

# Особенности генеза системного остеопороза у больных анкилозирующим спондилоартритом, осложненным поражением пищевода

**Цель работы** — исследовать механизмы формирования системного остеопороза у больных анкилозирующим спондилоартритом (АС), осложненным поражением пищевода.

**Материалы и методы.** Обследовано 92 больных АС, в том числе 62 пациента с сопутствующей патологией пищевода. Всем больным проводилась ультразвуковая денситометрия.

**Результаты и обсуждение.** Выявлена прямая зависимость между выраженностью остеопенического синдрома и активностью иммуновоспалительного процесса у больных АС. Установлено негативное влияние длительной кислотосупрессивной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) на состояние костной ткани.

**Выводы.** Остеопороз у больных АС с эзофагеальными осложнениями является системным проявлением АС, которое реализуется в рамках генерализованного иммуновоспалительного процесса. Уже имеющееся остеопорозное состояние у пациентов с АС потенцируется негативным влиянием длительной (более 3-х лет) кислотосупрессивной терапии ИПП, которая назначается для лечения эзофагеальной патологии.

## Ключевые слова:

анкилозирующий спондилоартрит, остеопенический синдром, поражение пищевода, патогенез, денситометрия.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) — системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов и связок позвоночника с вовлечением внутренних органов. АС относится к распространенным ревматическим болезням с частотой встречаемости в общей популяции 0,2–2 % [3].

Вторичный остеопороз наблюдается при разнообразных патологических состояниях; наиболее часто он выявляется при ревматических заболеваниях. Течение АС сопровождается облигатными нарушениями структурно-функционального состояния костной ткани. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при АС носит универсальный характер: наблюдается потеря как компактного, так и губчатого компонента, в патологический процесс вовлекается как осевой, так и периферический скелет. Так, остеопороз и остеопения в поясничном отделе позвоночника были выявлены в 33,3 и 38,1 % случаев, в проксимальном отделе бедренной кости — в 31 и 40,5 % соответственно [1]. Выраженность остеопении и остеопороза при АС напрямую зависит от активности иммуновоспалительного процесса, уровня провоспалительных цитокинов и реактантов острой фазы [4, 7, 11]. Снижение МПКТ способствует быстрому развитию функциональной



**А.А. Заздравнов**

Харьковский  
национальный  
медицинский  
университет

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Заздравнов Андрій Анатолійович**  
к. мед. н., доцент кафедри загальної  
практики — сімейної медицини  
і внутрішніх хвороб

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4  
Тел. (057) 372-77-46  
E-mail: turisst1970@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції  
18 вересня 2013 р.

недостаточности костно-суставного аппарата и инвалидизации больных АС, уменьшает продолжительность их жизни, ухудшает ее качество. Риск компрессионных переломов позвоночника у больных АС в 8 раз выше аналогичного показателя у здоровых лиц [10]. В свою очередь, прогрессирование суставного синдрома ведет к значительному ограничению двигательной активности пациента, вынужденной гиподинамией, что является этиологическим фактором развития остеопенического синдрома.

Частым висцеральным проявлением ревматических болезней является поражение пищевода. Наиболее часто оно наблюдается при системной склеродермии — 50–90 % пациентов [15]. У больных с системной красной волчанкой нарушения моторики пищевода выявляются в 72 % случаев, при этом у 3–5 % больных наблюдается перфорация пищевода [13]. При смешанном заболевании соединительной ткани пищевод вовлекается в патологический процесс у 85 % пациентов [14]. При ревматоидном артрите дисфагия, один из ведущих симптомов поражения пищевода, наблюдается у трети больных [9]. Точные сведения о частоте эзофагеальных осложнений АС отсутствуют, однако данные ряда исследователей позволяют предположить, что поражения пищевода при болезни Бехтерева являются нередкими. Так, в группе из 5608 больных ревматическими заболеваниями, сформированной из пациентов с ревматоидным артритом (63,5 %), остеоартрозом (13,6 %), серонегативными спондилоартритами (12,1 %) и другими нозологиями, за исключением склеродермии, клинические проявления, связанные с наличием патологии пищевода, — изжога, отрыжка, загрудинные боли и дисфагия отмечались у 35,0 % лиц [2]. Результаты другого исследования показывают, что в среде пациентов с АС, имеющих гастроэнтерологическую симптоматику, жалобы на изжогу и дисфагию присутствуют у трети больных [12]. Эзофагеальные осложнения АС могут формироваться вследствие анатомо-топографических изменений шейно-грудного отдела позвоночника (кифоз, шейный гиперлордоз) [13] с развитием недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и нарушений пропульсивной перистальтики органа, снижением клиренса слюны (у 22 % больных АС имеет место гипосаливация [5]), агрессивной медикаментозной терапии [2].

