

А.Б. Островский, Э.Н. Оттева, Т.С. Тарнавская

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

*Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
ул. Краснодарская, д. 9, e-mail: rec@ipks.ru;
Краевая клиническая больница № 1 им. С.И. Сергеева,
680009, ул. Краснодарская, д. 9, тел.: 8-(4212)-39-04-05, г. Хабаровск*

Резюме

Вторичный остеопороз (ОП) является серьезным осложнением у пациентов с ревматоидным артритом (РА). От 28 до 77% больных РА имеют остеопенический синдром и остеопороз. К наиболее важным факторам риска ОП при РА относят тяжелое течение болезни, отсутствие ремиссии РА, длительную неадекватную терапию глюкокортикоидами (ГК), раннюю менопаузу. Имеется прямая зависимость развития ОП с длительностью РА более 7 - 10 лет. Несмотря на мощное противовоспалительное действие, ГК ускоряют развитие ОП, переломов и инвалидизацию пациентов, особенно в первые 6 мес. приема препарата. В обзоре представлены данные о патогенезе, факторах риска ОП и влиянии ГК на развитие вторичного ОП. Негативное влияние ГК на кость связано с нарушением баланса между процессами костного ремоделирования. Отмечается нарушение всасывания кальция и синтеза витамина D. Обзор литературы основан на результатах работ российских и зарубежных авторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, факторы риска, глюкокортикоиды.

A.B. Ostrovskiy, E.N. Otteva, T.S. Tarnavskaya

OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

*Institute for continuing education of healthcare providers;
Regional hospital № 1*

Summary

Secondary osteoporosis (SO) is a serious complication in patients with rheumatoid arthritis (RA). From 28 to 77% of patients have osteopenic syndrome and osteoporosis. The most serious risk factors of osteoporosis in RA are severe course of the disease, RA remission absence, long inappropriate therapy with glucocorticosteroids, early menopause. There is a direct dependence of osteoporosis development on rheumatoid arthritis duration for longer than 7-10 years. Irrespective of the potent anti-inflammatory effect glucocorticosteroids speed up osteoporosis development as well as facilitate fractures, patients' disability especially in the first 6 months of the drugs intake. The literary review presents the data on osteoporosis pathogenesis, risk factors and glucocorticosteroids effect on secondary osteoporosis development. Negative effect of glucocorticosteroids on the bone is related to misbalance between osseous remodeling processes. Calcium malabsorption and impairment of vitamin A synthesis are observed. This literature review is based on the Russian literary studies

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, risk factors, glucocorticosteroids.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов. У большинства пациентов РА приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности и сокращению продолжительности жизни. Через 10 лет от дебюта РА более 50% больных инвалидизируются по причине заболевания, полностью утрачивая трудоспособность [9, 21, 27].

Остеопороз (ОП) при РА относится к вторичным метаболическим остеопатиям, обусловленным иммуноопосредованным нарушением костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции, приводящим к периапартулярному и системному снижению костной плотности и увеличению риска переломов. Развитие ОП является одним из наиболее тяжелых осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз болезни [11, 15, 17-18, 27].

Выделяют два основных типа ОП при РА – периапартулярный, затрагивающий участки кости около пораженных суставов, и генерализованный. Периапартулярный остеопороз является одним из ранних рентгенологических признаков ревматоидного артри-

та и рассматривается в качестве предиктора суставной деструкции.

По данным Е.Л. Насонова, Л.И. Беневоленской, периапартулярный ОП возникает достаточно быстро – уже через 2 мес. от начала заболевания. Более быстрый и тяжелый процесс отмечается у женщин, особенно в постменопаузальный период, и является одним из ранних проявлений РА, развивающихся до образования костных эрозий. Диффузный остеопороз присоединяется на более поздних этапах болезни на фоне хронического воспаления, уменьшения физической активности пациентов и характеризуется преимущественным снижением плотности костной ткани в позвонках и шейке бедра. Отмечается связь потери костной массы с длительностью болезни, активностью процесса, проводимой терапией. Генерализованный ОП при РА в настоящее время рассматривается как индикатор тяжести системного воспалительного процесса, лежащего в основе заболевания [2, 4, 9, 15].

Среди общих факторов риска при РА наибольшей значимостью обладают женский пол, пожилой возраст (старше 65 лет), низкая масса тела (<57 кг, или ИМТ

< 20 кг/м²), ранняя менопауза, семейный анамнез, курение, алкоголизм, гипогонадизм, низкое потребление кальция и витамина D, сопутствующие хронические заболевания, а также низкая физическая активность, которая коррелирует с тяжестью функциональных нарушений. Однако в развитии ОП при РА помимо общих факторов риска особое значение приобретают факторы, ассоциированные с самим заболеванием. Из них наибольшее значение имеют активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений, длительность болезни и прием глюкокортикоидов (ГК) [8, 9, 19].

