

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Т. А. РАСКИНА¹, О. С. МАЛЫШЕНКО¹, О. А. ПИРОГОВА²,
М. В. ЛЕТАЕВА¹, Ю. В. АВЕРКИЕВА¹

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

² Областной клинический госпиталь для ветеранов войн, Кемерово

Цель. Оценить минеральную плотность ткани (МПК) у мужчин с анкилозирующим спондилитом (АС) при различных клинических вариантах заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 72 мужчины с достоверным диагнозом АС, средний возраст — 43,2±9,1 года. Проводилось рентгенологическое исследование осевого скелета и периферических суставов, определялся HLA-B27. Активность заболевания оценивали с использованием индекса BASDAI, функциональные нарушения — с помощью индекса BASFI. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Контрольную группу составили 74 практически здоровых мужчины, средний возраст — 46,7±0,9 лет.

Результаты. Установлено статистически значимое снижение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС в сравнении с показателями МПК мужчин без АС. Из всех клинических параметров положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между длительностью АС и МПК в поясничном отделе ($r=0,4$, $p=0,001$), наличием внескелетных проявлений и МПК в шейке бедра ($r=-0,04$, $p=0,05$) и отрицательная корреляционная связь между активностью АС и МПК в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,08$, $p=0,05$), рентгенологической стадией АС и МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ($r=0,39$, $p=0,0016$), ($r=0,4$, $p=0,001$) соответственно. Отмечено статистически значимое снижение денситометрических показателей в шейке бедра у больных с внескелетными проявлениями АС. Прогрессирование рентгенологических изменений у больных АС сопровождалось повышением денситометрических показателей в поясничном отделе позвоночника. Активность заболевания негативно влияла на показатели МПК. Поражение периферических суставов не оказывало влияния на МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Наличие внепозвоночных проявлений также не оказывало влияния на МПК в изучаемых локализациях. При сравнительном анализе денситометрических показателей в зависимости от индекса BASFI статистически значимых различий не отмечено.

Заключение. Учитывая хронический характер и бессимптомное течение остеопороза, задачей врачей, работающих с данной группой больных, является активный поиск остеопороза с использованием всех доступных диагностических методик с целью раннего выявления данного состояния и последующей коррекции проводимого медикаментозного лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов (энтезит) и периферических суставов (артрит), а в ряде случаев глаз (увеит) и лувовицы аорты (аортит).

Прогноз болезни может определяться поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов — внескелетными проявле-

ниями (ВП). Показано, что какое-либо из ВП выявляется почти у 42% больных АС, а увеит и кардиальная патология считаются факторами неблагоприятного прогноза и инвалидизации пациентов [1].

Несмотря на давний интерес к поражениям различных органов при АС со стороны исследователей и практических врачей-ревматологов, до сих пор сохраняется много спорных вопросов и противоречий, связанных с ВП. Прежде всего, это относится к дефиниции и критериям ВП: какие поражения являются ВП, как их разграничить с сопутствующей

патологией и осложнениями — на эти вопросы внятных ответов нет ни в отечественной, ни в зарубежной литературе, в том числе в рекомендациях экспертов Европейской группы по изучению спондилоартритов [2].

Ассоциация ревматологов рассматривает остеопороз (ОП) как частое осложнение АС, однако в некоторых публикациях последних лет ОП при АС обсуждается как коморбидное состояние, а не как осложнение.

Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний и АС в том числе, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления [3]. Эти данные также позволяют рассматривать ОП при АС как одно из проявлений болезни.

С внедрением инструментальных методов определения минеральной плотности костной ткани (МПК) в последние годы появились данные о частом выявлении ОП у пациентов с АС [4].

При АС в позвоночнике одновременно происходит активизация двух противоположных костных ремоделирующих процессов: патологическое формирование новой кости в кортикальной зоне позвонка, фасеточных суставах и связочном аппарате и чрезмерная потеря костной ткани в центральной части тела позвонка, приводящая к ОП. В связи с этим диагностика ОП и остеопении (ОПе) у больных АС имеет особенности [5].

В настоящее время самым доступным методом оценки МПК является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в различных локализациях. Однако имеющиеся литературные данные свидетельствуют о противоречивости интерпретации результатов, полученных данным методом. Множество исследований показали наличие как положительной, так и отрицательной взаимосвязи синдесмофитов с МПК в поясничном отделе позвоночника, что, вероятно, обусловлено одновременными процессами костной резорбции и периферического костеобразования в позвоночнике, а также длительностью и активностью болезни [6].

Снижение МПК при АС может быть обусловлено разнообразными факторами: возрастом, полом, длительностью АС, формой заболевания, активностью воспалительного процесса, наличием внеаксиальных и внескелетных проявлений, тяжестью функциональных нарушений [7,8], что и предопределило **цель работы:** оценить МПК у мужчин с АС при различных клинических вариантах заболевания.

Материалы и методы.

Обследовано 72 мужчины с достоверным диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984 г.).

Характеристика больных АС представлена в таблице 1.

Средний возраст больных на момент включения в исследование — $43,2 \pm 9,1$ года.

Среди 72 обследованных больных 44 (62,8%) имели только аксиальное поражение. В 60% случаев при рентгенографии позвоночника выявлялись синдесмофиты, из них в поясничном отделе — у 37 (52,8%) больных, в грудном — у 32 (45,7%), в шейном — у 25 (35,7%). Синдесмофиты в двух отделах позвоночника выявлялись у 25 (35,7%), а во всех отделах позвоночника — у 10 (14,3%) больных, вплоть до формирования симптома «бамбуковой палки».

