

Связь эффективности лечения больных анкилозирующим спондилитом с состоянием костного метаболизма

О. В. Синяченко¹, Е. Д. Егудина², М. В. Ермолаева¹, А. А. Ханюков²,
Г. С. Такташов¹, Ю. А. Потапов¹, Е. Ю. Гашинова²

¹Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, Украина, ²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, кости, метаболизм, лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 236–241

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125278

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

Цель работы – оценить эффективность патогенетической терапии больных анкилозирующим спондилитом (АС) и прогностическое значение исходных уровней остеоассоциированных гормонов и химических элементов в волосах и крови.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 79 больных АС (95 % из них – мужчины) в возрасте $38,3 \pm 1,3$ года. Длительность клинической манифестации составила $11,4 \pm 0,8$ года, I степень активности болезни констатирована в 32 % случаев заболевания, II – в 39 %, III – в 29 %; серопозитивность по HLA-B27 диагностирована у 88 % обследованных, по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду – в 3,6 % случаев, по ревматоидному фактору – в 6,3 % случаев. Остеодефицит в виде остеопении и остеопороза имел место в 49 % наблюдений АС. Больным выполняли двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости, в крови исследовали уровни паратиреоидного гормона (ПГ), остеокальцина (ОК), кальцитонина (КТ), активность щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание остеоассоциированных химических элементов в крови и волосах (Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn).

Результаты. У 4 % больных АС эффект от лечения отсутствовал, у 21 % констатировано незначительное улучшение, у 70 % – улучшение, у 5 % – значительное улучшение. При АС наблюдают повышение содержания в крови ПГ, ОК и активности ЩФ при уменьшении КТ, что сопровождается увеличением концентраций в крови Li, Mg, Pb и Sr при уменьшении параметров Ca, Fe, Mn, P, а в волосах возрастает уровень Pb при угнетении Ca, Co, Li и Sr, показатели которых коррелируют с ПГ, ОК, КТ и ЩФ, связаны со степенью активности заболевания, тяжестью костно-деструктивных изменений со стороны суставов и наличием экстраартикулярных (системных) признаков ревматоидного процесса. На эффективность патогенетического медикаментозного базисного лечения больных РА оказывают влияние исходные показатели в крови ПТ, Co и Mg, а в волосах – Ca, Fe, Mg, Mn, P, Pb и Sr. В интегральной динамике параметров костного метаболизма играют роль сульфасалазин и лефлуноמיד, которые, наряду с параллельным применением кальцемина и ранелата Sr, воздействуют на общий элементный состав в организме. Под влиянием комплексной патогенетической базисной терапии увеличивается концентрация в крови Ca и уменьшается содержание в волосах Mg, а на фоне дополнительного назначения кальцемина и ранелата Sr в волосах восстанавливается уровень Sr. Комбинированное назначение кальцемина и ранелата Sr показано всем больным АС с остеопенией (остеопорозом, остеопенией). Прогностически благоприятными критериями последующей успешной патогенетической базисной терапии заболевания могут быть параметры Mg в крови <20 мкг/л, а в волосах >250 мкг/г, тогда как содержание в крови ПГ >60 пг/мл является прогнознегативным фактором эффективности дальнейших лечебных мероприятий.

Выводы. Эффективность патогенетической терапии больных АС зависит от исходного состояния костного метаболизма, а представленные данные позволяют в будущем повысить качество медицинской технологии ранней диагностики и прогнозирования дальнейшего течения отдельных проявлений заболевания, оптимизировать характер реабилитационных мероприятий у пациентов с остеопенией/остеопорозом, улучшить контроль за эффективностью лечения.

Ключові слова: анкілозуючий спонділіт, кістки, метаболізм, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 236–241

Зв'язок ефективності лікування хворих на анкілозуючий спонділіт зі станом кісткового метаболізму

О. В. Синяченко, Е. Д. Єгудіна, М. В. Ермолаєва, О. О. Ханюков, Г. С. Такташов, Ю. О. Потапов, К. Ю. Гашинова

