

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЙ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ

Б.В. Заводовский, И.А. Зборовская, Н.Д. Цхададзе, А.Б. Зборовский

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,
Кафедра госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета,
Волгоградский центр по диагностике и лечению остеопороза

Резюме

Изучена распространенность остеопороза (ОП) и остеопении при анкилозирующем спондилоартрите (АС) методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости у 84 пациентов. Снижение минеральной плотности кости (МПКТ) выявлено у 47,62% больных АС. ОП и остеопения чаще встречались у пациентов с более высокими активностью и рентгенологической стадией заболевания, выраженным суставным синдромом, наличием висцеритов, большей длительностью заболевания, с низким индексом массы тела, принимающих глюкокортикоидные препараты per os. У больных с ОП и остеопенией показатели костеобразования (остеокальцин - ОК, общая щелочная фосфатаза) были в пределах нормы, показатели костной резорбции (Cross Laps, кальций мочи) были повышены. На фоне лечения альфакальцидолом происходила достоверная положительная динамика МПКТ, уменьшились боли в костях, увеличилась мышечная сила. В контрольной группе (пациенты АС, принимавшие препараты кальция в виде монотерапии по 1000 мг/сут), наблюдалось прогрессирование ОП. Таким образом, альфакальцидол в дозе 0,5 - 1,0 мкг/сут может рассматриваться как препарат выбора для лечения ОП и остеопении у больных АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, остеопения, остеопороз, альфакальцидол

Распространенность остеопороза (ОП), а также механизм его развития при анкилозирующем спондилоартрите (АС) мало изучены. Есть данные о том, что сопутствующий ОП может усиливать болевой синдром и способствовать прогрессированию основного заболевания. Применение этидроната при АС приводило к уменьшению болевого синдрома, утренней скованности и увеличению минеральной плотности пяточной кости (МПКТ) [2]. В последние годы получены также данные о нарушении метаболизма витамина Д при АС. Так показано, что сывороточные уровни 1,25(ОН)₂D₃ и паратормона снижены и отрицательно коррелируют с активностью заболевания [5]. Сведений о лечении АС альфакальцидолом в литературе не обнаружено. Целью работы было изучить распространенность и клинические особенности ОП при АС, разработать способы его коррекции с помощью активных метаболитов витамина Д.

Материал и методы

Под наблюдением находились 84 больных (83 муж. и 1 жен., от 17 до 70 лет, средний возраст $38,52 \pm 1,41$ лет) с достоверным диагнозом АС. Диагноз ставился в соответствии с критериями, предложенными на Международных симпозиумах в Риме (1961) и Нью-Йорке (1968). Средняя длительность заболевания - $5,8 \pm 0,68$ лет.

Минимальную степень активности (I) АС имели 11 чел. (13,1%), среднюю (II) - 68 (80,95%), максимальную (III) - 5 пациентов (5,95%). Медленно прогрессирующее течение диагностировано у 51 (60,7%), быстро-прогрессирующее - у 33 (39,3%) пациентов. Центральная форма болезни выявлена у 24 (28,57%) больных, ризомелическая у 25 (29,76%), периферическая у 34 (40,48%), скандинавская - у 1 (1,19%) пациента. У 39 (46,4%) обследованных отмечалась функциональная недостаточность суставов I степени, у 45

(53,6%) - II степени. Все больные имели двусторонний сакроилеит: I рентгенологическая стадия выявлена у 6 (7,14%), II - у 55 (65,48%), III - у 17 (20,24%), IV - у 6 (7,14%) пациентов.

Для оценки выраженности суставного синдрома и тяжести заболевания использовались следующие показатели: общая выраженность боли в суставах, счет боли, боль в костях, суставной индекс, суставной счет, функциональный индекс Ли и Лансбури, индекс припухлости, продолжительность утренней скованности (в мин), мышечная сила. Боль в костях оценивалась по 3-х балльной системе: 1 балл - отсутствие болей; 2 балла - слабая боль; 3 балла - сильная, почти постоянная боль. Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение веса к росту, выражался в кг/м².

МПКТ определялась методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с использованием аппарата UBIS-3000 (Франция).

Концентрация остеокальцина (ОК) в крови и С-концевых телопептидов (Cross Laps) в моче определялись иммуноферментным методом с использованием наборов OSTEOMETER (Дания). Концентрация кальция в крови и моче определялись общепринятыми биохимическими методами.

