

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Д.А. Гукасян, Р.М. Балабанова, А. В. Смирнов, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и клиничко-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. Обследовано 60 больных РА жен., не получавших ранее глюкокортикоидную и антиостеопоротическую терапию, 30 с сохраненным менструальным циклом и 30 – в постменопаузе. Для изучения МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости был использован метод двойной рентгеновской абсорбциометрии аппаратом QDR 1000 (Hologic). Для характеристики активности и тяжести РА были использованы индексы W.Wilke. Уровень СРБ (мг/л) в сыворотке крови определялся количественным иммуноферментным методом.

Результаты. Установлена достоверная отрицательная взаимосвязь между МПКТ исследуемых отделов скелета и индексом тяжести РА, а также между МПКТ шейки бедра и концентрацией СРБ в группе больных женщин с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, индекс тяжести, С – реактивный белок.

Изучение остеопороза (ОП) при ревматических болезнях в течение последних лет привлекает пристальное внимание не только ревматологов, но ученых других медицинских специальностей [1,2,3,4,5]. Это продиктовано несколькими обстоятельствами. Поскольку в основе ревматических заболеваний лежат тяжелые нарушения в системе иммунитета, ведущие к прогрессированию хронического воспаления, эти болезни являются уникальной моделью для расшифровки роли иммунных медиаторов в патогенезе ОП [2,6,7,8, 9].

Особенно большой интерес вызывает изучение ОП при ревматоидном артрите (РА), который является наиболее распространенным среди всех воспалительных ревматических заболеваний. В настоящее время установлено, что для РА характерна как локальная (периартикулярная), так и генерализованная потеря костной массы [10,11,12]. Кардинальной чертой этого заболевания являются почти постоянные боли и прогрессирующее нарушение функции суставов, приводящее к снижению качества жизни и ранней инвалидности пациентов.

Полагают, что хроническое воспаление при РА играет важную роль в развитии вторичного ОП [9,13] и способствует возникновению остеопоротических переломов, ухудшающих качество жизни больных и прогноз заболевания [5,14]. Отсюда понятна актуальность изучения связи между развитием воспаления и ОП при РА. Хорошо известно, что медиаторы иммунного воспаления (цитокины, факторы роста) играют основную роль как в регуляции острого и хронического воспаления, так и ремоделировании костной ткани [1,6,8,9]. Такие цитокины, как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α и другие, рассматриваются в качестве важных локальных медиаторов остеокласт – опосредованной костной резорбции на фоне дефицита эстрогенов при постменопаузаль-

ном ОП. Примечательно, что хроническое воспаление при РА также ассоциируется с гиперпродукцией этих цитокинов [8,15,16]. В этой связи одним из наиболее актуальных вопросов остается изучения влияния активности воспалительного ревматоидного процесса на развитие ОП.

Активность РА оценивается различными клиническими и лабораторными параметрами: суставным индексом, оценкой боли и общего состояния по ВАШ, лабораторными маркерами генерализованного воспаления, а также комбинированными индексами активности РА. С практической точки зрения важно выяснить, какие из показателей являются наиболее значимыми предикторами снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и могут быть использованы в клинической практике для оценки риска развития ОП при РА.

Имеются данные о том, что выраженность и степень прогрессирования суставного повреждения при РА коррелирует с серопозитивностью по РФ, персистирующим увеличением СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) и с комбинацией этих показателей [17,18]. В настоящее время убедительно показано, что уровень СРБ – наиболее чувствительный и специфичный лабораторный параметр активности РА [19]. При этом, по данным ряда авторов [20,21,22], существует более выраженная корреляция между скоростью потери костной массы в позвоночнике и бедренной кости с концентрацией СРБ, чем с уровнем СОЭ у больных с ранним РА. Это совпадает с мнением ряда авторов, свидетельствующим о том, что СОЭ значительно хуже отражает воспалительную активность и выраженность прогрессирования деструктивного процесса в суставах, чем СРБ [19].

Цель исследования: изучить связь между МПКТ и клиничко-лабораторными показателями активности РА.