Таким образом, остеопороз и эзофагеальная патология при АС по своей сути являются внесуставными проявлениями основного заболевания, их сочетание, безусловно, влияет на клинические проявления, прогноз и, в конечном счете, исход исследуемой патологии.

**Цель работы** — исследовать механизмы формирования системного остеодефицита у больных анкилозирующим спондилоартритом, осложненным поражением пищевода.

### Материалы и методы

Диагностика АС проводилась в соответствии с Приказом МОЗ Украины № 676 от 12.10.2006 г. «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Ревматология», а именно дополнения №1 к приказу № 676 «Клинический протокол оказания медицинской помощи больным с анкилозирующим спондилоартритом (болезнью Бехтерева)». Поражения пищевода диагностировали на основании клиничко-инструментального обследования (эндоскопия и/или наличие характерных жалоб).

Обследовано 62 больных АС, осложненным эзофагеальной патологией. Длительность АС составила ( $16 \pm 4,9$ ) года, в терапии использовали базисные (сульфасалазин, в некоторых случаях метотрексат) и противовоспалительные (индометацин, диклофенак, целекоксиб) средства. Во всех случаях признаки патологии пищевода манифестировали через несколько лет от дебюта АС, их лечение осуществлялось с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) — омепразола, эзомепразола, рабепразола.

Группу сравнения составили 30 пациентов с АС без эзофагеальных осложнений. По основным признакам (возраст, пол, длительность заболевания, характер проводимой терапии) основная группа и группа сравнения были репрезентативны друг другу.

МПКТ оценивали с помощью ультразвукового денситометра Achilles Express (США). Объектом исследования была пяточная кость. Основными исследуемыми параметрами были: скорость распространения ультразвуковой волны (СРУВ) в метрах в секунду, широкополосное ослабление ультразвука (ШОУ) в децибелах на мегагерц, индекс прочности костной ткани (ИПК), индекс Z (отклонение минеральной плотности кости от среднего значения у лиц контрольной группы соответствующего возраста), индекс T (отклонение от референтного значения пиковой костной массы у здоровых лиц молодого возраста). Полученные показатели сравнивали с результатами денситометрии у 20 практически здоровых лиц (группа контроля) в возрасте 40–55 лет.

Статистическая обработка проводилась методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и ошибки средней арифметической (m). Вероятность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента, критический уровень значимости

Таблиця 1. Результати денситометрії больних АС і лиць групи контролю, М ± m

Показатель	Группы обследованных лиц		
	Основная, n = 62	Сравнения, n = 30	Контрольная, n = 20
СРУВ, м/с	1499 ± 4,0**	1514 ± 3,9	1563 ± 9,0
ШОУ, дБ/МГц	103,4 ± 0,95	105,2 ± 0,92	106,6 ± 1,09
ИПК, %	68,5 ± 0,34**	74,0 ± 0,48***	89,4 ± 0,52
Индекс Z, SD	—0,70 ± 0,041***	—0,54 ± 0,049***	0,34 ± 0,074
Индекс T, SD	—2,00 ± 0,083***	—1,59 ± 0,103***	0,62 ± 0,126

Примечание. Различия достоверны при сравнении с аналогичным показателем: \* контрольной группы (t = 5,644; p < 0,001); \*\* группы сравнения (t = 2,365; p = 0,002); \*\*\* контрольной группы (t = 5,644; p < 0,001); • контрольной группы (p < 0,001); \*\* группы сравнения (t = 9,350; p < 0,001); \*\*\* контрольной группы (p < 0,001); ■ контрольной группы (p < 0,001); ■■ группы сравнения (t = 2,503; p = 0,013); ■■■ контрольной группы (p < 0,001); \* контрольной группы (p < 0,001); # группы сравнения (t = 3,099; p = 0,003); ### контрольной группы (p < 0,001).