Больные АС получали следующую лекарственную терапию: 15 чел. - альфакальцидол (Альфа Д3 ТЕВА, Израиль) в дозе от 0,5 мкг до 1,0 мкг/сут в течение 12 мес под контролем уровня общего кальция сыворотки крови один раз в месяц. Группу сравнения составили 25 больных с ОП и остеопенией, принимавшие препараты кальция в дозе 1000 мг/сут. Все показатели изучались до лечения и через 1 год от его начала.

Результаты и обсуждение

При обследовании 84 больных с АС методом ультразвуковой денситометрии у 40 (47,62%) было обнаружено снижение МПКТ. ОП был выявлен у 5 (5,95%), остеопения - у 35 (41,67%) пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АС

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели	Группы пациентов с АС, n=84		Достоверность (χ^2 , t, p)
	Остеопороз и остеопения, n=40	Нормальные показатели BUA*, n=44	
Боли в костях, баллы	2,45 ± 0,12	1,4 ± 0,09	t=7,079 p<0,001
Мышечная сила, кг	53,37 ± 3,22	67,5 ± 3,24	t=3,085 p<0,01
Переломы костей	8 (20%)	13 (29,5%)	$\chi^2=1,01$ p=0,31
Остеокальцин крови (норма 8,8-37,6 нг/мл)	27,70 ± 2,9	30,12 ± 3,3	t=0,75 p>0,05
Cross Laps мочи (норма 49-460 мкг/мл креатинин)	490,6 ± 20,4	88,5 ± 19,6	t=14,57 p<0,001
Кислая фосфатаза (норма 67-167 нмоль/л)	195,6 ± 20,4	130,2 ± 19,5	t=2,31 p<0,05
Щелочная фосфатаза (норма 0,90-2,3 мккат/л)	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,5	t=0,16 p>0,05
Кальций в сыворотке крови (норма 2,25-2,75 ммоль/л)	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,9	t=0,008 p>0,05
Выраженная кальцийурия (>300 мг/сут)	30 (75%)	5 (11,35%)	$\chi^2=34,9$ p<0,001

*BUA - минеральная плотность костной ткани

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АС

Таблица 2

Факторы риска остеопороза	Частота факторов риска у пациентов, имеющих нормальную и сниженную минеральную плотность кости		Достоверность (χ^2 , t, p)
	Остеопороз и остеопения, n=40	Нормальные показатели BUA, n=44	
Прием ГК per os ГК местно Прием НПВП	8 (20%) 26 (65%) 6 (15%)	1 (2,3%) 29 (65,9%) 14 (31,8%)	$\chi^2=8,63$ p=0,013
Индекс массы тела, кг/м ²	22,55 ± 0,78	25,24 ± 0,79	t=2,415 p<0,05
Злоупотребление алкоголем	25 (62,5%)	28 (63,6%)	$\chi^2=0,011$ P=0,91
Курение	25 (62,5%)	22 (50%)	$\chi^2=1,32$ p=0,24
Занятия спортом	27 (67,5%)	33 (75%)	$\chi^2=0,88$ p=0,34

Клинические и лабораторные показатели в группах больных представлены в табл. 1, из которой видно, что больные, имеющие ОП и остеопению, чаще предъявляли жалобы на боли в костях и снижение мышечной силы по сравнению с группой сравнения. Аналогичные результаты были выявлены в работах других авторов [8]. При этом частота переломов костей различалась недостоверно, составляя 20-30% как в основной, так и в контрольной группах, что совпадает с литературными данными [5,7]. Среди здоровых мужчин в возрасте до 50 лет по данным эпидемиологических исследований частота переломов костей не превышает 5% [1]. Эти результаты могут говорить о том, что, хотя при АС переломы костей встречаются с большей частотой, чем в общей популяции, они являются не следствием ОП, а каких-то других причин. Мы полагаем, что переломы костей у больных АС возникают из-за нарушения координации движений, вызванного болевым синдромом и изменением нервно-мышеч-

ной проводимости, приводящих к повышению частоты падений и, соответственно, переломов.

Из биохимических показателей костного ремоделирования у больных с ОП и остеопенией были повышены маркеры костной резорбции (Cross Laps, кальций мочи). Показатели костного формирования (ОК, общая щелочная фосфатаза) находились в пределах нормы. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у больных с АС ОП и остеопения протекают с нормальной остеобластической и повышенной остеокластической активностью, что совпадает с литературными данными [6,7,9].

Мы изучали влияние факторов риска на развитие ОП у больных АС. Полученные данные представлены в табл. 2, из которой видно, что ОП и остеопения встречались преимущественно у больных с низким ИМТ и у принимавших глюкокортикоидные препараты per os, что подтверждают и другие авторы [4].