Материал и методы

Обследованы 60 жен. с достоверным диагнозом РА, 30 с сохраненным менструальным циклом и 30 в постменопаузе, не получавших ранее глюкокортикоидную (ГК) и анти-

остеопоротическую терапию. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным параметрам, достоверно отличаясь только по возрасту (табл. 1).

МПКТ поясничного отдела позвоночника и прокси-

двигательного аппарата (ФН) определялась по Станфордской анкете оценки здоровья HAQ [24].

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА И МПКТ ($M \pm \sigma$)

Показатель	с сохраненным менструальным циклом	в постменопаузе
Количество больных, n	30	30
Средний возраст в момент исследования годы	41,5 $\pm$ 6,1	56,2 $\pm$ 5,1*
Индекс массы тела, кг/м ²	23,5 $\pm$ 0,3	24,2 $\pm$ 0,26
Длительность менопаузы, годы	-	7,8 $\pm$ 4,7
Длительность РА, годы	9,5 $\pm$ 5,4	10,2 $\pm$ 7,3
Индекс активности РА, баллы	4,3 $\pm$ 2,5	5,5 $\pm$ 1,5
Индекс тяжести РА, баллы	5,9 $\pm$ 2,7	7,6 $\pm$ 2,5
Рентгенологическая стадия **	3,2 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 0,8
Функциональная недостаточность, баллы	12 $\pm$ 7,2	13,6 $\pm$ 6,8
МПКТ L1-L4, г/см ²	0,987	0,818
МПКТ шейки бедра, г/см ²	0,776	0,670
МПКТ большого вертела, г/см ²	0,642	0,544

* p = 0,003, ** средняя от 1 до 4 ст

мального отдела бедра измерялась методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате QDR 1000 plus (Hologic).

Для характеристики активности и тяжести РА были использованы индексы, предложенные W. Wilke [23]. Индекс активности представляет сумму баллов, включающих продолжительность утренней скованности, количество болезненных и припухших суставов, СОЭ. Индекс тяжести состоит из суммы баллов индекса активности и прогностических факторов: прогрессирования функциональной недостаточности, сохранения увеличенной СОЭ, нарастания эрозивных изменений в суставах, РФ более 1/640, системных проявлений РА за последние 6 месяцев. Минимальное значение индекса активности 0 баллов, максимальное - 8, а индекса тяжести соответственно от 0 до 13 баллов.

Уровень СРБ в сыворотке крови (мг/л) определялся количественным иммуноферментным методом, РФ - модифицированным методом латекс-агглютинации, выраженный в десятичном логарифме титра. Определение СОЭ проводилось по унифицированному микрометоду Панченкова. Степень функциональной недостаточности опорно-

Результаты

Как показали наши исследования, у больных РА женщин РА с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе по результатам сравнительного и корреляционного анализа достоверной связи между СОЭ и МПКТ различных отделов скелета не выявлено. Обнаружена достоверная взаимосвязь между МПКТ и СРБ: в группе больных РА с сохраненным менструальным циклом и увеличением концентрации СРБ более 50 мг/л наблюдалось достоверное снижение МПКТ в шейке бедра и области большого вертела по сравнению с больными у которых СРБ $\leq$ 50 мг/л ($p \leq 0,01$). Сходные закономерности были выявлены у больных РА в постменопаузе (табл. 2) в отношении МПКТ шейки бедра и поясничного отдела позвоночника ($p = 0,02$).

По корреляционному анализу установлена отрицательная взаимосвязь между СРБ и МПКТ шейки бедра в обеих исследуемых группах больных. При увеличении концентрации СРБ наблюдалось достоверное снижение МПКТ шейки бедра: как в группе больных с сохраненным менструальным циклом ($r = -0,5$, $p = 0,01$), так и в постменопаузе ($r = -0,53$, $p = 0,01$).

