

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-1-56-65

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

РАСКИНА Т.А.¹, МАЛЫШЕНКО О.С.¹, ПИРОГОВА О.А.², ГРИГОРЬЕВА И.И.¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

TATIANA A. RASKINA¹, OLGA S. MALYSHENKO¹, OKSANA A. PIROGOVA², INESSA I. GRIGORIEVA¹¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Regional Clinical Hospital for War Veterans (10, 50 Let Oktyabrya Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Резюме

Ассоциация ревматологов рассматривает остеопороз (ОП) как осложнение анкилозирующего спондилита (АС), однако в некоторых публикациях последних лет ОП при АС обсуждается как коморбидное состояние, а не как осложнение. На сегодняшний день остается открытым вопрос: является ли остеопороз проявлением основного заболевания, осложнением, коморбидным состоянием или мультиморбидным состоянием у больных АС? Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе АС, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления. Эти данные также позволяют рассматривать ОП при АС как одно из проявлений болезни. Статистические данные за последнее десятилетие достоверно свидетельствуют о высокой частоте снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у больных АС. Снижение МПК при АС может быть обусловлено разнообразными факторами: возрастом, полом, длительностью АС, формой заболевания, активностью воспалительного процесса, наличием внеаксиальных и внеске-

летних проявлений, тяжестью функциональных нарушений, дефицитом витамина Д. Ведущим патогенетическим звеном развития ОП является воспаление, значительную роль в развитии которого играют провоспалительные цитокины. В основе диффузной потери костной массы при АС также лежит дисбаланс в системе RANK/RANKL/OPG, этот патогенетический механизм считается одним из ведущих в развитии ОП при АС. В последние годы в литературе встречается новый термин – сарко-остеопороз (сарко-остеопения) – сочетание саркопении и остеопороза (остеопении), что приводит к значительному повышению риска падений и возникновению низкоэнергетических переломов, росту заболеваемости и летальности. Учитывая хронический характер и бессимптомное течение ОП, задачей врачей, работающих с данной группой больных, является активный поиск ОП, сарко-остеопороза/остеопении с использованием всех доступных диагностических методик с целью оценки риска развития данного состояния с последующей коррекцией факторов риска и проводимого медикаментозного лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз.

English ►

Abstract

Currently, rheumatologists consider osteoporosis as a complication of ankylosing spondylitis, however, in recent years, it is discussed as a comorbidity

but not a complication. Disturbances in bone tissue metabolism provoked by ankylosing spondylitis-related inflammation increase the risk of osteoporosis and suggest osteoporosis as a manifestation of an-

kylosing spondylitis. Further, patients with ankylosing spondylitis are frequently diagnosed with a reduction of bone mineral density, the extent of which is determined by gender, age, type and duration of ankylosing spondylitis, severity of the inflammation, vitamin D deficiency, and extraskeletal calcification. Inflammation defined by excessive levels of pro-inflammatory cytokines plays a leading role in the development of osteoporosis. Another reason of bone loss in patients with ankylosing spondylitis is dysregulated balance in RANK/RANKL/OPG

pathway. A combination of sarcopenia and osteopenia/osteoporosis (sarco-osteopenia/sarco-osteoporosis) results in a significant increase in the risk of low-energy fractures affecting quality of life, morbidity, and mortality in this patient category. Therefore, an active screening for osteoporosis/sarco-osteopenia/sarco-osteoporosis followed by the respective secondary prevention and treatment is of particular importance.

Keywords: ankylosing spondylitis, osteoporosis.

Многие века поколения врачей пропагандируют целесообразность комплексного подхода в диагностике и лечении больного. Однако лишь современная медицина, отличающаяся обилием диагностических методик и разнообразием лечебных процедур, потребовала конкретизации, в связи с чем назрел вопрос – как всесторонне оценить состояние больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями?

Основное заболевание, сопутствующее заболевание, коморбидность, мультиморбидность – четких определений этих состояний на данный момент нет.

