

БЫСТРОЕ СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ, РАЗВИТИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ СПОНДИЛОПАТИИ И АВАСКУЛЯРНЫХ НЕКРОЗОВ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Л.А. Арчакова, Н.М. Кошелева, А.В. Смирнов, З.С. Алекберова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Больные системной красной волчанкой (СКВ) нуждаются в длительной, иногда пожизненной терапии глюкокортикоидами (ГК). Несмотря на высокую эффективность при СКВ, использование ГК имеет свои ограничения, в первую очередь обусловленные развитием побочных эффектов. Особое место среди последних занимает ГК - индуцированный остеопороз (ОП) - состояние, характеризующееся увеличением хрупкости костей и возможностью их переломов [2].

Истинная распространенность ОП и переломов костей скелета у больных, получающих ГК, не известна. ОП отмечается у 30-50% больных, леченных ГК, что соответствует его частоте у пациентов с болезнью Кушинга [7].

Снижение костной массы при ГК - индуцированном ОП происходит неравномерно в различных участках скелета, более активно - в трабекулярных костях по сравнению с кортикальными [4,23]. Одной из причин неравномерности потери костной плотности является разная скорость минерального обмена в трабекулярной кости (20-25% в год) против кортикальной (1-3% в год) [5], что обусловлено высоким коэффициентом отношения площади губчатого вещества, составляющего более 70% общей поверхности костной массы, к его объему [18]. Однако некоторые исследователи отмечают, что в шейке бедра снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) может быть так же выражено, как и в трабекулярных костях [28].

По данным эпидемиологических исследований, частота переломов шейки бедра у больных с ГК - индуцированным ОП ниже, чем частота переломов позвоночника [14].

Поскольку у больных, леченных ГК, переломы развиваются при более высокой МПКТ, чем при инволюционном ОП, полагают, что ГК вызывают не только количественные, но и качественные изменения костной ткани [12].

Помимо влияния ГК, при СКВ рассматриваются другие причины, способствующие развитию ОП, такие как: ограничение инсоляции, снижение физической активности больных из-за тяжести состояния, поражение почек, вызывающее нарушение гидроксирования витамина D, активность заболевания, влияющая на дозу ГК, и лечение цитотоксиками [21].

Таким образом, имеется ряд факторов, способствующих возникновению ОП и переломов у больных СКВ, но непосредственная роль ГК остается до конца не выясненной.

Цель настоящего сообщения - иллюстрация быстрого снижения МПКТ с развитием ОП, множественных деформаций тел позвонков и асептического некроза головок бедренных костей на фоне приема высоких доз ГК у пациентки, находившейся на стационарном лечении в клинике ГУ Институт ревматологии РАМН.

Больная П., 17 лет, русская, студентка ВУЗа, без вред-

ных привычек, отягощенных наследственного (наличие травматических переломов в семье) и гинекологического анамнезов и сопутствующих заболеваний, способствующих вымыванию кальция из организма. До заболевания вела активный образ жизни, увлекалась спортом (теннис, плавание).

Поступила с жалобами на повышение температуры тела до 38°, эритематозные высыпания на коже лица, боли и припухание суставов кистей и стоп, сухой кашель, головную боль и общую слабость.

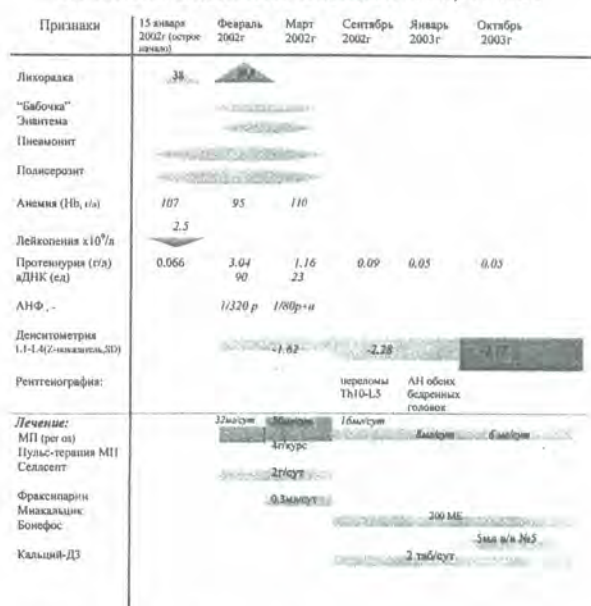
Из анамнеза заболевания известно (рис. 1), что в 16 лет (январь 2002г) во время отдыха на горнолыжном курорте повысилась температура до 38° в течение 3-4 дней, появилась сухой кашель. Состояние было расценено как ОРВИ. Через 3 недели - вновь температура до 39°, рецидив кашля, насморк; появились эритематозные высыпания на лице, отечность век; выявлены анемия (Hb 107 г/л), лейкопения ($2,5 \times 10^9$ /л), СОЭ 37 мм/ч, протеинурия 0,066 г/л. Принимала жаропонижающие препараты без эффекта.