Предполагается, что наиболее важными из них являются тяжелое течение болезни, отсутствие ремиссии РА даже на фоне использования базисных средств, длительная неадекватная терапия ГК, ранняя менопауза [1, 4, 27].

По данным Е.Г. Зоткина выявлено, что у 77% больных РА достоверно чаще ($p < 0,01$) определялся остеопенический синдром. Только каждая 4-я женщина с РА имела нормальные показатели МПКТ [29].

Исследования А.А. Герасимова с соавт. показали, что в поясничном отделе позвоночника частота остеопении и остеопороза составила 28 и 50%, в проксимальном отделе бедренной кости – 24 и 52% соответственно. Установлена статистически значимая зависимость МПКТ от возраста, продолжительности заболевания, индекса массы тела, наличия менопаузы, степени активности РА и применения ГК [3]. Е.В. Бельх, Л.В. Меньшиковой были выявлены следующие значимые факторы риска развития ОП при РА: длительность РА более 10 лет, острое начало заболевания, дебют с мелких суставов кистей, наличие признаков системности, ограничение или утрата функциональной недостаточности суставов, прием ГК, длительность их более двух лет в дозе 7,5 мг/сут. продолжительность менопаузы более 15 лет, масса тела менее 60 кг, из социальных факторов – одиночество [1].

По данным А.В. Смирнова, у больных РА с ОП отмечена слабая корреляция МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра с возрастом, массой тела, длительностью менопаузы у больных РА. Более тесной связь этих показателей оказалась в шейке бедренной кости. Длительность РА коррелировала только с МПКТ в шейке бедра [11].

И.А. Зборовская с соавт. подтвердили, что ОП достоверно чаще встречался у больных РА. Пациенты с РА и ОП чаще имели II и III степень активности РА, высокие показатели СОЭ и титра ревматоидного фактора (РФ), более низкий уровень гемоглобина, высокие дозы ГК [5].

Е.Н. Цыган было показано, что генерализованная остеопения при РА является индикатором системного воспалительного процесса. У 70% больных РА отмечались рентгенологические признаки остеопении позвоночника, в 1 случае – компрессионные деформации трех позвонков нижнегрудного отдела. Наибольшее снижение МПКТ выявлено у больных с персистирующей активностью, ранним поражением крупных суставов, высокими титрами РФ; у женщин в постменопаузе [12]. Подобные результаты получены Н.А. Шостак Развитие генерализованной остеопении и ОП отмеча-

лось уже на ранней стадии РА, с возрастом (старше 50 лет) изменения прогрессировали.

По данным А.А. Мурадянц при исследовании МПКТ в различных участках скелета методом рентгеновской денситометрии (DXA) у 70% больных, не получавших ГК, уже на ранней стадии РА было выявлено снижение костной плотности. Выраженность снижения МПКТ в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом больных РА [7]. На снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника при РА указывают и данные Т.А. Раскиной с соавт., которые отметили, что снижение МПКТ в зоне L1-L4 превалирует у больных РА в постменопаузе с длительностью заболевания более 7–10 лет. Была выявлена обратная корреляция МПКТ с СОЭ, нарушением функции суставов и рентгенологической стадией [10].

Патогенез формирования ОП при РА имеет ряд особенностей. В последние годы были получены новые данные о роли цитокинов, ФНО- α , интерлейкина 1, 6 в развитии как РА, так и ОП и костной деструкции. С одной стороны, обладая мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами, ГК приводят к снижению активности РА и улучшению двигательной активности пациентов. С другой, ГК уменьшают МПКТ в губчатой кости уже в первый год от начала терапии и увеличивают риск переломов с трабекулярным типом строения: телах позвонков, ребрах, костях таза, дистальном отделе лучевой и проксимальном отделе плечевой кости [2, 9, 13, 20, 22, 27].

J.D. Adachi с соавторами выявили, что скорость потери МПКТ максимальна в первый год лечения ГК и может достигать 30% в первые 6 мес. приема препарата. Прием системных ГК более 3 мес. был мощным фактором риска снижения МПКТ и переломов костей, особенно у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [13]. По мнению С. Соорег, лечение РА должно проводиться низкими дозами ГК (менее 7,5 мг/сут), которые не оказывают существенного влияния на костную массу. Однако многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз ГК не существует [16]. Так, широкомасштабное ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, показало, что риск переломов возрастает и при приеме малых доз, относительный риск переломов шейки бедра значимо возрастал при приеме ГК в дозе 2,5–7,5 мг/сут. и 7,5 мг/сут и более. Переломы позвонков регистрировались при любой дозе ГК [17]. На фоне приема высоких доз ГК потеря костной массы быстрее всего развивается в поясничном отделе позвоночника в первые 6–12 мес. терапии, а затем замедляется и выходит на плато на относительно низком уровне. В мета-анализе T.P. Van Staa с соавт. было определено, что кумулятивная доза системных ГК 13,9 мг приводит к более выраженному, чем при возрастной потере, снижению МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости (4,7 и 6,1% соответственно) [24–25].