В последние годы отмечается значительный рост числа публикаций и научных исследований по проблемам коморбидности и мультиморбидности. Однако термины «коморбидность» и «мультиморбидность» часто (и не всегда осознанно) используются как взаимозаменяемые, что приводит к определенной путанице в терминологии и, соответственно, в разработке стратегий дальнейших научных исследований [1].

Некоторые авторы противопоставляют понятия коморбидности и мультиморбидности. Так, термин «мультиморбидность» был введен в 1970 г. и определяется, согласно критериям ВОЗ, как состояние, включающее наличие двух и более хронических заболеваний, этиопатогенетически не связанных между собой [2]. Общепринятым определением коморбидности является «существование или возникновение любого сопутствующего заболевания во время клинического течения конкретной изучаемой болезни» [3].

Понятие «сопутствующая патология» и «мультиморбидность» не являются взаимоисключающими или противоречащими друг другу, но рассматривать их необходимо с иной точки зрения, нежели «коморбидность» [1].

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 луковицы аорты (аортит). При этом прогноз болезни может определяться поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов – внескелетными проявлениями (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 [3].

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 в отечественной и зарубежной литературе, в том числе в рекомендациях экспертов Европейской группы по изучению спондилоартритов [4].

Ассоциация ревматологов России 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 [5]. Эти данные также позволяют рассматривать ОП при АС как одно из проявлений болезни.

В последние годы, с внедрением инструментальных методов определения минеральной плотности костной ткани (МПК), появились данные о частом выявлении у пациентов АС остеопороза [6].

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.

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, что наличие синдесмофитов может иметь как положительную, так и отрицательную связь с МПК в поясничном отделе позвоночника, что, вероятно, обусловлено одновременными процессами костной резорбции и периферического костеобразования в позвоночнике, а также длительностью и активностью болезни.

Методом, предположительно позволяющим избежать погрешности измерения МПК, является латеральное сканирование. Однако не все авторы согласны с этим положением. Так, в 2017 году А. Deminger с соавт. в своем исследовании не обнаружили статистически значимой разницы между показателями МПК в прямой и латеральной проекциях, что может быть обусловлено образованием синдесмофитов вокруг межпозвонковых дисков. Самой достоверной локализацией для оценки МПК у больных АС является шейка бедренной кости. Показано, что у больных АС имеется корреляция между снижением МПК в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника, в отличие от периферических костей, где аналогичная связь неоднозначна [7].

Наиболее чувствительным методом является периферическая компьютерная томография. Полагают, что костеобразование при АС оказывает минимальное влияние на показатели МПК, полученные данным методом. Важнейшим преимуществом данного метода является оценка микроструктуры и геометрии кости. Так, в исследовании J. C. Haschka и соавт. [8] показано, что у больных АС отмечается значительное снижение толщины и площади кортикальной кости. Авторы полагают, что изменения в микроструктуре костной ткани у больных АС в первую очередь характеризуются резорбцией именно кортикального слоя кости.

В последние годы активно обсуждается роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений (КПС) в диагностике ОП при АС. Данные множества исследований демонстрируют строгую корреляцию между активностью сакроилиита и степенью костной резорбции в позвоночнике и шейке бедренной кости, что подтверждает связь ОП при АС с системным воспалением.

Статистические данные за последнее десятилетие достоверно свидетельствуют о высокой частоте снижения МПК у больных АС. Так, исследование H.R. Kim и соавт., проведенное в 2006 году, выявило ОП и ОПе в позвоночнике у 19% и 37% больных АС, а в шейке бедра – у 33% и 41% соответственно [9]. Результаты последующих работ демонстрируют сходные результаты. В исследовании O. Altıntaş и соавт., выполненном в 2008 году на относительно небольшой выборке (62 больных), ОП выявлен у 32%, а ОПе – у 17,7% [10]. I. Ghazlani и соавт. в 2009 году обнаружили ОП у 25% [11]. Mermerci и соавт. в 2010 году – у 32% больных АС [12]. Аналогичная тенденция отмечена и в публикациях последнего года. Наиболее фундаментальным стал обзор и мета-анализ 43 рандомизированных клинических исследований J.G. Ramirez и соавт., по данным которого показано, что частота ОП у больных АС варьирует от 2 до 40% [13].