Еще через две недели (19.02.02) присоединились чувствительные за грудиной, связанное с глубоким дыханием и кашлем, отеки нижней трети голени. Госпитализирована в Институт ревматологии РАМН. При осмотре: состояние средней тяжести; эритема на лице в форме "бабочки", хейлит, энантема слизистой неба, лимфаденопатия; тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, ЧСС 90 уд. в мин., АД 150/80 мм рт. ст.; укорочение перкуторного звука ниже 6 ребра с 2-х сторон, ослабление дыхания в нижелатеральных отделах, больше справа, ЧД 24 в мин. При обследовании: Кумбс-позитивная анемия (Hb 95 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}$ /л), СОЭ 60 мм/ч; гипопротениемия (общий белок 58 г/л) с диспротеинемией, гиперхолестеринемия - 6,7 ммоль/л, β -липопротеиды - 93 Ед, креатинин - 97 мкмоль/л, мочевины - 10,4 ммоль/л, снижение уровней общего кальция крови до 1,9 ммоль/л (норма 2,1-2,6 ммоль/л) и кальция ионизированного до 0,97 ммоль/л (норма 1,1-1,33 ммоль/л); аДНК 90 ед, АНФ-Нер2 1/320 периферического свечения, криопреципитинемия (+2), СРБ 6,0 мг/%, ЦИК 260 ед ОП. В анализе мочи: белок 1,12 г/л; в анализе по Нечипоренко - лейкоциты до 22000, эритроциты - 24500, цилиндры - 3-5 в п. зр; протеинурия до 4,67 г/сут, снижена суточная экскреция кальция до 2,28 ммоль/сут. (норма 2,5-7,5 ммоль/сут.) По данным рентгенографии - двусторонний экссудативный плеврит, картина пневмонита; Эхо-КГ - уплотнение перикарда по задней стенке левого желудочка. Денситометрия - в поясничном отделе позвоночника (L1-L5) - остеопения (-1,62SD). Диагностирована СКВ острого течения, акт 3 ст.: нефрит с нефротическим синдромом, экссудативный плеврит, пневмонит, "бабочка", энантема, гематологические (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения) и иммунологические нарушения, АНФ (+). Наличие активного нефрита потребовало назначения метипреда 32-50 мг/сут, проведения пульс-тера-

пии метипредом - 4г/курс в/венно, лечения селлсептом 2г/сут, плаквенилом 600мг/сут, фраксипарином 0,3 мл/сут п/кожно № 21, вазонитом 600 мг/сут., переливанием одно-группной свежемороженой плазмы № 3. Выписана с улучшением.

Рисунок 1

АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ БОЛЬНОЙ П., 17 ЛЕТ



МП- метипред; АН-асептический некроз

За период с апреля по сентябрь 2002г на фоне приема метипреда с постепенным снижением дозы до 16 мг/сут, селлсепта 2г/сут (суммарно 360г) и сулодексида 500мг/сут в течение 6 мес, плаквенила 600мг/сут, нормализовались все показатели крови, отмечалось снижение протеинурии (1,16 - 0,09г/л).

В сентябре 2002г появились боли в позвоночнике, развилась сутулость, уменьшился рост с 167 см (в 2001г.) до 161 см. По данным денситометрии от 17.09.02: прогрессирование остеопении в поясничном отделе позвоночника до -2,28 SD (снижение на 15-20% по сравнению со средневозрастной нормой); на рентгенограмме позвоночника (Th10 - L5) в боковой проекции - клиновидная деформация тел Th 11, Th 12, L1 позвонков, деформация по типу "рыбьих" L1, L2, L3 - позвонков, замыкательные пластинки деформированных тел позвонков утолщены, уплотнены с недостаточной четкостью контуров; при подсчете индексов тел позвонков по N.K.Genat [19] обнаружены выраженные признаки остеопоретической спондилопатии (Th11-0,69, Th12-0,74, L1-0,58, L2- 0,71, L3- 0,60) (рис. 2а, 2б); при рентгенографии кистей - истончения кортикального слоя кости не обнаружено (кортикальный индекс II-ой пястной кости 45% по E.Barnett E. et al. [11]). Доза метипреда к этому времени составляла 16 мг/сут, дополнительно назначены миакальцик 200МЕ интраназально ежедневно 12 дней, затем через день в течение 3 мес. на фоне постоянного приема кальция - Д3 2 таб/сут.

