

## ОБЗОРЫ

## ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ЗАБОЛЕВШИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

*К.А. Касумова, А.М. Сатыбалдыев, А.В. Смирнов  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Ревматоидный артрит (РА), начавшийся в пожилом возрасте, имеет ряд особенностей, среди которых - высокая воспалительная активность, быстрое прогрессирование деструктивных изменений в суставах уже на ранних этапах заболевания, резистентность к терапии НПВП и частая необходимость назначения глюкокортикоидных препаратов, склонность к системным проявлениям [17, 39, 49]. Болезнь может развиваться уже на фоне распространенного остеопороза (ОП), и его прогрессирование нередко приводит к остеопоротическим переломам костей периферического и центрального скелета [16]. Это, в свою очередь, создает серьезные медицинские и социальные проблемы и значительно ухудшает качество жизни пациентов и прогноз. Быстрое прогрессирование РА у пожилых больных может быть объяснено возрастным ослаблением функции контроля аутоиммунных процессов [17, 39], а также вышеупомянутым ОП, характерным для пожилого возраста, гипотрофией мышц, снижением репаративного потенциала тканей и сопутствующими заболеваниями, ограничивающими физическую активность и возможности терапии [19]. Все вышеперечисленные особенности обуславливают актуальность этой проблемы как с медицинской, так и социальной точек зрения.

Имеется много работ, посвященных изучению состояния минеральной плотности кости (МПК) при РА [3, 6, 31, 35, 43, 59, 67, 70, 78]. К сожалению, мы не встретили работ по исследованию особенностей ОП и МПК у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте, когда на костную ткань влияют одновременно возрастные, гормональные изменения и хронический воспалительный процесс - РА.

Понятие "пожилой" возраст трактуется различными авторами неоднозначно, поскольку в его определение вкладывается не только биологический, но и социальный смысл. Биологическое старение начинается уже в пубертатном возрасте и продолжается в течение всей взрослой жизни. С социальной точки зрения понятие "пожилой" возраст нередко определяют как возраст выхода на пенсию.

Согласно одобренной ВОЗ классификации [22], принятой в нашей стране, пожилым считается возраст от 55 до 75 лет у женщин и от 60 до 75 у мужчин. На границе зрелого и пожилого возраста выделяют климактерический период, характеризующийся бурными сдвигами в нейрогуморальной регуляции. Особенно активно он проявляется у женщин. Имеются определенные возрастные различия в развитии ОП у мужчин и женщин в старших возрастных группах [40, 50]. Особый интерес вызывает проблема ОП у женщин, заболевших РА в возрасте 55 лет и старше, когда происходит прогрессирующее развитие постменопаузального ОП.

### *1. Общие представления об остеопорозе.*

ОП - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, микроархитектурными нарушениями костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости кости и повышению риска переломов [2].

Поддержание нормального состояния кости у взрослых зависит от непрерывно протекающего процесса, получившего название ремоделирования костной ткани. Увеличение костной резорбции и снижение костной формации рассматривается как основная причина развития ОП.

Для диагностики ОП в настоящее время существуют следующие методы: рентгенография костей скелета, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), количественная компьютерная томография, монофотонная абсорбциометрия, ультразвуковая денситометрия и другие. Наиболее надежным методом диагностики ОП в настоящее время остается метод денситометрии (в первую очередь DXA) [53], которая считается "золотым стандартом" для определения МПК, хотя и не всегда в полной мере отражающим выраженность ОП.

Экспертами ВОЗ были разработаны следующие диагностические критерии ОП по состоянию МПК ткани [2] в зависимости от отклонений от референсного значения у лиц молодого возраста (Т-критерий):

- снижение МПК в пределах 1 стандартного отклонения (SD) является нормой;
- остеопения (сниженная масса костной ткани) - величины МПК снижены более 1, но менее 2,5 SD;
- ОП - величины МПК снижены на 2,5 и более SD;
- тяжелый (проявившийся) ОП - величины МПК снижены более 2,5 SD при наличии одного или более переломов костей.

Известно, что скелет состоит из двух типов костей: кортикального (кости конечностей), составляющего до 80% костной массы, и губчатого (позвоночник, таз, проксимальный отдел бедра). Пик плотности, например, бедренной кости достигается к середине третьего десятилетия жизни и начинает снижаться после 30ти лет. Резорбция и формирование губчатых костей происходят в 8 раз быстрее, чем кортикальных. После наступления менопаузы губчатые кости могут терять более 5% своей массы, а вся костная масса может уменьшаться на 1-1,5% ежегодно. Такое усиленное рассасывание продолжается в течение 10-15 лет после наступления менопаузы. Причем в первые двадцать лет губчатые кости теряют до 50% своей массы, а кортикальные - до 30%, а затем эта потеря замедляется до обычных темпов, характерных для старения [38, 63]. У лиц негроидной расы этот процесс протекает медленнее. Изменения губчатых костей при постменопаузальном ОП обусловлены дефицитом эстрогена, и более 75% потери костной массы вызвано именно его дефицитом [69].

