,2;  $p < 0,05$ ), высокая активность РА (OR=2,4; 1,2-4,9;  $p < 0,05$ ), низкая двигательная активность (OR=2,1; 1,0-3,98;  $p < 0,05$ ) и атерогенные дислипидемии (OR=2,0; 1,2-4,8;  $p < 0,05$ ).

Как известно, снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым предиктором остеопороза и кардиоваскулярных осложнений. У 52% пациенток с РА установлен низкий удельный вес мочи. Показатели относительной плотности мочи составили 1012 г/л (1005-1018). Снижение скорости клубочковой фильтрации установлено в 53%. Логистический регрессионный анализ позволил выделить факторы, влияющие на почечную дисфункцию у больных с ревматоидным артритом (рис.4). Наиболее значимыми из них явились артериальная гипертония (OR=4,8;  $p < 0,01$ ), продолжительность АГ более 5 лет (OR=4,2;  $p < 0,01$ ), высокая активность РА по DAS 28 (OR=4,0;  $p < 0,03$ ), атерогенные дислипидемии (OR=3,8;  $p < 0,01$ ), продолжительность РА более 10 лет (OR=3,2;  $p < 0,05$ ) и прием глюкокортикостероидов (OR=3,5;  $p < 0,05$ ). Влияние НПВП на функциональное состояние почек в настоящей работе подтвердить не удалось, так как оценка факторов риска проводилась между больными, страдающими РА, которые в подавляющем большинстве длительно принимают эти препараты. Подобное исследование осуществляется в сравнении с контрольной группой и будет обсуждаться на следующем этапе работы.

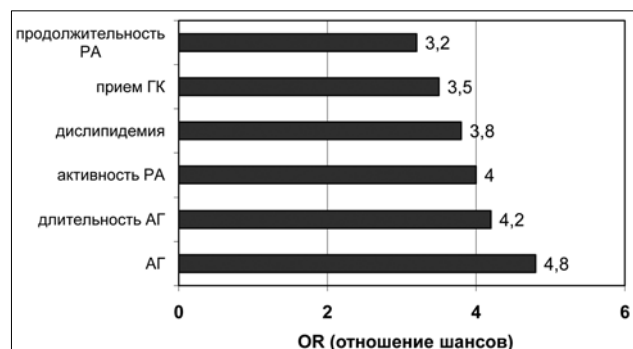


Рис. 4. Наиболее значимые факторы риска почечной дисфункции при РА.

Выявлены единые факторы, влияющие на развитие остеопороза, артериальной гипертензии и функциональных нарушений почек (рис.5). Наиболее значимыми из них явились продолжительность и высокая активность ревматоидного артрита, менопауза более 10 лет, прием глюкокортикоидов в кумулятивной дозе более 5 г., атерогенные дислипидемии и низкая двигательная активность, как фактор риска остеопороза и артериальной гипертензии.

Проведена оценка корреляционной зависимости сердечно — сосудистого риска с продолжительностью ревматоидного артрита и состоянием минеральной плотности костной ткани. Получена прямая пропорциональная зависимость степени суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений с продолжительностью ревматоидного артрита ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ) и обратная зависимость с дефицитом МПКТ ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, больные с ревматоидным артритом являются группой риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых осложнений. Более 40% женщин имеют высокий и умеренный риск 10 летней смерти от кардиоваскулярных осложнений и показатели МПКТ, соответствующие значениям остеопороза. Выявлены общие факторы риска, влияющие на развитие остеопороза, артериальной гипертензии и почечной дисфункции. Установлена прямая корреляционная зависимость меж-

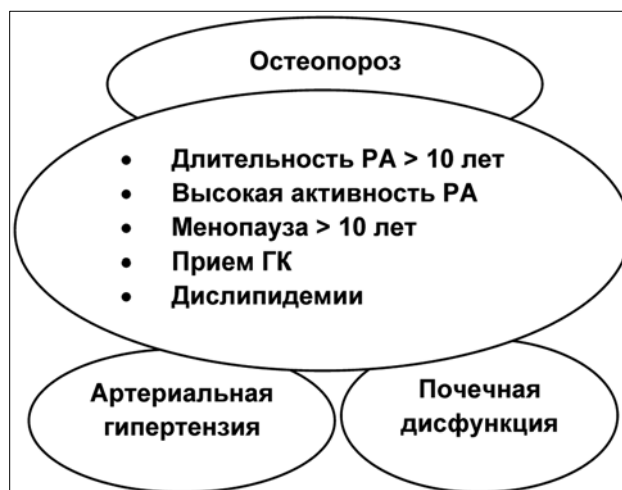


Рис. 5. Единые факторы риска развития остеопороза, АГ и почечной дисфункции при РА.

ду степенью суммарного риска сердечно-сосудистой смертности и продолжительностью ревматоидного артрита, а также обратная — со степенью выраженности остеопенического синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. — М.: БИНОМ — Лаборатория знаний. — 2003. — С. 524.
2. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза // Тер. архив. — 1998. — № 9. — С. 92-95.
3. Browner W., Pressman A., Nevitt M., et al. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures // Stroke. — 1993. — 24. — P. 940-946.
4. Browner W., Seeley D., Vogt T., et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P.355-358.
5. del Rincon I., Williams K., Stern M., et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 2737-2745.
6. Johnson A., Nguyen T., Day R. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol.121. — P.289-300.
7. Kitas G., Bancs M., Bacon P. Cardiac involvement in rheumatoid disease // Clin. — 2001. — Vol.1(1). — P.18-21.
8. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Isomaki H. Mortality in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.25(3). — P.193-202.
9. Naito S., Ito M., Sekine I., et al. Femoral head necrosis and osteopenia in stroke — prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs) // Bone. — 1993. — Vol.14. — P.745-753.
10. Ragnhild E., Orstavik M., et al. Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol.164. — P.420-425.
11. Saverino A., del Sette M., Conti M., et al. Hyperechoic plaque: an ultrasound marker for osteoporosis in acute stroke patients with carotid disease // Eur. Neurol. — 2006. — Vol.55. — P.31-36.
12. Sattar N., McCarey D., Capell H., McMines I. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2957-2963.
13. Tanco L., Christiansen C., Cox D., et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 2005. — Vol.20(11). — P.1912-1920.

Адрес для переписки: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100,  
Храмцова Наталья Анатольевна — доцент, к.м.н., Земляничкина Наталья Владимировна

© КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., БАРДЫМОВА Т.П., СЕРГЕЕВА Е.С., СЕРГЕЕВА М.П. — 2009

## ГЛУТАТИОН И ФЕРМЕНТЫ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Л.С. Колесниченко, Т.П. Бардымова, Е.С. Сергеева, М.П. Сергеева

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Т.П. Бардымова; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей биоорганической и бионеорганической химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

**Резюме:** Показано, что у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдаются изменения степени активации окислительного стресса в зависимости от длительности заболевания. При впервые выявленном сахарном диабете в эритроцитах было зарегистрировано снижение содержания восстановленного глутатиона на фоне повышения глутатионредуктазной активности, а при сахарном диабете 2 типа с более длительным стажем заболевания данные сдвиги усиливались снижением активности глутатионтрансферазы и усилением активности глутатионпероксидазы в плазме.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, восстановленный глутатион, глутатионзависимые ферменты.

## GLUTATHIONE AND GLUTATHIONE ENZYMES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

L.S. Kolesnichenko, T.P. Bardymova, E.S. Sergeeva, M.P. Sergeeva

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Irkutsk State Medical University, Russia)