В январе 2003 г. появились боли в тазобедренных суставах при ходьбе и в ночное время, стала прихрамывать на правую ногу; на рентгенограмме таза - признаки асептического некроза головок бедренных костей. Доза метипреда была снижена до 8 мг/сут, продолжена терапия миакальциком 200 МЕ, альфа-Д3 3 таб/сут, кальций-сандоз 2г/сут, дополнительно-сосудистая терапия (в/в капельно трентал, солкосерил №10), ретаболил 1,0 мл раз в нед. внутримышечно № 5.

В мае 2003 г. проведен курс инфузионной терапии бонифосом 5,0 мл в/венно № 5.

В октябре 2003 г. при повторном динамическом обследовании в анализах крови - без патологии, в анализе мочи - белок 0,05 г/л. На фоне лечения метипредом в течение 20 мес. (минимальная доза препарата - 6 мг/сут, максимальная - 50 мг/сут, пульс терапия - 4 г/курс, кумулятивная доза - 15 г) содержание кальция в крови и моче в норме; общий кальций в крови 2,67 ммоль/л, ионизированный кальций 1,2 ммоль/л, суточная экскреция кальция с мочой 3,4 ммоль/сут; по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника - ухудшение показателей до степени ОП (-2,77 SD, динамика -6,19%).

Таким образом, у больной была достигнута стабилизация СКВ, что позволило снизить дозу метипреда до поддерживающей. Вместе с тем, на первый план выступили осложнения заболевания и проводимого лечения ГК, определяющие тяжесть состояния пациентки: выраженное нарушение МПКТ с формированием клиновидных деформаций тел позвонков (в течение 8 мес.) и асептического некроза головок бедренных костей (через 11 мес. от начала заболевания).

Обсуждение

Вопрос о влиянии ГК на развитие ОП и переломов костей как их осложнений широко обсуждается в литературе, при этом рассматривается значение длительности и дозы ГК-терапии. Признано, что длительная ГК-терапия является фактором риска ОП. Так, по данным K.G. Saag et al., длительный прием даже низких доз преднизолон (ПЗ) (5 мг/сут) коррелирует с развитием серьезных побочных реакций, включая переломы костей [26].

При оценке влияния дозы ПЗ на нарушение МПКТ большинством исследователей обсуждается кумулятивная доза; отмечается, что суточная доза препарата не оказывает существенного влияния на развитие ОП. Так, R.Saario et al., изучив 121 женщину (из них 93 - с ревматическими заболеваниями и 23 - с бронхиальной астмой и другими невоспалительными заболеваниями), получавшую ГК, таких закономерностей не выявили: снижение МПКТ шейки бедренной кости на 1,68 % от средне-возрастной нормы было отмечено у больных с кумулятивной дозой ПЗ 1 г уже через 6 мес. от начала терапии; и на 1,67% - у пациенток с дозой препарата более 10г и длительностью ГК-лечения до 2-х лет [27].

В нашем клиническом наблюдении нарушения МПКТ возникли очень рано - на 8 мес. терапии, когда кумулятивная доза ПЗ составила 15г, а суточная колебалась от 10 до 50 мг. Примечательно, что даже назначение антиостеопоретической терапии существенно не повлияло на развитие ОП, переломов тел позвонков и асептических некрозов костей.

Возникает вопрос о связи переломов костей с ГК - обусловленным ОП. Данные о частоте переломов костей при ГК - терапии противоречивы и колеблются в широких пределах. Если в работе F.A. Hossiau et al. [20] у 47 женщин с СКВ пременопаузального возраста с средней суточной дозой ПЗ $7,8 \pm 6,0$ мг и кумулятивной - $18,4 \pm 15,1$ г, наблюдавшихся 6-305 мес., этот показатель составил 11%, то в ретроспективном исследовании P.N.Sambrook et al. [28] 128 больных с гормонально-зависимой астмой частота костных переломов достигла 42%.