Поражение периферических суставов имели 28 (38,8%) больных. Чаще поражались суставы нижних конечностей — 25 (35,7%) случаев.

У 46 (63,8%) больных отмечались клинические признаки поражения тазобедренных суставов (боль и/или ограничение функции), а у 32 (44,4%) из них поражение имело двустороннюю локализацию.

Для оценки энтезитов использовался индекс MASES. Энтезопатии выявлены у 49 (68,1%) пациентов.

Помимо поражения опорно-двигательного аппарата, 12 (17,1%) больных имели внескелетные проявления АС: увеит — 7, иридоциклит — 5, артрит — 3, нефропатия — 1, воспалительные заболевания кишечника — 1 и псориаз — 4. У 6 (4,3%) пациентов выявлено сочетание нескольких внескелетных проявлений, чаще всего — увеит плюс какое-либо еще проявление (5 больных).

HLA-B27 определен у 51 (63,7%) пациента. Абсолютное большинство больных были HLA-B27 — позитивными (45 из 51 больного, которым был проведен анализ).

Активность заболевания определяли по индексу BASDAI. Низкая степень активности патологического процесса определена у 7 (10%), умеренная — у 24 (34,3%), высокая — у 28 (40%) и очень высокая — у 11 (15,7%) пациентов.

Стадия АС определялась рентгенологически. При включении в исследование 15 (21,4%) больных имели II рентгенологическую стадию и 52 (74,3%) больных — III–IV стадию.

Функциональные нарушения у больных оценивались с помощью индекса BASFI.

Для оценки минеральной плотности кости проводилась двухэнергетическая денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием стационарного рентгеновского двухэнергетического костного денситометра «Exceell» XR-46 («Norland», USA).

Клиническая характеристика больных АС

| | Показатель | Число больных | |
|---------------------------------------|--|---------------|------|
| | | Абс. | % |
| Давность заболевания, годы | <10 | 13 | 18,0 |
| | ≥10 | 59 | 82,0 |
| Форма заболевания | Аксиальная | 44 | 61,2 |
| | Периферическая | 28 | 38,8 |
| Внепозвоночные проявления | Поражение тазобедренных суставов клинически, в том числе двустороннее, n | 46 | 63,8 |
| | Периферический артрит (кроме коксита), n: | 32 | 44,4 |
| | верхних конечностей; | 28 | 38,8 |
| | нижних конечностей; | 18 | 25,0 |
| | височно-нижнечелюстного сустава | 25 | 34,7 |
| | 3 | 4,2 | |
| Внескелетные проявления | Энтезиты, n: | 49 | 68,1 |
| | пятки; | 11 | 15,2 |
| | большие вертелы; | 42 | 58,3 |
| | подвздошные кости; | 9 | 12,5 |
| | других локализаций | 10 | 13,8 |
| | Увеит, n | 7 | 10 |
| Иммуннологическая характеристика | Иридоциклит, n | 5 | 7,1 |
| | Аортит, n | 3 | 4,3 |
| | Нефропатия, n | 1 | 1,4 |
| | ВЗК, n | 1 | 1,4 |
| | Псориаз, n | 4 | 5,7 |
| | HLA-B27 «-», n | 6 | 8,6 |
| Активность болезни по индексу BASDAI | HLA-B27 «+», n | 45 | 64,3 |
| | < 4,0 | 15 | 20,8 |
| Рентгенологическая стадия сакроилиита | ≥ 4,0 | 57 | 79,2 |
| | II | 18 | 25,0 |
| | III | 19 | 26,4 |
| Функциональный индекс BASFI | IV | 35 | 48,6 |
| | < 4,0 | 23 | 31,9 |
| | ≥ 4,0 | 49 | 68,1 |

Контрольную группу составили 74 практически здоровые мужчины, сопоставимые по возрасту (средний возраст — $46,7 \pm 0,9$ лет), без переломов в анамнезе и не предъявляющие остеопоротических жалоб.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows.

Результаты.

Установлено статистически значимое снижение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС в сравнении с показателями МПК мужчин контрольной группы. Так, у мужчин с АС МПК шейки бедра составила $0,8103 \pm 0,02$ г/см² и $-1,39 \pm 0,15$ SD по Z-критерию, в то время как в контрольной группе —

$0,9380 \pm 0,02$ г/см², $-0,19 \pm 0,15$ SD по Z-критерию ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) (рис. 1). В поясничном отделе позвоночника МПК основной группы составила — $0,9719 \pm 0,03$ г/см² и $-0,79 \pm 0,14$ SD по Z-критерию в сравнении с МПК контрольной группы — $1,1069 \pm 0,02$ г/см² и $-0,15 \pm 0,11$ SD по Z-критерию ($p < 0,001$ и $p < 0,001$).

В группе мужчин с АС нормальные показатели МПК определены у 41 (57%), в контрольной группе — у 70 (94,6%). Снижение МПК в основной группе установлено у 31 человека (43,0%), в контрольной группе — у 4 человек (5,40%) (рис. 1).

При анализе взаимосвязи между клиническими параметрами АС и показателями денситометрии в изучаемых локализациях получены данные, представленные в таблице 2.