Считают, что большая потеря костной ткани современными женщинами, возможно, обусловлена меньшей физической активностью и более редкими родами [61], снижением кальция в пище, курением.

Ряд авторов указывают, что худые женщины более подвержены развитию ОП и остеопоротических переломов. Это связано с более высоким уровнем эстрогенов у полных женщин, т.к. превращение андростендиола в эстрон происходит преимущественно в жировых клетках, что и объясняет большую его продукцию полными женщинами [54]. Женщины с весом более 70 кг имеют более низкую вероятность развития ОП [66].

Кроме того, вес служит дополнительной нагрузкой на

кости, что стимулирует костную формацию [34]. Во многих работах было выявлено увеличение МПК несущих нагрузку участков скелета с увеличением веса [42, 48, 57].

У чернокожих женщин отношение костной массы к размерам тела выше, чем у белых, что связано с особенностями не только метаболизма эстрогена, но и кальцитропных гормонов, ответственных за увеличение костной массы и снижающих опасность ОП [59].

В течение последних лет ОП рассматривается как одна из актуальных проблем современной ревматологии. Особенно большой интерес вызывает изучение ОП при РА, который является одной из причин развития вторичного ОП [7].

## 2. Ревматоидный артрит и остеопороз.

РА - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита.

РА чаще болеют женщины. Отмечено нарастание частоты РА с увеличением возраста: среди лиц моложе 35ти лет распространенность РА составляет 0,38%, в возрасте 55ти лет и старше - 1,4%. К факторам риска РА относят женский пол и пожилой возраст. Ряд авторов считают, что эстрогенотерапия, начатая до заболевания суставов, может препятствовать развитию РА [75]. Одним из обоснований целесообразности эстрогенотерапии в постменопаузальном периоде у больных РА явились экспериментальные исследования с культурами синовиальных клеток, которые позволили обнаружить в них значительное число рецепторов как к эстрогену, так и к прогестерону [44].

Для РА характерно развитие как локального (периартикулярного) ОП, так и генерализованной потери костной массы [31, 35]. Следует подчеркнуть, что периартикулярный ОП является хорошо известным ранним проявлением РА, развивающимся до образования костных эрозий, и одним из ранних рентгенологических диагностических признаков этого заболевания [25]. Развитие ОП при РА имеет ряд особенностей. Помимо таких общепризнанных факторов, как возраст, генетические особенности и особенности питания, при этом заболевании на развитие ОП влияют: хроническое воспаление, снижение функциональной активности больных, негативное влияние на обмен костной ткани ряда лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК) [9]. Важной чертой РА являются почти постоянные боли и прогрессирующее нарушение функций суставов, приводящие к снижению качества жизни и ранней инвалидизации больных.

Суть патологического процесса при РА составляет генерализованное, иммунологически обусловленное (аутоиммунное) воспаление, приводящее к развитию широкого спектра внесуставных (системных) органных проявлений и катаболических нарушений (в т.ч., генерализованного ОП).

Одна из форм костной патологии при РА представляет собой генерализованный процесс уменьшения МПК осевого и периферического скелета, удаленного от пораженных суставов [52, 67, 79]. Несмотря на противоречивые данные относительно влияния ревматоидного процесса на костную ткань, подтверждается существование генерализованного уменьшения МПК и увеличение риска переломов бедра и позвоночника у больных РА [71, 76].

Особый интерес представляет изучение связи между развитием воспаления при РА и ОП. Хорошо известно, что медиаторы системы иммунитета (цитокины и факторы роста) играют основную роль как в регуляции острого и хронического воспаления, так и ремоделирования костной ткани [10]. Такие "провоспалительные" цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-11 и др., рассматриваются в качестве важных локальных медиаторов остеокласт-опосредованной костной резорбции на фоне дефицита эстрогенов при постменопаузальном ОП. Примечательно, что хроническое воспаление при РА также ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ("провоспалительных") и недостатком синтеза ИЛ-4, ИЛ-10 и других цитокинов,

обладающих определенной противовоспалительной активностью.

