

Исследование костной прочности при рассеянном склерозе

Драничникова О.С., Завадовская В.Д., Алифирова В.М.

Investigation of the bone density in multiple sclerosis

Dranichnikova O.S., Zavadovskaya V.D., Alifirova V.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Драничникова О.С., Завадовская В.Д., Алифирова В.М.

Ряд исследований свидетельствуют об актуальности проблемы остеопенического синдрома при рассеянном склерозе, однако единое мнение о факторах, приводящих к его развитию, отсутствует. Предпринято обсервационное обследование 65 больных рассеянным склерозом с различным типом течения и степенью инвалидизации по шкале EDSS. Применялась ультразвуковая остеометрия пяточной кости, компьютерная томография L1—L3 позвонков, определение С-концевых телопептидов и N-MID остеокальцина. Было найдено снижение костной плотности, нарушение микроархитектоники кости, подавление образования и резорбции кости, коррелирующие с EDSS. Связи с другими факторами (рост, вес, пол и количество курсов глюкокортикоидной терапии) для этих показателей не обнаружено. Это позволило сделать вывод о том, что основная причина снижения массы кости у больных рассеянным склерозом — резкое снижение физической активности.

Ключевые слова: рассеянный склероз, костная прочность, остеопенический синдром.

A number of investigations revealed a problem of osteopenic syndrome in patients with multiple sclerosis but there is no common opinion concerning factors which lead to its development. We observed 65 patients with multiple sclerosis with various type of its course and disability status of several degree based upon EDSS scale. Ultrasound osteometry of the calcaneus, computer tomography of QCT of L1—L3 vertebrae were performed, serum crosslaps, N-MID osteocalcin were used. Decreased bone density, injured bone microarchitectonics and suppression of bone formation and resorption, which were correlated EDSS were found. Correlations with other factors (growth, weight, gender, and number of steroid therapy sessions) for these parameters was not revealed. This allowed to conclude that the main reason of decreased bone mass in patients with multiple sclerosis is the dramatic decrease in physical activity.

Key words: osteopenic syndrome, multiple sclerosis, bone density.

УДК 616.832-004.2:616.71-008.9

Введение

Рассеянный склероз (РС) — распространенное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает в основном лиц молодого возраста и приводит на определенной стадии своего развития к инвалидизации [10, 17]. РС является мультифакторным заболеванием, и его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (неспецифический инфекционный агент, географический фактор) и наследственной предрасположенности [3]. Общеизвестным является мнение, что РС — аутоиммунное заболевание, при этом мишенью иммунной системы становятся антигены миелина [4, 7]. На представлении об иммуноопосредованном характере поражений нервной системы основывается лечение РС: наиболее широкую распространенность для купирования обострений рассеянного склероза получили глюкокортикостероиды (ГКС) [2], которые в ряде случаев могут вызывать остеопороз.

Ряд специальных исследований свидетельствует об актуальности проблемы остеопенического синдрома при РС [11]. РС — демиелинизирующее заболевание, развитие которого ведет к ограничению двигательной активности, вплоть до полной инвалидизации, нарушению координации движений, чувствительности, уменьшению мышечной силы, что сопровождается у ряда пациентов снижением костной массы, высоким риском падений и переломов. На протяжении последних десятилетий предпринимались попытки исследования состояния костной ткани при этом заболевании, а также анализа причин и механизмов, лежащих в их основе [6, 9, 11—13]. Однако относительно небольшое число исследований по данной проблеме позволяет дать лишь ограниченную характеристику вопросам остеопенического синдрома при РС. Среди возможных факторов указывают: преобладание женского пола [9], ограничение двигательной активности [12], частые падения и использование ГКС [10], генетически обусловленный дефицит витамина D [13] либо соче-

тание нескольких из указанных факторов [11]. Единое мнение о факторах, приводящих к развитию остеопенического синдрома у больных РС, отсутствует.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось уточнение факторов развития остеопенического синдрома и его патогенетических особенностей у больных рассеянным склерозом.