Установлено, что пациенты с высокой активностью АС имеют более низкие показатели МПК в шейке бедра и в позвоночнике по сравнению с пациентами с низкой активностью болезни. Так, у больных, имеющих высокий показатель ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), признаки отека костного мозга на МРТ и поздние стадии сакроилиита, ОП и ОПе встречаются достоверно чаще во

всех локализациях. В исследовании E. Akgol с соавт. также показано, что больные АС с активным сакроилиитом на МРТ имеют более значительную потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника по сравнению с пациентами без признаков активного сакроилиита [14].

ОП обуславливает компрессионные переломы позвоночника, риск которых у больных 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, включавшем 3984 больных АС из 23 стран, была оценена связь между возрастом постановки диагноза АС и риском возникновения низкоэнергетических переломов и остеопороза [15]. Авторами показано, что молодой возраст при постановке диагноза АС был связан с увеличением риска вертебральных переломов в группе пациентов с периферическим артритом ($OR = 1,26, p = 0,014$), и при этом возрастал на 26% для каждого пациента молодого возраста. Кроме того, молодой возраст постановки диагноза АС связан с более высоким риском остеопороза в шейке бедренной кости во всей когорте ($OR = 1,34, p = 0,004$). Авторы полагают, что среди пациентов АС скрининг переломов целесообразно проводить с ранних стадий заболевания. Своевременное выявление и лечение переломов может потенциально снизить частоту инвалидности и смертности.

Результаты мета-анализа 6 рандомизированных клинических исследований (1980-2016 гг.) также показали, что риск возникновения переломов любой локализации у больных АС достоверно выше по сравнению с общей популяцией, а наиболее частой локализацией переломов являются позвонки [16]. В меньшей степени АС ассоциирован с переломами любой другой локализации и переломами бедра.

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 [17, 18].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о большей частоте остеопенического синдрома среди пациентов-мужчин. Однако, одномоментное исследование S. Malochet-Guinamand с соавт. [19] и проспективное 5-летнее, выполненное под руководством

A. Deminger [7], продемонстрировали более высокую распространенность ОП и ОПе именно в женской популяции больных.

Большинство авторов не выявили достоверной связи между снижением МПК и возрастом больных АС. Так, в исследовании M. Vercan с соавт. достоверной связи между снижением МПК и возрастом больных не установлено [20].

В исследовании A. Кауа с соавт. отмечено, что возраст больных и длительность АС достоверно не влияли на костную плотность [21]. Напротив, в исследовании E. Toussirot с соавт. полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение длительности АС ассоциируется со снижением показателей МПК в шейке бедра [22]. Аналогичная зависимость выявлена в исследовании M. Vercan с соавт. [20].

Установлено, что одним из внеаксиальных проявлений АС является периферический артрит. При изучении зависимости МПК от поражения периферических суставов и внеаксиальных проявлений АС В.М. Baskan с соавт. при обследовании 100 больных АС пришли к выводу, что ОП при АС ассоциируется с поражением периферических суставов [23]. U. Landge с соавт. при обследовании 128 пациентов АС также установили достоверное снижение МПК у больных АС при поражении периферических суставов в сравнении с пациентами с преимущественно аксиальной формой заболевания ($p < 0,05$) [24].

Имеются единичные работы по влиянию уровня физической активности на МПК. В исследовании A. Кауа с соавт. выявлена негативная связь между функциональным индексом BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и МПК [21].