При адыювантном артрите у крыс было показано увеличение содержания ИЛ-1 в костном мозге, что является фактором локального снижения остеогенного потенциала и ускорения костной резорбции [72]. Введение рекомбинантного антагониста ИЛ-1 подавляло развитие суставного воспаления у лабораторных животных с экспериментально-индуцированным артритом [47]. При проведении предварительных клинических испытаний у больных РА также были получены сходные результаты [29]. В целом, создается впечатление, что в основе хронизации воспаления и прогрессирования ОП при РА лежат механизмы, связанные с дисбалансом между продукцией "провоспалительных" ("проостеопоротических") и "антивоспалительных" ("антиостеопоротических") цитокинов.

Однако в последние годы в ряде фундаментальных исследований было показано, что сопряженность между формированием и резорбцией костной ткани при РА поддерживается балансом между остеопротегерином, который является остеокластингибирующим фактором и RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand) - остеокластиндуцирующим фактором. Предполагают, что остеопротегерин может предотвращать костные эрозии в суставах при РА [46].

Некоторые авторы полагают, что при РА потеря костной ткани более существенна у молодых пациентов, чем у больных более старшего возраста [32]. В то же время у женщин с РА в постменопаузе МПК в различных отделах скелета также ниже возрастной нормы [24, 56, 59]. Однако другие авторы не обнаружили различий по показателям МПК между больными РА в пременопаузальном и постменопаузальном периоде [37]. Снижение МПК быстрее всего развывается в первые годы болезни [28, 43].

На состояние МПК больных РА оказывает влияние также уровень физической активности [23]. Обнаружили, что МПК ниже у больных с более тяжелыми функциональными нарушениями по индексу Штейнброекера. Однако имеются и такие работы, в которых не обнаружено связи между МПК и индексом Штейнброекера у женщин с РА, леченных НПВП [36].

Наряду со снижением физической активности, низкий вес тела и пожилой возраст являются прогностически неблагоприятными факторами, ассоциирующимися со снижением МПК в позвоночнике [41, 57].

Имеются данные о том, что выраженность и степень прогрессирования суставного повреждения при РА коррелирует с персистирующим увеличением СОЭ и СРБ [43]. В последние годы определение концентрации СРБ рассматривается как наиболее адекватный лабораторный показатель активности и прогрессирования суставной деструкции при ревматических заболеваниях [12]. Известно, что СРБ является классическим острофазовым белком, синтезирующимся в организме в ответ на воспаление и тканевое повреждение. В норме в сыворотке СРБ присутствует в следовых количествах (0,2-0,8mg%), однако на фоне воспаления его концентрация может увеличиваться в 100-1000 раз. Синтез СРБ происходит в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-6, который, как уже отмечалось, относится к числу важных медиаторов костной резорбции. При РА наблюдается корреляция между концентрацией СРБ и уровнем ИЛ-6 как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости. С одной стороны, при РА отмечается корреляция между снижением МПК в позвоночнике, бедренной кости и концентрацией СРБ [43]. С другой стороны, снижение МПК в различных участках скелета, особенно в кистях, является показателем воспалительной активности и прогрессирования РА [3, 35].

Обширное исследование, касающееся изучения связи между потерей костной массы и воспалительной активностью при РА, проведено А. Gough et al [43], где авторы с помощью DXA исследовали в динамике МПК 148 больных с ранним РА. Через 12 месяцев наблюдалось достоверное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и вертеле бедренной кости. При этом снижение МПК всего скелета коррелировало с увеличением концентрации СРБ.

Исследования, проведенные в Институте ревматологии И.С. Дыдыкиной, 43х женщин с РА, не получавших ГК (20 пациенток были в пременопаузе, 23 - в постменопаузе), показали, что выраженность снижения МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости коррелировала с активностью воспалительного процесса, степенью функциональной недостаточности, а также длительностью болезни [5].

Результаты исследования, выполненные с помощью DXA, соответствуют данным, полученным при ультразвуковой денситометрии длинных трубчатых костей и компьютерно-томографической денситометрии тел позвонков, продемонстрировавших снижение скорости проведения ультразвука в длинных трубчатых костях и снижение плотности костной ткани тел позвонков у больных РА по сравнению со здоровой группой [14].

Снижение МПК в различных участках скелета и увеличение риска переломов костей при РА наблюдается одинаково часто как у женщин, так и у мужчин [41, 64].

Таким образом, как видно из вышесказанного, анализ отечественной и зарубежной литературы не позволяет отвергнуть концепцию влияния воспалительного процесса при РА на развитие вторичного ОП.

### 3. Роль глюкокортикоидов в развитии ОП при РА.

Данные, касающиеся роли ГК в развитии ОП при РА, противоречивы. Несмотря на то, что способность ГК индуцировать развитие остеопороза не вызывает сомнений, у больных РА имеет место много других факторов, оказывающих отрицательное влияние на массу костной ткани (хроническое воспаление, нарушение двигательной активности и др.), вклад которых может снижаться на фоне адекватной ГК-терапии [13, 18, 20].