Материал и методы

Предпринято наблюдательное исследование, в которое включено 65 больных (39 женщин и 26 мужчин, средний возраст $(32,06 \pm 0,91)$ года) с достоверным диагнозом РС. Все пациенты имели цереброспинальную форму РС. Критерием включения пациентов в основную группу являлся достоверный диагноз рассеянного склероза в соответствии с критериями Мак-Дональда [7]. Тяжесть заболевания оценивалась по расширенной шкале инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale (EDSS)), учитывались результаты обследования по восьми функциональным системам [15]. Выделены также подгруппы с различным течением РС. Ремиттирующий тип течения РС (РРС) диагностировался у 43 человек (66,15% случаев), вторично-прогрессирующее (ВПРС) течение диагностировалось у 13 человек (20,0% случаев), первично-прогрессирующее течение (ППРС) у 9 человек (13,85% случаев).

Чаще всего в анамнезе у больных РС имелся один курс терапии ГКС — у 23 (35,4%) пациентов или два курса — у 16 (24,6%). У 13 (20,0%) больных в анамнезе не имелось лечения ГКС. Среднее количество курсов по группе составляло $1,58 \pm 0,32$.

В группу сравнения вошли 20 пациентов (12 женщин, 8 мужчин в возрасте $(34,12 \pm 1,32)$ года) с поясничным остеохондрозом.

Для оценки костной прочности больным с РС и лицам группы сравнения была выполнена ультразвуковая остеометрия (УЗО) пяточной кости на аппарате «Achilles Express» («Luna», США). Значение показателя костной прочности STI представлялось в процентах от нормальных значений. Определяли отклонения от значений, соответствующих пику костной массы молодых субъектов (Т-критерий). По Т-критерию оценивалась выраженность остеопении или остеопороза в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1994). Также определяли отклонение от среднего показателя Stiffness Index (STI) для лиц аналогичного пола и возраста (Z-критерий). При значениях STI выше 87,0% (Т-критерий до –

1,0) результат трактовался как норма. При STI ниже или равном 87,0%, но выше 67,0% (Т-критерий от –1,0 до –2,4) полученный результат был отнесен к остеопении, STI от 67,0% (Т-критерий –2,5) и ниже характеризуется как остеопороз.

Для изучения микроархитектоники кости пациентам с РС и лицам группы сравнения была выполнена компьютерная томография поясничного отдела позвоночника на уровне L1—L3 с использованием спирального компьютерного томографа «Toshiba Xpress/GX» (Япония) по стандартной методике. Заключение цифрового анализа компьютерных томограмм устанавливались согласно критериям нормы и остеопороза, разработанным О.Ю. Килиной по методу цифрового анализа компьютерных томограмм поясничных позвонков [5].

Для оценки биохимических показателей костного метаболизма проводили определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа (набором «Serum CrossLaps One Step ELISA», «Nordic Bioscience», США, Италия), и определение N-MID остеокальцина («Nordic Bioscience Diagnostics A/S N-MID Osteocalcin One Step ELISA», США, Италия).

Для описательной статистики применяли программу Statistica for Windows. Для описания средних величин использовали среднее значение X и стандартное отклонение среднего m . Для оценки достоверности отличий сравниваемых средних величин применяли непараметрические критерии Вилкоксона, Манна—Уитни, Краскала—Уоллиса (ANOVA by Ranks). Применяли также корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты

При проведении анализа отклонения от значений, соответствующих пику костной массы (Т-критерий), для лиц аналогичного возраста и пола (Z-критерий), а также значения STI в среднем по группе больных рассеянным склерозом относились к остеопении (STI — $(85,11 \pm 16,22)\%$). В группе сравнения этого не отмечалось (STI — $(96,07 \pm 9,83)\%$, $p = 0,0025$). У пациентов, страдающих РС, имело место статистически значимое преобладание частоты встречаемости остеопенического синдрома (52,3% против 15,0%, $p = 0,0487$) и остеопороза (20,0% против 5,0%, $p = 0,0045$) по сравнению с группой сравнения. Снижение костной прочности в основной группе не коррелировало ни с весом, ни с ростом и не зависело от половой принадлежно-

Результаты исследований молодых ученых и студентов

сти. Не обнаружено также корреляций показателей УЗО с количеством курсов ГКС в анамнезе у больных РС.