В литературе представлены данные о том, что у больных АС уже на ранних стадиях болезни наблюдается существенное снижение костной массы [25]. При изучении зависимости МПК от стадии заболевания E. Toussirot с соавт. включили в исследование пациентов с ранним АС и обнаружили ОП в поясничном отделе позвоночника у 46,5% больных АС, в шейке бедра – у 26,8% [26]. A. Sivri с соавт. оценили МПК у пациентов с АС и отметили снижение костной плотности в позвоночнике и шейке бедра у пациентов со 2-й стадией АС по сравнению с 1-й и парадоксальное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на поздних (3-й и 4-й) стадиях АС, что авторы объяснили образованием синдесмофитов между телами

позвонков [27]. По данным К. Сараси с соавт., при обследовании 73 пациентов с АС снижение МПК в бедре определялось достоверно чаще у больных с поздней стадией АС, чем у больных 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 больных с ранней стадией заболевания снижение МПК выявлялось чаще, чем в группе пациентов с поздней стадией болезни (68,4% и 54,3% соответственно ($p < 0,05$)) [28]. U. Lange с соавт. при оценке МПК в поясничном отделе позвоночника у 58 больных АС диагностировали ОП у 39,6% пациентов как с ранней, так и поздней стадиями АС [24]. Таким образом, большинство авторов отметили снижение МПК на ранней стадии АС как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника и ложное повышение МПК в позвоночнике на поздней стадии болезни, вероятно, связанное с кальцификацией и оссификацией паравертебральных тканей с образованием синдесмофитов [29].

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 больных переломы встречались чаще, чем в группе HLA-B27-негативных (9,9% и 7,1% соответственно, $p < 0,05$) [30].

Большое количество работ посвящено изучению зависимости МПК от активности АС [23, 28, 31]. Имеются данные о том, что степень прогрессирования заболевания при АС коррелирует с персистирующим увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [23]. Обширное 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 больных 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 [32]. H.R. Kim с соавт. выявили снижение МПК у 74% больных из 60 обследованных пациентов АС, причем имелась обратная корреля-

ционная связь между МПК в шейке бедра и показателями активности АС, такими как уровень индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), СРБ и СОЭ [9]. В исследовании M. Vorgan 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 [20]. B.V. Baskan с соавт. при обследовании 100 больных АС обнаружили снижение костной плотности в позвоночнике, которое отрицательно коррелировало с индексом BASDAI, уровнем СОЭ и СРБ [23]. Противоположные данные получены в исследовании A. Kaуа с соавт., в котором отмечено, что активность АС достоверно не влияла на костную плотность [21].

Наличие отека костного мозга и поздние стадии сакроилиита, по мнению многих авторов, наряду с высокими значениями индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и мужским полом, являются факторами риска снижения МПК во всех локализациях. Корреляция между активным сакроилиитом и снижением МПК в позвоночнике и шейке бедренной кости подтверждает связь ОП при АС с системным воспалением [33].

ОП при АС имеет мультифакториальный характер. Ведущим патогенетическим звеном развития ОП является воспаление. Значительную роль играют провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), обладающий способностью стимулировать резорбцию костной ткани. Повышенная концентрация ФНО- α обнаружена в синовиальной ткани и энтезисах крестцово-подвздошных суставов больных АС. Другие провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины 6, 17, 23, поддерживают дифференцировку и стимулируют активацию остеокластов, тем самым также способствуя развитию ОП. В работе J. Gratacos и соавт. показано, что уровень интерлейкина 6 у больных с активным АС выше, чем у пациентов с АС без активного воспаления [32].