Имеются данные о том, что адекватная терапия низкими дозами ГК (5-7,5 мг/сут) ассоциируется с менее выраженным снижением МПК, чем лечение высокими (более 10 мг/сут) или очень низкими (менее 5 мг/сут) дозами ГК. В этой связи привлекает внимание и тот факт, что у некоторых больных РА наблюдается гипоталамический дефект синтеза кортизола ("скрытая" надпочечниковая недостаточность), что рассматривается в качестве дополнительного фактора хронизации воспаления при этом заболевании [79]. Эти данные позволяют предположить, что низкие дозы ГК (не превышающие физиологическую замещающую дозу) у некоторых больных РА могут обладать определенным антиостеопоротическим действием за счет улучшения подвижности суставов и уменьшения выраженности воспаления.

Замечено, что наиболее быстрая потеря костной массы наблюдается в течение первых 6-12 месяцев от начала ГК терапии [76].

Механизмы ГК-индуцированного ОП расшифрованы далеко не полностью. W.F. Lems et al., изучая вопросы патогенеза сниженного костеобразования при лечении ГК, указывают на снижение абсорбции кальция в толстом кишечнике, особенно при приеме высоких доз ГК [62]. Вероятно, что уменьшение всасывания кальция в кишечнике связано со снижением синтеза кальций-связывающего белка, который ответственен за активный транспорт кальция через стенку кишечника. В то же время авторы указывают на повышение экскреции кальция с мочой, что в дополнение к уменьшению всасывания кальция в кишечнике ведет к гипокальциемии. Кроме того известно, что ГК влияют на синтез половых гормонов: под их влиянием снижается синтез эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулстимулирующего гормонов, а у мужчин-тестостерона. В свою очередь, дефицит этих гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки к развитию ОП [13]. Важную роль в патогенезе данного вида ОП играет подавление под влиянием ГК продукции простагландина E-2 (ПГЕ-2), который обладает способностью стимулировать синтез коллагена и неколлагеновых белков костными клетками. Также предполагают, что ГК могут повышать чувствительность остеобластов (ОБ) к воздействию паратиреоидного гормона.

В целом, оценивая возможные эффекты ГК на костную ткань, необходимо иметь в виду, что, подавляя продукцию

провоспалительных цитокинов, ГК при определенных условиях проявляют антирезорбтивную активность. Этот механизм действия ГК может иметь особое значение при РА и других воспалительных ревматических заболеваниях, при которых развитие ОП непосредственно связано с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе данной патологии.

G.M. Hall et al., исследовав МПК с помощью DXA (Hologic QDR 1000/W) у 334 женщин с РА, заболевших в возрасте от 45-65 лет, пришли к выводу, что больные, не леченные ГК, не имели различия в сравнении с популяционным контролем по МПК в поясничном отделе позвоночника, но имели снижение МПК бедра на 6,9%. В то же время пациентки, получавшие ГК (средняя доза 6,9 мг преднизолона / сут.), имели снижение МПК как в поясничном отделе позвоночника (на 6,5%), так и в бедре (на 7,4%) по сравнению с пациентками, никогда не получавшими ГК [45].

L. Buckley et al. изучали МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника с помощью DXA у 139 больных РА, леченных преднизолоном (средняя доза 4,15 мг/сут.). Оказалось, что больные, получавшие очень низкие дозы ГК (1-4 мг), имели такую же МПК (99,6% от нормы), как и больные, не получавшие ГК. У больных, принимавших преднизолон в дозе 5-9 мг/сут или более 10 мг/сут, МПК поясничного отдела позвоночника была существенно ниже нормы (соответственно 84,28 и 80,51% от нормы). Важно подчеркнуть, что лечение низкими дозами ГК не оказывало существенного влияния на МПК шейки бедра [27].

Изучая МПК и случаи переломов позвонков и шейки бедра у 104х постменопаузальных пациенток с РА, разделенных на две группы (не леченных ГК и леченных низкими дозами ГК) A.Verstraeten и J. Dequeker установили, что переломы были значительно чаще в группе больных, леченных преднизолоном [76].

### 4. Влияние цитотоксической терапии на минеральную плотность кости.

В последние годы в литературе появились сообщения о влиянии цитотоксиков на МПК. Влияние цитотоксиков на костную ткань менее изучено в отличие от ГК. Метотрексат (МТ) - индуцированная остеопатия чаще встречается в онкологии. Впервые она была описана у детей с лейкоемией и характеризовалась триадой: болями в костях, ОП, спонтанными переломами. При воздействии МТ на остеобласты (ОБ), взятые у больных РА, обнаружено выраженное токсическое действие препарата на эти клетки. Такого эффекта не наблюдалось при использовании сульфасалазина [68, 81]. То есть, низкие дозы МТ являются токсичными для ОБ, хотя механизм этого действия еще не совсем ясен [65, 78].