Таблица 2

СВЯЗЬ МЕЖДУ МПКТ И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ СРБ У БОЛЬНЫХ РА ($M \pm \sigma$)

Исследуемый участок	СРБ мг/л	Больные РА			
		с сохраненным менструальным циклом		в постменопаузе	
		МПКТ г/см ²	p	МПКТ г/см ²	p
L1-L4	≤ 50	0,960 $\pm$ 0,07	НД	0,874 $\pm$ 0,1	0,02
	> 50	0,890 $\pm$ 0,1		0,785 $\pm$ 0,06	
Шейка бедра	≤ 50	0,778 $\pm$ 0,06	0,007	0,718 $\pm$ 0,09	0,02
	> 50	0,690 $\pm$ 0,05		0,645 $\pm$ 0,06	
Большой вертел	≤ 50	0,649 $\pm$ 0,08	0,01	0,561 $\pm$ 0,08	НД
	> 50	0,534 $\pm$ 0,07		0,530 $\pm$ 0,07	

Таблица 3

СВЯЗЬ МЕЖДУ МПКТ И ИНДЕКСОМ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ РА (М ± σ)

Исследуемый участок	Индекс тяжести	Больные РА			
		с сохраненным менструальным циклом		в постменопаузе	
		МПКТ г/см ²	р	МПКТ г/см ²	р
L1-L4	≤ 7	1,033 ± 0,1	0,002	0,855 ± 0,07	0,04
	> 7	0,850 ± 0,08		0,791 ± 0,1	
Шейка бедра	≤ 7	0,803 ± 0,1	0,009	0,708 ± 0,08	0,005
	> 7	0,705 ± 0,06		0,621 ± 0,1	
Большой вертел	≤ 7	0,664 ± 0,12	0,01	0,571 ± 0,06	0,001
	> 7	0,556 ± 0,1		0,514 ± 0,05	

Таблица 4

СВЯЗЬ МПКТ ШЕЙКИ БЕДРА, ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА С ИНДЕКСОМ ТЯЖЕСТИ РА

Исследуемый участок МПКТ (г/см ²)	Индекс тяжести РА, баллы	
	больные с сохраненным менструальным циклом	больные в постменопаузе
	г	г
L1-L4	-0,45*	0,24
Шейка бедра	-0,46*	-0,61*

Примечание: г- коэффициент корреляции по Спирмену, * - г < 0,05.

Для изучения связи между МПКТ и активностью заболевания больные были разделены на 2 группы: с минимальной или умеренной активностью (≤ 4 баллов) и с высокой активностью (> 4 баллов). При сравнительном анализе отмечалась тенденция к снижению МПКТ у больных, имеющих высокие баллы индекса активности, но различия достигали достоверности только для поясничного отдела позвоночника в группе больных с сохраненным менструальным циклом (р ≤ 0,01). Достоверной корреляционной связи между МПКТ различных участков скелета и активностью болезни не выявлено.

Учитывая тот факт, что активность РА является динамическим показателем, быстро меняющимся в процессе развития заболевания, а изменение МПКТ происходит очень медленно, была изучена связь между МПКТ и ин-

дексом тяжести заболевания, который более четко отражает характер течения патологического процесса и прогноз болезни.

Для этого больные вновь были распределены на 2 группы: с индексом тяжести J 7 баллов и >7 баллов. Установлено, что при тяжести РА более 7 баллов наблюдается достоверное снижение МПКТ во всех исследуемых участках скелета (табл.3), по сравнению с пациентами, у которых индекс тяжести был менее 7 баллов (р J 0,02).

При корреляционном анализе установлена отрицательная корреляция между индексом тяжести и МПКТ различных исследуемых участков скелета (табл. 4): в группе больных с сохраненным менструальным циклом при увеличении баллов индекса тяжести наблюдалось достоверное снижение МПКТ шейки бедра и поясничного отдела позвоночника, а в постменопаузе сходная закономерность отмечалась только в отношении МПКТ шейки бедра.

Выводы

- Установлена отрицательная корреляционная зависимость между СРБ и МПКТ шейки бедра у больных РА женщин как в постменопаузе, так и с сохраненным менструальным циклом.

