

УДК: 616.721-002.77-06:616.329/.33-008.17:616.71-007.234-08

Особенности лечения остеопении у больных анкилозирующим спондилоартритом, осложненным поражением пищевода

А.А. Заздравнов, К.Ю. Пархоменко

The features of treatment of osteopenia in patients with ankylosing spondylitis complicated by esophageal lesions

А.А. Zazdravnov, K.Yu. Parhomenko

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, остеопенический синдром, лечение

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – ревматическое заболевание неустановленной этиологии, для которого характерно облигатное поражение крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Висцеральные осложнения АС существенным образом влияют на прогноз заболевания, уменьшают продолжительность и ухудшают качество жизни пациентов. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является чрезвычайно распространенной гастроэнтерологической патологией и нередко осложняет течение ревматических заболеваний [4, 5]. Так, основным симптом ГЭР изжога встречается у больных ревматоидным артритом в 2,4 раза чаще, чем в общей популяции [4]. Результаты собственных наблюдений показывают, что симптомы ГЭР (дисфагия, отрыжка, изжога) встречаются у трех четвертей больных АС [2].

Синдром остеопении наблюдается при различных патологических состояниях, наиболее выражена потеря костной массы отмечается при ревматических заболеваниях. Так, у больных АС остеопенический синдром (ОПС) выявляется в 77-85% случаев [1, 6], при этом у 18,8-35% больных АС ре-

гистрируются переломы позвонков. [9,10]. Формирование системного ОПС при АС происходит вследствие различных механизмов: активности иммунновоспалительного процесса (провоспалительные цитокины, реализующие активацию клеточного иммунитета при АС, играют основную роль в стимуляции остеокластов, которые осуществляют костную резорбцию), наличия висцеритов (в особенности – поражение желудочно-кишечного тракта), применения глюкокортикоидов и цитостатиков, которые ухудшают состояние минеральной плотности костной ткани – метотрексатная остеопатия, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз [3]. Структурно-функциональные изменения костной ткани являются важным патогенетическим компонентом течения АС и, в определенной степени, отражают активность воспалительного процесса [6,9]. ОПС способствует прогрессированию функциональной недостаточности и инвалидизации больных АС; наряду с этим прогрессирование суставного син-

¹61015, Украина, Харьков, Пер. Внуковский, 10, e-mail fammed@rambler.ru

дрома при АС ограничивает двигательную активность пациентов, и, в свою очередь, является одним из патогенетических факторов ОПС.

В целом, присоединение осложнений к основному заболеванию обуславливает необходимость поиска инновационных способов лечения. Комбинация АС и ГЭР изменяет подходы к терапии как собственно АС, так и вторичного ОПС. Лечение АС – ассоциированной остеопении существенно не отличается от общих принципов коррекции остеопении: используются препараты кальция и витамина D3, кальцитонина, бисфосфонатов (фосамакс, алендронат натрия), стронция. Между тем, в условиях тандема АС – ГЭР один из наиболее эффективных классов антиостеопоротических препаратов – алендронаты – противопоказаны.

Цель работы

– разработка и апробация схемы лечения остеопенического синдрома у больных АС, осложненного ГЭР.

Материал и методы

Было обследовано 52 больных АС, осложненного ГЭР с проявлениями системного ОПС. 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) (АС)». Поражения пищевода диагностировали на основании клинико-инструментального обследования (эндоскопия и/или наличие характерных жалоб). Во всех случаях диагноз ГЭР был установлен спустя не менее, чем через 1 год после диагностики АС.

В лечении АС использовали базисную (сульфасалазин, метотрексат) и противовоспалительную (диклофенак, мелоксикам, индометацин, целекоксиб) терапию; в лечении ГЭР применяли ингибиторы протонной помпы. В зависимости от способа медикаментозной коррекции ОПС пациенты были распределены на две группы: основную – 27 больных, принимавших стронция ранелат, препараты

кальция с витамином D3 и симвастатин; группу сравнения – 25 пациентов, в лечении ОПС которых использовали стронция ранелат и препараты кальция с витамином D3.

Маркеры костного метаболизма – костный изофермент щелочной фосфатазы (КИЩФ) и тартратрезистентную кислую фосфатазу (ТРКФ) исследовали биохимическим методом в реакции высвобождения фосфата после инкубации с глицерофосфатом натрия в течение часа при температуре 37°C. Состояние костной ткани (пяточная кость) оценивали с помощью ультразвукового денситометра Achilles Express (USA), вычисляли индекс прочности костной ткани (ИПК), индекс Z (отклонение минеральной плотности кости от среднего значения больных контрольной группы соответствующего возраста), индекс T (отклонения от референтного значения пиковой костной массы у здоровых лиц молодого возраста). Больные, которым была назначена системная глюкокортикоидная терапия в исследование не включались. Полученные показатели сравнивали с результатами исследования у 20 практически здоровых лиц (группа контроля) в возрасте 40–55 лет.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и средней квадратической ошибки (m). Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Существующий широкий выбор препаратов для лечения ОПС в условиях сочетанной патологии АС и ГЭР значительно сужается. Так, использование высокоактивных антиостеопоротических препаратов из группы бисфосфонатов может привести к поражению пищевода, а при уже существующей эзофагеальной патологии их применение становится невозможным. Вследствие этого, для коррекции ОПС у больных АС, осложненным ГЭР, была выбрана комбинация препаратов кальция с витамином D3 и стронция ранелата. Дополнительное назначение