При РА описаны случаи остеопатии у больных, получавших малые дозы МТ, которые сопровождался симптомами, сходными с симптомами у гематологических больных, получающих высокие дозы препарата. Всех больных беспокоили сильные боли в дистальной части большеберцовой кости. При обследовании выявлены ОП и переломы дистальной части большеберцовой кости при рентгенографии. Авторы сделали вывод, что ОП, вызванный МТ, может возникать у пациентов, принимающих низкие дозы через довольно короткий промежуток времени; терапия подобного состояния - только отмена МТ [81]. Показано, что пациенты, получавшие и ГК (преднизолон >5 мг/сут) и МТ, имели более выраженное снижение МПК в позвоночнике, чем пациенты, принимавшие аналогичные дозы ГК без МТ [27].

### 5. Клинические признаки и симптомы остеопороза.

ОП - медленно развивающееся заболевание с длительным латентным периодом. Как правило, клинически он проявляется только при наличии переломов. Однако при тщательно собранном анамнезе выявляется, что у пациента уменьшился рост, стала "круглой" спина, изменилась фигура, отмечались эпизоды болей в спине, связанные либо с неловким движением, либо с поднятием тяжестей.

Описаны 4 типа болей в спине, обусловленных ОП:

1. острая боль при свежем переломе позвонка, ирра-

дирующая по типу корешковой; обычно эта боль резкая, усиливается при минимальных движениях, длится 1-2 недели, затем постепенно стихает в течение 2-3х месяцев;

2. боль, связанная со снижением высоты тел позвонков (вертеброгенный коллапс), является следствием увеличения поясничного лордоза, который компенсирует увеличение переднезадней кривизны в месте перелома. Это ведет к уменьшению болей в спине в последующие 3-6 месяцев;

3. при множественных компрессионных переломах хроническая умеренная или слабая боль в спине может персистировать вследствие механического сдавления связок, мышц, мест прикрепления мышц;

4. выраженный кифоз и снижение роста может быть причиной боли от давления на ребра, на гребень подвздошных костей, межverteбральные суставные поверхности [15].

Компрессионные переломы прежде всего возникают в "весоносущих" позвонках, начиная с седьмого грудного и ниже (чаще 12-го грудного и 3-го поясничного позвонков). При любых переломах тел позвонков изменяется осанка: в грудном отделе позвоночника это ассоциируется с прогрессирующим усилением степени грудного кифоза (кифоз Довагера), в поясничном - с выпрямлением лордоза. По мере увеличения числа поврежденных позвонков усиливаются деформации скелета. Постепенно теряется линия талии, выдается вперед живот, а в выраженных случаях нижние ребра опускаются почти в полость таза.

ОП позвоночника сопровождается также уменьшением роста. Каждый полный компрессионный перелом приводит к уменьшению роста пациента на 1 см. В среднем, рост женщины, не получающей эстрогенотерапии после менопаузы, может уменьшаться на 6,4 см.

ОП у женщин может осложняться также переломами костей периферического скелета: плечевой, верхних отделов бедренной, костей таза, дистальных отделов предплечья, ребер. Остеопоротическим признается перелом, развившийся в результате минимальной травмы (падение с высоты роста человека или меньшей) или спонтанный.

Риск перелома возрастает на 50-100% на каждое стандартное отклонение в сторону снижения костной массы (примерно на 0,1г/см) [51]. Более важное прогностическое значение имеет определение степени снижения костной массы бедра; снижение на одно стандартное отклонение соответствует 3-кратному увеличению риска перелома [33].

Частой локализацией остеопоротических переломов являются лучевая кость в дистальном отделе (перелом Коллиса) и шейки бедра. От перелома бедра и его осложнений (хирургических, эмболических, сердечно-легочных) в течение первых 3х месяцев умирают 15 - 20% больных. По данным Veals после перелома бедра более 1го года живут только 50% больных [цит. по 1].

По данным Е.Е. Михайлова при проспективном эпидемиологическом обследовании случайной, стратифицированной по возрасту выборки лиц в возрасте 50 лет и старше (жителей одного из районов г.Москвы) частота переломов тел позвонков у женщин составила 7,2% по методу Истелла и 11,8% по методу МакКлоски. Основной локали-

зацией переломов периферических костей у женщин являлись переломы дистального отдела предплечья. Распространенность ОП по данным измерения МПК двух областей (поясничного отдела позвоночника и шейки бедра) составила 34% у женщин и 27% у мужчин [8].

