

А.А. Заздравнов
Л.М. Пасиешвили

Харьковский национальный
медицинский университет

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
гастроэзофагеальный
рефлюкс, остеопенический
синдром, внесуставные
проявления, патогенез.

ОСТЕОПЕНИЯ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ КЛАСТЕРИЗАЦИИ ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

В статье рассмотрены взаимосвязи между системным остеопеническим синдромом (ОПС) и гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) у больных ревматоидным артритом (РА). Обследовано 149 больных РА, из которых 99 имели проявления ГЭР (основная группа); у 50 пациентов с РА признаков патологии пищевода не отмечалось (группа сравнения). Во всех случаях ГЭР диагностирован не ранее чем через 1 год после установления диагноза РА. Статистическая обработка результатов клинико-инструментального обследования выявила положительную ассоциативную связь между внесуставными проявлениями РА — ГЭР и ОПС. Установлено, что при наличии ГЭР у больных РА наблюдается повышение частоты ОПС, усугубляются нарушения минеральной плотности костной ткани. Выявлена прямая зависимость между тяжестью течения эзофагеальной патологии и ОПС, с одной стороны, и степенью активности РА — с другой. Динамика провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α и универсального маркера воспаления — С-реактивного белка свидетельствовала в пользу того, что основным механизмом, реализующим генез патологического кластера внесуставных проявлений «остеопенический синдром и гастроэзофагеальный рефлюкс», у больных РА является иммуновоспалительный процесс.

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение и прогрессирование внесуставных висцеральных проявлений у больных ревматоидным артритом (РА) не является сугубо арифметической суммой патологий; в данном случае имеет место переход количественного «накопления болезней» в новое качество функционирования организма в измененной системным заболеванием среде. Иными словами, больной РА с висцеральными проявлениями и без таковых — это два принципиально разных пациента, требующих различных диагностических и лечебно-реабилитационных подходов. Нередко именно висцеральные проявления РА (амилоидоз почек, системный атеросклероз, легочный фиброз) определяют продолжительность жизни и ее качество у данных пациентов. Выделенный А.В. Garrod еще в 1858 г. в виде отдельной нозологии, РА довольно поздно стал рассматриваться в качестве системного заболевания. Определенной точкой отсчета можно считать конец XIX в., когда G.A. Bannatyne (1896) описал у больного РА васкулит и полинейропатию. До этого момента и, впрочем, достаточно долгое время после него, различные внесуставные проявления РА рассматривались как коморбидная патология при основном заболевании. Лишь со середины прошлого столетия фор-

мируется четкое понятие о РА как о системном заболевании соединительной ткани с внесуставными проявлениями (Sokoloff L. et al., 1950).

В настоящее время аксиомой представляется то, что РА является не локальным суставным заболеванием, а представляет собой сложный общепатологический иммуновоспалительный процесс, затрагивающий все органы и системы больного человека. В одних случаях клинические проявления болезни ограничиваются собственно суставной патологией, а в других она исходно имеет или по мере развития приобретает черты истинного системного заболевания, характеризующегося полиорганным поражением (Фоломеева О.М. 2008). На сегодняшний день, безусловно, ожидаемый процесс «висцерализации» РА не является в должной мере ни управляемым, ни прогнозируемым. В течение 11,8 года существования РА внесуставные проявления развиваются у 42,7% больных (Turesson C., 2008).

Сегодня сформирована концепция кластеризации внесуставных проявлений РА, суть которой заключается в сосуществовании стабильных комплексов разнообразных внесуставных проявлений у пациентов с системными ревматическими заболеваниями. Так, наличие ревматоидных узел-

ков у больного РА очень часто сопровождается перикардитом, плевритом, васкулитом, поражением глаз и легких; васкулит сочетается с нейропатией и поражением легких. Концепция кластеризации предполагает наличие общих механизмов формирования определенных патологических состояний (Turesson С., 2008). Поиск и исследование данных механизмов и медиаторов, их реализующих, является актуальной проблемой ревматологии.