Табл. 1

Маркеры костного метаболизма и денситометрические показатели обследованных больных в динамике лечения, M±m

Показатель	Основная группа, n=27		Группа сравнения, n=25		Контрольная группа, n=20
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ТРКФ, ед.	3,62±0,232	2,97±0,162*	3,59±0,231	3,05±0,174	1,1±0,09
КИЩФ, %	51,2±0,92	54,9±0,54**	52,8±0,91	55,5±0,63***	62,3±1,54
ИПК, %	67±2,8	68±3,0	68±2,7	68±2,8	89±0,6
индекс Z, SD	-0,67±0,121	-0,55±0,111	-0,67±0,114	-0,65±0,122	0,34±0,074
индекс T, SD	-2,11±0,105	-2,02±0,113	-2,18±0,115	-2,11±0,124	0,62±0,126

Примечание. Различия достоверны при сравнении с аналогичным показателем: * – пациентов основной группы до лечения (t=2,298; p=0,025); ** – пациентов основной группы до лечения (t=3,476; p=0,001); *** – пациентов группы сравнения до лечения (t=2,441; p=0,018).

симвастатина было обусловлено, с одной стороны, наличием позитивного мирового опыта применения статинов в качестве базисных препаратов АС [8, 11], с другой – наличием у статинов антирезорбтивного эффекта в отношении костной ткани [7]. В контексте рассматриваемой проблемы, чрезвычайно важным являлся факт доказанной эзофагеальной безопасности статинов [12].

Синергизм действия предложенного терапевтического комплекса заключается в нивелировании дисбаланса костного ремоделирования путем угнетения костной резорбции (препарат кальция с витамином D3 и симвастатин) и двойного действия стронция ранелата, который активизирует процессы костеобразования и, одновременно, имеет антирезорбтивный эффект. Эффективность предложенной схемы лечения оценивали через три месяца от начала приема вышеуказанных препаратов путем исследования биохимических маркеров костного метаболизма и интегральных индексов ультразвуковой денситометрии.

Оценивая изменения активности биохимических маркеров костного метаболизма в динамике лечения в зависимости от способа терапии, были выявлены достоверные вариации исследуемых показателей: уменьшение активности ТРКФ и увеличение КИЩФ в основной группе пациентов (табл. 1).

В группе сравнения также отмечалось увеличение КИЩФ, а относительно ТРКФ наблюдалась лишь тенденция к снижению активности данного фермента ($t=1,879$; $p=0,065$).

Принимая во внимание, что показатели ТРКФ отображают активность костной резорбции, а КИЩФ – процес формирования новой кости, можно считать, что комплексная терапия ОПС (препарат кальция с витамином D, стронция ранелат и симвастатин) позитивно влияет на костеобразование и угнетает костную резорбцию. Безусловно, что ведущим компонентом данной антиостеопоротической комбинации является стронция ранелат. Наряду с этим, более высокий уровень ТРКФ, достигнутый в ходе лечения у больных основной группы является, очевидно, результатом суммации антирезорбтивной активности стронция ранелата и симвастатина.

В полученных результатах ультразвуковой денситометрии статистически достоверных различий в зависимости от способа лечения выявлено не было, хотя в целом наметилась их позитивная динамика. Такие данные можно объяснить недостаточно длительным (относительно ОПС) сроком лечения, поскольку денситометрическим показателям присуща значительно большая инертность во времени.

При оценке эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода до и после лечения достоверных различий в динамике морфологических изменений в зависимости от способа лечения выявлено не было. У всех больных обеих групп на фоне длительного использования ингибиторов протонной помпы был достигнут позитивный лечебный эффект, который проявлялся исчезновением сим-

птомов ГЭР и отсутствием эрозивно-язвенных поражений пищевода при эндоскопическом исследовании. Данный факт свидетельствовал о том, что комплексная терапия ОПС, которая применялась у больных основной группы является эзофагобезопасной.

Выводы

В терапии ОПС больных АС, осложненного ГЭР, целесообразно применять комплексную лечебную схему, которая включает препарат кальция с витамином D3, симвастатин и стронция ранелат. Данная комбинация медикаментов влияет на различные звенья костного метаболизма и способствует уменьшению проявлений дисбаланса биохимических маркеров ОПС, формирует тенденцию к нормализации денситометрических показателей и не имеет повреждающего действия на слизистую оболочку пищевода.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшей работе планируется исследовать особенности течения и лечения остеопорозных состояний у больных с другими ревматическими заболеваниями, осложненными поражениями пищеварительного тракта.