Выпадение зубов также считается проявлением ОП [55]. Атрофия альвеолярных отростков челюстных костей четко коррелирует со степенью его выраженности.

У больных РА отмечается большая частота переломов проксимального отдела бедра, а также переломы других локализаций [71, 73].

V. Vahvanen отмечает большую частоту развития ОП и переломов шейки бедра у больных РА в результате хронического воспаления и инактивации больных, причем, изучив 20 случаев оперированных переломов шейки бедра, он выявил, что большая часть из них развились в результате минимальной травмы, а единичные переломы были охарактеризованы как спонтанные [74].

По данным С.Cooper et al., риск переломов шейки бедра у больных РА, особенно леченных ГК, в два раза выше, чем в популяции [30].

A. Verstraeten и J.Dequeker, исследовав 104 женщин с РА в постменопаузе (больные были разделены на 2 группы - леченные ГК и не леченные ГК), обнаружили, что как переломы тел позвонков, так и переломы шейки бедра встречались достоверно чаще в группе больных, леченных ГК [76].

T.D. Spector et al., исследовав 149 постменопаузальных женщин с РА в возрасте 45-65 лет, выявили путем рентгеноморфометрии, что число переломов позвонков у женщин с РА в 2 раза выше, чем в контрольной группе (контроль составили 713 здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 45-65 лет). При этом денситометрически у больных РА с переломами тел позвонков отмечалось более выраженное снижение МПК шейки бедра, чем поясничного отдела позвоночника, по сравнению с контролем [71].

В то же время некоторые авторы считают, что частота переломов у больных РА не выше, чем в популяции [70].

Изучение отечественными авторами частоты переломов у больных РА, заболевших в пожилом возрасте, показало что наиболее частой их локализацией были тела позвонков - 55% случаев, эпифиз бедренной кости - в 35%, ребра - в 20%, плечевая кость - в 15%, реже лучевая кость, кости таза, стопы. Множественные переломы наблюдались в 40% случаев, сочетание переломов костей периферического скелета и компрессий тел позвонков выявлено у 26% [18].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что имеются работы по изучению МПК у больных РА, выполненные как в России, так и за рубежом. Однако изучение частоты переломов как периферических костей, так и тел позвонков в сочетании с определением МПК у больных РА, в том числе пожилого возраста, было проведено только в единичных исследованиях за рубежом. В связи с этим представляется целесообразным изучение частоты остеопоротических переломов костей в сопоставлении с данными МПК и рентгеноморфометрии при РА, начавшемся в пожилом возрасте, на отечественном материале.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Байни Р.Л., Сперов Л., Клиническое руководство по охране здоровья пожилых женщин. М., "Медицина", 2001.
2. Беневоленская Л.И. Остеопороз - актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии, 1998, 1, 4-7.
3. Гукасян Д.А. Остеопороз у больных РА, его коррекция альфакальцидолом. Автореф. дисс. к.м.н., 2000.
4. Гукасян Д.А., Насонов Е.Л., Балабанова Р.М., Сажина Е.Г. Влияние некоторых клинико-лабораторных параметров на денситометрические показатели МПК у больных РА. Проблемы остеологии, 1999, 2, 3, 75.
5. Дыдыкина И.С. Влияние бифосфоната ксидифон на денситометрические показатели минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 1996.
6. Купавцева Е.А. Состояние минеральной плотности и обмена костной ткани у больных ревматоидным артритом. Автореф. дисс. к.м.н., 2001.
7. Марова Е.И. Классификация остеопороза. Остеопороз и остеопатии, 1998, 1, 8-12.
8. Михайлов Е.Е., Эпидемиологическая характеристика остеопороза в популяционной выборке городского населения. Автореф. дисс. д.м.н., 2001.
9. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы. Тер. архив, 1997, 5, 5-9.
10. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммуно-