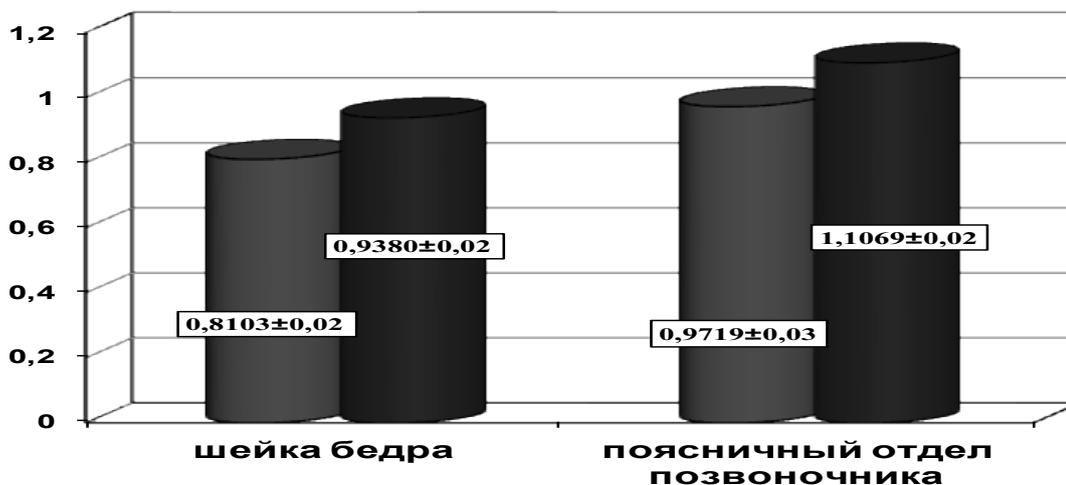


Рис. 1. Средние показатели МПК ($\text{г}/\text{см}^2$) у больных АС и мужчин без АС

Из всех клинических проявлений положительная корреляционная связь выявлена между длительностью АС и МПК в поясничном отделе ($r=0,4$, $p=0,001$), наличием внескелетных проявлений и МПК в шейке бедра ($r=-0,04$, $p=0,05$), отрицательная корреляционная связь между активностью АС и МПК в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,08$, $p=0,05$), рентгенологической стадией АС и МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ($r=0,39$, $p=0,0016$), ($r=0,4$, $p=0,001$) соответственно.

Аналогичные данные получены при анализе взаимосвязи между клиническими показателями и Z-критерием. Так, выявлена достоверная положительная корреляционная связь между длительностью АС и Z-критерием в поясничном отделе позвоночника ($r=0,44$, $p=0,004$) и рентгенологической стадией АС и Z-критерием как в поясничном отделе позвоночника ($r=0,44$, $p=0,0004$), так и в шейке бедра ($r=0,44$, $p=0,0003$). Отрицательная корреляционная связь — между наличием внескелетных проявлений и Z-критерием в шейке бедра ($r=-0,04$, $p=0,009$), активностью и Z-критерием в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,09$, $p=0,044$).

При анализе данных установлено достоверное снижение денситометрических показателей по сравнению с показателями здоровых лиц как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, независимо от длительности АС (таблица 3).

При давности заболевания ≥ 10 лет отмечается достоверное повышение показателей денситометрии в поясничном отделе позвоночника по сравнению с показателями группы пациентов с длительностью заболевания < 10 лет.

Для оценки связи между денситометрическими показателями и формой заболевания пациенты были разделены на две группы: с аксиальным поражением скелета ($n=44$) и с поражением периферических суставов ($n=28$). У больных АС МПК и Z-критерий достоверно ниже соответствующих показателей у мужчин контрольной группы как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, независимо от формы заболевания. При сравнительном анализе показателей денситометрии у больных АС в зависимости от формы заболевания достоверных различий не получено.