Мета роботи – оцінити ефективність патогенетичної терапії хворих на анкілозуючий спонділіт (АС) і прогностичне значення початкових рівнів остеоасоційованих гормонів і хімічних елементів у волосі та крові.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 79 хворих на АС (95 % чоловіків) віком $38,3 \pm 1,3$ року. Тривалість клінічної манифестації становила $11,4 \pm 0,8$ року, I ступінь активності хвороби констатували в 32 % випадків захворювання, II – в 39 %, III – у 29 %; серопозитивний за HLA-B27 варіант захворювання діагностували у 88 % хворих, за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду – у 3,6 %, за ревматоїдним фактором – у 6,3 %. Остеодефіцит у вигляді остеопенії й остеопорозу мав місце в 49 % спостережень АС. Хворим виконували двоенергетичну рентгеновську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки, в крові досліджували рівні паратиреоїдного гормону (ПГ), остеокальцину (ОК), кальцитоніну (КТ), активність лужної фосфатази (ЛФ), вміст остеоасоційованих хімічних елементів у крові та волосі (Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn).

Результати. У 4 % хворих на АС ефект від лікування був відсутній, у 21 % констатували незначне поліпшення, у 70 % – поліпшення, у 5 % – істотне поліпшення. При АС спостерігають підвищення вмісту у крові ПГ, ОК та активності ЛФ при зменшенні КТ, що супроводжується збільшенням концентрацій у крові Li, Mg, Pb і Sr при зменшенні параметрів Ca, Fe, Mn, P, а у волосі зростає рівень Pb при пригніченні Ca, Co, Li і Sr, показники яких корелюють із ПГ, ОК, КТ і ЛФ, пов'язані зі ступенем активності захворювання, тяжкістю кістково-деструктивних змін з боку суглобів і наявністю екстраартикулярних (системних) ознак аутоімунного процесу. На ефективність патогенетичного медикаментозного

лікування хворих на АС впливають початкові показники у крові ПГ, Со і Mg, а у волоссі – Ca, Fe, Mg, Mn, P, Pb та Sr. В інтегральній динаміці параметрів кісткового метаболізму відіграють роль сульфасалазин і лефлуномід, які, разом із паралельним застосуванням кальцеїну й ранелату Sr, впливають на загальний елементний склад в організмі. Під впливом комплексної патогенетичної базисної терапії збільшується концентрація у крові Ca і зменшується вміст Mg у волоссі, а на тлі додаткового призначення кальцеїну й ранелату Sr відновлюється у волоссі рівень Sr. Комбіноване призначення кальцеїну та ранелату Sr показано всім хворим на АС з остеодифіцитом (остеопорозом, остеопенією). Прогностично сприятливими критеріями успішної патогенетичної базисної терапії захворювання можуть бути параметри Mg у крові <20 мг/л, а у волоссі >250 мкг/г, тоді як вміст у крові ПГ >60 пг/мл є прогнознегативним чинником ефективності лікувальних заходів.

Висновки. Ефективність патогенетичної терапії хворих на АС залежить від початкового стану кісткового метаболізму, а наведені дані дадуть змогу підвищити якість медичної технології ранньої діагностики й прогнозування перебігу окремих проявів захворювання, оптимізувати характер реабілітаційних заходів у пацієнтів з остеопенією/остеопорозом, поліпшити контроль за ефективністю лікування.

Connection between the effectiveness of ankylosing spondylitis treatment and the state of bone tissue metabolism

O. V. Syniachenko, Ye. D. Yehudina, M. V. Yermolaeva, O. O. Khaniukov, H. S. Taktashov, Yu. O. Potapov, K. Yu. Gashinova

The aim of the study – to evaluate the effectiveness of pathogenetic therapy in patients with ankylosing spondylitis (AS) and the prognostic value of the initial levels of osteoassociated hormones and chemical elements in hair and blood.

Materials and methods. 79 patients with AS (95 % of men and 5 % of women at the age of 38.3 ± 1.3 years) were under observation. The duration of the clinical manifestation was 11.4 ± 0.8 years, the I degree of the disease activity was detected in 32 % of the cases, II – 39 %, III – 29 %, seropositivity for HLA-B27 was diagnosed in 88 % of the surveyed, for antibodies to cyclic citrulline peptide – in 3.6 % of cases, for rheumatoid factor – in 6.3 % of cases. Osteodeficiency in the form of osteopenia and osteoporosis occurred in 49 % of AS observations. Patients were examined with two-energy X-ray osteodensitometry of the proximal femoral part. Blood levels of parathyroid hormone (PH), osteocalcin (OC), calcitonin (CT) and alkaline phosphatase (AP) were studied in blood. Osteoassociated chemical elements (Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn) were estimated in blood and hair.