- логических механизмов. *Клинич. ревматол.*, 1996, 3, 15-18
11. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., М-Сити, 1996, 345стр.
  12. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Баранов А.А. и соавт., Клиническое значение С-реактивного белка при ревматоидном артрите. *Клинич. мед.*, 1997, 7, 26-31.
  13. Насонов Е.Л. Стероидный остеопороз. *Русс. мед. жур.*, 1999, 7, 8, 377-384.
  14. Раскина Т.А. Комплексная оценка метаболизма костной ткани у больных РА. Автореф. дисс. д.м.н., 2002
  15. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). Крон-пресс, 1996, 195 стр.
  16. Сатыбалдыев А.М., Т.Ф.Акимова, М.М.Иванова, Ревматоидный артрит с началом заболевания в пожилом возрасте: течение, осложнения, исходы. *Клинич. Геронтол.*, 1999, 3, 13-20.
  17. Сатыбалдыев А.М. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. Автореф. дисс. к.м.н., 1981.
  18. Сатыбалдыев А.М. Осложнения ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. Результаты длительного наблюдения (тезисы). *Клинич. геронтол.*, 2001, 7, 8, 63.
  19. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. 2001, 328 стр
  20. Скрипникова И.А., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Глюкокортикоидный остеопороз. *Клинич. фармакол. терапия*, 1996, 1, 67-71.
  21. Спиртус Т.В. Распространенность остеопороза и остеопении в популяционной выборке лиц 50 лет и старше по количественной оценке минеральной плотности костной ткани. Автореф. дисс. к.м.н. 1997.
  22. Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.В., Фролькис В.В. Руководство по геронтологии. М., "Медицина", 1978.
  23. Als O., Gotfredsen A., Riis B., Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone mass in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 1985, 44, 406-411.
  24. Als O., Gotfredsen A., Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1985, 28, 369-375.
  25. Brook A., Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1977, 36, 71-73.
  26. Buckley L.M., Leib I.S., Cortularo R.S. et al. Effect of low dose of methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1489-1494.
  27. Buckley L., Leib E.S., Cortularo K.S. et al. Effect of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 1995, 22, 1055-1059.
  28. Butler R., Davie M.W.J., Worsfold M., Sharp C.A., Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. *Br.J.Rheumatol.*, 1991, 30, 86-90.
  29. Campion G.V., Lebsack M.E., Lookabaugh J. et al. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 1092-1101.
  30. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann.Rheum.Dis.*, 1994, 54(1), 49-52.
  31. Cortet B., Flipo R.M., Duquesnoy B., Delcambre B. Bone tissue in rheumatoid arthritis (1 and 2). *Rew.Rheum.*, 1995, 62, 197-211.
  32. Comston J., Crawley E.O., Evans C.O., Sullivan M.M. Spinal trabecular bone mineral content in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.Dis.*, 1988, 47, 660-664.
  33. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C. et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet*, 1993, 341, 72.
  34. Cummings S.R., Kelsey J.L., Nevitt M.C. et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiolog. Reviews*, 1985, 7, 178-208.
  35. Deodar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br.J.Rheumatol.*, 1996, 35, 309-322.
  36. Eggelmeier F., Papapoulos S., Westedt M.L. et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Br.J. Rheumatol.*, 1993, 32, 387-391.
  37. Eggelmeier F., Camps J.A.J., Valkema R. Bone mineral density in ambulant, non-steroid treated female patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp.Rheumatol.*, 1993, 11, 381-385.
  38. Ettinger B., Genant H.K., Cann C.E. et al. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 104, 40-44.
  39. Fleming A., Corbet M., Crown G. The relationship of early features to prognosis in rheumatoid disease. 8-th European Rheumatology Congress. Helsinki, June, 1975, 1-7 Scand. J. Rheumatol., 32-37.
  40. Francis R.M., Peacock M., Marshal D.H. et al. Spinal osteoporosis in men. *Bone Mineral*, 1989, 5, 347-357.
  41. Garton M.J., Reid D.M. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimension of the spine in men with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36, 222-228.
  42. Glusens P., Dequeker J., Verstraeten A. et al. Age-, sex-, and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry. *J.Nucl. Med.*, 1986, 27, 1540-1549.
  43. Gough A., Lilley J., Eyre S. et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, 344, 23-27.
  44. Grosh S.N., Seshadri R. Expression of tumor cell properties in synovial cells in culture. *Acta Cytol.*, 1987, 31, 77-81.
  45. Hall G. M., Spector T.D., Griffin A.J. et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthr. Rheum.*, 36, 11, 1993, 1510-1516.
  46. Haynes D.R., Crotti T.N., Loric M. et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheum.*, 2001, 40, 623-630.
  47. Henderson B., Thompson R.C., Hardingham T. et al. Inhibition of interleukin-1 induced synovitis and articular cartilage proteoglycan loss in the rabbit knee by recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Cytokine*, 1991, 3, 246-249.
  48. Ho S.C., Chan S.S., Woo I., Determinants of bone mass in the chinese old-old population. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 161-166.
  49. Igarashi M., Chronic Rheumatoid arthritis in aged. *Rheumatol.*, 1974, 14, 2, 66-72.
  50. Jackson J.A., Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine*, 1990, 69, 137-152.
  51. Johnston C.C. Jr, Melton L.J.III, Lindsay R. et al. Clinical indications for bone mass measurements. A report from the scientific advisory board of the National Osteoporosis Foundation. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 8, 1137-1141.
  52. Joffe J., Epstein S. Osteoporosis, associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1991, 20, 256-272.
  53. Kelly T., Slovick D., Schoenfeld D., Neer R. Quantitative digital versus dual photon absorptiometry of lumbar spine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 67, 839-844.