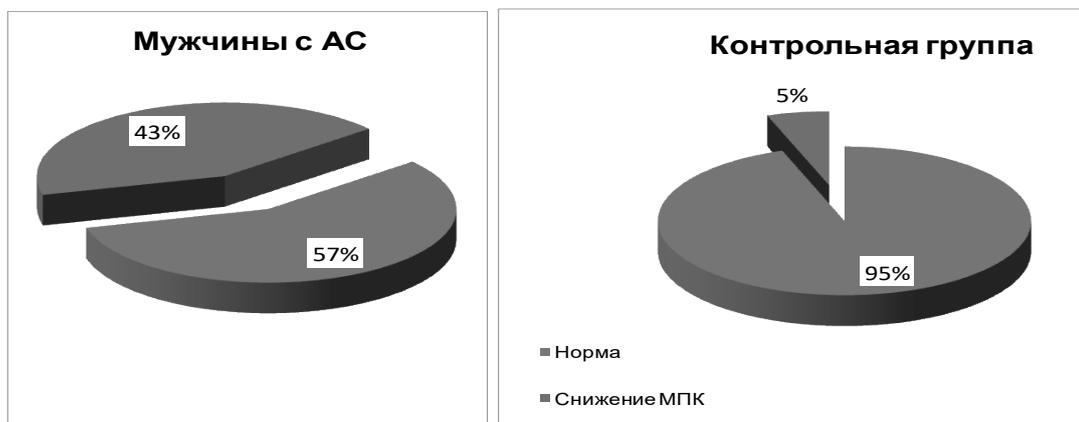


Рис. 2. Структура МПК у мужчин с АС и мужчин контрольной группы

Таблица 2

Корреляция между показателями денситометрии и клиническими параметрами АС

| Параметры | Шейка бедра | | | | Поясничный отдел позвоночника | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|-------|-----------------|--------|-------------------------------|-------|-----------------|--------|
| | МПК (г/см ²) | | Z-критерий (SD) | | МПК (г/см ²) | | Z-критерий (SD) | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Давность АС, г. | 0,11 | 0,347 | 0,15 | 0,206 | 0,4 | 0,001 | 0,44 | 0,0004 |
| Периферическая форма АС | 0,05 | 0,665 | 0,06 | 0,607 | 0,03 | 0,828 | 0,02 | 0,840 |
| Наличие внепозвоночных проявлений (+) | 0,02 | 0,844 | -0,05 | 0,694 | -0,04 | 0,732 | -0,03 | 0,828 |
| Наличие внескелетных проявлений (+) | -0,04 | 0,05 | -0,04 | 0,009 | 0,08 | 0,490 | 0,07 | 0,582 |
| Наличие HLA-B27 | 0,02 | 0,844 | -0,05 | 0,694 | -0,04 | 0,732 | 0,03 | 0,828 |
| Стадия АС | 0,4 | 0,001 | 0,44 | 0,0003 | 0,39 | 0,001 | 0,44 | 0,0004 |
| Индекс активности BASDAI, баллы | 0,1 | 0,40 | 0,09 | 0,475 | -0,08 | 0,05 | -0,09 | 0,044 |
| Функциональный индекс BASFI, баллы | 0,09 | 0,482 | 0,09 | 0,464 | 0,16 | 0,195 | 0,18 | 0,135 |

Так, в шейке бедра у больных с периферической формой АС МПК составила $0,8102 \pm 0,03$ г/см², Z-критерий — $-1,26 \pm 0,23$ SD, с аксиальной формой АС — $0,8104 \pm 0,02$ г/см² и $-1,48 \pm 0,21$ SD ($p=0,9631$ и $p=0,4992$) соответственно. В поясничном отделе позвоночника в группе пациентов с периферической формой АС МПК составила $1,0103 \pm 0,05$ г/см² и Z-критерий $-0,66 \pm 0,26$ SD, при аксиальной форме АС МПК — $0,9499 \pm 0,04$ г/см² и $-0,88 \pm 0,17$ SD по Z-критерию ($p=0,4434$ и $p=0,5397$) соответственно. Таким образом, поражение периферических суставов не оказывает влияния на МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника.

При сопоставлении показателей МПК в группах пациентов с внепозвоночными проявлениями и с преимущественным поражением позвоночника статистически значимых различий не получено. В шейке бедра при наличии внепозвоночных проявлений МПК составила $0,8118 \pm 0,02$ г/см², при их отсутствии — $0,8201 \pm 0,03$ г/см² ($p=0,7218$), по Z-критерию $-1,51 \pm 0,21$ SD и $-1,25 \pm 0,23$ SD ($p=0,4093$) соответственно. В поясничном отделе позвоночника МПК при наличии внепозвоночных проявлений составила

$0,9780 \pm 0,03$ г/см² и при их отсутствии — $0,9792 \pm 0,05$ г/см² ($p=0,9435$), по Z-критерию — $-0,89 \pm 0,18$ SD и $-0,68 \pm 0,24$ SD ($p=0,6992$) соответственно. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния наличия внепозвоночных проявлений на МПК в изучаемых локализациях.

При сравнительном анализе выявлено статистически значимое снижение МПК и Z-критерия в шейке бедра у больных с внескелетными проявлениями. Так, МПК в шейке бедра при наличии внескелетных проявлений составила $0,7201 \pm 0,03$ г/см², при их отсутствии — $0,8602 \pm 0,02$ г/см² ($p=0,047$), Z-критерий — $-1,73 \pm 0,27$ SD и $-1,25 \pm 0,18$ SD ($p=0,04$) соответственно. В поясничном отделе позвоночника статистически значимых различий не получено. При наличии внескелетных проявлений МПК в поясничном отделе позвоночника составила $0,9889 \pm 0,03$ г/см², а при их отсутствии — $0,9602 \pm 0,03$ г/см² ($p=0,8790$), по Z-критерию $-0,80 \pm 0,17$ SD, $-0,82 \pm 0,28$ SD ($p=0,9818$) соответственно. Таким образом, отмечено статистически значимое снижение денситометрических показателей в шейке бедра у пациентов с внескелетными проявлениями АС.

Таблица 3

Денситометрические показатели в зависимости от длительности АС (M±m)

| Длительность АС, годы | Денситометрические показатели | | | |
|-----------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| | Шейка бедра | | Поясничный отдел позвоночника | |
| | МПК (г/см ²) | Z-критерий (SD) | МПК (г/см ²) | Z-критерий (SD) |
| <10 лет (А) (n=13) | $0,7996 \pm 0,04$ | $-1,53 \pm 0,33$ | $0,8686 \pm 0,04$ | $-1,46 \pm 0,23$ |
| p (гр. vs контр.) | $p=0,0034$ | $p=0,0001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ |
| ≥ 10 лет (Б) (n=59) | $0,8126 \pm 0,02$ | $-1,36 \pm 0,17$ | $0,9972 \pm 0,03$ | $-0,64 \pm 0,16$ |
| p (гр. vs контр.) | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p=0,0025$ | $p=0,0044$ |
| p (гр. А vs гр. Б) | $p=0,8721$ | $p=0,7809$ | $p=0,018$ | $p=0,009$ |
| Контрольная группа | $0,9380 \pm 0,02$ | $-0,19 \pm 0,15$ | $1,1069 \pm 0,02$ | $-0,15 \pm 0,11$ |