Отмечается, что переломы при ГК-терапии локализуются преимущественно в телах позвонков, несколько реже в шейке бедренной кости, но могут встречаться и переломы ребер. Лечение ГК ассоциируется с 50-60% повышением риска переломов шейки бедра, а риск переломов позвоночника повышается в 2-3 раза [13]. Считают, что у больных, леченных ГК, переломы развиваются чаще при более высокой МПКТ, чем при инволюционном ОП. P.N.Sambrook et al. указывают на 3-х кратное повышение частоты переломов у пациентов, получавших ГК, по сравнению с больными

Рис. 2а



Рентгенограмма позвоночника больной П. в боковой проекции 26.02.02 (без деформационных изменений).

ми в первичном ОП [28]. Как упоминалось выше, ГК вызывают не только количественные, но и качественные изменения костной ткани: изменение микроархитектоники, минерализации, состояния матрикса, сбалансированности процессов резорбции старой кости и образования новой [3,8,10,28].

Рис. 2б



Рентгенограмма позвоночника больной П. в боковой проекции 16.09.02:
клиновидная деформация тел Th11, Th12, L1 позвонков, деформация по типу "рыбьих" позвонков в L1, L2, L3.

Вопрос о значимости снижения МПКТ на фоне лечения ГК как предиктора ОП неоднозначен. L.M.Buckley отмечает, что частота переломов среди больных, получающих ГК, выше ожидаемой в 6 раз по сравнению с контролем при снижении МПКТ всего лишь на 1 стандартное отклонение [13]. N.F.Peel et al. [24], изучая риск переломов по-

звоночника у пациентов с РА, леченных ГК, показали, что абсолютные значения МПКТ больных с переломами и без таковых не имели достоверных различий. Поэтому, скорее всего, уровень МПКТ не является единственным предиктором ОП, могут иметь значение такие факторы, как молодой возраст больных, когда еще не достигнут пик костной массы, нефрит, высокие дозы ГК.

Чувствительность и специфичность показателей МПКТ шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника у больных РА и другими системными заболеваниями, находящихся на ГК - терапии, в отношении диагностики переломов составляют 73% и 51%, соответственно [22]. Описан случай перелома костей таза у больной, длительно получавшей низкие дозы ГК, при нормальных показателях МПКТ по данным денситометрии [16]. В исследовании О.А.Антелава только у одной из трех женщин с идиопатической воспалительной миопатией, имевших компрессионные переломы тел позвонков, при денситометрии выявлен ОП в поясничном отделе позвоночника. У двух других количественная характеристика МПКТ не совпадала с рентгеноморфометрической: у одной из них в поясничном отделе позвоночника наблюдалась остеопения, а у другой - значения МПКТ даже превышали возрастную норму [1]. Этот факт нашел подтверждение и в нашей работе: на фоне умеренного снижения МПКТ - развитие множественных компрессионных переломов тел позвонков.

Не менее важным осложнением ГК-терапии является асептический некроз головок бедренных костей, который развился у нашей больной через 11 мес. лечения высокими дозами ГК.

Развитие остеонекроза связывают с назначением массивных доз ГК и продолжительностью приема ГК, увеличением их кумулятивной дозы, а также с повышенной чувствительностью рецепторов к ГК [6,9].

По мнению ряда авторов важным моментом, влияющим как на возникновение, так и на дальнейшее прогрессирование некротических процессов в тазобедренных суставах, является исходное состояние трабекулярных структур. В области взаимных нагрузок головки бедренной кости и крыши вертлужной впадины трабекулы испытывают в основном сжимающее напряжение. С развитием дефицита механических свойств кости (жесткости, прочности, предела текучести) возрастает вероятность распространения некротического процесса в губчатую кость [9]. Обсуждаются и другие факторы, участвующие в развитии асептического некроза, в частности, нарушение процессов жирового обмена, которые также связывают с влиянием ГК [9]. Полагают, что при индуцированном ГК синдроме Кушинга параллельно с перераспределением жировых отложений возрастает число интрамедуллярных липоцитов. В подтверждение этому приводят результаты экспериментальных исследований на кроликах, получивших кортизон, которые теряли 30% своей массы, но при этом размер интрамедуллярных липоцитов возрастал на 25 %, что приводило к повышению давления в костном мозге и способствовало развитию отека, а в дальнейшем и некроза костного мозга. Подобные изменения были выявлены у больных с остеонекрозом костей, которые принимали ГК в высоких дозах. Было показано, что средний размер интрамедуллярной клетки у них увеличивался на 69 %, при этом микроскопически отмечалось отсутствие сосудистых синусоидов в жировой прослойке костного мозга на фоне повышенного внутрикостного давления.