Представляет интерес анализ показателей костной плотности в зависимости от типа течения РС. Статистический анализ показывает на неслучайность различий в средних величинах показателей УЗО у пациентов с РРС, ВПРС или с ППРС. Так, наименьшие отклонения от значений, соответствующих пику костной массы (Т-критерий), наблюдались в подгруппе больных РРС, наибольшие — в подгруппе ВПРС и ППРС (рис. 1). Отклонения от среднего показателя STI для лиц ана-

логичного пола и возраста (Z-критерий) у обследуемых пациентов подчинялись таким же закономерностям (рис. 2).

Корреляционный анализ связи показателей УЗО со степенью инвалидизации (EDSS) показал обратную связь степени инвалидизации по шкале Куртцке, выраженной в баллах, с отклонениями STI от значений соответствующих пику костной массы, и с отклонениями STI от среднего показателя для лиц аналогичного возраста и пола (r от $-0,33$ до $-0,38$) (рис. 3).

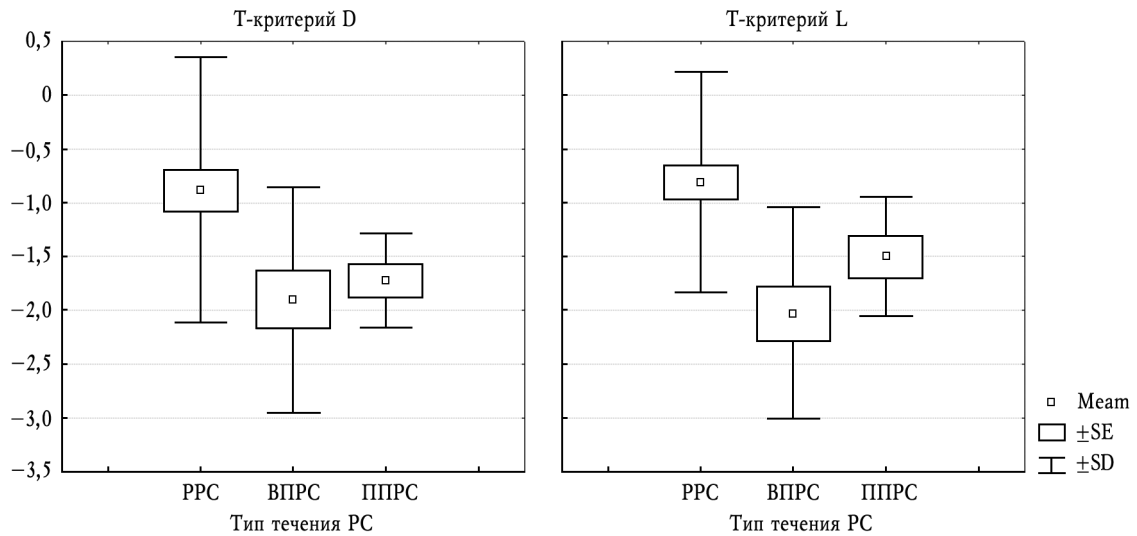


Рис. 1. Значения Т-критерия у пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от его течения. Тест Краскала—Уоллиса: $H(2, n = 65) = 8,345729$ ($p = 0,0154$) для Т-критерия D и $H(2, n = 65) = 13,60738$ ($p = 0,0011$) для Т-критерия L

