

АМБІВАЛЕНТНІСТЬ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ, УСКЛАДНЕНОМУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ

Заздравнов А.А.

Харківський національний медичний університет

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних суглобів за ерозивно-деструктивним типом та широким спектром позасуглобових проявів. Розвиток множинних висцеральних проявів нерідко визначає тяжкість перебігу РА та несприятливий прогноз захворювання. Вторинний остеопороз розвивається при різноманітних патологічних станах, найбільш загрозливою є втрата кісткової маси при різних ревматичних захворюваннях. За даними вітчизняних дослідників у 70-80% хворих на РА діагностується остеопороз (ОП) [6, 10]. Ураження кісткової тканини при РА є одним з системних проявів захворювання [11]. Швидкість втрати кісткової маси при РА є індикатором системного катаболічного процесу, що відбиває активність запалення [1,9]. Розвиток системного ОП при РА здійснюється за рахунок багатьох механізмів: активність самого системного імунізапального процесу (прозапальні цитокіни, що відіграють провідну роль у регуляції локальних і системних запальних реакцій, негативно впливають на процеси мінералізації кісток, стимулюючи розвиток остеокластів, які здійснюють кісткову резорбцію), наявність висцеритів (особливо ушкодження шлунково-кишкового тракту), застосування кортикостероїдів та цитотоксичних препаратів, які погіршують стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) - метотрексатна остеопатія, глюкокортикоїд-індукований остеопороз [3]. Структурно-функціональні зміни кісткової тканини виступають важливим патогенетичним компонентом, що супроводжують та ускладнюють перебіг РА [5]. ОП сприяє швидкому прогресуванню функціональної недостатності та інвалідації хворих на РА, поряд з цим прогресування суглобового синдрому при РА призводить до обмеження рухової активності пацієнта, що є етіологічним чинником розвитку ОП. Таким чином, при РА, ускладненому ОП утворюється хибне коло, коли існування однієї патології обтяжує перебіг іншої, яка, в свою чергу, справляє негативний вплив на ініціюючий фактор.

Ушкодження травного тракту є частою висцеральною патологією, яка закономірно виникає у хворих на РА. Патологія травної системи нерідко є наслідком основного імуніопатологічного процесу [8].

Найбільш поширеною гастроентерологічною патологією на сьогодні є ГЕРХ. За даними багаточентрових епідеміологічних досліджень поширеність верифікованої ГЕРХ в країнах Західної Європи та Північної Америки складає 10-20% [13], в Росії – 13,3% [4]. В Україні не проводилось масштабних досліджень у цьому напрямку, проте можна припустити, що показники поширеності

ГЕРХ будуть співставними. Печія, основна ознака ГЕРХ, спостерігається у пацієнтів ревматологічного профілю в 1,6 разів частіше ніж в популяції, а серед хворих на РА – в 2,4 рази частіше [7]. Комбінований перебіг декількох хвороб зумовлює необхідність пошуку нових, більш ефективних, в порівнянні з існуючими, способів лікування. Поєднання РА з ГЕРХ та ОП ускладнює підходи до лікування як самого РА, так і його системних проявів.

Мета роботи: дослідити механізми формування остеопенічного синдрому у хворих на РА, ускладнений ГЕРХ.

Матеріали та методи обстеження. Було обстежено 88 хворих на РА, переважно жінок (62) у віці 40-59 років (в середньому 52±8,4 роки), в тому числі 48 пацієнтів з РА, ускладненим ГЕРХ (основна група) та 40 пацієнтів з РА, але без супутнього ураження стравоходу (група порівняння). Групи хворих були співставими між собою за основними ознаками (стать, вік, характер терапії тощо). Діагноз РА встановлювався у відповідності до критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1987 р.), ГЕРХ – згідно з вимогами Монреальського консенсусу (2006 р.). Тривалість РА складала в середньому 11±5,7 років, ГЕРХ – 5,5±2,7 років. В усіх випадках ГЕРХ було діагностовано після РА. Терапія РА включала базисну (метотрексат, амінохінолінові похідні, в деяких випадках - лефлюномід) та протизапальну терапію (диклофенак, мелоксикам, німесулід, целекоксиб). Лікування ГЕРХ здійснювалось за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) – застосовували омепразол, езомепразол, рабепразол.

Стан кісткової тканини та виразність остеопенічного синдрому оцінювались за допомогою ультразвукового денситометру Achilles Express (USA). Об'єктом дослідження була п'яткова кістка. Основними досліджуваними параметрами були: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) в метрах за секунду, широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ) в децибелах на мегагерц, індекс міцності кісткової тканини (ІМК), індекс Z (відхилення мінеральної щільності кістки від середнього значення у хворих контрольної групи відповідного віку), індекс T (відхилення від референтного значення пікової кісткової маси у здорових осіб молодого віку). Хворі, яким була призначена системна глюкокортикоїдна терапія, в дослідження не включались. Отримані показники порівнювались з результатами денситометрії у практично здорових осіб (група контролю) у віці 40–55 років.