Таблица 3

ЗАВИСИМОСТЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ ОТ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЯЖЕСТИ АС

Клинические проявления	Группа пациентов		Достоверность (χ^2 , t, p)
	Остеопороз и остеопения (n=40)	Норма (n=44)	
Степень активности:			
Минимальная (I)	3 (7,5%)	20 (45,45%)	$\chi^2=22,36$ p<0,001
Средняя (II)	22 (55%)	22 (50%)	
Высокая (III)	15 (37,5%)	2 (4,55%)	
Рентгенологическая стадия сакроилеита:			
(I)	1 (2,5%)	5 (11,36%)	$\chi^2=13,306$ p=0,004
(II)	22 (55%)	33 (75%)	
(III)	9 (22,5%)	6 (13,64%)	
(IV)	8 (20%)	0 (%)	
Форма заболевания:			
Центральная	9 (22,5%)	14 (31,8%)	$\chi^2=3,37$ p=0,337
Ризомелическая	10 (25%)	11 (25%)	
Периферическая	21 (52,5%)	17 (38,6%)	
Скандинавская	0 (%)	2 (4,6%)	
Висцеральные проявления (поражение глаз и сердца)	8 (20%)	1 (2,27%)	$\chi^2=6,88$ p=0,008
Длительность заболевания, годы	6,89 ± 0,70	4,89 ± 0,67	t=2,06p <0,05
Индекс припухлости, баллы	4,69 ± 1,32	0,92 ± 0,3	t=2,90 p<0,01
Индекс Ли, баллы	10,19 ± 0,65	6,69 ± 0,7	t=3,64 p<0,001
Индекс Лансбури, баллы	88,36 ± 5,91	80,33 ± 5,19	t=1,02 p>0,05
Возраст, годы	37,43 ± 1,92	39,46 ± 2,04	t=0,72 p>0,05
Длительность утренней скованности, мин	141,72 ± 55,93	164,07 ± 60,71	t=0,26 p>0,05
Общая боль, баллы	2,16 ± 0,16	2,17 ± 0,15	t=0,04 p>0,05
Счет боли, баллы	38,5 ± 3,51	33,5 ± 2,78	t=1,12 p>0,05
Суставной индекс, баллы	38,69 ± 3,56	33,46 ± 2,82	t=1,16 p>0,05
СОЭ, мм/час	26,63 ± 2,12	16,26 ± 2,6	t=3,32 p<0,01
Эритроциты (x10 ¹²)	4,25 ± 0,07	4,48 ± 0,07	t=2,31 p<0,05
Лейкоциты (x10 ⁹)	5,70 ± 0,33	5,54 ± 0,3	t=0,35 p>0,05

Известно, что развитие ОП связано с активностью воспалительных ревматических заболеваний [5,6,7]. Мы исследовали зависимость МПКТ от клинико-лабораторных показателей, определяющих тяжесть АС. Результаты представлены в табл. 3, из которой следует, что ОП и остеопения чаще встречались у больных с более высокой активностью и рентгенологической стадией заболевания, наличием висцеритов, большей длительностью заболевания.

Для исследования эффективности альфакальцидола в лечении ОП и остеопении при АС больные были случайно разделены на 2 группы: I составили 15 пациентов, которые получали альфакальцидол в течение 12 мес в дозе от 0,5 мкг

до 1,0 мкг/сут под контролем уровня общего кальция сыворотки крови; II группу составили больные с ОП и остеопенией, принимавшие препараты кальция в виде монотерапии (1000 мг/сут). Результаты, представленные в табл. 4, свидетельствуют о том, что в I группе отмечалась достоверная положительная динамика МПКТ, при этом уменьшились боли в костях, увеличилась мышечная сила. В группе сравнения наблюдалось дальнейшее прогрессирование и остеопении.