В основе диффузной потери костной массы при АС лежит дисбаланс в системе RANK/RANKL/OPG, посредством которой осуществляется влияние большинства медиаторов на остеокластогенез [9, 34, 35]. Этот патогенетический механизм в настоящее время считается одним из ведущих в развитии ОП при АС, однако в последние годы исследователями активно обсуждается роль аутоантител к остеопро-

герину (OPG-AT). Остеопротегерин (OPG) ингибирует активацию и дифференцировку остеокластов, препятствует связыванию sRANKL (soluble receptor activator of NF- κ B ligand) и RANK (Receptor activator of nuclear factor κ B), тем самым блокируя костную резорбцию [36]. Предыдущие исследования показали, что наличие OPG-AT положительно связано со снижением МПК у больных ревматоидным артритом, целиакией и аутоиммунным тиреоидитом [37, 38]. Первое исследование, посвященное изучению роли OPG-AT у больных АС, проведено в 2017 г. в Великобритании и включило 134 больных [39]. OPG-AT выявлены у 8,2% больных. Показано, что МПК бедра и шейки бедренной кости у позитивных по OPG-AT пациентов достоверно ниже, а наличие самих OPG-AT независимо связано с ОПе бедра и историей переломов. Предыдущие исследования в этой области в условиях *in vitro* показали, что OPG-AT способны блокировать ингибирующий эффект OPG на систему RANKL, что может являться потенциальным механизмом связи между OPG-AT и повышенной костной резорбцией. Примечательно, что пациенты, имеющие OPG-AT, в данной когорте были старше и имели более продолжительную историю заболевания. В этой связи можно предположить, что хроническое воспаление может индуцировать образование OPG-AT.

Большое значение в патогенезе ОП при АС имеют не только нарушение костного обмена и хроническое воспаление, но и дефицит витамина Д [40, 41]. При АС более чем у 20% больных выявлено снижение уровня витамина Д по сравнению с контрольной группой. Установлена обратная корреляция между сывороточным уровнем 25-ОН-Д3 и индексами BASFI, ВАШ (визуальная аналоговая шкала) и уровнем С-реактивного белка, что может свидетельствовать об иммуномодулирующих свойствах витамина Д. Кроме того, дефицит витамина Д является независимым фактором риска развития ОП у больных АС, наряду с применением глюкокортикоидов и злоупотреблением алкоголем. Так, в 2017 году опубликован мета-анализ 43 рандомизированных клинических исследований [15], согласно которому частота выявления остеопороза среди больных АС варьировала от 2% до 39,6%, а наиболее распространенными факторами риска были употребление алкоголя (58-61%), использование кортикостероидов (11,7-67%) и дефицит витамина D (25-76%). Авто-

ры полагают, что данные факторы риска, ввиду большой распространенности, стоит рассматривать в большей степени как коморбидные состояния, а их оценка позволит с большей точностью оценить риск переломов среди больных АС.

Низкие показатели МПК, повышенный риск падений, ухудшение качества жизни, функциональных возможностей и, соответственно, рост летальности достоверно ассоциированы со снижением массы скелетных мышц и их функции [42, 43].

В 2018 г. Британская гериатрическая ассоциация сформулировала определение саркопении как «синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть». Для определения количественных и качественных характеристик мышечной ткани используют такие инструментальные методы, как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) в режиме «все тело», биоимпедансный анализ композиционного состава тела, компьютерная и магнитно-резонансная томография, а в некоторых случаях – ультразвуковое исследование мышц. «Золотым стандартом» диагностики саркопении является компьютерная и магнитно-резонансная томография. Важным преимуществом данного метода является возможность оценить качественные характеристики мышечной ткани (количество жира, соединительной ткани). Использование ультразвукового исследования (УЗИ) мышечной ткани не является общепринятым методом, однако может оказаться полезным для обследования лежачих больных [44].

Поворознюком В. В. с соавт. установлена достоверная регрессионная связь между показателями аппендикулярной обезжиренной массы и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Частота пресаркопении была достоверно выше у женщин в постменопаузе с остеопорозом (21,2%) и остеопенией (21,5%) по сравнению с женщинами с минеральной плотностью костной ткани в пределах возрастной нормы (6,7%) [45].

В последние годы в литературе встречается новый термин – **сарко-остеопороз** (сарко-остеопения) – сочетание саркопении и остеопороза (остеопении), что приводит к значитель-

ному повышению риска падений и возникновению низкоэнергетических переломов, росту заболеваемости и летальности [46, 47].