Статистична обробка проводилась методами параметричної статистики з обрахування середньої арифметичної величини (M) та середньої квадратичної похибки (m). Вірогідність розбіжностей

оцінювалась за t-критерієм Стьюдента, критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез дорівнював 0,05. Зв'язки між якісними ознаками досліджувались за результатами обчислення коефіцієнту асоціації Юла - Q.

Результати та їх обговорення. Для характеристики порушень стану кісткової тканини використовували рекомендації ВООЗ, згідно з якими зниження Т-індексу більш ніж на 1 стандартне відхилення (SD) рзглядається як остеопенія, а більш ніж на 2,5 SD – як ОП [9].

Результати денситометрії обстежених осіб показали, що в основній групі системний остеопенічний синдром спостерігався у 36 (75%) хворих (власне остеопенія була діагностована у 21 (43,8%) хворих, ОП - у 15 (31,2%). В групі порівняння остеопенічний синдром був діагностований у 25 (62,5%) хворих (власне остеопенія - у 14 (35%) хворих, ОП - у 11 (27,5%). При аналізі асоціативних взаємодій між наявністю ГЕРХ у хворих на РА та частотою остеопенічного синдрому виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок (Q= +0,285, p<0,02).

При характеристиці окремих денситометричних показників слід вказати, що в обох групах хворих на РА спостерігалось достовірне зменшення усіх досліджуваних величин порівняно з контролем (табл.1).

При характеристиці окремих денситометричних показників слід вказати, що в обох групах хворих на РА спостерігалось достовірне зменшення усіх досліджуваних величин порівняно з контролем (табл.1).

Таблиця 1. Результати денситометрії обстежених осіб, M±m

Показник	Контрольна група, n=20	Основна група, n=48	Група порівняння, n=40
ШПУ, м/с	1580±13,6	1444±12,8 * (p<0,001), ** (p<0,01)	1494±13,3* (p<0,001)
ШОУ, дб/МГц	109,9±2,8	100,9±2,1* (p<0,01)	101,1±2,1* (p<0,02)
ІМК, %	95,1±5,6	51,7±4,8* (p<0,001), ** (p<0,05)	65,6±4,7* (p<0,01)
індекс Z, SD	0,34±0,05	-0,98±0,08* (p<0,001), ** (p<0,05)	-0,75±0,07* (p<0,001)
індекс T, SD	0,62±0,05	-2,61±0,10 * (p<0,001), ** (p<0,001)	-2,12±0,08* (p<0,001)

Примітка: * - розбіжності достовірні при порівнянні аналогічних показників з показниками осіб контрольної групи; ** розбіжності достовірні при порівнянні аналогічних показників з показниками осіб групи порівняння

Зменшення щільності кісткової тканини, порушення її мікроархітекτονіки у хворих з остеопенічним синдромом підтверджувалось як змінами окремих звукових параметрів (ШПУ, ШОУ), так і зниженням інтегрального індексу міцності кісткової тканини. Саме ІМК, який за своєю суттю є еквівалентом комбінації ШПУ та ШОУ, найбільш повно, з клінічної точки зору, відображає експресивність остеопенічного синдрому.

Наявність прямого асоціативного кореляційного зв'язку між ГЕР та остеопенічним синдромом у хворих на РА свідчить про існування патогенетичних механізмів, відповідальних за формування даних системних проявів. Цитокіновий каскад відіграє провідну роль в формуванні ланцюгової імуннозапальної реакції при РА. До найбільш активних при РА цитокінів, серед інших, відноситься й інтерлейкін - 8 (ІЛ-8), який ініціює гіперпродукцію гострофазових білків, стимулює остеокластогенез [9]. Поряд з цим, цитокіновий дисбаланс при ОП характеризується підвищеним рівнем ІЛ-8 [16,17]. Між тим гіперпродукція ІЛ-8 спостерігається й при ГЕРХ [12]. Раніше проведені власні дослідження виявили підвищені рівні ІЛ-8 у хворих на РА, ускладнений ГЕРХ [2]. Таким чином, можна припустити, що одним з механізмів реалізації патологічного процесу в системі РА-ГЕРХ-ОП є цитокіновий дисбаланс, в тому числі – гіперпродукція ІЛ-8

ного процесу в системі РА-ГЕРХ-ОП є цитокіновий дисбаланс, в тому числі – гіперпродукція ІЛ-8

На другому етапі дослідження основна група хворих була поділена на три підгрупи в залежності від характеру терапії ПП. До підгрупи А увійшло 27 хворих, які не приймали ПП взагалі, до підгрупи Б – 12 хворих, які приймали ПП впродовж нетривалого часу (до 3-х років, середній термін прийому - 1,1±0,6 років), до підгрупи В увійшло 9 пацієнтів, що приймали ПП тривалий час (більше 3 років, середній термін прийому 4,1±1,0 років).