Для изучения связи между денситометрическими показателями и ФК по индексу BASFI пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошел 21 пациент с $BASFI < 4,0$, во вторую — 53 пациента с $BASFI \geq 4,0$. При исследовании МПК в зависимости от индекса BASFI полученные результаты имели разнонаправленный и недостоверный характер. Так, при оценке денситометрических показателей в шейке бедра наблюдалось статистически значимое снижение МПК и Z-критерия по сравнению с контрольной группой у всех больных вне зависимости от индекса BASFI. В поясничном отделе позвоночника выявлено статистически значимое снижение МПК и Z-критерия у мужчин АС по сравнению с контрольной группой только у больных АС с индексом $BASFI < 4,0$. У больных АС с индексом $BASFI \geq 4,0$ денситометрические показатели статистически значимо не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Не отмечено статистически значимых различий при сравнительном анализе показателей денситометрии в зависимости от индекса BASFI.

При выявлении связи между показателями денситометрии и рентгенологической стадией мужчины с АС были разделены на 3 группы: в первую группу вошли 19 пациентов со II-ой, во вторую — 20 пациентов с III-ей, в третью — 33 пациента с IV-ой рентгенологической стадией. При оценке денситометрических показателей выявлено статистически значимое снижение МПК и Z-критерия в шейке бедра по сравнению с контрольной группой у всех мужчин с АС вне зависимости от рентгенологической стадии АС. При изучении показателей в поясничном отделе позвоночника установлено статистически значимое снижение МПК и Z-критерия у пациентов со II-ой и III-ей рентгенологической стадией по сравнению с контрольной группой, в то время как при IV-ой стадии АС МПК и Z-критерий достоверно не отличались от аналогичных показателей мужчин без АС. Сопоставляя показатели денситометрии в группах больных в зависимости от рентгенологической стадии, нами установлено достоверное повышение денситометрических показателей в поясничном отделе позвоночника по мере прогрессирования рентгенологической стадии. Увеличение рентгенологической стадии АС не сопровождалось изменением показателей денситометрии в шейке бедра. Так, в поясничном отделе позвоночника наименьшие денситометрические показатели установлены у мужчин с АС со II-ой рентгенологической стадией, у которых МПК составила $0,8502 \pm 0,03$ г/см², а наибольшие показатели зафиксированы у больных с IV-ой рентгенологической стадией — $1,0191 \pm 0,03$ г/см² ($p < 0,001$), что соответствует $-1,58 \pm 0,20$ SD и $-0,42 \pm 0,17$ SD по Z-критерию ($p < 0,001$) соответственно. В шейке бедра при аналогичном соотношении вышеуказанных параме-

тров различия показателей носили недостоверный характер. Так, в шейке бедра наименьшие показатели МПК у мужчин со II-ой рентгенологической стадией АС составили $0,7802 \pm 0,03$ г/см², а наибольшие показатели у больных с IV-ой рентгенологической стадией — $0,8408 \pm 0,02$ г/см² ($p = 0,071$), $-1,87 \pm 0,03$ SD и $-0,99 \pm 0,02$ SD по Z-критерию ($p = 0,058$) соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование рентгенологических изменений у больных АС сопровождается повышением денситометрических показателей в поясничном отделе позвоночника.

Для изучения связи между показателями денситометрии и активностью АС пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 15 пациентов с умеренной активностью ($BASDAI < 4,0$), во вторую — 57 пациентов с высокой и очень высокой степенью активности ($BASDAI \geq 4,0$) (таблица 4).

При анализе показателей денситометрии установлено статистически значимое снижение МПК и Z-критерия в шейке бедра по сравнению с контрольной группой у всех больных вне зависимости от степени активности в отличие от аналогичных показателей в поясничном отделе позвоночника. Так, в поясничном отделе позвоночника при умеренной активности ($BASDAI < 4,0$) показатели денситометрии не отличались от показателей контрольной группы. При сравнительном анализе показателей денситометрии в исследуемых локализациях с учетом степени активности различия между группами определяются лишь в поясничном отделе позвоночника. Так, средние значения МПК и Z-критерия у пациентов с высокой степенью активности ($BASDAI \geq 4,0$) были статистически значимо ниже аналогичных показателей в группе пациентов с умеренной степенью активности ($BASDAI < 4,0$). В шейке бедра статистически значимых различий показателей денситометрии между группами в зависимости от степени активности не получено. Таким образом, можно полагать, что активность заболевания ассоциируется с потерей МПК в поясничном отделе позвоночника.

Сопоставляя показатели денситометрии в группах мужчин АС, позитивных и негативных по HLA-B27, статистически значимых различий в показателях не получено. Так, в шейке бедра при наличии HLA-B27 МПК составила $0,8788 \pm 0,02$ г/см², при его отсутствии — $0,8998 \pm 0,03$ г/см² ($p = 0,258$), по Z-критерию — $-1,46 \pm 0,16$ SD и $-1,26 \pm 0,14$ SD ($p = 0,203$) соответственно. В поясничном отделе позвоночника МПК при наличии HLA-B27 — $0,9883 \pm 0,03$ г/см², при отсутствии HLA-B27 МПК — $0,9954 \pm 0,02$ г/см² ($p = 0,963$) и $-0,46 \pm 0,16$ SD и $-0,42 \pm 0,14$ SD по Z-критерию ($p = 0,896$). Таким образом, снижение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника не зависит от наличия HLA-B27.