К настоящему времени проведено несколько исследований, в которых изучалась связь между саркопенией и остеопоротическими переломами.

Di Monaco M. с соавт. [48] проводили изучение состояния мышечной и костной ткани у женщин, перенесших низкоэнергетический перелом шейки бедренной кости. Среди обследованных женщин у 58% наблюдалась саркопения, у 74% – остеопороз. После стандартизации по возрасту и периоду после перелома была выявлена достоверная связь между остеопорозом и саркопенией ($p = 0,03$). В исследовании Hida T. [49] у пациентов с переломом шейки бедренной кости по сравнению с контрольной группой выявлена более высокая частота саркопении ($p < 0,05$), наличие которой было признано независимым фактором риска перелома шейки бедренной кости [43].

Таким образом, изучение ассоциированных изменений мышечной и костной тканей с возрастом является чрезвычайно актуальным и требует дальнейшего исследования.

Однако исследования, посвященные изучению композиционного состава тела у больных АС, единичны. Так, по результатам исследования El Maghraoui с соавт. [50] показано, что частота выявления пресаркопении, саркопении, кахексии и ОП у больных АС составила 50,4%, 34,3%, 11, 9%, 16,0%, при этом снижение аппендикулярной массы коррелирует с потерей

костной массы и высокой активностью болезни. Авторы полагают, что системное воспаление, играющее ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний, связано и с изменениями в мышечной ткани.

Заключение

К настоящему времени остается открытым вопрос: является ли остеопороз проявлением основного заболевания, осложнением, коморбидным или мультиморбидным состоянием у больных АС? Учитывая хронический характер и бессимптомное течение ОП, задачей врачей, работающих с данной группой больных, является активный поиск ОП, сарко-остеопороза/остеопении с использованием всех доступных диагностических методик с целью оценки риска развития данного состояния с последующей коррекцией факторов риска и проводимого медикаментозного лечения.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Rheumatology Research and Practice*. 2014; 52 (4): 362-365. Russian (Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 4. С. 362-365).
2. Van den Bussche H, Schön G, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, et al. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity – results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatr*. 2011; 11: 54. doi: 10.1186/1471-2318-11-54.
3. Rheumatology. Russian Clinical Guidelines. Nasonov EL [Ed]. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2017. 456 p. Russian (Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 456 с.).
4. Godzenko AA. Non-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis: clinical course and prognosis. DSc Thesis Abstract. Moscow, 2018. 38 p. Russian (Годзенко А.А. Внеклеточные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018. 38 с.).
5. Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, Vasil'eva AG. The change in mineral bone density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2011; 14 (3): 14-18. Russian (Мясоутова Л.И., Лапшина С.А., Салихов И.Г., Васильева А.Г. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом // Остеопороз и остеопатии. 2011. Т. 14. № 3. С.14-18).
6. Gubar EE, Erdes SF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Research and Practice*. 2013; 51 (5): 553-562. Russian (Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 5. С. 553-562).
7. Deminger A, Klingberg E, Lorentzon M, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, et al. Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study. *Arthritis Res*