РА сопровождается облигатными генерализованными нарушениями структурно-функционального состояния костной ткани. Снижение показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдается у 68% больных РА (Нейко Є.М., Яцишин Р.І., 2007). Остеопенический синдром (ОПС) является имманентной характеристикой РА и носит универсальный характер: наблюдаются потери как компактного, так и губчатого костного вещества, поражается как осевой, так и периферический скелет. Данные изменения являются важным патогенетическим компонентом течения РА и в определенной степени отражают активность воспалительного процесса (Свінціцький А.С. та співавт., 2006). Сочетания ОПС с различными висцеральными проявлениями РА не являются стохастическими. Так, низкие показатели МПКТ у больных РА достоверно чаще наблюдаются при нефропатии, лимфаденопатии, поражении легких (Клубова А.Ф. и соавт., 2002).

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — нередкое внесуставное проявление РА. Изжога, основной клинический симптом ГЭР, наблюдается у больных РА в 2,4 раза чаще, чем в популяции (Вдовиченко В.І. та співавт., 2006).

Учитывая столь высокую распространенность, как ОПС, так и ГЭР, в среде больных РА, следует ожидать и сочетания данных внесуставных проявлений у конкретного больного.

Цель работы — определить наличие и характер взаимосвязей между ОПС и ГЭР у больных РА, выявить механизмы их реализации.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 149 больных РА, из которых 99 имели проявления ГЭР (основная группа); у 50 пациентов с РА признаков патологии пищевода не отмечалось (группа сравнения). Во всех случаях ГЭР диагностирован не ранее чем через 1 год после установления диагноза РА. Возраст больных основной группы составлял $49,0 \pm 1,19$ года, группы сравнения — $49,4 \pm 1,44$ года. Среди обследованных участников основной группы было 82 (82,8%) женщины и 17 (17,2%) мужчин; в группе сравнения — 42 (84%) и 8 (16%) соответственно. Анамнез РА в основной группе составил $8,7 \pm 0,36$ года, в группе сравнения — $8,1 \pm 0,37$ года. В основной группе ревматоидный фактор был выявлен у 77,8% больных, в группе сравнения — у 78,0%.

Диагностика РА проводилась в соответствии с дополнением № 11 к приказу Минздрава Украины от 12.10.2006 г. № 676 «Клинический протокол

оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом». ГЭР диагностировали в соответствии с дополнением к приказу Минздрава Украины от 13.06.2005 г. № 271 «Клинический протокол оказания медицинской помощи больным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». При выявлении рефлюкс-эзофагита степень его тяжести оценивали по результатам эндоскопического исследования с использованием Лос-Анджелесской классификации (1998).

Состояние костной ткани (пяточная кость) оценивали с помощью ультразвукового денситометра Ahilles Express (USA), вычисляли индекс прочности костной ткани (ИПК), индекс Z (отклонение МПКТ от среднего значения больных контрольной группы соответствующего возраста), индекс T (отклонение от референтного значения пиковой костной массы у здоровых лиц молодого возраста). При оценке МПКТ руководствовались рекомендациями ВОЗ, согласно которым снижение T-индекса на >1 стандартное отклонение (SD) рассматривается как собственно остеопения, а на $>2,5$ SD — как остеопороз.

Концентрацию фактора некроза опухоли (ФНО)- α в крови исследовали иммуноферментным методом, содержание С-реактивного белка (СРБ) определяли в реакции агглютинации латекса, покрытого антителами к этому белку.

Больные, которым была назначена системная глюкокортикоидная терапия, в исследование не включались. Полученные результаты сравнивали с результатами исследований у 20 практически здоровых лиц (группа контроля) в возрасте 40–55 лет.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и средней квадратической ошибки (m). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Также использовали вычисление критерия χ^2 , критерия Ф (угловое преобразование Фишера), метод ассоциативного анализа с вычислением коэффициента Юла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов основной группы с РА 52,5% больных имели эндоскопические проявления эзофагита. При оценке связей между активностью РА и степенью тяжести эзофагита выявлена достоверно значимая прямая зависимость ($df=6$, $\chi^2=14,119$; $p=0,028$) между данными показателями (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пациентов с РА основной группы в зависимости от активности РА и степени тяжести эзофагита

Степень тяжести эзофагита	Степень активности РА		
	I (n=11)	II (n=28)	III (n=13)
A (n=15)	6	8	1
B (n=16)	3	11	2
C (n=13)	2	6	5
D (n=8)	0	3	5