Денситометрические показатели в зависимости от степени активности (BASDAI, баллы) (M±m)

| Степень активности | Денситометрические показатели | | | |
|---------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| | Шейка бедра | | Поясничный отдел позвоночника | |
| | МПК (г/см ²) | Z-критерий (SD) | МПК (г/см ²) | Z-критерий (SD) |
| < 4,0 (I) (n=15) | 0,8162±0,04 | -1,47±0,29 | 1,0628±0,05 | -0,37±0,27 |
| p (гр. vs контр.) | p=0,022 | P<0,001 | p=0,3866 | p=0,4627 |
| ≥ 4,0 (II) (n=57) | 0,8117±0,02 | -1,37±0,18 | 0,9448±0,03 | -0,92±0,16 |
| p (гр. vs контр.) | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 |
| p (гр. I vs гр. II) | p=0,9613 | p=0,8298 | p=0,04 | p=0,05 |
| Контрольная группа | 0,9380±0,02 | -0,19±0,15 | 1,1069±0,02 | -0,15±0,11 |

Обсуждение.

Полученные статистические данные за последнее десятилетие достоверно свидетельствуют о высокой частоте снижения МПК при АС. Так, исследование Н. Kim и соавт. (2006 г.), выявило ОП и ОПе в позвоночнике у 19% и 37% пациентов АС, а в шейке бедра — у 33% и 41% соответственно [8]. Сходные результаты продемонстрированы и в последующих работах. В исследовании О. Altintag и соавт., выполненном в 2008 г. на относительно небольшой выборке (62 пациента), ОП выявлен у 32%, а ОПе — у 17,7% [9]; I. Ghoslani и соавт. (2009 г.) обнаружили ОП у 25% [10]; Mermerci и соавт. (2010 г.) — у 32% больных АС [11]. Аналогичная тенденция отмечена и в последних работах. Так в 2018 г. был опубликован обзор и мета-анализ 43 рандомизированных клинических исследований J. G. Ramirez и соавт., по данным которого показано, что частота встречаемости ОП у больных АС варьирует от 2 до 40% [12]. В нашей работе снижение МПК выявлено у 43,0% пациентов АС (Z-критерий $-2,19 \pm 0,11$ SD). Показатели МПК у мужчин с АС статистически значимо ниже аналогичных показателей у мужчин без АС. Полученные результаты, безусловно, являются доказательством системного негативного действия АС на костную массу.

В исследовании А. Кауа с соавт. отмечено, что возраст пациентов и длительность заболевания достоверно не влияли на костную плотность [6]. Напротив, в исследовании М. Ворган с соавт. [13] были получены данные, свидетельствующие об ассоциации длительности заболевания со снижением показателей МПК в шейке бедра. Аналогичная зависимость выявлена и в нашем исследовании. По данным корреляционного анализа отмечена достоверная положительная корреляционная связь между длительностью АС и МПК ($r=0,4$, $p=0,001$) и длительностью заболевания и Z-критерием в поясничном отделе позвоночника ($r=0,44$, $p=0,004$). Полученные результаты свидетельствуют о том,

что по мере увеличения длительности заболевания отмечается достоверное повышение показателей денситометрии в поясничном отделе позвоночника, что может быть связано с образованием синдесмофитов и анкилозированием фасеточных суставов.

Известно, что одним из внепозвоночных проявлений АС является периферический артрит. При изучении МПК в зависимости от поражения периферических суставов и внепозвоночных проявлений АС В. М. Baskan с соавт. при обследовании 100 пациентов пришли к выводу, что ОП при АС ассоциируется с поражением периферических суставов [14]. U. Landge с соавт. при обследовании 128 больных АС также установили достоверное снижение МПК у больных АС при поражении периферических суставов в сравнении с пациентами с преимущественно аксиальной формой заболевания ($p<0,05$) [15]. Зависимости показателей денситометрии от поражения периферических суставов и наличия внеаксиальных проявлений в изучаемых локализациях в нашей работе проследить не удалось, однако, у пациентов с внепозвоночными проявлениями показатели денситометрии в шейке бедра статистически значимо ниже, чем у пациентов с преимущественным поражением позвоночника. По данным корреляционного анализа отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между наличием у больных АС внескелетных проявлений и показателями денситометрии (МПК, Z-критерий) в шейке бедра ($r=-0,04$, $p=0,05$), ($r=-0,04$, $p=0,009$) соответственно.

Физическая нагрузка является важнейшей детерминантой костной массы, которая возрастает при увеличении механической нагрузки и снижается при ее уменьшении. Отмечено, что больные с сохраненной физической функцией имеют более высокие показатели МПК. Полагают, что одной из причин низкой физической активности больных АС считается генерализованный ОП [16]. В настоящей работе показано, что МПК в шейке бедра

у пациентов с более тяжелыми функциональными нарушениями достоверно ниже, чем у пациентов с сохраненной физической активностью. Зависимости показателей денситометрии от функционального индекса BASFI в нашем исследовании проследить не удалось, в отличие от исследования А. Кауа с соавт., в работе которых выявлена негативная связь между функциональным индексом BASFI и МПК [6].