- Ther. 2017; 19 (1): 273. doi: 10.1186/s13075-017-1480-0.
8. Neumann A, Haschka J, Kleyer A, Schuster L, Englbrecht M, Berlin A, et al. Cortical bone loss is an early feature of axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20 (1): 202. doi: 10.1186/s13075-018-1620-1.
 9. 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. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45 (10): 1197-1200. doi: 10.1093/rheumatology/kel072.
 10. Altindag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2008; 28: 317-321. doi: 10.1007/s00296-007-0452-0.
 11. Ghazali I, Ghazi M, Nouijai 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.
 12. Başkan BM, Sivas F, Inal EE, Duran S, Elverici E, Ozoran K, et al. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2010; 29 (1): 65-70. doi: 10.1007/s10067-009-1290-0.
 13. Ramírez 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.
 14. Özmen M, Sebzeci D, Akgöl E, Sari I. The effect of conventional treatment on biomarkers related with vascular injury in patients with ankylosing spondylitis. *RAED Dergisi.* 2014; 6 (2): 43-47. doi: 10.2399/raed.14.66376.
 15. Derakhshan MH, Goodson NJ, Packham J, Sengupta R, Marzo-Ortega H, Molto A, et al. Hip osteoporosis and vertebral fractures are associated with younger age at diagnosis of spondyloarthritis: results from the COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (Suppl 2): 13083-1308. doi: 1136/annrheumdis-2017-eular.3439.
 16. Zhang M, Li XM, Wang GS, Tao JH, Chen Z, Ma Y, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96 (50): 8458. doi: 10.1097/MD.00000000000008458.
 17. Benevolenskaya LI, Lesnyak OM. Osteoporosis. Diagnosis, Prevention and Treatment. Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2011. 14 p. Russian (Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 14 с.)
 18. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 (12): 1761-1764. doi: 10.1136/ard.2005.036491.
 19. Malochet-Guinamand S, Pereira B, Tatar Z, Tournadre A, Moltó A, Dougados M, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18 (1): 357. doi: 10.1186/s12891-017-1718-7.
 20. Borcan M, Matei D, Popescu R. Management of osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int.* 2011; 22 (1): 309-310.
 21. Kaya A, Ozgocmen S, Kamanli A, Ardicoglu O. Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? *Med Princ Pract.* 2009; 18 (6): 470-476. doi: 10.1159/000235897.
 22. Toussiro E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19 (4): 340-345. doi: 10.1097/BOR.0b013e328133f57b.
 23. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (3): 375-381. doi: 10.1007/s00296-009-0975-7.
 24. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör HU, Neeck G. Serum amyloid A - an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2000; 19 (4): 119-122. doi: 10.1007/s002960050114.
 25. Yushina S.A. Features of bone tissue metabolism in patients with ankylosing spondylitis: PhD Thesis Abstract. Orenburg, 2012. 27 p. Russian (Юшина С.А. Особенности метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2012. 27 с.)
 26. Toussiro E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (8): 882-888. doi: 10.1093/rheumatology/40.8.882.
 27. Sivri A, Kilinc S, Gokce-Kutsal Y, Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1996; 15 (1): 51-54.
 28. Capaci K, Hepguler S, Argin M, Tas I. Bone mineral density in mild and advanced ankylosing spondylitis. *Yonsei Med. J.* 2003; 44 (3): 379-384. doi: 10.3349/ymj.2003.44.3.379.
 29. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatology.* 2005; 32 (7): 1290-1298.
 30. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003; 23 (2): 61-66. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4.
 31. Grubisić F, Grazio S, Balenović A, Nemčić T, Kusić Z. Osteoporosis, spinal mobility and chest expansion index in patients with ankylosing spondylitis. *Coll Antropol.* 2014; 38 (1): 63-68.
 32. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: follow up study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (11): 2319-2324. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G.
 33. Wang D, Hou Z, Gong Y, Chen S, Lin L, Xiao Z. Bone edema on magnetic resonance imaging is highly associated with low bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189569. doi: 10.1371/journal.pone.0189569.
 34. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozczuk W, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatology.* 2002; 29 (7): 1430-1436.
 35. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD004524. doi: 10.1002/14651858.CD004524.pub4.
 36. Rozhnova O M, Falameeva OV, Sadovoy MA. Pathophysiology of bone tissue in osteoporosis (review). *International Journal of Applied and Basic Research.* 2015; 9: 666-669. Russian (Ро-