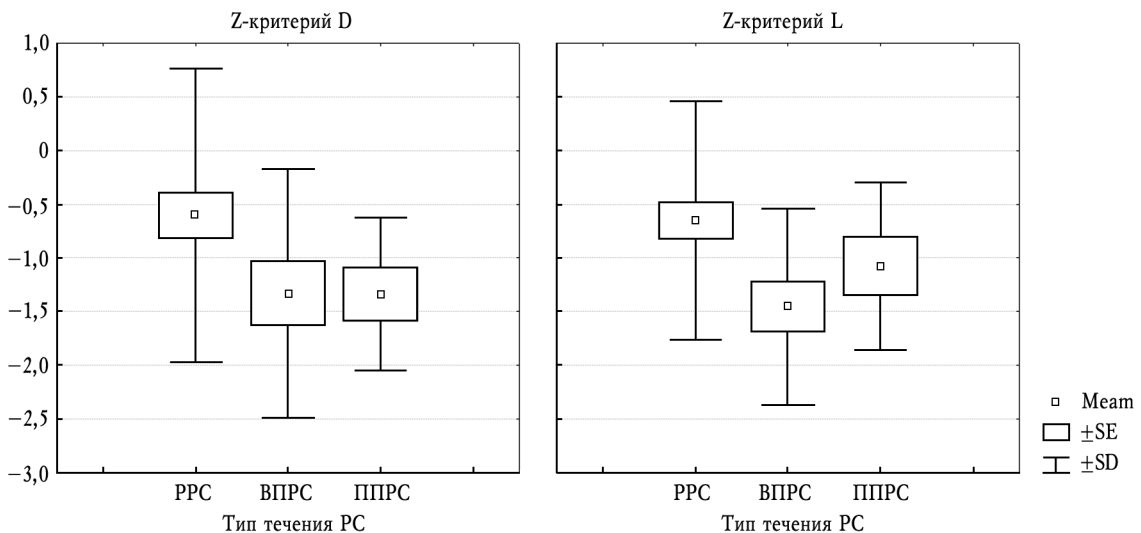


Рис. 2. Значения Z-критерия у пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от его течения. Тест Краскала—Уоллиса: $H(2, n = 65) = 6,678504$ ($p = 0,0464$) для Z-критерия D и $H(2, n = 64) = 5,98861$ ($p = 0,0450$) для Z-критерия L

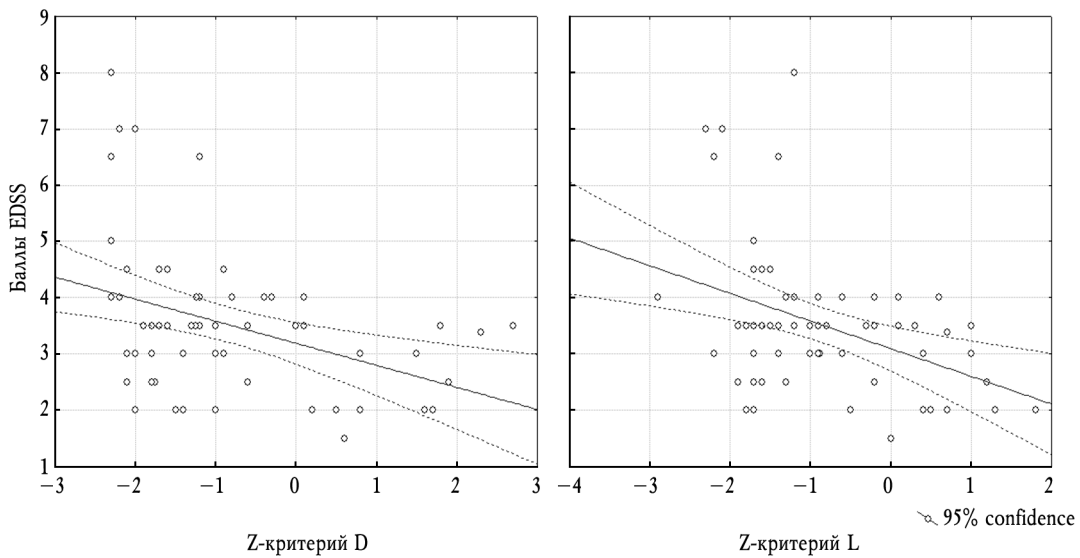


Рис. 3. Корреляционные связи степени инвалидизации по шкале Куртцке и Z-критерия. Критерий Спирмена $r = -0,382113$ ($p = 0,002375$) для Z-критерия D и критерий Спирмена $r = -0,328385$ ($p = 0,009772$) для Z-критерия L

Цифровой анализ компьютерных томограмм поясничных позвонков выявил, что у больных РС средние значения относительного объема трабекулярной кости достоверно ($p = 0,00076$) ниже, чем в группе сравнения, количество трабекул также достоверно ($p = 0,00042$) снижено. Средняя толщина трабекул и средняя площадь среза позвонка в исследуемых группах статистически значимо не отличаются (таблица). Изучение взаимосвязи между показателями микроархитектоники позвонков у больных РС и факторами, характеризующими данное заболевание, показало наличие корреляционной связи только между состоянием микроархитектоники кости и степенью инвалидизации, что характеризовалось уменьшением количества трабекул на 1 мм^2 при нарастании степени инвалидизации по шкале EDSS ($r = -0,35$, $p = 0,02654$). При этом имелись корреляционные связи ($r = 0,43 \div 0,47$) между относительным объемом трабекулярной кости или количеством трабекул на 1 мм^2 по данным КТ и отклонениями STI от значений, соответствующих пику костной массы, а также отклонениями STI от среднего пока-

зателя для лиц аналогичного возраста и пола по данным УЗО.