Е.Л. Насонов показал, что потеря костной массы более активно протекает в трабекулярных костях, чем кортикальных [9]. В то же время T. Van Staa и соавт.

обнаружили, что снижение костной массы происходит во всех типах костей одинаково. В связи с этим при ГК-остеопорозе встречаются самые различные локализации переломов: позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, трубчатые кости [26].

Таким образом, основное негативное влияние ГК на кость связано с нарушением баланса между процессами костного ремоделирования: подавление формирования костной ткани при одновременной активации костной резорбции. Однако механизм усиления костной резорбции на фоне ГК до конца не ясен. Известно, что ГК снижают реабсорбцию кальция (Ca) в кишечнике, приводят к возрастанию его экскреции с мочой. Так, по данным Е.Г. Зоткина, у больных РА было отмечено повышение суточной экскреции Ca с мочой до 5-9 ммоль/сут. У большинства уже в первые месяцы от начала терапии ГК определялась повышенная концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение содержания 25(OH) - D3 [29]. Снижение уровня витамина D приводило к снижению кишечного всасывания Ca, а гиперпаратиреоз активировал процессы костной резорбции [27, 28].

Определенную роль играет нарушение метаболизма витамина D. Так, имеются данные о том, что на фоне лечения ГК наблюдается снижение синтеза и метаболизма 1,25(OH)2D3. По данным Дамбахера, *in vitro*, дексаметазон на 70% снижал число рецепторов витамина D и зависимым от дозы образом подавлял образование активного метаболита витамина D. Считается, что 1,25(OH)2D3, наряду с регуляцией кальциевого гомеостаза, оказывает стимулирующее влияние на постоянно протекающие процессы формирования и резорбции костной ткани. У 60% больных, принимающих ГК, развивается хроническая миопатия, которая усугубляется на фоне дефицита витамина D. Мышечная слабость способствует увеличению риска падения и развития ОП, переломов.

Другой механизм резорбтивного эффекта ГК заключается в их влиянии на систему регуляторных белков, определяющих ремоделирование кости.

Важно иметь в виду, что ГК-индуцированная потеря костной массы обратима [14, 15, 20]. Об этом свидетельствует нормализация костной массы у успешно леченых больных с синдромом Кушинга и у больных РА, прекративших прием ГК.

Диагностика ОП при РА основана на оценке клинических симптомов, факторов риска, рентгенографии позвоночника и DXA [18, 21, 27]. К клиническим

симптомам ОП относят: боль в спине, снижение роста, кифоз, переломы при минимальной травме. Исследование Н.А. Храмцовой и Л.В. Меньшиковой показало, что у трети женщин (33,5%) с РА наблюдались переломы костей различной локализации, причем большинство из них соответствовали критериям низкоэнергетических, что подтверждает данные мета - анализа Б. Риггз и Д. Мелтон III. [28].

Норвежские исследователи предложили критерии, позволяющие на основе клинических данных идентифицировать больных РА с высоким риском ОП [17]. Основными признаками являются: возраст (женщины старше 50 лет, мужчины старше 60 лет), активность РА (СОЭ > 20 мм/ч или СРБ > 20 мг/л), функциональный статус (счет Штейнброекера >3 или оценка качества жизни по HAQ > 1,25), масса тела < 60 кг, прием ГК.

В исследовании 925 женщин с РА из 21 ревматологического центра Италии по результатам измерения МПКТ поясничных позвонков остеопения выявлялась в 28,8% случаев и в 36,2% случаев - в шейке бедра (Т-критерий). Частота снижения МПКТ линейно возрастала в зависимости от степени функциональной недостаточности суставов по Штейнброекеру. Факторами риска вертебральных переломов были возраст (OR=1,04), качество жизни по HAQ (OR=1,7) и кумулятивная доза ГК (OR=1,03) [23]. Подобные результаты получены К.А. Касумовой, А.М. Сатыбалдыевым, А.В. Смирновым. У 42,9% больных выявлены переломы тел позвонков, у 12,9% из них они сочетались с переломами периферического скелета. Наибольшее количество переломов локализовалось в позвонках. В 7,1% случаев отмечены переломы шейки бедра. 71,7% пациентов с переломами получали системные ГК. Наибольшее количество переломов было у 81,8% пациенток с более длительным течением РА (более 7 лет). В группе больных с давностью РА до года частота переломов составила 25% [6].