- У больных РА, не принимающих ГК, величина МПКТ зависит от индекса тяжести основного заболевания, который более четко отражает характер патологического процесса и прогноз болезни, включая такие показатели, как длительное сохранение увеличенной СОЭ, РФ (1/640 и более), прогрессирование функциональной недостаточности и деструктивных изменений в суставах, а также наличие системных проявлений РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу, М., Бином 2003, 523 ст.
2. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии, М., "Стин", 1997.
3. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы. Тер. архив, 1997, 5, 5-9.
4. Star V.L., Hochberg M.C. Osteoporosis in patients with rheumatic diseases. Rheum. Dis. North. Amer., 1994, 20, 561-576.
5. Haugeberg G, Lodder M. C, Lems W. F. T. et. al. Hand cortical bone mass and its association with radiographic joint damage and fractures in 50-70 year old femal patiens with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo - Truro - Amsterdam (OSTRA) collaboratorial study. Ann. Rheum. Dis., 2004, 63, 1331-1334.
6. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммунологических механизмов. Клин. ревматол. 1996, 3, 2-9.
7. Cortet B., Flipo R-M., Pigny P., et al. Is bone turnover a determinant of bone mass in rheumatoid arthritis? J. Rheumatol., 1998, 25, 2339-2344.
8. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF-α. Calcif. Tiss. Res., 1998, 64, 1-7.
9. Насонов Е. Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. Рук. по остеопорозу. Ред. Беневоленская Л.И. М., 2003, 346-363.
10. Towheed T.E., Brouillard D., Yendt E., Anastassiades T. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: findings in the metacarpal, spine, and hip and a study of the determinations of both localized and generalized osteopenia. J. Rheumatol., 1995, 22, 440-443.

11. Kroger H., Honkanen R., Saarikoski S., Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53, 18-23.
12. Lems W.F., Dijkman B.A. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 325-337.
13. Laan R.F., Buijs J.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.
14. Lems W.F., Jahangier Z.N., Gacobs J.W.G. J. et al. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis with corticosteroids. *Clin. Exper. Rheumat.*, 1995, 13, 293-297.
15. Arend W.P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 1995, 38, 151-160.
16. Suzuki Y., Tanihara M., Ichikawa Y. et al. Periarthral 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.
17. Combe B., Eliaou J-F., Dauris J-P. et al. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 529-534.
18. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Баранов и соавт. Клиническое значение С-реактивного белка при ревматоидном артрите. *Клин. мед.*, 1997, 7, 26-31.
19. Ottemess I.G. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1994, 24, 91-104.
20. Eggemeijer F., Papapoulos S.E., Westedt M.L. et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis; relationship to disease activity. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 387-391.
21. Gough A.K.S., Peel N.F.A., Easteall R. et al. Excretion of pyridinium cross - links correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53, 14-17.
22. Sambrook P.N., Jones G. Corticosteroid osteoporosis. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 8-12.
23. Wilke W.S., Sweeney T.J., Calabrese L.H. Models of combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs. Early, aggressive therapy for rheumatoid arthritis: concerns, descriptions, and estimate of outcome. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1993, 23, 26-41.
24. Fries J.S., Spitz P.U., Kraines R.S. et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, 137-145.

Поступила 10.12.04

Abstract

D.A. Gukasyan, R.M. Balabanova, A.V. Smirnov, E.L. Nasonov

Study of correlation between bone mineral density and clinical and laboratory indices of rheumatoid arthritis activity

Objective. To study association between bone mineral density (BMD) and clinical and laboratory indices of rheumatoid arthritis (RA) activity

Material and methods. 60 women with RA who had not received glucocorticoid and anti-osteoporotic therapy were included. 30 had unchanged menstrual cycle and 30 were postmenopausal. Lumbar spine BMD and proximal femur was studied with double radiological absorptiometry (QDR 1000 Hologic apparatus). W. Wilke indices were used to characterize activity and severity of RA. CRP level was evaluated with quantitative immunoenzyme method.

Results. Significant negative association was revealed between spine and femoral neck BMD and RA severity so as between femoral neck BMD and CRP level in pts with unchanged menstrual cycle and in postmenopausal pts.

Key words: *rheumatoid arthritis, bone mineral density, osteoporosis, activity, severity, severity index, C-reactive protein.*