При характеристиці загального стану кісткової тканини в залежності від наявності/відсутності терапії ПП встановлено, що остеопенічний синдром спостерігався у 11 (37,0%), ОП – 8 хворих (29,7%) підгрупи А; остеопенія – у 5 (41,7%), ОП - 4 (33,3%) пацієнтів підгрупи Б; остеопенія - 5 (44,4%), ОП - 3 (33,3%) хворих підгрупи В. Аналіз асоціативних зв'язків між тривалим прийомом ПП у хворих на РА, ускладнений ГЕРХ та остеопенічним синдромом, виявив прямий кореляційний зв'язок середньої сили (Q= +0,542, p<0,01). Дискретна оцінка окремих денситометричних показників показала, що в підгрупі В виразність остеопоретичних змін була достовірно вища, ніж в підгрупі А (табл.2).

Таблиця 2. Результати денситометрії хворих основної групи, M±m

Досліджуваний показник	Підгрупи хворих		
	А, n=27	Б, n=12	В, n=9
ШПУ, м/с	1458±12,9	1431±12,8	1421±12,5* (p<0,05)
ШОУ, дб/МГц	103,4±2,1	98,9±2,0	97,4±2,0* (p<0,05)
ІМК, %	57,3±4,9	46,8±4,7	43,0±4,5* (p<0,05)
індекс Z, SD	-0,84±0,08	-1,02±0,08	-1,08±0,08* (p<0,05)
індекс T, SD	-2,49±0,09	-2,75±0,10	-2,80±0,11* (p<0,05)

Примітка: * - розбіжності достовірні при порівнянні аналогічних показників з показниками підгрупи А; ** розбіжності достовірні при порівнянні аналогічних показників з показниками осіб підгрупи Б.

Отримані результати свідчать, що тривале застосування ПП в терапії ГЕРХ поглиблює наявний у хворих на РА остеопенічний синдром.

Такі дані можна пояснити розвитком феномену мальабсорбції кальцію в умовах гіпоацидності [14,15]. Короткочасний (менше 3-х років) при-

йом ІПП не призводить до вірогідних змін в денситометричних показниках. Зважаючи на виявлений вплив ГЕРХ та пов'язаної з ним антисекреторної терапії на прогресування остеопенії у хворих на РА, даний коморбідний стан потребує фармакологічної корекції, а саме призначення антиостеопоретичних препаратів.

Висновки. Формування ОП у хворих на РА, ускладнений ГЕРХ, відбувається внаслідок впливу двох механізмів. По-перше, це системний

прояв ревматоїдного артриту, що реалізується в межах генералізованого імунізопального процесу. По-друге, формування остеопенічного синдрому потенціюється негативним впливом тривалої (більше 3 років) кислотосупресивної терапії, яка призначається для лікування ГЕРХ.