Таблиця 2. Результати денситометрії больних АС основної групи різних степеней активности, М ± m

Показатель	Степень активности АС		
	1, n = 28	2, n = 21	3, n = 13
СРУВ, м/с	1506 ± 5,2*	1501 ± 6,4	1478 ± 10,6
ШОУ, дБ/МГц	106,1 ± 1,27°	103,0 ± 1,61	98,5 ± 1,66
ИПК, %	71,6 ± 0,79*	69,2 ± 0,78**	60,7 ± 0,93
Индекс Z, SD	—0,59 ± 0,052*	—0,60 ± 0,065**	—0,89 ± 0,082
Индекс T, SD	—1,67 ± 0,147*	—1,73 ± 0,169	—2,15 ± 0,184

Примечание. Различия достоверны при сравнении с аналогичным показателем: \* при 3 степени активности (t = 2,664; p = 0,011); ° при 3 степени активности (t = 3,471; p = 0,001); • при 3 степени активности (t = 8,933; p < 0,001); \*\* при 3 степени активности (t = 7,003; p < 0,001); ■ при 3 степени активности (t = 3,090; p = 0,003); ■■ при 3 степени активности (t = 2,771; p = 0,009); # при 3 степени активности (t = 2,038; p = 0,041).

при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для оценки достоверности различий в условиях непараметрической статистики использовали критерий  $\chi^2$ , который отражал степень различий эмпирической и теоретической частот переменных. Связи между качественными признаками исследовались по результатам вычисления коэффициента ассоциации Юла — Q.

### Результаты и обсуждение

При оценке состояния костной ткани использовались рекомендации ВОЗ, согласно которым снижение T-индекса более чем на 1 стандартное отклонение (SD) рассматривается как остеопения, а более чем на 2,5 SD — как остеопороз.

При оценке результатов денситометрии было установлено, что признаки остеопения наблюдались у 48 (77,4 %) больных основной группы и у 16 (53,3 %) пациентов группы сравнения. Выявленные различия в экспрессии данного синдрома между группами больных были достоверны (df = 1;  $\chi^2 = 5,54$ ; p = 0,019). Наряду с этим, достоверных различий в структуре остеопения в сравниваемых группах больных выявлено не было: основная группа — остеопения 37,5 %, остеопороз 62,5 %; группа сравнения — соответственно 31,3 и 68,7 %.

Дискретная оценка отдельных денситометрических показателей и интегральных индексов выявила достоверное снижение ИПК и индексов

T и Z в обеих группах обследованных больных по сравнению со здоровыми лицами. Более того, у больных основной группы наблюдались более низкие уровни СРУВ, ИПК, индексов T и Z, чем у пациентов группы сравнения (табл. 1).

Уменьшение плотности костной ткани, нарушение ее микроархитектоники у больных АС подтверждалось как изменениями отдельных звуковых параметров (СРУВ, ШОУ), так и снижением интегрального индекса прочности костной ткани. Именно ИПК, который по своей сути является эквивалентом комбинации СРУВ и ШОУ, наиболее полно, с клинической точки зрения, отражает экспрессивность остеопения состояния.

Системный остеопения при хронических ревматических заболеваниях в определенной степени отражает активность иммуновоспалительного процесса, и выявленная зависимость между экспрессивностью остеопения и степенью активности АС была ожидаемой и закономерной. МПКТ снижалась по мере повышения степени активности АС и достигала своего минимума у больных с 3 степенью активности (табл. 2).

Терапия эзофагеальных поражений у больных АС проводилась в соответствии с общепринятыми стандартами — с обязательным использованием ИПП. У пациентов основной группы было исследовано влияние терапии ИПП на показатели МПКТ. С этой целью больные были распределе-

**Таблиця 3.** Экспрессивность и структура остеопороза у больных АС основной группы в зависимости от длительности терапии ИПП

Больные АС	Подгруппа А, n = 29	Подгруппа В, n = 19	Подгруппа С, n = 14
Всего с остеопорозным состоянием	21 (72,4 %)	15 (78,9 %)	12 (85,7 %)
В том числе:			
— с остеопенией	15	10	5
— с остеопорозом	6	5	7