Таблиця 2

Результаты денситометрии больных РА и лиц группы контроля ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	основная (n=99)	сравнения (n=50)	контроля (n=20)
SOS, м/с	1475 $\pm$ 3,1 ^{*)**}	1491 $\pm$ 4,6 ^{***}	1563 $\pm$ 9,0
BUA, дБ/МГц	97,0 $\pm$ 0,60 ^{*)**}	101,6 $\pm$ 1,01 ^{***}	106,6 $\pm$ 1,09
ИПК, %	58,1 $\pm$ 0,32 ^{*)**}	65,4 $\pm$ 0,46 ^{***}	89,4 $\pm$ 0,52
Индекс Z, SD	-0,98 $\pm$ 0,043 ^{*)**}	-0,73 $\pm$ 0,066 ^{***}	0,34 $\pm$ 0,074
Индекс T, SD	-2,60 $\pm$ 0,095 ^{*)**}	-2,12 $\pm$ 0,122 [*]	0,62 $\pm$ 0,126

Различия достоверны при сравнении с аналогичным показателем: *группы контроля (t=10,808; p<0,001); **группы сравнения (t=2,961; p=0,004); ***группы контроля (t=7,494; p<0,001); *группы контроля (t=5,701; p<0,001); **группы сравнения (t=4,113; p=0,001); ***группы контроля (t=2,050; p=0,044); *группы контроля (p<0,001); **группы сравнения (t=8,744; p<0,001); ***группы контроля (t=6,262; p<0,001); *группы контроля (p<0,001); **группы сравнения (t=3,173; p=0,002); ***группы контроля (p<0,001); *группы контроля (p<0,001); **группы сравнения (t=3,105; p=0,003); ***группы контроля (p<0,001).

С учетом роли воспалительного процесса в формировании ОПС у больных РА проведено исследование показателей МПКТ у больных РА, осложненным ГЭР с различными степенями активности основного заболевания. Установлено, что выраженность ОПС прямо зависит от активности РА и достигает максимума у больных с III степенью активности. Достоверные различия наблюдались и при сравнении каждого из исследуемых денситометрических показателей (табл. 3).

Таблиця 3

Результаты денситометрии больных РА основной группы в зависимости от степени активности, $M \pm m$

Показатель	Степень активности РА		
	I (n=27)	II (n=53)	III (n=19)
SOS, м/с	1499 $\pm$ 5,2 ^{*)**}	1472 $\pm$ 3,7 ^{***}	1448 $\pm$ 3,4
BUA, дБ/МГц	101,8 $\pm$ 1,07 ^{*)**}	96,4 $\pm$ 0,7 ^{***}	92,1 $\pm$ 0,92
ИПК, %	68,7 $\pm$ 0,62 ^{*)**}	57,2 $\pm$ 0,51 ^{***}	47,4 $\pm$ 0,73
Индекс Z, SD	-0,70 $\pm$ 0,062 ^{*)**}	-0,99 $\pm$ 0,063 ^{***}	-1,23 $\pm$ 0,096
Индекс T, SD	-2,01 $\pm$ 0,138 ^{*)**}	-2,62 $\pm$ 0,129	-2,81 $\pm$ 0,165

Различия достоверны при сравнении с аналогичным показателем: *при II степени активности (t=4,205; p<0,001); **при III степени активности (t=7,452; p<0,001); ***при III степени активности (t=3,676; p<0,001); *при II степени активности (t=4,357; p<0,001); **при III степени активности (t=6,520; p<0,001); ***при III степени активности (t=3,318; p=0,001); *при II степени активности (p<0,001); **при III степени активности (p<0,001); ***при III степени активности (p<0,001); *при II степени активности (t=3,281; p=0,002); **при III степени активности (t=4,637; p<0,001); ***при III степени активности (t=2,090; p=0,041); *при II степени активности (t=3,229; p=0,002); **при III степени активности (t=3,820; p<0,001).

В пользу ведущей роли иммуновоспалительного процесса в генезе кластера внесуставных проявлений «ГЭР + ОПС» у больных РА свидетельствовала и динамика универсального провоспалительного цитокина — ФНО- α . В группе больных РА с вышеуказанным кластером уровень данного цитокина (94,5 $\pm$ 1,49 нг/л) был достоверно выше (t=2,312; p=0,023), чем у пациентов с РА и ГЭР, но без ОПС (87,6 $\pm$ 2,37 нг/л). Наряду с этим концентрация ФНО- α у больных РА с ГЭР (92,7 $\pm$ 1,32 нг/л) превышала (t=2,454; p=0,015) аналогичный показатель у пациентов группы сравнения (86,3 $\pm$ 2,67 нг/л). Подобная картина наблюдалась и при исследовании другого независимого маркера воспаления — СРБ. У больных РА с кластером «ГЭР + ОПС» содер-

Подобные результаты свидетельствовали в пользу того, что выраженность эзофагеальной патологии у обследованных пациентов зависит от активности иммуновоспалительного процесса и является внесуставным проявлением РА, а не коморбидным состоянием.