В литературе имеются данные о том, что у пациентов АС уже на ранних стадиях заболевания наблюдается существенное снижение костной массы. При изучении зависимости МПК от стадии заболевания Е. Toussigot с соавт. включили в исследование пациентов с ранним АС и обнаружили ОП в поясничном отделе позвоночника у 46,5% больных, в шейке бедра — у 26,8% [17]. По данным К. Сараси с соавт., при обследовании 73 больных АС снижение МПК в бедре определялось достоверно чаще у пациентов с поздней стадией АС, чем у пациентов с ранней стадией АС (75% и 42,3% соответственно ($p < 0,05$)). При измерении костной плотности в поясничном отделе позвоночника исследователи получили противоречивые результаты: так, в группе пациентов с ранней стадией заболевания снижение МПК выявлялось чаще, чем в группе больных с поздней стадией заболевания (68,4% и 54,3% соответственно ($p < 0,05$)) [18]. U. Lange с соавт. при оценке МПК в поясничном отделе позвоночника у 58 больных диагностировали ОП у 39,6% пациентов как с ранней, так и поздней стадиями АС [15]. Таким образом, большинство авторов отметили снижение МПК на ранней стадии заболевания как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника и ложное повышение МПК в позвоночнике на поздней стадии заболевания, вероятно, связанное с кальцификацией и оссификацией паравертебральных тканей с образованием синдесмофитов. Результаты нашей работы также свидетельствуют о том, что по мере увеличения рентгенологической стадии отмечается статистически значимое повышение показателей денситометрии в поясничном отделе позвоночника. При увеличении рентгенологической стадии АС в шейке бедра статистически значимых различий в показателях денситометрии не получено. По данным корреляционного анализа отмечена статистически значимая положительная корреляционная связь между рентгенологической стадией АС и МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ($r = 0,39$, $p = 0,0016$), ($r = 0,4$, $p = 0,001$) соответственно, и между рентгенологической стадией АС и Z-критерием как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ($r = 0,44$, $p = 0,0004$), ($r = 0,44$, $p = 0,0003$) соответственно.

Большое количество работ посвящено изучению зависимости МПК от активности АС [14, 18]. Имеются данные о том, что степень прогрессирования заболевания при АС коррелирует с увеличением СОЭ и СРБ [14]. Исследование, касающееся изучения связи между потерей костной массы и воспалительной активностью при АС, проведено J. Gratacos с соавт., в котором в течение 19 месяцев наблюдали 34 пациента с ранним АС, разделив их на две группы по степени активности. Установлено, что в группе больных с высокой степенью активности МПК снизилась на 5% в шейке бедренной кости и на 3% в поясничном отделе позвоночника, в то время как в группе больных с низкой активностью АС изменений уровня МПК не отмечено [19]. Н. Kim с соавт. выявили снижение МПК у 74% больных из 60 обследованных пациентов АС, причем, имелась обратная корреляционная связь между МПК в шейке бедра и показателями активности АС, такими как уровень индекса BASDAI, СРБ и СОЭ [8]. В исследовании М. Wogcan с соавт. отмечено, что пациенты с ОП имели более высокий уровень маркеров активности болезни (СОЭ, СРБ). Снижение МПК всего скелета коррелировало с увеличением концентрации СРБ [13]. В. Baskan с соавт. при обследовании 100 больных АС обнаружили снижение костной плотности в позвоночнике, которое отрицательно коррелировало с индексом BASDAI, уровнем СОЭ и СРБ [14]. Противоположные данные получены в исследовании А. Кауа с соавт., в котором отмечено, что активность АС достоверно не влияла на костную плотность [6]. Наши данные свидетельствуют о том, что активность заболевания негативно влияет на показатели МПК. Нами установлено, что при высокой степени активности АС ($BASDAI \geq 4,0$) показатели денситометрии в поясничном отделе позвоночника статистически значимо ниже, чем при умеренной степени активности. По данным корреляционного анализа отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между активностью АС и показателями денситометрии (МПК, Z-критерий) в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,08$, $p = 0,05$), ($r = -0,09$, $p = 0,044$) соответственно.

ОП обуславливает компрессионные переломы позвоночника, риск которых при АС достоверно выше по сравнению не только с сопоставимой по полу и возрасту группой здоровых лиц, но и с больными ревматоидным артритом. В исследовании COMOSPA (COMOrbidities in SPondyloArthritis), включавшем 3984 больных АС из 23 стран, была оценена связь между возрастом постановки диагноза АС и риском возникновения низкоэнергетических переломов и остеопороза [20]. Авторами показано, что молодой возраст при постановке

диагноза АС был связан с увеличением риска вертебральных переломов в группе пациентов с периферическим артритом (OR = 1,26, p = 0,014), при этом вероятность переломов возрастает на 26% для каждого пациента молодого возраста. Кроме того, молодой возраст постановки диагноза АС связан с более высоким риском ОП в шейке бедренной кости во всей когорте (OR = 1,34, p = 0,004). Авторы полагают, что у пациентов с АС скрининг переломов целесообразно проводить, начиная с ранних стадий заболевания. Своевременное выявление и лечение переломов может потенциально снизить частоту инвалидности и смертности у больных АС.

Результаты мета-анализа 6 рандомизированных клинических исследований (1980–2016 гг.) также показали более высокий риск возникновения переломов любой локализации у больных АС по сравнению с общей популяцией, при этом наиболее частой локализацией переломов являются позвонки [21]. В меньшей степени АС ассоциирован с переломами любой другой локализации и переломами бедра. В нашей когорте больных АС спонтанных переломов и переломов при минимальном повреждении не выявлено.

Для изучения взаимосвязи МПК и наличия гена HLA-B27 у 1071 больного АС в Германии и Австрии E. Feldtkeller с соавт. проанализировали частоту снижения МПК и развития переломов. Установлено, что в группе HLA-B27-положительных пациентов переломы встречались чаще, чем в группе HLA-B27-негативных (9,9% и 7,1% соответственно, p < 0,05) [22]. В настоящей работе зависимости между показателями денситометрии у HLA-B27-положительных и HLA-B27-негативных пациентов не получено.