**Таблиця 4.** Результаты денситометрии больных АС основной группы в зависимости от длительности терапии ИПП, М ± m

Показатель	Подгруппа А, n = 29	Подгруппа В, n = 19	Подгруппа С, n = 14
СРУВ, м/с	1502 ± 5,2*	1507 ± 7,0**	1480 ± 9,4
ШОУ, дб/МГц	104,2 ± 1,31°	105,8 ± 1,58°°	98,1 ± 1,78
ИПК, %	69,8 ± 0,80•	71,4 ± 0,91**	61,1 ± 1,21
Индекс Z, SD	-0,67 ± 0,076	-0,61 ± 0,088	-0,85 ± 0,113
Индекс T, SD	-1,97 ± 0,133▪	-1,72 ± 0,120**	-2,70 ± 0,205

Примечание. Различия достоверны при сравнении с аналогичным показателем: \*больных подгруппы С (t = 2,247; p = 0,030); \*\*больных подгруппы С (t = 2,392; p = 0,023); °больных подгруппы С (t = 2,700; p = 0,010); °°больных подгруппы С (t = 3,213; p = 0,003); •больных подгруппы С (t = 5,998; p < 0,001); \*\*больных подгруппы С (t = 6,803; p < 0,001); ▪больных подгруппы С (t = 2,987; p = 0,002); \*\*больных подгруппы С (t = 4,090; p < 0,001).

ны на три подгруппы: подгруппа А — 29 больных, которые на момент включения в исследование вообще не принимали ИПП; подгруппа В — 19 пациентов, которые принимали ИПП в течение непродолжительного времени (с перерывами или без них, но менее 3-х лет); подгруппа С — 14 больных, которые принимали ИПП более 3-х лет.

При оценке экспрессивности и структуры остеопорозного состояния в зависимости от особенностей терапии ИПП установлено большую частоту выявления остеопороза и собственно остеопороза у больных АС подгруппы С (табл. 3).

Анализ ассоциативных связей между длительным приемом ИПП у больных АС, осложненным поражением пищевода, и частотой остеопорозного состояния, выявил наличие прямой связи средней силы (Q = +0,333). При дискретной оценке денситометрических показателей было установлено, что в подгруппе С выраженность остеопороза больше, чем в подгруппе А (табл. 4).

Таким образом, длительный прием ИПП при лечении патологии пищевода потенцирует существующий у больных АС остеопороз. Кратковременное (менее 3-х лет) применение ИПП обследованными пациентами не оказывало негативного влияния на состояние МПКТ. Такие данные можно объяснить развитием феномена мальабсорбции кальция в условиях гипоацидности, обусловленной действием ИПП [6, 8].

## Выводы

Остеопороз и остеопения у больных анкилозирующим спондилоартритом, осложненным эзофагеальной патологией, имеют высокую распространенность и выраженность. Формирование системного остеопороза у больных анкилозирующим спондилоартритом с эзофагеальными осложнениями происходит под влиянием двух механизмов. Во-первых, данное патологическое состояние является системным проявлением анкилозирующего спондилоартрита, которое реализуется в рамках генерализованного иммуновоспалительного процесса. Во-вторых, уже имеющееся остеопорозное состояние у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом потенцируется негативным влиянием длительной (более 3-х лет) кислотосупрессивной терапии ингибиторами протонной помпы, которая назначается для лечения эзофагеальной патологии. Полученные результаты аргументируют необходимость проведения фармакологической коррекции, а именно назначение антиостеопорозных препаратов.

## Перспективы дальнейших исследований.

В дальнейших работах планируется исследовать патогенез формирования остеопорозных состояний при других ревматических заболеваниях, осложненных патологией внутренних органов.