Результаты денситометрии показали, что в основной группе больных РА признаки ОПС присутствовали у 76 (76,8%) пациентов, в группе сравнения — у 30 (60%). Различия в экспрессивности данного синдрома между группами были достоверными (df=1, $\chi^2=4,549$, p=0,033; $\phi=2,098$, зона значимости ϕ — 0,01<p<0,05). Наряду с этим различий в структуре ОПС в сравниваемых группах не выявлено (рис. 1, 2).

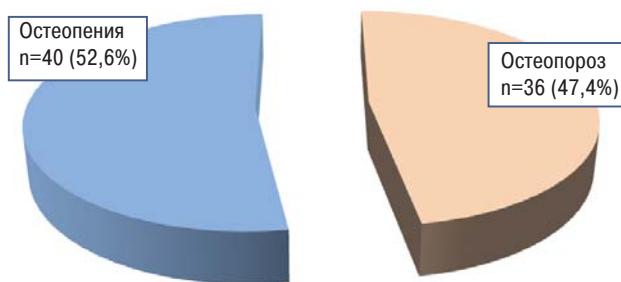


Рис. 1. Структура ОПС у больных РА основной группы

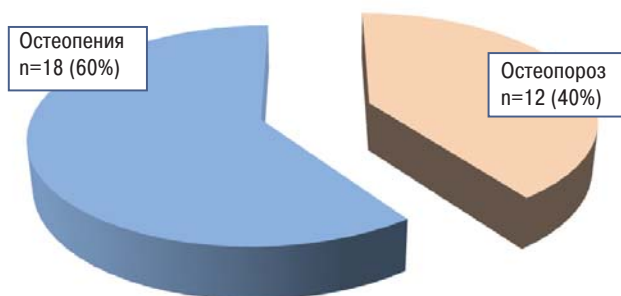


Рис. 2. Структура ОПС у больных РА группы сравнения

При оценке отдельных денситометрических показателей установлено, что в обеих группах больных РА наблюдалось достоверное уменьшение всех исследуемых параметров по сравнению с контролем (табл. 2). Снижение МПКТ, нарушение микроархитектоники кости у больных РА по сравнению со здоровыми лицами проявлялось как изменениями отдельных звуковых параметров (SOS, BUA), так и снижением интегрального индекса прочности костной ткани (ИПК). Именно ИПК, который по сути является эквивалентом комбинации SOS та BUA, наиболее полно с клинической точки зрения отображает выраженность ОПС.

При исследовании взаимосвязей в структуре осложнений РА выявлено наличие прямой ассоциативной зависимости ($Q=+0,376$) между ГЭР и ОПС, что предполагало существование различий в МПКТ у пациентов основной группы при сопоставлении с больными группы сравнения. При обработке результатов денситометрии выявлены более выраженные проявления ОПС именно у больных основной группы (см. табл. 2).

жання данного белка склало $33,20 \pm 1,203$ мг/л, що достовірно ($t=5,512$; $p<0,001$) превышало аналогічний показате́ль у пацієнтів с РА і ГЕР, но без ОПС — $20,39 \pm 1,398$ мг/л.