Results. There was no effect of the treatment in 4 % of the patients, the mild improvement was detected in 21% of the examined patients, the improvement – in 70 %, significant improvement – in 4 %. In AS, there is an increase in the content of PH, OC and the activity of AP in blood with decrease of CT, which is accompanied by increase in Li, Mg, Pb and Sr concentrations in blood with decrease in Ca, Fe, Mn, P parameters. In hair, the level of Pb increases with the inhibition of Ca, Co, Li and Sr, the indices of which correlate with PH, OC, CT and AP, relate to the degree of disease activity, the severity of bone-destructive joint changes and the presence of extraarticular (systemic) signs of the autoimmune process. The initial indices in blood of PT, Co and Mg and in hair of Ca, Fe, Mg, Mn, P, Pb and Sr influence on the effectiveness of pathogenetic medicamentous basic treatment of AS patients. Sulfasalazine and leflunomide play a part in the integral dynamics of bone metabolism parameters, which, along with the parallel prescription of calcemin and ranelate Sr, affect the overall elemental compound of the organism. Under the influence of complex pathogenetic basis therapy, Ca concentration in blood increases and Mg content in hair decreases, and against the background of the additional prescription of calcemin and ranelate Sr, the level of Sr is restored in hair. The combined use of calcemine and ranelate Sr is necessary to all AS patients with osteodeficiency (osteoporosis, osteopenia). Prognostically favorable criteria for the subsequent pathogenetic basis therapy of the disease can be Mg concentration in blood <20 mg/l, and in hair >250 µg/g, while the blood level of the PH >60 pg/ml is a prognosis negative factor in the effectiveness of further treatment.

Conclusions. The effectiveness of basic therapy in patients with AS depends on the initial state of bone metabolism. The presented data will allow to improve the quality of medical technology in the future for early diagnosis and predicting the further course of individual manifestations of the disease, to optimize the nature of rehabilitation activities in patients with osteopenia/osteoporosis, to improve control over the effectiveness of treatment.

Key words:

ankylosing spondylitis, bones, metabolism, treatment.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (2), 236–241

Одним из самых частых воспалительных заболеваний суставов является анкилозирующий спондилит (АС), распространенность которого достигает 0,5 % среди взрослого населения [1], нанося огромный медико-социальный и экономический ущерб обществу [2]. Нарушения костного метаболизма при АС сопровождаются высокими уровнями в крови паратиреоидного гормона (ПГ), остеокальцина (ОК) и активности щелочной фосфатазы (ЩФ) [3], изучение которых рекомендуется использовать в качестве маркеров костного метаболизма (МКМ) [4]. Остеокластогенез у таких больных тесно связан с рецепцией в синовиальной среде суставов кальцитонина (КТ) – функционального антагониста ПГ [5]. Эффективное лечение больных АС представляет значительные трудности [6] и даже на ранних этапах

патологического процесса требует активного проведения лечебных мероприятий [7] с учетом наличия или отсутствия остеодифицита (остеопении, остеопороза) [8]. Если эффективность медикаментозных средств, улучшающих состояние плотности кости при АС (бисфосфонаты, витамин D, бивалос и др.), доказана [9, 10], то влияние исходных параметров костного метаболизма на результаты патогенетической терапии остается изученным недостаточно.

Цель работы

Оценить эффективность патогенетической терапии больных АС и прогностическое значение исходных

Таблица 1. Степень связей эффективности лечения больных АС с исходным уровнем ХЭ в крови и волосах

ХЭ	Объект исследования							
	кровь				волосы			
	влияние на эффективность		корреляция с эффективностью		влияние на эффективность		корреляция с эффективностью	
	BF	р BF	τ	ρ τ	BF	р BF	τ	ρ τ
Ca	1,92	0,134	+0,023	0,765	4,12	0,009	+0,372	<0,001
Co	3,01	0,035	+0,137	0,077	1,06	0,371	+0,190	0,015
Cu	1,50	0,222	-0,029	0,705	1,01	0,395	-0,075	0,336
Fe	1,64	0,188	+0,007	0,930	3,02	0,035	+0,062	0,426
Li	0,74	0,531	+0,011	0,884	1,33	0,273	-0,087	0,264
Mg	1,46	0,232	+0,159	0,041	4,14	0,009	+0,379	<0,001
Mn	1,41	0,248	+0,191	0,014	1,90	0,137	+0,087	0,264
P	0,54	0,222	-0,070	0,370	5,54	0,002	+0,093	0,231
Pb	0,83	0,481	-0,053	0,498	1,49	0,225	-0,209	0,007
Sr	1,62	0,192	+0,086	0,267	3,43	0,021	+0,378	<0,001
Zn	2,07	0,111	+0,066	0,397	6,09	0,001	+0,089	0,259

уровней остеоассоциированных гормонов и химических элементов в волосах и крови.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 79 больных АС в возрасте от 15 до 66 лет (в среднем – 38,3 ± 1,3 года), среди которых мужчины составили 95 %. Продолжительность болезни от первых ее проявлений – 11,4 ± 0,8 года. I степень активности АС имела место в 32 % наблюдений, II – в 39 % и III – в 29 %, а соотношение медленно прогрессирующего и быстро прогрессирующего течения патологического процесса составило 4:1. Периферический моноолигоартрит диагностирован у 47 % больных, полиартрит – у 53 %. У 11 % обнаружен передний увеит, у 5 % – дисцит, спондилодисцит, у 42 % – поражение скелетных мышц (миозит, миалгии), у 15 % – лимфоузлов, у 47 % – сердца (миокарда, перикарда, клапанного аппарата), у 10 % – серозных оболочек (плевры, перикарда), у 8 % – легких (интерстициальный пневмонит, фиброз верхних долей легких), у 13 % – почек (интерстициальный нефрит, IgA-нефропатия, амилоидоз), у 12 % – печени (криптогенный гепатит), у 9 % – центральной нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, кортиконуклеарный и пирамидный синдромы), у 19 % – периферической (моно- и полинейропатия, радикулопатия, синдром «конского хвоста»).

Пациентам выполняли рентгенологическое исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных и позвонковых сочленений (аппарат «Multix-Compact-Siemens», ФРГ), сонографию суставов («Envisor-Philips», Нидерланды), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), эхокардиографию («Acuson-Aspen-Siemens», ФРГ, «Envisor-C-Philips», Нидерланды), ультразвуковую доплерографию сосудов (ангиограф «Aplia-XG-Toshiba», Япония), биомикроскопию сосудов конъюнктивы (щелевая лампа «Haag-Streit-Bern-900», Швейцария). Оценивали индексы: периферический метакарпальный Барнетта–Нордина (МКИ), минеральной плотности кости (МПК), Лансбури (IL), активности артрита (BASDAI, BASFI); рассчитывали 10-летний абсолютный риск переломов по алгоритму FRAX.

Иммуноферментным методом (ридер «PR2100-

Sanofi diagnostic pasteur», Франция) изучали в сыворотке крови уровень антител к циклическому цитруллиновому пептиду (аССР), содержание остеоассоциированных гормонов – ПГ, ОК и КТ, а с помощью анализатора «Olympus-AU-640» (Япония) — концентрации ревматоидного фактора (RF), С-реактивного протеина (CRP) и активность ЩФ. В сыворотке крови и волосах определяли содержание тех химических элементов (ХЭ), которые участвуют в метаболизме костной ткани (кальция – Ca, кобальта – Co, меди – Cu, железа – Fe, лития – Li, магния – Mg, марганца – Mn, фосфора – P, свинца – Pb, стронция – Sr, цинка – Zn), использовав атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргоновой плазмой «IRIS-Intepid-II-XDL» (Великобритания) и атомно-абсорбционный спектрометр с электрографитовым атомизатором «SolAAr-Mk2-MOZe» (Великобритания). В качестве контроля обследованы 25 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 62 лет, среди которых было 16 мужчин и 9 женщин.

Серопозитивность по HLA-B27 обнаружена у 88 % обследованных, по RF (>14 ME/мл) – в 6 % случаев, по аССР (>17 E/мл) – в 4 %, IL составил 37,3 ± 3,2 балла, BASDAI индекс – 4,5 ± 2,3 балла, BASFI индекс – 5,3 ± 1,8. Спондилопатия диагностирована у 94 % обследованных пациентов, двухсторонний сакроилеит – у 73 %, тендовагиниты – у 13 %, энтезопатии – у 10 %. Поражение плечевых суставов обнаружено у 43 %, коленных – у 41 %, пястно-фаланговых – у 19 %, тазобедренных – у 18 %, лучезапястных – у 17 %, локтевых – у 11 %, голеностопных – у 4 %. Изменения со стороны сердца (нарушение возбудимости миокарда, электрической проводимости, повреждение клапанов, увеличение размеров камер) отмечены в 68 % наблюдений, со стороны почек (гломерулонефрит, вторичный АА-амилоидоз) – в 33 %, легких (интерстициальный пневмонит, фиброзирующий альвеолит) – в 14 %, передний увеит – в 11 %. По данным рентгеносонографического исследования суставов, эпифизарный остеопороз установлен у 37 % больных, системный – у 29 %, остеокитоз – у 28 %, артрокальцинаты Штайди – у 15 %, субхондральный склероз – у 11 %, остеоузуры – у 9 %, интраартикулярные тела Гоффа – у 6 %. Остеодефицит в виде остеопении и остеопороза имел место в 49 % наблюдений АС по данным денситометрии.

У 43 % обследованных больных использовали им-

мунодепрессант цитотоксического действия, антагонист фолиевой кислоты метотрексат (7,5–20,0 мг/нед), у 41 % – сульфасалазин (2000 мг/сут), 7 % – лефлуноמיד (10–20 мг/сут). Кроме того, 94 % пациентов в комплексном лечении получали нестероидные противовоспалительные препараты (в эквиваленте 50–150 мг/сут диклофенака), 84 % больных в комплексном лечении получали глюкокортикоидные гормоны (в эквиваленте 5–40 мг преднизолона), в 21 % добавляли миорелаксанты (мидокалм, сирдалуд), в 22 % – кальцеин (кальцеин адванс) по 2 табл/сут и ранелат Sr (бивалос) по 1 порошку вечером. Эффективность лечения оценивали спустя 11,0 ± 0,6 недели. Под «незначительным улучшением» понимали уменьшение параметров BASDAI, BASFI, IL на ¼ и исчезновение экстраартикулярных признаков болезни, под «улучшением» – уменьшение активности заболевания и числа воспаленных суставов, уменьшение параметров BASDAI, BASFI, IL на ½, под значительным улучшением – исчезновение артрита, увеита, лимфаденопатии, пневмонита и плеврита, уменьшение параметров BASDAI, BASFI и IL на ¾, увеличение объема движений.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-StatSoft версия 6.0, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (SE) и отклонения (SD), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (t), критерии однофакторной дисперсии Брауна–Форсайта (BF) и многофакторной Уилкоксона–Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Макнемара–Фишера (c²), а также достоверность статистических показателей (p). Критический уровень значимости в данном исследовании при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У 4 % больных эффект от лечения отсутствовал, у 21 % констатировано незначительное улучшение, у 70 % – улучшение, у 5 % – значительное улучшение. На результаты терапии оказывал влияние пол больных, о чем свидетельствовал дисперсионный и непараметрический анализ Макнемара–Фишера. Если в группе мужчин не было случаев с отсутствием эффекта, то ни у одной из женщин не отмечено значительного улучшения. На результаты лечения негативно влияли наличие поражений глаз, легких, центральной и периферической нервной системы, а также диастолическая дисфункция левого желудочка сердца. Уровень ревматоидного фактора и противцитруллиновых антител на последующие результаты лечения оказывал слабое воздействие. Имеет место слабая связь эффективности лечения с остеопенией и остеопорозом, практически не влияют параметры выраженности МКИ и МПК.

При АС наблюдают повышение концентраций в крови ПГ на 43 % и ОК на 95 %, активности ЩФ на 55 % при уменьшении КТ в 2,4 раза, показатели которых коррелируют между собой и с уровнем химических элементов в крови и волосах, связаны с длительностью

заболевания (ОК, BASDAI (ОК, ЩФ) и BASFI (ПГ, ОК, КТ, ЩФ), распространенностью суставного синдрома (КТ), с поражением лимфатических узлов, миокарда и периферической нервной системы. АС протекает с достоверным повышением содержания в крови Li на 57 %, Mg на 15 %, Pb на 63 % и Sr на 43 % при снижении параметров Ca на 37 %, Fe на 13 %, Mn на 41 %, P на 8 %, а в волосах увеличивается уровень Pb в 2,8 раза при уменьшении Ca на 42 %, Co на 48 %, Li на 20 % и Sr на 38 %, показатели которых коррелируют с ПГ, ОК, КТ и ЩФ, связаны со степенью активности заболевания, тяжестью костно-деструктивных изменений со стороны суставов и наличием экстраартикулярных (системных) признаков воспалительного процесса.

На результаты лечения оказывают негативное воздействие исходные показатели ПГ, о чем свидетельствует дисперсионный и корреляционный анализ. Установили, что при АС содержание в крови ПГ >60 пг/мл (>M + SD больных) является прогнознегативным фактором эффективности дальнейших лечебных мероприятий. Эффективность терапии достоверно зависит от исходных показателей в крови и волосах Mg, однако при повышении концентрации этого химического элемента в крови результаты лечения ухудшаются, а с увеличением содержания Mg в волосах – улучшаются. С учетом представленных данных можно сделать заключение, имеющее практическую направленность: прогностически благоприятными критериями последующей патогенетической базисной терапии могут быть параметры Mg в крови <20 мг/л, а в волосах >250 мкг/г (соответственно меньше и больше M ± SD больных).

Нужно отметить, что по результатам однофакторного дисперсионного анализа Брауна–Форсайта на эффективность лечения больных АС влияют исходные параметры кобальтемии и уровни в волосах Ca, Fe, Mg, P, Sr и Zn, при этом прямые корреляционные связи Кендалла с результатами терапевтических мероприятий касаются концентраций в крови Mg и Mn, а в волосах – Ca, Co, Mg, Sr и обратные соотношения с Pb (табл. 1).

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона–Рао, эффективность лечения влияет на интегральную динамику показателей химических элементов в волосах больных АС, но не гормональных МКМ и химических макро- и микроэлементов в крови. Как демонстрирует ANOVA/MANOVA, параметры ПГ+ОК+КТ+ЩФ интегрально изменяются только на фоне использования сульфасалазина, а 11 химических элементов в крови – под влиянием лефлуномида, в волосах – сульфасалазина и лефлуномида.

Проанализировали показатели МКМ и макроэлементов фосфорно-кальциево-магниевого обмена до и после лечения больных АС (табл. 2). Оказалось, что значения в крови ПГ, ОК, КТ и активности ЩФ изменяются несущественно, тогда как констатируется повышение (восстановление) концентрации Ca на фоне уменьшения содержания Mg. Уровень кальцеин достоверно возрастает в процессе использования сульфасалазина с дополнительным применением глюкокортикоидных гормонов и кальцеина + ранелата-Sr, а содержание Ca в волосах значительно уменьшается в результате применения метотрексата. В свою очередь, концентрация в волосах Mg угнетается под влиянием сульфасалазина

Таблица 2. Показатели костного метаболизма при АС в процессе лечения, М ± SE

Объект исследования	Показатели, единицы измерения	Этап обследования		Статистические отличия	
		до лечения	после лечения	t	p
Кровь	ПГ, пг/мл	45,40 ± 2,59	45,00 ± 2,64	0,68	0,501
	КТ, пг/мл	7,00 ± 0,46	7,10 ± 0,47	0,89	0,374
	ОК, нг/мл	16,80 ± 0,47	16,60 ± 0,48	1,15	0,253
	ЩФ, Е/л	137,80 ± 4,58	137,30 ± 4,56	0,65	0,516
	Са, мг/л	63,00 ± 1,57	65,20 ± 1,65	3,03	0,003
	Mg, мг/л	31,40 ± 0,36	31,30 ± 0,34	0,90	0,370
	P, мг/л	377,90 ± 6,97	376,40 ± 7,13	0,40	0,692
Волосы	Са, мг/г	1,80 ± 0,22	1,70 ± 0,21	1,66	0,101
	Mg, мкг/г	166,10 ± 22,00	146,50 ± 20,50	3,07	0,003
	P, мкг/г	148,60 ± 4,30	144,60 ± 3,35	1,26	0,213

Таблица 3. Показатели Sr в крови и волосах больных АС под влиянием лечения ранелатом Sr, М ± SE

Объект исследования	Группы больных	Этап обследования		Статистические отличия	
		до лечения	после лечения	t	p
Кровь, мкг/л	Без ранелата Sr	46,00 ± 1,80	46,30 ± 1,84	0,38	0,702
	С ранелатом Sr	48,40 ± 3,70	47,80 ± 4,02	0,48	0,641
Волосы, мкг/г	Без ранелата Sr	11,70 ± 1,69	10,50 ± 1,38	1,34	0,185
	С ранелатом Sr	13,30 ± 3,01	19,10 ± 3,18	2,66	0,020

и лефлуномида. Представленные результаты показал ANOVA.

Лечение больных без ранелата Sr не влияет на уровни Sr в крови и волосах больных АС (табл. 3), тогда как использование в комплексном лечении бивалоса увеличивает содержание Sr в волосах на 44 %. Таким образом происходит восстановление концентрации этого микроэлемента в волосах. Правда, на обнаруженные изменения Sr в волосах могли оказывать влияние и другие химические элементы (Ca, Cu, Mn), которые входят в состав кальцемина, поскольку ранелат Sr использован в сочетании с этим препаратом. Необходимо отметить, что Sr, обладая тропными свойствами по отношению к костной ткани, встраивается в кристаллическую решетку гидроксиапатита и, являясь антагонистом Ca, участвует в процессах оссификации (обменивается с Ca на поверхности кости). В невысоких концентрациях этот микроэлемент необходим для формирования костной ткани, а в больших тормозит данный процесс. Повышенное содержание ионов Sr, замещая ионы Ca в костях, вызывает развитие или усугубление имеющегося остеопороза.

Считаем, что дополнительное комбинированное назначение кальцемина + ранелата Sr показано всем больным АС с остеопорозом (остеопенией, остеопорозом). Такое заключение обосновано фактами: 1) применение кальцемина+ранелата Sr у такой категории пациентов не дает побочных эффектов; 2) одновременное использование двух групп препаратов позволяет корректировать разные звенья изменений функционального состояния кости. Вместе с тем для оценки клинического эффекта кальцемина + ранелата Sr требуется более продолжительное время и критерием его могут быть параметры МКМ и МПК, а также частота возможного развития костных переломов.

Выводы

1. При АС наблюдаются повышение содержания в крови ПГ, ОК и активности ЩФ при уменьшении КТ, что сопровождается увеличением концентраций в крови Li, Mg, Pb и Sr при уменьшении параметров Ca, Fe, Mn, P, а в волосах возрастает уровень Pb при угнетении Ca, Co, Li и Sr, показатели которых коррелируют с ПГ, ОК, КТ и ЩФ, связаны со степенью активности заболевания, тяжестью костно-деструктивных изменений со стороны суставов и наличием экстраартикулярных (системных) признаков воспалительного процесса.

2. На эффективность патогенетического медикаментозного лечения больных АС оказывают влияние исходные показатели в крови ПГ, Co, Mg и Mn, а в волосах – Ca, Co, Fe, Mg, P, Pb, Sr и Zn.

3. В интегральной динамике параметров МКМ играют роль сульфасалазин и лефлуномид, которые, наряду с параллельным применением кальцемина+ранелата-Sr воздействует на общий элементный состав в организме. Под влиянием комплексной патогенетической базисной терапии увеличивается концентрация в крови Ca и уменьшается содержание в волосах Mg, а на фоне дополнительного назначения кальцемина + ранелата Sr в волосах восстанавливается уровень Sr.

Перспективы дальнейших исследований. Представленные данные, возможно, позволят в будущем повысить качество медицинской технологии ранней диагностики и прогнозирования течения отдельных проявлений АС, оптимизировать характер реабилитационных мероприятий у больных с остеопенией/остеопорозом, улучшить контроль за эффективностью лечения.

Список литературы

- [1] Braun J. Ankylosing spondylitis / J. Braun, J. Sieper // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – №9570. – P. 1379–1390.
- [2] Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey 2010 / J.S. Schiller, J.W. Lucas, B.W. Ward, et al. // *Vital. Health Stat* 10. – 2012. – Vol. 252. – P. 1–207.
- [3] Fraser W.D. Hyperparathyroidism / W.D. Fraser // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – №9684. – P. 145–58.
- [4] Maruotti N. Osteoporosis and rheumatic diseases / N. Maruotti, A. Corrado, F.P. Cantatore // *Reumatismo*. – 2014. – Vol. 66. – №2. – P. 125–135.
- [5] Corrigendum: Ankylosing Spondylitis Patients Have Impaired Osteoclast Gene Expression in Circulating Osteoclast Precursors / I.P. Perpétuo, J. Caetano-Lopes, E. Vieira-Sousa, et al. // *Front Med (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 4. – №38. – P. 1–9.
- [6] Sari İ. Treatment of ankylosing spondylitis / I. Sari, M.A. Öztürk, N. Akkoç // *Turk J Med Sci*. – 2015. – Vol. 45. – №2. – P. 416–30.
- [7] Scalapino K.J. The treatment of ankylosing spondylitis / K.J. Scalapino¹, J.C. Davis // *Clin Exp Med*. – 2003. – Vol. 2. – №4. – P. 159–65.
- [8] Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment / E. Klingberg, M. Lorentzon, D. Mellström, et al. // *Arthritis Res Ther*. – 2012. – Vol. 14. – №3. – R108.
- [9] High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review / M.A. van der Weijden, T.A. Claushuis, T. Nazari, et al. // *Clin Rheumatol*. – 2012. – Vol. 31. – №11. – P. 1529–35.
- [10] Hinz A.M. Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis / A.M. Hinz, G.H. Louie // *Curr Treatm Opt Rheumatol*. – 2016. – Vol. 2. – №4. – P. 271–282.

References

- [1] Braun, J., & Sieper, J. (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369(9570), 1379–1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
- [2] Schiller, J. S., Lucas, J. W., Ward, B. W., Peregoy, J. A. (2012) Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital. Health Stat* 10, 252, 1–207.
- [3] Fraser, W. D. (2009) Hyperparathyroidism. *Lancet*, 374(9684), 145–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
- [4] Maruotti, N., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2014) Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*, 66(2), 125–135. doi: 10.4081/reumatismo.2014.785.
- [5] Perpétuo, I. P., Caetano-Lopes, J., Vieira-Sousa, E., Campanilho-Marques, R., Ponte, C., Khmelinskii, N., et al. (2017) Corrigendum: Ankylosing Spondylitis Patients Have Impaired Osteoclast Gene Expression in Circulating Osteoclast Precursors. *Front Med (Lausanne)*, 4(38), 1–9. doi: 10.3389/fmed.2017.00038.
- [6] Sari, İ., Öztürk, M. A., & Akkoç, N. (2015) Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*, 45(2), 416–30.
- [7] Scalapino, K. J., & Davis, J. C. (2003) The treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Med*, 2(4), 159–65.
- [8] Klingberg, E., Lorentzon, M., Mellström, D., Geijer, M., Göthlin, J., Hilme, E., et al. (2012) Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther*, 14(3), R108. doi: 10.1186/ar3833.
- [9] van der Weijden, M. A., Claushuis, T. A., Nazari, T., Lems, W. F., Dijkmans, B. A., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2012) High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*, 31(11), 1529–35. doi: 10.1007/s10067-012-2018-0.
- [10] Hinz, A. M., & Louie, G. H. (2016) Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2(4), 271–282. doi: 10.1007/s40674-016-0055-6.

Сведения об авторах:

Синяченко О. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Егудина Е. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Ермолаева М. В., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины. г. Лиман.

Ханюков А. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Такташов Г. С., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутренней медицины № 2, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман.

Потапов Ю. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины.

Гашинова Е. Ю., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. профессиональных болезней и клинической иммунологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепро.

Відомості про авторів:

Синяченко О. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, заслужений діяч науки та техніки України.

Егудіна Є. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 3, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Ермолаєва М. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман.

Ханюков О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини 3, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Такташов Г. С., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішньої медицини №2, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман.

Потапов Ю. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини №1, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман.

Гашинова К. Ю., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. професійних хвороб та клінічної імунології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Information about authors:

Syniachenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of National Ukrainian Academy of Medical Sciences (NAMS of Ukraine), Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Head of Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Yehudina Ye. D., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, SI “Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Dnipro.

Yermolaeva M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Khaniukov O. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 3, SI “Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Dnipro.

Taktashov H. S., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Potapov Yu. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman.

Gashinova K. Yu., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Occupational diseases and clinical immunology, SI “Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Dnipro.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017