## Список літератури

1. Васильев А.Г., Лапшина С.А., Мясоутова Л.И. Анкилозирующий спондилоартрит и остеопороз, сложности диагностики // Современное искусство медицины.— 2012.— № 2.— С. 5—15.
2. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Синдром НПВП-ассоциированного повреждения пищевода: частота фактора риска, алгоритм лечения // Новости медицины и фармации.— 2008.— № 16.— С. 10—12.
3. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми.— К.: Книга-плюс, 2006.— 680 с.
4. Ghaziani I., Ghazi M., Noujaj A. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis // Bone.— 2009.— Vol. 44 (5).— P. 772—776.
5. Helenius L.M.J., Hietanen J.H., Helenius I. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthropathy: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease // Ann. Rheum. Dis.— 2001.— Vol. 60.— P. 744—749.
6. Insogna K.L. The effect of proton pump inhibiting drugs on mineral metabolism // Am. J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 104.— P. 2—24.
7. Klingberg E., Lorentzon M., Mellström D., Geijer M. Osteoporosis in ankylosing spondylitis— prevalence, risk factors and methods of assessment // Arthritis Research & Therapy.— 2012.— Vol. 14.— R108.
8. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures // Am. J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 104.— P. 21—26.
9. Machado W.M., Freire B.F., Rocha O.M., Azambuja C.A. Proposal of a questionnaire for the characterization of the prevalence of digestive symptoms in connective tissue diseases // Arq. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 41.— P. 64—70.
10. Madsen O.R. Bone mineral density and fracture risk in patients with ankylosing spondylitis // Ugeskr Laeger.— 2008.— Vol. 170 (48).— P. 3956—3960.
11. Magrey M., Khan M.A. Osteoporosis in ankylosing spondylitis // Curr. Rheumatol. Rep.— 2010.— Vol. 12 (5).— P. 332—336.
12. Meuwissen S.G.M., Dekker-Saeyns B.J., Agenant D., Tytgat G.N.J. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients suffering from ankylosing spondylitis // Annals of the Rheumatic Diseases.— 1978.— Vol. 37.— P. 30—32.
13. Sheehan N.J. Dysphagia and other manifestations of oesophageal involvement in the musculoskeletal diseases // Rheumatology.— 2008.— Vol. 47 (6).— P. 746—752.
14. Soriano E.R., McHugh N.J. Overlap syndromes in adults and children. Mixed connective tissue disease Oxford textbook of rheumatology 3rd. / Isenberg D.A., Maddison P.J., Woo P., Glass D., Breedveld F.C.— Oxford: Oxford University Press, 2004.— P. 999—1006.
15. Yamaguchi K., Iwakiri R., Hara M. et al. Reflux Esophagitis and Helicobacter pylori Infection in Patients with Scleroderma // Internal Medicine.— 2008.— Vol. 47 (18).— P. 1555—1559.

## А.А. Заздравнов

Харківський національний медичний університет

## Особливості генезу системного остеопенічного синдрому у хворих на анкілозівний спондилоартрит, ускладнений ураженням стравоходу

**Мета роботи** — дослідити механізми формування системного остеопенічного синдрому у хворих на анкілозівний спондилоартрит (АС), ускладнений ураженням стравоходу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 92 хворих на АС, у тому числі 62 пацієнти із супутньою патологією стравоходу. Усім хворим проводили ультразвукову денситометрію.

**Результати та обговорення.** Виявлено пряму залежність між виразністю остеопенічного синдрому та активністю імунізопального процесу у хворих на АС. Встановлено негативний вплив тривалої кислотосупресивної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП) на стан кісткової тканини.

**Висновки.** Остеопенічний стан у хворих на АС з езофагеальними ускладненнями — це системний вияв АС, який реалізується в рамках генералізованого імунізопального процесу. Уже наявний остеопенічний стан у пацієнтів з АС потенціюється негативним впливом тривалої (більше 3-х років) кислотосупресивної терапії ІПП, яка призначається для лікування езофагеальної патології.

**Ключові слова:** анкілозівний спондилоартрит, остеопенічний синдром, ураження стравоходу, патогенез, денситометрія.

## А.А. Zazdravnov

Kharkiv National Medical University

## The peculiarities of genesis of generalized osteopenia in patients with ankylosing spondylitis complicated by esophageal pathology

**Objective.** To investigate the mechanism of formation of the systemic osteopenia in patients with ankylosing spondylitis (AS) complicated with esophageal lesions.

**Materials and methods.** The investigation involved 92 patients with AS, including 62 patients with concomitant esophageal pathology. Ultrasound densitometry was performed in all patients.

**Results and discussion.** The negative impact of the long-term acid suppressive therapy with proton pump inhibitors (PPI) on the bone tissue condition has been established.

**Conclusions.** It has been established that osteopenia in patients with ankylosing spondylitis and esophageal complications is the systemic AS manifestation, which is being realized within the frames of the generalized immune inflammatory process. Already existing osteopenic status of patients with AS is potentiated with the negative impact of the long-term (more than 3 years) acid-suppressive PPI therapy, which is administered for treatment of the esophageal pathology.

**Key words:** ankylosing spondylitis, osteopenic syndrome, esophageal pathology, pathogenesis, densitometry.