Заключение.

Таким образом, на сегодняшний день остается открытым вопрос: является ли остеопороз проявлением основного заболевания, или осложнением, или коморбидным состоянием, или мультиморбидным состоянием у больных АС. Учитывая хронический характер и бессимптомное течение остеопороза, задачей врачей, работающих с данной группой больных, является активный поиск остеопороза с использованием всех доступных диагностических методик с целью раннего выявления данного состояния и последующей коррекции проводимого медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под редакцией ЕЛ Насонова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 456 с. [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Nasonov EL, editors. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2017. 456 p. (In Russ.)].

2. Годзенко АА. Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018. 38 с. [Godzenko AA. Non-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis: clinic, course, prognosis. Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2018. 38 p. (In Russ.)].
3. Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Остеопороз и остеопатии. 2011;(3):14–18 [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG. The change in mineral bone density in patients with ankylosing spondylitis. Osteoporosis and osteopathy. 2011; (3):14–18 (In Russ.)].
4. Губарь ЕЕ, Эрдес ШФ. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):53–62 [Gubar EE, Erdes SF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology science-practice. 2013;51(5):53–62 (In Russ.)].
5. Lange U, Kluge A, Strunk J et al. Ankylosing spondylitis and bone mineral density — what is the ideal tool for measurement? Rheumatol. Int. 2005;26(2):115–120.
6. Kaya A, Ozgocmen S, Kamanli A. et al. Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? Med. Princ. Pract. 2009;18(6):470–476.
7. Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 14с. [Benevolenskaya LI, Lesnyak OM. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 14p. (In Russ.)].
8. Kim HR, Kim HY, Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. J. Rheumatology. 2006;45(10):1197–1200.
9. Altindag O, Erel O, Soran N et al. Total oxidative/antioxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. Rheumatol Int. 2008;28:317–321.
10. Ghozlan I, Ghazi M, Noujjai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Bone. 2009;44(5):772–776. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.028.
11. Mermerci BB. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score in Turkish patients with ankylosing spondylitis. Clinical Rheumatology. 2009; 29(1):65–70.
12. Ramirez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 48 (1): 44–52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.001.
13. Borcan M, Matei D, Popescu R. Management of osteoporosis in ankylosing spondylitis. Osteoporosis Int. 2011;22(1):309–310.
14. Baskan BV, Dogan YP, Sivas F. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. Rheumatol. Int. 2010;30(3):375–381.

15. Lange U, Boss B, Teichmann J. et al. Serum amyloid A — an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Reumatol. Int.* 2000;19(4):119–122.
16. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X et al. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(6):896–904.
17. Toussiro E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(8):882–888.
18. Capaci K, Hepguler S, Argin M. et al. Bone mineral density in mild and advanced ankylosing spondylitis. *Yonsei Med. J.* 2003;44(3):379–384.
19. Gratacos J, Collado A, Pons F. et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: follow up study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2319–2324.
20. Derakhshan M, Goodson N, Packham J, et al. Hip osteoporosis and vertebral fractures are associated with younger age at diagnosis of spondyloarthritis: results from the comospa study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76:13083.
21. Zhang Min et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(50):8458.
22. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D. et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Reumatol. Int.* 2003;23(2):61–66.

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

T. A. RASKINA¹, O. S. MALYSHENKO¹, O. A. PIROGOVA², M. V. LETAEV¹, J. V. AVERKIEVA¹

Objective: to evaluate the mineral density of tissue (BMD) in men with ankylosing spondylitis (AS) under different clinical variants of the disease.

Materials and methods. The study included 72 men with a reliable diagnosis of AS, mean age — 43,2±9,1 years. X-ray examination of the axial skeleton and peripheral joints was carried out, HLA-B27 was determined. Disease activity was assessed using the index BASDAI, functional disorders with the help of the BASFI index. BMD was determined by two-energy x-ray absorptiometry. The control group consisted of 74 healthy men, mean age — 46,7±0,9 years.

Results. A statistically significant decrease in BMD in both the femoral neck and lumbar spine was found in patients with AS compared with men without AS. Of all clinical parameters, a positive correlation was found between the duration of AS and BMD in the lumbar spine ($r=0,4$, $p=0,001$), the presence of extracellular manifestations and BMD in the femoral neck ($r=-0,04$, $p=0,05$) and a negative correlation between the activity of AS and BMD in the lumbar spine ($r=-0,08$, $p=0,05$), the radiological stage of AS and BMD in both the lumbar spine and cervical spine hips ($r=0,39$, $p=0,0016$), ($r=0,4$, $p=0,001$) respectively. There was a statistically significant decrease in densitometric parameters in the femoral neck in patients with extracellular manifestations of AS. The progression of radiological changes in patients with AS was accompanied by an increase in densitometric parameters in the lumbar spine. The activity of the disease had a negative impact on the indicators of BMD. The defeat of the peripheral joints did not affect the BMD both in the neck of the hip and in the lumbar spine. The presence of extraverbal manifestations also had no effect on the BMD in the studied localizations. There were no statistically significant differences in the comparative analysis of densitometric indicators depending on the BASFI index.

Conclusion. Given the chronic nature and asymptomatic course of osteoporosis, the task of doctors working with this group of patients is an active search for osteoporosis using all available diagnostic techniques for the early detection of this condition and subsequent correction of the drug treatment.

Keywords: ankylosing spondylitis, osteoporosis.