- нова О.М., Фаламеева О.В., Садовой М.А. Патофизиология костной ткани при остеопорозе (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 9. С. 666-669).
37. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med.* 2009; 361 (15): 1459-1465. doi: 10.1056/NEJMoa0810925.
 38. Hauser B, Riches PL, Gilchrist T, Visconti MR, Wilson JF, Ralston SH. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (8): 1631-1632. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207219.
 39. Hauser B, Zhao S, Visconti MR, Riches P, Fraser WD, Picc I, et al. Autoantibodies to Osteoprotegerin are Associated with Low Hip Bone Mineral Density and History of Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Cross-Sectional Observational Study. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101 (4): 375-383. doi: 10.1007/s00223-017-0291-2.
 40. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CG, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis in patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (5): 1431-1439. doi: 10.1007/s00198-010-1338-7.
 41. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (3): 375-381. doi: 10.1007/s00296-009-0975-7.
 42. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (1): 61-67. doi: 10.1007/s00198-005-1900-x.
 43. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clinical Interventions in Aging.* 2010; 5: 217-228. doi: 10.2147/CIA.S11473.
 44. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
 45. Povoroznyuk VV, Binkli N, Dzerovich NI, Povoroznyuk RV. Sarcopenia. К.: ПАТ "Vipol", 2016. 180 p. Russian (Поворознюк В.В., Бинкли Н., Дзерович Н.И., Поворознюк Р.В. Саркопения. Киев: ПАТ «Віпол», 2016. 180 с.).
 46. Crepaldi G, Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: a hazardous duet. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28 (10 Suppl): 66-68.
 47. Shostak NA, Muradyants AA, Kondrashov AA, Denisova SN. Clinical efficacy instant goat milk in the complex therapy and prevention of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Vopr Pitan.* 2014; 83 (5): 79-85. Russian (Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А., Денисова С.Н. Клиническая эффективность быстрорастворимого козьего молока в комплексной терапии и профилактике остеопороза у больных ревматоидным артритом // Вопросы питания. 2014; Т. 83. № 5. С. 79-85).
 48. Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 in patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55 (2): 48-52. doi: 10.1016/j.archger.2012.05.002 PMID: 22647380.
 49. Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13 (2): 413-420. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00918.x.
 50. El Maghraoui A, Ebo'o FB, Sadni S, Majjad A, Hamza T, Mounach A. Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016; 17: 268. DOI: 10.1186/s12891-016-1155-z.

Сведения об авторах

Раскина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: формулировка идеи, составление плана обзора, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5804-4298

Малышенко Ольга Степановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор, обработка и анализ данных для обзора, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8272-3736

Пирогова Оксана Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач терапевтического отделения ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: обзор литературы.

ORCID: 0000-0002-4216-8114

Authors

Prof. Tatiana A. Raskina, MD, DSc, Head of the Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the review; analyzed the literature; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5804-4298

Dr. Olga S. Malysheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; analyzed the literature; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8272-3736

Dr. Oksana A. Pirogova, MD, PhD, Physician, Therapeutic Unit, Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4216-8114

Dr. Inessa I. Grigorieva, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review.

ORCID: 0000-0003-2855-4358

Григорьева Инесса Игоревна, аспирант кафедры
пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор данных для обзора, сортировка
результатов поиска.

ORCID: 0000-0003-2855-4358

Корреспонденцию адресовать:

Мальшченко Ольга Степановна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: malyshenko.mos@yandex.ru

Для цитирования:

Раскина Т.А, Мальшченко О.С, Пирогова О.А, Григорьева
И.И. Проблема остеопороза при анкилозирующем
спондилите // Фундаментальная и клиническая медицина.
2019. Т. 4. № 1. С. 56-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-1-56-65>

Статья поступила: 24.01.2019г.

Принята в печать: 28.02.2019г.

Corresponding author:

Dr. Olga S. Malyshenko,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: malyshenko.mos@yandex.ru

For citation:

Tatiana A. Raskina, Olga S. Malyshenko, Oksana A. Pirogova,
Inessa I. Grigorieva. Osteoporosis in patients with ankylosing
spondylitis. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (1): 56-65.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-1-56-65>