Очевидно, что проблема нарушения МПКТ у больных, леченных ГК, в том числе и у пациентов с СКВ, имеет сложный гемез; требуются дальнейшие исследования по уточнению факторов риска и патогенетических механизмов развития ОП у пациенток с СКВ. Особое значение приобретает вопрос о подборе противоопоретических препаратов и сроках их назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антелава О.А. Влияние высоких доз глюкокортикоидов на минеральную плотность костной ткани у больных идиопатическими воспалительными миопатиями. Дисс. к.м.н. М., 2001
2. Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е. Руководство по остеопорозу. М., БИНОМ, 2003, 11
3. Беневоленская Л.И., Финогонова С.А. Генетика остеопороза: изучение роли гена рецептора витамина D. Остеопороз и остеопатии, 1999,3,28-32
4. Борткевич О.П. Влияние системной терапии глюкокортикоидами на состояние костной ткани при ревматоидном артрите. Проблемы остеологии, 1998,1,62-65
5. Власова И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза. Остеопороз и остеопатии, 1998,2,13-15
6. Иванова М.М. Патогенетическая терапия и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Автореф. дисс. д.м.н. М, 1986
7. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., СТИН, 1997,429
8. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М.,1998,160
9. Цурко В.В., Иванова М.М., Токмачев Ю.К. Кортикостероидная терапия и асептические некрозы костей у больных ревматоидным артритом. Тер.архив, 1995,2,71-75
10. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. New Engl. J. Med., 1983, 309, 265-268
11. Barnett E. and Nordin B.E. Radiological assessment of bone density. Brit. J. Radiol., 1961, 34, 683-692
12. Bressot C., Meunier P.J., Chapuy M.C. et al. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid - induced osteoporosis. Metab. Bone Dis., 1979,1, 303-311
13. Buckley L.M. Clinical and diagnostic features of glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin.Exp.Rheum., 2000, 18 (suppl.21),41-43
14. Cooper C.L., Kirwan J.R. The risk of local and systemic corticosteroid administration. Baillieres Clin. Rheum., 1991, 4, 305-332
15. Dhillon V.B., Davies M.C., Hall M.L. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorbtometry. Ann. Rheum. Dis., 1990, 49,624-626
16. Duston M.N. Osteolysis of the pelvis presenting as insufficiency fracture in a patient with rheumatoid arthritis. J. Clin. Densitom., 2000, 3, 203-206
17. Formiga F., Moga I., Nolla J. et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 274-276
18. Frost H.M. Postmenopausal osteoporosis: the evolution of concepts of its cause. Henry Ford Hosp. Med. J. 1972, 20, 83-90
19. Genant H.K., Wu C., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. JBMR, 1993, 8, 9, 1137-1148
20. Houssiau F., Lefebvre C., Depresseux G. et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. Br. J. Rheum., 1996, 35, 244-247
21. Lane N.E., Cunnane Gaye. Steroid - induced osteoporosis in systemic lupus erythematosus. Rheum. Dis., 2000, 26, 311-329
22. Lepsessailles E., Poupon S., Adriambeloso N. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: is the bone density decrease the only explanation? Joint Bone Spine., 2000, 67, 119-126
23. Madans J.L., Kleiman J.C., Cornoni-Hutley J.M. et al. The relationship between hip fracture and water fluoridation. An analysis of national data. Public Health Briefs., 1993, 73, 296-298
24. Peel N.F., Moore D.J., Barrington N.A. et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 801-806
25. Pons F., Peris P., Guanabens N. et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. Br.J.Rheum.,1995,34, 742-746
26. Saag K.G., Kohler J.A., Furst D.E. et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: analysis of serious adverse events. Am. J. Med., 1994, 96, 115-123
27. Saario R., Sonninen P., Mottonen T. et al. Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis. Influence of functional capacity and corticosteroid use. Scand J. Rheum., 1999, 28, 363-367
28. Sambrook P.N., Jones G.A. Corticosteroid osteoporosis.Br. J. Rheum., 1995, 34, 8-12

Поступила 5.05.04