Исследование показателей костного ремоделирования показало, что при приеме альфакальцидола достоверно снижаются изначально повышенные показатели костной резорбции (Cross Laps в моче) и несколько повышаются

Таблица 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ АС

Клинико-лабораторные показатели	1 группа (альфакальцидол 0,5-1мкг/сут) n = 15	2 группа (препараты кальция в дозе 1000мг/сут) n = 25
BUA	57,2±2,1 63,8±1,9*	60,2±3,1 58,3±2,5
Z	-1,38±0,4 -0,26±0,3*	-1,1±0,3 -1,52±0,2
T	-2,35±0,3 -1,23±0,4*	-1,84±0,4 -2,21±0,5
Боли в костях, баллы	2,44 ± 0,08 1,8 ± 0,06***	2,46± 0,07 2,39±0,05
Мышечная сила, кг	54,6 ± 2,86 3,4 ± 2,6*	53,1±2,05 3,9±1,8
Остеокальцин, нг/мл	26,6±8,63 3,3±9,0	28,2±7,6 28,9±8,1
Cross-Laps мочи, нмоль/л	395,3±50,5 210,8±40,6**	389,8±60,1 365,6±50,2
Кислая фосфатаза, нмоль/л	197,4±17,3 162,6±15,4	194,6±20,5 181,3±17,9
Общая щелочная фосфатаза, мккат/л	1,9±0,1 2,1±0,15	1,8±0,35 1,9±0,4
Кальций в сыворотке крови, нмоль/л	1,9± 0,8 2,4± 0,3	2,2±0,6 2,2± 0,4

Примечание: верхняя строка - до лечения, нижняя строка - после лечения

* p<0,05 ; ** p<0,01; ***p<0,001

показатели костного формирования (ОК), что может говорить о том, что в механизме действия альфакальцидола играет роль повышение костеобразования и снижение костной резорбции [1,3].

Побочные эффекты лечения были маловыраженными: у 1 больного отмечалась гиперкальциемия при приеме препарата в дозе 1,0 мкг/сут, другой пациент после приема препарата в такой же дозе отмечал головную боль и тошноту. Эти нежелательные явления самостоятельно прошли после снижения дозы препарата.

Выводы

1. Остеопенический синдром являлся частым осложнением АС.
2. ОП и остеопения при АС чаще встречались у паци-

ентов с большими показателями активности, рентгенологической стадии и длительности заболевания, низким ИМТ, принимавших глюкокортикоидные препараты.

3. Клинически остеопенический синдром сопровождается болями в костях и позвоночнике, снижением мышечной силы.

4. Остеопенический синдром у пациентов с АС протекал с высоким костным обменом.

5. Альфакальцидол в дозе 0,5-1,0 мкг/сут увеличивал МПКТ, мышечную силу, уменьшая боли в костях и позвоночнике.

6. Монотерапия препаратами кальция не влияла на клинические проявления остеопении и не останавливала его прогрессирования у пациентов с АС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003, 20-37, 277-283.
2. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., "СТИН", 1997, 357-358.
3. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М., Изд. Мо-кеев, 2000, 162-166.
4. El-Maghraoui A., Borderie D., Cherruau B. et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. J.Rheumatol., 1999, 26, 10, 2205-2209.
5. Lange U., Jung O., Teichmann J., Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. Osteoporos.Int., 2001, 12, 12, 1031-1035.
6. Marhoffer W., Stracke H., Masoud I. et al. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. Ann.Rheum.Dis., 1995, 54, 7, 556-559.
7. Mitra D., Elvins D.M., Collins A.J. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. J.Rheumatol., 1999, 26, 10, 2201-2204.
8. Sivri A., Kilinc S., Gokce-Kutsal Y., Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. Clin.Rheumatol., 1996, 15, 1, 51-54.
9. Yilmaz N., Ozaslan J. Biochemical bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. Clin.Rheumatol., 2000, 19, 2, 92-98.

Поступила 12.07.04

Abstract

B.V. Zavadovsky, I.A. Zborovsky, N.D. Chadadze, A.B. Zborovsky

Osteopenia prevalence in ankylosing spondylitis and its correction with alphacalcidol

Objective. To study osteoporosis (OP) and osteopenia prevalence in ankylosing spondylitis (AS) by ultrasonographic densitometry of heel bone.

Results. Examination of 84 pts showed decrease of bone mineral density in 47,62%. OP and osteopenia were more frequent in pts with high activity and advanced radiological stage of the disease, prominent articular syndrome, visceral pathology, longer disease duration, low body mass index, oral glucocorticoid treatment. In pts with OP and osteopenia markers of osteogenesis (osteocalcin total alkaline phosphatase) were in normal limits but osteoresorption indices (cross-laps, urine calcium) were increased. Treatment with alphacalcidol provided significant improvement of bone mineral density, decrease of bone pain and increase of muscular power. Pts of control group receiving calcium 1000 mg/day as monotherapy showed OP progression.

Conclusion. Alphacalcidol 0,5-1,0 mg/day can be considered as drug of choice for the treatment of OP and osteopenia in pts with AS.

Key words: *ankylosing spondylitis, osteopenia, osteoporosis, alphacalcidol*