ВЫВОДИ

При наявності ГЕР у бо́льших РА набувається по-вышення частоты ОПС, що підтверджується наяв-ніем положительної асоціативної зв'язи между даними внесуставними проявленнями. Наряду с этим нарушения МПКТ у бо́льших РА усугубляються при наявності ГЕР. Все вышеизложенное позво-ляет утверждать, что у данных пациентов имеет ме-сто формирование кластера внесуставных прояв-лений «ГЕР + ОПС». Механизмом, реализующим генез данной патологической конструкции, явля-ється иммуновоспалительный процесс.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Вдовиченко В.І., Острогляд А.В., Денисюк Я.С. та ін. (2006) Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих ревматологічного профілю. Укр. терапевт. журн., 4: 65–67.
- Клубова А.Ф., Борткевич О.П., Дейкун А.И. (2002) Нару-шение минеральной плотности костной ткани в зависимости от кли-нического течения ревматоидного артрита. Укр. мед. часопис, 3(29): 142–144.
- Нейко Є.М., Яцишин Р.І. (2007) Особливості перебігу та лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит. Укр. рев-матол. журн., 29(3): 82–83.
- Свінціцький А. С., Яременко О. Б., Пузанова О. Г., Хом-ченкова Н. І. (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Книга-плюс, Київ, 680 с.
- Фоломеева О. М. (2008) К проблеме определения внесустав-ных проявлений ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматол., 2: 74–82.
- Bannatyne G.A. (1896) Rheumatoid Arthritis: its Pathology, Morbid Anatomy, and Treatment. John Wright, Boston, 214 p.
- Sokoloff L., Wilens S.L., Bunim J.J., McEwen C. (1950) Diagnostic value of histologic lesions of striated muscle in rheumatoid arthritis. Amer. J. Med., 219: 174.
- Turesson C., McClelland R. L., Christianson T. (2008) Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 35(1): 179–180.

ОСТЕОПЕНИЯ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНИЙ РЕФЛЮКС У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У СВІТЛІ КОНЦЕПЦІЇ КЛАСТЕРИЗАЦІЇ ПОЗАСУГЛЮБОВИХ ПРОЯВІВ

А.А. Заздравнов, Л.М. Пасієшвілі

Резюме. У статті розглянуто взаємозв'язки між остеопенічним синдромом (ОПС) та гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР) у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Обстежено 149 хворих на РА, з яких 99 мали прояви ГЕР (основна група); у 50 пацієнтів із РА ознак патології страво-ходу не відзначалося (група порівняння). У всіх випадках ГЕР діагностовано не раніше, ніж че-рез 1 рік після встановлення діагнозу РА. Ста-тистична обробка результатів клініко-інстру-ментального обстеження виявила позитивний

асоціативний зв'язок між позасуглобовими про-явами РА — ГЕР і ОПС. Встановлено, що за на-явності ГЕР у хворих на РА спостерігається під-вищення частоти ОПС, поглиблюються пору-шення мінеральної щільності кісткової тканини. Виявлено пряму залежність між тяжкістю пере-бігу езофагеальної патології та ОПС, з одного боку, й ступенем активності РА — з іншого. Ди-наміка прозапального цитокіну фактора некрозу пухлини-α та універсального маркера запален-ня — С-реактивного білка свідчила на користь того, що основним механізмом, який реалізує генез патологічного кластеру позасуглобових проявів «остеопенічний синдром і гастроєзофагеальний рефлюкс», у хворих на РА є імун-запальний процес.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гастроєзофагеальний рефлюкс, остеопенічний синдром, позасуглобові прояви, патогенез.

OSTEOPENIC SYNDROME AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS — AN EXAMPLE OF CLUSTERING OF EXTRAARTICULAR MANIFESTATIONS CONCEPT

A.A. Zazdravnov, L.M. Pasiyeshvili

Summary. The relationship between the system osteopenic syndrome (OPS) and gastroesopha-geal reflux (GER) in patients with rheumatoid ar-thritis (RA) have been considered in the article. 149 patients with RA, of which 99 had evidence of GER (study group) and 50 patients with RA with no signs of esophageal disease (control group) were examined. In all cases, GER was diagnosed no earlier than one year after the diagnosis of RA. Statistical analysis of the results of clinical and in-strumental examination revealed a positive asso-iation between extra-articular manifestations of RA — GER and OPS. It was found that the pre-ence of GER in patients with RA, an increase of fre-quence OPS, aggravated disorders of bone miner-al density. It was found a direct correlation between the severity of esophageal pathology and OPS on the one hand and the degree of RA activity — on the other. Dynamics of pro-inflammatory cytokine tu-mor necrosis factor — alpha and universal marker of inflammation — C-reactive protein showed that the main mechanism of forming abnormal cluster of extraarticular manifestations «osteopenic syn-drome and gastroesophageal reflux» in patients with RA is the immuno-inflammatory process.

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

Адреса для листування:

Заздравнов Андрій Анатолійович
Україна, 61015, Харків, пров. Внуківський, 10