В подальших роботах планується дослідити патогенетичні механізми остеопенічних станів при інших захворюваннях сполучної тканини, що ускладнені патологією травного тракту.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гукасян Д. А. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита / Д.А. Гукасян, Р.М.Балабанова, А.В.Смирнов, Е.Л. Насонов // Ревматология : научно-практический журнал. - 2005.- N 1.- С. 18-21.
2. Заздравнов А.А. Полівалентність змін імунного гомеостазу при ураженні стравоходу у хворих на ревматоїдний артрит / А.А.Заздравнов, Л.М.Пасієшвілі // Вісник невідкладної та відновної медицини.- 2010.-№2.- С.235-238.
3. Корж Н.А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Н.А.Корж, В.В. Поворознюк, Н.В.Дедух., И.А. Зупанец.- Харьков: «Золотые страницы».- 2002.- 646 с.
4. Лазебник Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалу / Л.Б.Лазебник, Д.С.Бордин, А.А.Машарова // Экспер. и клин. гастроэнтер.- 2007.- №5.- С. 4-10
5. Насонов Е.Л. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов / Е.Л.Насонов // Остеопороз и остеопатии.- 1998.- №3.- С.18-20.
6. Нейко С.М. Особливості перебігу та лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит / С.М. Нейко, Р.І. Яцишин // Укр. ревматол. журн. — 2007. — Т.29, №3. — С.82-83.
7. Поширеність гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби серед хворих ревматологічного профілю / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.С. Денисюк [та ін.]// Укр. терапевт. журнал.- 2006.- №4.- С.65-67.
8. Поширення системного ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на ревматоїдний артрит / Н.Г. Блудова., Г.Б.Благодаренко, Н.Г.Строїло [та ін.]// Укр. ревматолог. журнал.- 2008.- №2(32). - С.22-24
9. Свінцицький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б.Яременко, О.Б. Пузанова, Н.І.Хомченкова.- К.: Книга-плюс, 2006.- 680 с.
10. Оцінка вагомості факторів розвитку остеопенічних станів у хворих на ревматичні захворювання / С.І. Сміян, Л.Б. Лозіна, Н.В. Грималюк [та ін.] // Укр. ревматол. журн.-2004. — Т.17, №3. — (Додаток). — С.48
11. Шостак Н.А. Ревматоидный артрит и остеопороз / Н.А.Шостак, А.А. Мурадянц // Русский медицинский журнал.- 2004.- Т.12, №5.- С.287-289
12. Elevated levels of chemokines in esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis / H. Isomoto, A. Wang A, Y. [et al.] // Am. J. Gastroenterol.- 2003.- Vol.98(3).-P.551-556.
13. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review / Dent J, El-Serag HB, Wallander MA [et al] // Gut.- 2005.- Vol. 54: p. 710-717
14. Insogna K.L. The effect of proton pump inhibiting drugs on mineral metabolism / K.L. Insogna // Am. J. Gastroenterol.- 2009.- Vol.104.- P. 2-24
15. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures/ Laine L. // Am. J. Gastroenterol.- 2009.- Vol.104.- P. 21-26
16. Possible pathogenetic role of new cytokines in postmenopausal osteoporosis and changes during calcitonin plus calcium therapy / Ali Gür, Aziz Denli, Kemal Nas [et al] // Rheumatology International.- 2002.- Vol.22,№5.- P.194-198.
17. The Role of T Cells in Osteoporosis, an Update / Wen Zhao, Yuying Liu, Catherine M. Cahill [et al] // Int. J. Clin. Exp. Pathol.- 2009.- Vol.2.- P.544-552.

Заздравнов А.А. Амбівалентність механізмів формування остеопенічного синдрому при ревматоїдному артриті, ускладненому гастроэзофагеальним рефлюксом // Український медичний альманах. — 2011. — Том 14, №2. — С.67-69.

У статті розглянута проблема виникнення та прогресування остеопенічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит (РА), ускладнений ураженням стравоходу. Обстежено 88 хворих на РА, у тому числі 48 пацієнтів із супутньою гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Всім хворим проводилася ультразвукова денситометрія. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між частотою остеопенічного синдрому та наявністю ГЕРХ у хворих на РА. Встановлено негативний вплив кислотосупресивної терапії інгібіторами протонної помпи на стан кісткової тканини.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гастроэзофагеальний рефлюкс, остеопенічний синдром, патогенез

Заздравнов А.А. Амбивалентность механизмов формирования остеопенического синдрома при ревматоидном артрите, осложненном гастроэзофагеальным рефлюксом // Український медичний альманах. — 2011. — Том 14, №2. — С.67-69.

В статье рассмотрена проблема возникновения и прогрессирования остеопенического синдрома у больных ревматоидным артритом (РА), осложненным поражением пищевода. Обследовано 88 больных РА, в том числе 48 пациентов с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Всем больным проводилась ультразвуковая денситометрия. Выявлена прямая корреляционная связь между частотой остеопенического синдрома и наличием ГЭРБ у больных РА. Установлено негативное влияние кислотосупресивной терапии ингибиторами протонной помпы на состояние костной ткани.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, остеопенический синдром, патогенез

Zazdravnov A.A. Ambivalence of mechanisms of osteopenic syndrome formation in patients with rheumatoid arthritis complicated by gastroesophageal reflux // Український медичний альманах. — 2011. — Том 14, №2. — С.67-69.

The problem of the origin and progression of osteopenic syndrome in patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated by lesions of the esophagus is considered in this article. 88 patients with RA, including 48 patients with concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD) were examined. Ultrasound densitometry was performed in all patients. Direct correlation between the frequency of osteopenic syndrome and the presence of GERD in patients with RA was found. Negative impact depressing acidity proton pump inhibitor therapy on bone condition has been established.

Key words: rheumatoid arthritis, gastroesophageal reflux, osteopenic syndrome, pathogenesis.

Надійшла 18.12.2010 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак