

УДК 616.72-002:616.839+616.71-071-036-092
DOI: 10.22141/1608-1706.4.17.2016.77494

СОКРУТ О.П.¹, ЕГУДИНА Е.Д.², ГЕЙКО И.А.¹, СИНЯЧЕНКО О.В.¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Лиман, Украина

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСТЕОПОРОЗА И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Резюме. Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее частым воспалительным болезням суставов, и количество больных с этой патологией повсеместно увеличивается, что связано с огромным медико-социальным и экономическим ущербом. Важная роль в патогенезе РА отводится нарушениям функции вегетативной нервной системы (ВНС), состояние которой тесно связано с костным метаболизмом и минеральной плотностью кости. **Цель и задачи:** оценить частоту остеопороза при разном «вегетативном паспорте» больных РА, изучить взаимосвязи признаков вегетативной дисфункции (ВД) с характером плотности кости. **Материал и методы.** Обследованы 173 больных РА в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст 46 лет), среди которых было 21 % мужчин и 79 % женщин. Длительность манифестации заболевания составила 10 лет, серопозитивный по ревматоидному фактору и цитруллиновым антителам вариант РА установлен в 3/4 случаев, внесуставная (системная) форма болезни диагностирована в 37 % наблюдений. **Результаты.** Остеопороз развивается у 2/3 от числа больных РА, а патогенетические построения его тесно связаны с наличием ВД, тяжесть течения которой коррелирует с показателями плотности кости, причем те, в свою очередь, — с параметрами вариационной пульсометрии, активностью и костно-деструктивными составляющими артикулярного синдрома, зависят от вегетативного типа пациентов (для больных с остеопорозом в большей степени характерна ваготония, а для остальных пациентов — симпатотония). Дисбаланс маркеров костного метаболизма у больных РА усиливает существующие нарушения ВНС, а уровень магнемии обладает прогностической значимостью в отношении ВД. Тяжесть последней взаимосвязана с выраженностью остеопороза, при этом прогностически неблагоприятными являются показатели в крови кальция более 80 мг/л и активности щелочной фосфатазы более 180 Е/л. **Заключение.** Развитие остеопороза взаимосвязано не только с особенностями течения суставного синдрома и экстраартикулярных признаков РА, но и с состоянием ВНС, которая участвует в патогенетических построениях уменьшения плотности кости и дисбалансе маркеров костного метаболизма. В будущем будет полезным активное выявление ВД для последующих своевременных реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: артрит ревматоидный, остеопороз, вегетативная нервная система.

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее частым воспалительным болезням суставов, и его распространенность среди населения достигает 3 % [7], причем численность таких больных постоянно растет [6, 14], нанося огромный медико-социальный и экономический ущерб не только больным людям, но и стране в целом [4].

Важная роль в патогенезе РА, помимо прочего, отводится нарушениям функции вегетативной нервной системы (ВНС) [3]. Подчеркивается значимость вегетативной дисфункции (ВД) при вовлечении в патологический процесс периартикулярных тканей, скелетных мышц и костей [5]. Как известно, с состоянием ВНС тесно связаны костный метаболизм и минеральная плотность кости (BMD) [13]. Наличие остеопороза

при РА сопровождается расстройствами ВНС, которые, в свою очередь, участвуют в патогенетических построениях уменьшения массы кости [2], что в большей степени присуще женщинам в постменопаузальном периоде [1]. Замыкается порочный круг усугублением остеопороза за счет активации щелочной фосфатазы (AP) и телопептида коллагена типа I [12].

Адрес для переписки с авторами:
Синяченко Олег Владимирович
E-mail: synyachenko@urk.net

© Сокрут О.П., Егудина Е.Д., Гейко И.А.,
Синяченко О.В., 2016
© «Травма», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Разные звенья ВНС определяют состояние остеобластов, вызывая нарушения остеогенеза [9]. Подобные результаты получены также в исследованиях на мышцах с экспериментальным дисгормональным остеопорозом [8]. В кости имеются парасимпатические нервы, а нарушения холинергической иннервации свойственны больным остеопорозом, что тесно связано с уровнем остеоассоциированных химических элементов [10]. У ваготоников (ВТ) основным нейромедиатором является ацетилхолин, стимулирующий при РА остеогенез, а у симпатотоников (СТ) — гормон норадреналин, который угнетает метаболические процессы в кости [11].

Целью данной работы стала оценка частоты остеопороза при разном «вегетативном паспорте» больных РА, изучение взаимосвязей признаков ВД с характером плотности кости.

Материал и методы

Обследованы 173 больных РА в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст $45,8 \pm 0,9$ года), среди которых было 20,8 % мужчин и 79,2 % женщин. Длительность манифестации заболевания составила $10,00 \pm 0,56$ года. Серопозитивный по ревматоидному фактору вариант РА установлен в 3/4 случаев, серопозитивный по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду — в 72,8 %, внесуставная (системная) форма болезни диагностирована в 37 % наблюдений. Пациентам выполняли рентгенологическое исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных и позвоночных сочленений (аппарат Multix-Compact-Siemens, Германия), сонографию суставов (Envisor-Philips, Нидерланды), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (QDR-4500-Delphi-Hologic, США), электрокардиографию (МИДАК-ЕК1Т, Украина, Bioset-8000, Германия), эхокардиографию (Acuson-Aspen-Siemens, Германия, Envisor-C-Philips, Нидерланды), вариационную пульсометрию («Кардиолаб-2000», Украина, «Аксион-Варикард-2.5», Россия). Изучали уровень противцитруллиновых антител в сыворотке крови иммуноферментным методом (ридер PR2100 Sanofi diagnostic pasteur, Франция), концентрации ревматоидного фактора, С-реактивного протеина, фибриногена и активность АР (анализатор Olympus-AU-640, Япония), содержание макро- и микроэлементов, участвующих в метаболизме костной ткани (кальция — Са, магния — Mg, фосфора — P, свинца — Pb, стронция — Sr), используя атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргоновой плазмой IRIS-Intepid-II-XDL и атомно-абсорбционный спектрометр SolAAr-Mk2-MOZe с электрографитовым атомизатором (Великобритания). Оценивали параметры общей активности и стадии болезни, активности артрита для основных 28 суставов, индексов прогрессирования болезни, Лансбури, тяжести течения суставного синдрома, метакarpального

Барнетта — Нордина (BNI), BMD, выраженности вегетативных расстройств (VSI) и симпатовагального (SVI), определяли мощности зон низких (LF) и высоких частот (HF) ритмограмм, подсчитывали нормированные LF (LFN) и HF (HFN), устанавливали исходный вегетативный тонус («вегетативный паспорт») больных — ВТ, СТ и эйтония (ЭТ). В качестве контроля обследованы 40 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 63 лет, среди которых было 11 мужчин и 29 женщин.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-StatSoft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки и отклонения (SD), параметрические коэффициенты корреляции Пирсона и непараметрические Кендалла, критерии множественной регрессии, дисперсии Брауна — Форсайта, Уилкоксона — Рао, Мак-Немара — Фишера, Стьюдента и достоверность статистических показателей.

Результаты

Остеопороз диагностирован у 115 (66,5 %) больных РА, а показатели BNI и BMD соответственно составили $42,2 \pm 0,4 \cdot 10^2$ о.е. и $1,70 \pm 0,07$ — SD. У пациентов с ВД (основная группа) параметры BMD оказались достоверно (на 1/4) большими по сравнению с таковыми без изменений ВНС. По данным однофакторного дисперсионного анализа Брауна — Форсайта, уровень BMD оказывает влияние на вегетативный тип пациентов, что не касается параметров BNI. Установлено, что показатель BMD на 33 % выше у больных с ВТ по сравнению с ЭТ.

Необходимо отметить, что корреляционные связи BNI и BMD с VSI отсутствуют. Между тем при ЭТ отмечено достоверное влияние VSI на BNI и BMD. Анализ множественной регрессии продемонстрировал зависимость от состояния плотности кости интегральных параметров ВНС. В целом частота ВД у больных РА отмечена в 18,3 % наблюдений остеопороза и у 22,4 % от числа остальных обследованных (различия недостоверны).

Как показывает выполненный ANOVA, остеопороз при РА во многом определяется тяжестью костно-деструктивных изменений суставов, оцененной по параметру рентгенологической стадии патологического процесса Штейнброккера. Обращает на себя внимание достоверное влияние темпов прогрессирования артикулярного синдрома на формирование остеопороза. Многофакторный регрессионный анализ показал прямую зависимость от состояния плотности кости интегральных параметров течения РА. Как продемонстрировал однофакторный дисперсионный анализ Брауна —

Форсайта, BMD влияет на показатели активности и прогрессирования артрита, а зависит от уровня тяжести суставного синдрома. Показатель BNI оказывает достоверное воздействие на содержание в крови ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллиновому пептиду, С-реактивного протеина и фибриногена.

У больных РА с остеопорозом показатели Са в крови составляют $65,7 \pm 2,1$ мг/л, Mg — $30,60 \pm 0,34$ мг/л, P — $371,10 \pm 8,82$ мг/л, Pb — $63,90 \pm 4,12$ мкг/л, Sr — $48,00 \pm 2,05$ мкг/л, AP — $148,00 \pm 4,48$ Е/л. По сравнению с уровнем маркеров костного метаболизма при РА с нормальной плотностью кости обнаружено достоверное повышение концентрации Са на 14 % и активности AP на 27 % при уменьшении на 7 % содержания Mg. Особенности параметров костного метаболизма у

больных с остеопорозом и без такового представлены на рис. 1–3.

ВД при РА усугубляет процессы гиперкальциемии и способствует негативному влиянию на показатели в крови P и Sr. Существует обратное влияние Sr на показатель VSI, что происходит параллельно с воздействием на ВД Mg. Вместе с тем, если в первом случае констатируется прямая корреляционная связь, то во втором — обратная достоверная. Прогноз негативным признаком состояния ВНС и тяжести течения ВД при РА является показатель в крови Mg < 25 мг/л (< M-SD больных).

Обсуждение

Параметры BMD зависят от значений VSI и LFN, а, в свою очередь, уровень BMD влияет на показатель VSI. Кроме того, существует прямая корреля-

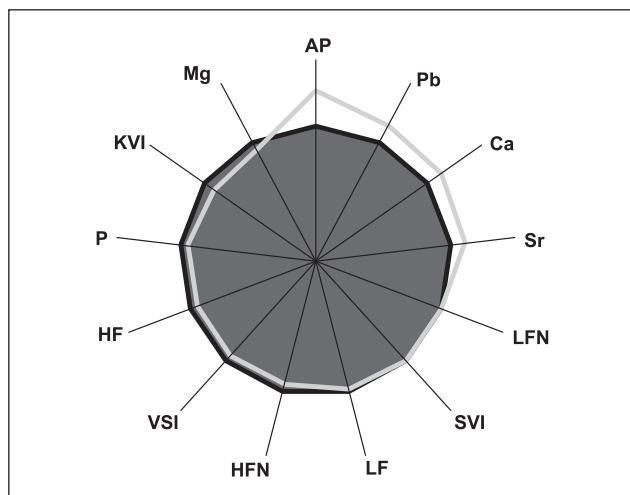


Рисунок 1. Различия параметров ВНС и маркеров костного метаболизма у больных РА основной и контрольной групп, которые приняты за 100 %

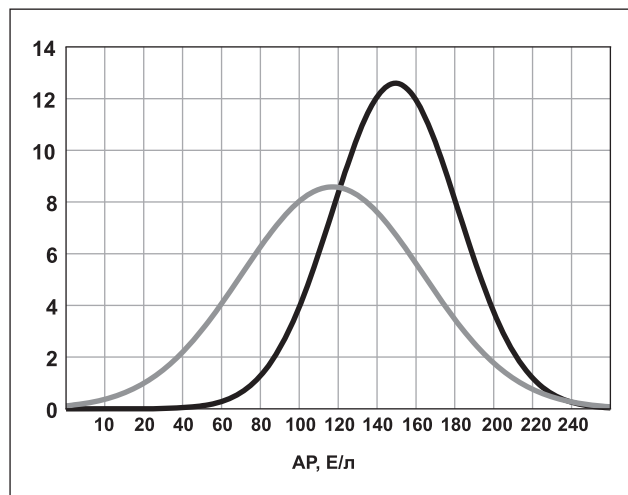


Рисунок 2. Гистограммы показателей активности AP в крови у больных РА с остеопорозом (темная кривая) и без такового (светлая кривая)

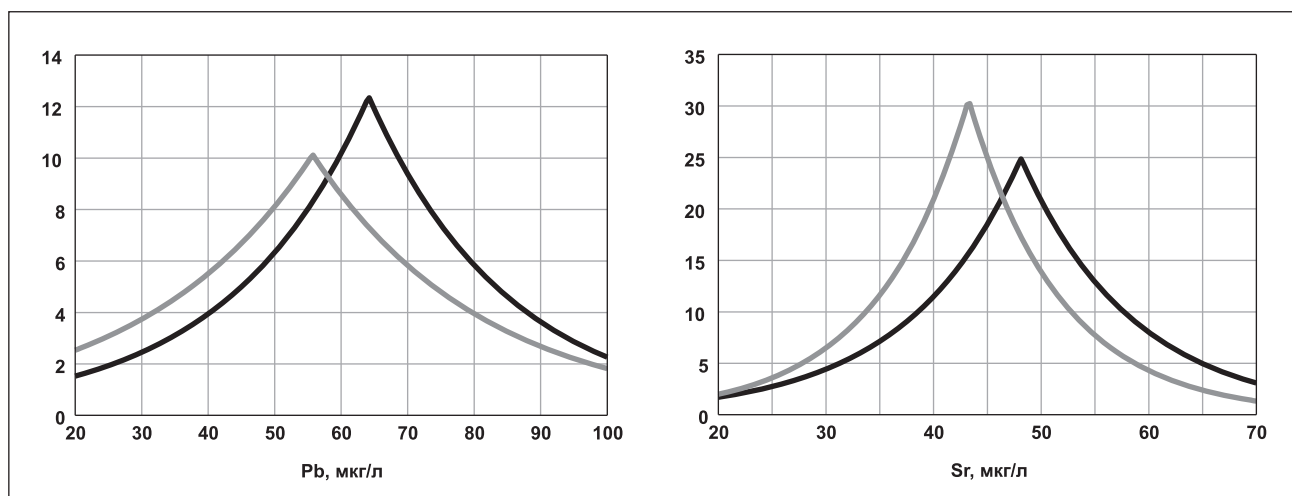


Рисунок 3. Гистограммы Лапласа показателей остеoaссоциированных микроэлементов у больных РА с остеопорозом (темная кривая) и без такового (светлая кривая)

ционная связь между BMD и VSI. С учетом достоверных критериев Брауна — Форсайта и Кендалла сделаны следующие заключения, имеющие практическую направленность: 1) тяжесть ВД при РА тесно взаимосвязана с выраженностью остеопороза; 2) значения VSI > 820 о.е. ($> M + SD$ больных с ВД) в отношении остеопороза являются прогностическим признаком.

Дисперсионное взаимовлияние остеопороза и вегетативного типа больных отсутствует. Однако, по результатам критерия Мак-Немара — Фишера, существуют достоверные различия групп больных с разным «вегетативным паспортом» по частоте развития остеопороза. Больным с остеопорозом в большей степени был свойственен ВТ, а остальным пациентам — СТ. Многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона — Рао свидетельствует об отсутствии влияния остеопороза на интегральные параметры ВНС. Однофакторный анализ также показывает отсутствие взаимосвязей, но уже с отдельными параметрами ВНС. Показатели ВД и вариационной пульсометрии у больных с остеопорозом и без такового достоверно не различаются между собой.

Выполненный ANOVA/MANOVA показал существующее влияние ВД и «вегетативного паспорта» больных РА на интегральные маркеры костного метаболизма. В свою очередь, наличие у больных остеопороза не оказывает воздействия на отдельные показатели костного метаболизма в крови, что продемонстрировал ANOVA. Вместе с тем развитие при РА остеопороза зависит от уровней Са, Mg, Pb и активности AP. С показателями Са и AP существуют непараметрические корреляционные связи, а с уровнем магниемии — обратная корреляция. С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа сделано следующее заключение: прогностически неблагоприятными в отношении остеопороза при РА являются показатели в крови Са > 80 мг/л и AP > 180 Е/л ($> M + SD$ больных с уменьшением плотности кости).

Выводы

1. Остеопороз развивается у 2/3 от числа больных РА.
2. Патогенетические построения остеопороза при РА тесно связаны с наличием ВД, тяжесть течения которой коррелирует с показателями плотности кости, причем те, в свою очередь, с параметрами вариационной пульсометрии, зависят от вегетативного типа пациентов, активности и костно-деструктивных составляющих артериального синдрома.
3. Дисбаланс маркеров костного метаболизма (Са, Mg, P, Pb, Sr, AP) у больных РА усиливает существующие нарушения ВНС.
4. Уровень магниемии при РА обладает прогностической значимостью в отношении ВД.

Список литературы

1. Ashraf A. Sympathetic skin response and vasomotor symptoms in postmenopausal osteoporotic women / A. Ashraf, S. Roshanzamir, G. Bemana [et al.] // *Int. J. Community Based Nurs Midwifery*. — 2015. — Vol. 3, № 3. — P. 227-233.
2. Azuma K. Chronic psychological stress as a risk factor of osteoporosis / K. Azuma, Y. Adachi, H. Hayashi, K.Y. Kubo // *J. UOEH*. — 2015. — Vol. 37, № 4. — P. 245-253.
3. Carney R.M. Cardiac risk markers and response to depression treatment in patients with coronary heart disease / R.M. Carney, K.E. Freedland, B. Steinmeyer [et al.] // *Psychosom. Med.* — 2016. — Vol. 78, № 1. — P. 49-59.
4. Firth J. The first national clinical audit for rheumatoid arthritis / J. Firth, N. Snowden, J. Ledingham [et al.] // *Br. J. Nurs.* — 2016. — Vol. 25, № 11. — P. 613-617.
5. Houweling P. Neuronal control of bone and muscle / P. Houweling, R.N. Kulkarni, P.A. Baldock // *Bone*. — 2015. — Vol. 80, № 11. — P. 95-100.
6. Ilchev P. Epidemiology of rheumatoid arthritis (RA) in rural and urban areas of Poland — 2008-2012 / P. Ilchev, A. Śliwczynski, N. Czeleko // *Ann. Agric. Environ. Med.* — 2016. — Vol. 23, № 2. — P. 350-356.
7. Kita Y. Rheumatoid arthritis / Y. Kita // *Nihon Rinsho*. — 2015. — Vol. 73, № 7. — P. 649-654.
8. Komori T. Animal models for osteoporosis / T. Komori // *Eur. J. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 759, № 7. — P. 287-294.
9. Kühnisch J. Multiscale, converging defects of macro-porosity, microstructure and matrix mineralization impact long bone fragility in NF1 / J. Kühnisch, J. Seto, C. Lange [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 1. — E. 86115.
10. Lips K.S. Cholinergic nerve fibers in bone defects of a rat osteoporosis model and their regulation by implantation of bone substitution materials / K.S. Lips, V. Kauschke, S. Hartmann [et al.] // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* — 2014. — Vol. 14, № 2. — P. 173-188.
11. Muschter D. Sympathetic neurotransmitters modulate osteoclastogenesis and osteoclast activity in the context of collagen-induced arthritis / D. Muschter, N. Schäfer, H. Stangl [et al.] // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10, № 10. — P. 0139726.
12. Oppl B. Low bone mineral density and fragility fractures in permanent vegetative state patients / B. Oppl, G. Michitsch, B. Misof [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2014. — Vol. 29, № 5. — P. 1096-1100.
13. Roshanzamir S. Autonomic dysfunction and osteoporosis after electrical burn / S. Roshanzamir, M.H. Dabbaghmanesh, A. Dabbaghmanesh, S. Nejati // *Burns*. — 2016. — Vol. 42, № 3. — P. 583-588.
14. Van Onna M., Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities / M. Van Onna, A. Boonen // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2016. — Vol. 17, № 1. — P. 184-194.

Получено 27.07.16 ■

Сокрут О.П.¹, Єгудина Є.Д.², Гейко І.А.¹, Синяченко О.В.¹

¹Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Лиман, Україна

²ДУ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОСТЕОПОРОЗУ І ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Резюме. Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) належить до найбільш частих запальних хвороб суглобів, і кількість хворих із цією патологією всюди збільшується, що пов'язано з величезними медико-соціальними й економічними збитками. Важлива роль в патогенезі РА відводиться порушенням функції вегетативної нервової системи (ВНС), стан якої тісно пов'язаний з кістковим метаболізмом та мінеральною щільністю кістки. **Мета і задачі:** оцінити частоту остеопорозу при різному «вегетативному паспорті» хворих на РА, вивчити взаємозв'язки ознак вегетативної дисфункції (ВД) з характером щільності кістки. **Матеріал і методи.** Обстежено 173 хворих на РА віком від 18 до 79 років (середній вік 46 років), серед яких було 21 % чоловіків і 79 % жінок. Тривалість маніфестації захворювання становила 10 років, серопозитивний за ревматоїдним фактором та протигітруліновими антитілами варіант РА встановлено в 3/4 випадків, позасуглобову (системну) форму хвороби діагностовано в 37 % спостережень. **Результати.** Остеопороз розвивається у 2/3 від числа хворих на РА, а патогенетичні побудови його пов'язані з наявністю ВД, тяжкість перебігу якої корелює з показниками

щільності кістки, причому ті, у свою чергу, — з параметрами варіаційної пульсометрії, активністю й кістково-деструктивними складовими артикулярного синдрому, залежать від вегетативного типу пацієнтів (для хворих з остеопорозом більшою мірою характерна ваготонія, а для інших пацієнтів — симпатотонія). Дисбаланс маркерів кісткового метаболізму у хворих на РА посилює існуючі порушення ВНС, а рівень магнемії має прогностичну значущість відносно ВД. Тяжкість останньої взаємопов'язана з вираженістю остеопорозу, при цьому прогностично несприятливими є показники в крові кальцію більше 80 мг/л і активності лужної фосфатази більше 180 О/л. **Висновок.** Розвиток остеопорозу взаємопов'язаний не лише з особливостями перебігу суглобового синдрому та екстраартикулярних ознак РА, а й із станом ВНС, яка бере участь в патогенетичних побудовах зменшення щільності кістки і дисбалансі маркерів кісткового метаболізму. У майбутньому буде корисним активне виявлення ВД для подальших своєчасних реабілітаційних заходів.

Ключові слова: артрит ревматоїдний, вегетативна нервова система.

Sokrut O.P.¹, Iegudina E.D.², Geiko I.A.¹, Syniachenko O.V.¹

¹Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Lyman, Ukraine

²State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy», Dnipro, Ukraine

CORRELATION OF OSTEOPOROSIS AND VEGETATIVE DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary. Relevance. Rheumatoid arthritis (RA) belongs to the most common inflammatory diseases of the joints, and the number of patients with this pathology increases everywhere, causing enormous medical, social and economic damage. An important role in the pathogenesis of RA is given to dysfunctions of the autonomic neural system (ANS), which condition is closely related to the bone metabolism and bone mineral density. **The purpose and objectives:** to assess the incidence of osteoporosis at different «vegetative passport» of RA patients, to explore the relationship of vegetative dysfunction (VD) signs with the nature of bone density. **Material and methods.** There were examined 173 patients with RA aged 18 to 79 years (average age — 46 years), among them 21 % males and 79 % females. The duration of disease manifestations was 10 years, variation of RA, seropositive for rheumatoid factor and citrulline antibodies, was detected in 3/4 of cases, extraarticular (systemic) form of the disease was diagnosed in 37 % of cases. **Results.** Osteoporosis develops in 2/3 of RA patients, and its pathogenic constructions are closely associated with the presence of VD, the severity of which is correlated with

indicators of bone density, and those, in turn, — with parameters of variation pulsometry, activity and bone-destructive components of articular syndrome, depends on the vegetative type of patients (vago-tonia is more typical for patients with osteoporosis, and for the rest of the patients — sympathotony). The imbalance of bone metabolism markers in RA patients enhances the existing violations of ANS, and the content of magnesemia has prognostic value in relation to VD. Its severity correlates with the severity of osteoporosis, wherein unfavorable prognostic indicators are blood calcium level more than 80 mg/l and alkaline phosphatase activity over 180 U/l. **Conclusion.** The development of osteoporosis is associated not only with features of the articular syndrome course and extraarticular RA symptoms, but also with the state of the ANS, which is involved in the pathogenetic constructions of bone density reduction and imbalance of bone metabolism markers. In the future, the active identification of VD will be useful for subsequent timely rehabilitation.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, autonomic nervous system.