Литература

1. Борткевич О.П. Вторичный остеопенический синдром при анкилозирующем спондилоартрите / О.П. Борткевич // Украинский ревматологический журнал. - 2001. - № 2 (4). - С. 52-54
2. Заздравнов А.А. Клиніко-патогенетична характеристика уражень стравоходу у хворих на анкілозуючий спонділоартрит / А.А. Заздравнов // Кримський терапевтичний журнал. - 2006. - № 3. - С. 70-72.
3. Корж Н.А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Н.А. Корж, В.В. Поворожник, Н.В. Дедух, П.А. Зупанец. - Харьков: «Золотые страницы». - 2002. - 646 с.
4. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих ревматологічного профілю / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.С. Денисюк [та ін.] // Укр. терапевтичний журнал. - 2006. - № 4. - С.65-67.
5. Ткач С.М. Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанных на данных доказательной медицины / С.М. Ткач, В.Г. Переверий // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 6 (56). - С.96-107.
6. Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis / L.Muntean, S.Simon, C.R. Bolosiu [et al.] // *Medica. A Journal of Clinical Medicine.* - 2006. - Vol.1, N.1. - P. 7-12.
7. Bone protective effect of simvastatin in experimental arthritis / J. L. Funk, J. Chen, K. J. Downey [et al.] // *J. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 35 (6). - P. 1083-1091.
8. Cirillo D. J. The effect of statin use on incident immunemediated and infectious conditions among U.S. veterans / D. J. Cirillo. - 2008. - Pub. University of Iowa. - 320 p.
9. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis / Ghozłani L., Ghażi M., Nouijai A. [et al.] // *Bone.* - 2009. - Vol.44(5). - P.772-776.
10. Przepiera-Bedzák H. The value of researches, which assess bone mineral density and bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis, in detecting osteoporosis / H.Przepiera-Bedzák // *Ann. Acad. Med. Sietin.* - 2007. - Vol. 53 (3). - P.39-47.
11. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis / J.C. van Denderen, M. J. L. Peters, V.P. van Halm [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 695-696.
12. Statin use and risk of gastroduodenal ulcer and reflux esophagitis / T. Fujii, T. Nakabayashi, S. Hashimoto [et al.] // *Hepatogastroenterology.* - 2009. - Vol. 56. - P. 641-644.

Особенности лечения остеопенического синдрома у больных анкилозирующим спондилартритом, осложненным поражением пищевода

А.А. Заздравнов, К.Ю. Пархоменко

В статье рассмотрена проблема лечения остеопенического синдрома у больных анкилозирующим спондилартритом (АС), осложненным поражением пищевода. Обследовано 38 больных АС, осложненным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с проявлениями остеопенического синдрома. Всем больным проводилась ультразвуковая денситометрия и исследования биохимических маркеров костного метаболизма. Предложена схема лечения данных пациентов, учитывающая характер осложнений, доказана её эзофагеальная безопасность и преимущества перед изолированным приемом препаратов кальция.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилартрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, остеопенический синдром, лечение

Особливості лікування остеопенічного синдрому у хворих на анкілозуючий спондилартрит, ускладнений ураженням стравоходу

А. А. Заздравнов, К.Ю. Пархоменко.

У статті розглянуто проблему лікування остеопенічного синдрому у хворих на анкілозуючий спондилартрит (АС), ускладнений ураженням стравоходу. Обстежено 38 хворих на АС, ускладнений гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою з проявами остеопенічного синдрому. Усім хворим проводилась ультразвукова денситометрія та дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму. Запропоновано схему лікування даних пацієнтів, що враховує характер ускладнень, доведено її езофагеальна безпека та переваги перед ізольованим прийомом препаратів кальцію.

Ключові слова: анкілозуючий спондилартрит, гастроэзофагеальний рефлюкс, остеопенічний синдром, лікування

The features of treatment of osteopenia in patients with ankylosing spondylitis complicated by esophageal lesions

A.A. Zazdravnov, K.Yu. Parhomenko

In this article the problem of treatment of osteopenic syndrome in patients with ankylosing spondylitis (AS) complicated by lesions of the esophagus was examined. 38 patients with AS complicated by gastroesophageal reflux disease manifestations of osteoporosis were screened. In all patients ultrasound densitometry and measurement of biochemical markers of bone metabolism has been implemented. Complex regimen of these patients, taking into account the nature of the complications has been proposed. Esophageal safety and advantages of this scheme compared with an isolated intake of calcium preparations were proved.

Key words: ankylosing spondylitis, gastroesophageal reflux, osteopenic syndrome, treatment