Таким образом, ОП при РА обусловлен разнообразными факторами. К настоящему времени нет единого мнения, какой из факторов является ведущим, какой механизм развития - определяющим. ОП при РА есть проявление или осложнение основного заболевания, а, возможно, их сочетание. Изучение особенностей развития и проявления ОП при РА имеет не только теоретическое, но и практическое значение в профилактике прогрессирования костной деструкции, развития ОП и переломов.

Литература

1. Белых Е.В., Меньшикова Л.В. Факторы риска развития вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом // Российский конгресс по остеопорозу: тез. докл. - М., 2003. - С. 84-85.
2. Власова И.С., Гукасян Д.А., Смирнов А.В. и др. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - № 3. - С. 14-17.
3. Герасимов А.А., Игнатъев В.К., Варга О.Ю. Остеопороз при ревматоидном артрите: распространенность, выраженность, факторы риска // Российский конгресс по остеопорозу: тез. докл. - М., 2003.

4. Гукасян Д.А., Насонов Е.Л., Балабанова Р.М. и др. Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом //Клин. медицина. - 2001. - № 12. - С. 68-70.
5. Зборовская И.А., Сивордова Л.Е., Варгина В.Н. и соавт. Влияние активности РА на развитие вторичного остеопороза. //Российский конгресс по остеопорозу: тез. докл. - М., 2003.
6. Касумова К.А., Сатыбалдыев А.М., Смирнов А.В. Остеопоротический перелом костей у больных ревматоидным артритом, начавшимся в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. - 2008. -№ 2. - С. 14-19.

7. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Вторичный остеопороз: особенности течения и терапии при ревматоидном артрите // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2005. - № 8(47). - С. 70—74.
8. Насонов Е.Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации // Consilium medicum. - 2002. - № 4. - С. 8-10.
9. Насонов Е.Л., Гукасян Д.А., Насонова М.Б. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороза: новые данные // Остеопороз и остеопатии. - 2000. - № 2. - С. 3-6.
10. Раскина Т.А., Ушаков А.В. Оценка состояния костной ткани методом компьютерной томографии у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. - 2002. - № 1. - С. 20-22.
11. Смирнов А.В. Минеральная плотность костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузальном периоде // Современная ревматология. - 2008. - № 1. - С. 48-52.
12. Цыган Е.Н., Новик А.А., Блохин М.П. Частота остеопении в группе больных РА. // Российский конгресс по остеопорозу: тез. докл. - М., 2003.
13. Adachi J.D., Olszynski W.P., Hodsman A.B. et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. // Semin Arthritis Rheum. - 2000. - № 29(4). - P. 228-251.
14. Bonnick S.L., Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density // Cuop Med. Res. Opin. - 2007. - № 23(6). - P. 1341-1349.
15. Brash S., Redlich K., Pietchmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis // Acta Med. Austriaca. - 2003. - № 30(1). - P. 1-5.
16. Conn D.L. Resolved: Low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. - 2001. - Vol. 45, № 5. - P. 462-467.
17. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T. et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years // Arthr. Rheum. - 2002. - № 46(7). - P. 1720-1728.
18. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006.
19. Martin J.C., Munro R., Camhbell M.K., Reid D.M. Effects of disease and corticosteroids on bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements // Br. J. Rheum. - 1997. - Vol. 36, № 1. - P. 43-49.
20. Moreland L.W., O'Dell J.R. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? Arthritis Rheum 2002. - № 40. - P. 2553-2563.
21. Rindfleisch J.A., Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis // Am Fam Physician 2005. - № 72(6). - P. 1037-1047.
22. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis // Osteoporosis Int. - 2003. - № 14. - S2-S8.
23. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis // J. Rheum. - 2000. - Vol. 27, № 11. - P. 2582-2589.
24. Van Staa T., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. // Osteoporosis Int. - 2002. - № 13. - P. 777-787.
25. Van Staa T.P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. // Calcif. Tis. Int. - 2006. - № 79. - P. 129-37.
26. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // Rheum. - 2000. - Vol. 39, № 12. - P. 1383-1389.
27. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу [под ред. Л.И. Беневоленской]. - М.: БИНОМ, 2003. - С. 91, 261-288, 320-346.
28. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М., 2000. - 196 с.
29. Зоткин Е.Г. Остеопороз при некоторых ревматических заболеваниях: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. - СПб., 2002. - 32 с.

Координаты для связи с авторами: Анатолий Борисович Островский – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института повышения квалификации специалистов здравоохранения; Эльвира Николаевна Оттева – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней Института повышения квалификации специалистов здравоохранения, тел.: +7-914-541-77-70, e-mail: elvott@mail.ru; Татьяна Сергеевна Тарнавская – врач-ревматолог Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.И. Сергеева.