54. Kiel D.P., Felson D.T., Anderson J.J. et al. Hip fractures and the use of estrogens in postmenopausal women. The fragminton study. *New Engl. J. Med.*, 1987, 317, 19, 1169-1174.
55. Krall E.A., Dawson-Hughes B., Papas A., Garcia R.I. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 104-108.
56. Kroger H., Honkanen R., Saarikoski S., et al. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53, 1, 18-23.
57. Kroger H., Heikkinen B., Laitinen K. Dual-energy X-Ray absorptiometry in normal women: a cross-sectional study of 717 finnish volunteers. *Osteoporosis Int.*, 1992, 2, 135-140.
58. Kleerekoper M., Nelson D.A., Peterson E.L., Reference data for bone mass, calcitropic hormones and biochemical markers of bone remodeling in older (55-75) postmenopausal white and black women. *J. Bone Mineral. Res.*, in press.
59. Laan R., Buijs W.C., Verbeer A.L.M. et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52, 21-26.
60. Lane N. E., Wolfe F. Estrogen therapy decreases the risk of osteoporotic fracture in RA patients on chronic glucocorticoids. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38(suppl.), S207 (abstr).
61. Lees B., Molleson T., Arnett T.R., Stevenson J.C. Differences in proximal femur bone density over two centuries. *Lancet*, 1993, 341, 673.
62. Lems W.F., G.Jacobs J.W., Bijlsma J.W.J. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatol. in Europe*, 1995, 2, 76-78.
63. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*, 1993, 341, 801.
64. Mateo L., Nolla J.M., Bonnin M.R. et al. Prolactin, androgens and bone mineral density in male with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(suppl), S223(abstr).
65. Maenaut K., Westhovens R., Dequeker J. Methotrexate osteopathy, dose it exist? *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 215-219.
66. Michaelsson K., Bergstrom R., Mallmin H. et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporosis Int.*, 1996, 6, 2, 120-127.
67. Peel N.F., Estell R., Russel R.A., Osteoporosis in rheumatoid arthritis - the laboratory perspective. *Br.J.Rheumatol.*, 1991, 30, 84-85.
68. Preston S.I., Clifton-Beigh, Laurent M.R. et al. Effect of methotrexate and sulfasalazine on UMR 106 rat osteosarcoma cells. *Br.J.Rheumatol.*, 1997, 36, 178-184.
69. Richelson L.S., Wahner H.W., Melton L.J., Riggs B.L. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *New Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1273-1276.
70. Saville P.D., Kharmor O. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: influence of age, sex, and corticosteroids. *Arthr. Rheum.*, 1967, 10, 423-430.
71. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis I.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ*, 1993, 306, 558.
72. Suzuki Y., Tanihara M., Ichikawa Y. et al. Periarticular osteopenia in adjuvant induced arthritis: role of interleukin-1 in decreased osteogenic and increased resorptive potential of bone marrow cells. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 484-490.
73. Taylor R.T., Huskisson E.C., Whitehouse G.H., Hart F.D. Spontaneous fractures of pelvis in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 1971, 4, 663-664.
74. Vahvanen V. Femoral neck fractures of the rheumatoid hip joint: a study of 20 operative treated cases. *Acta Rheum. Scand.*, 1971, 17, 125-136.
75. Vandembroucke J. P., Witteman J.M., Valkenburg H.A. et al. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA*, 1986, 255, 1299-1303.
76. Verstraeten A., Dequeker J. Vertebral and periferial bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patient with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 852-857.
77. Verthoeven A.C., Boens M. Limited bone loss due to corticosteroids; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J.Rheumatol.*, 1997, 24, 8, 1495-1503.
78. Westhovens R., Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *J.Rheumatol.*, 2000, 59, 1, 33-38.
79. Wildet R.L. Neuroendocrine-immune system interaction and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 1995, 13, 307-388.
80. Woolf A.D. Osteoporosis in rheumatoid arthritis - the clinical veiwpoint. *Br.J. Rheumatol.*, 1991, 30, 82-84.
81. Zonneveld J.M., Bakker W.K., Dijkstra P.F., Bos I.D. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch.Dermatol.*, 1996, 132, 184-187.

Поступила 20.03.03.