Уровень С-концевых телопептидов (CrossLaps) в группе больных РС составил в среднем $(0,25 \pm 0,08)$ нг/мл, что достоверно, в 1,3 раза ($p = 0,0013$), ниже, чем в группе сравнения, где он составлял $(0,32 \pm 0,09)$ нг/мл. Уровень N-MID остеокальцина также был достоверно, в 1,6 раза ($p = 0,0003$), ниже — $(13,02 \pm 2,76)$ против $(21,42 \pm 3,42)$ нг/мл соответственно. Так же, как и показатели инструментальных методов, биохимические маркеры коррелировали с типом течения РС, со степенью инвалидизации по шкале Куртцке (r от -25 до $-0,37$; $p < 0,01$). Как подавление образования кости, так и подавление резорбции костной ткани возрастало при снижении костной плотности по данным УЗО ($r = 0,25 \div 0,48$). При анализе уровня маркеров костного метаболизма в зависимости от пола, обострения или ремиссии, возраста больных, длительности и возраста начала заболевания, количества курсов ГКС достоверных закономерностей не обнаружено.

Таблица 1

Значения показателей микроархитектоники кости по данным цифрового анализа компьютерных томограмм поясничных позвонков, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Относительный объем трабекулярной кости	$0,33 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,06$	0,00076
Количество трабекул на 1 мм^2	$0,34 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,06$	0,00042
Средняя толщина трабекул, мм	$0,91 \pm 0,06$	$0,90 \pm 0,07$	0,45810
Средняя площадь среза позвонка	$966,72 \pm 14,09$	$976,3 \pm 17,3$	0,09172

Обсуждение

Показатели ультразвуковой остеометрии свидетельствуют о негативном влиянии рассеянного склероза на состояние костной прочности в целом по группе РС, что обусловливает преобладание у больных как остеопении, так и остеопороза.

Известно, что прием ГКС приводит к потере минеральной плотности кости [6] и может рассматриваться как фактор развития остеопенического синдрома у больных РС [11]. Глюкокортикоидный (ГКС-индуцированный) остеопороз рассматривается как одно из наиболее характерных и потенциально тяжелых последствий этого вида терапии. Что касается назначения коротких курсов ГКС или использования периодического их приема, вероятность развития остеопороза при этом менее изучена, данные исследований противоречивы. По результатам исследования, достоверных корреляционных связей показателей костной прочности с количеством курсов ГКС не наблюдается. По всей видимости, это объясняется тем, что у большинства больных прием системных ГКС по продолжительности не превышал 3—6 мес, при этом после прекращения приема ГКС потери костной ткани восстанавливаются [6]. При рассмотрении патогенеза развития остеопороза при назначении ГКС нельзя не учитывать их выраженное противовоспалительное действие, которое приводит к подавлению продукции провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует уменьшению потерь и приросту костной ткани.

Согласно данным литературы, на показатели костной прочности может оказывать влияние и рост, и масса тела человека, и половая принадлежность, тем более что женщины входят в группу риска по развитию остеопороза [1]. Как показали результаты исследования, у больных РС не выявлено влияния антропометрических параметров (вес и рост) или половой принадлежности как на показатели УЗО, так и на частоту встречаемости остеопенического синдрома, остеопении и остеопороза. Таким образом, развитие остеопенического синдрома у больных РС не связано с указанными выше факторами (вес, рост, пол, прием ГКС).

Широко принятым является представление о том, что именно обострениями обусловлен накапливающийся и нарастающий со временем стойкий неврологический дефицит. Это, в свою очередь, и приводит через тот или иной промежуток времени, варьирующий у разных пациентов, к переходу заболевания в фазу вторичного прогрессирования. Разделение РС в зависимости от фенотипа все еще остается

неопределенным [10]. Однако очевидно, что ремиттирующее течение РС более благоприятное, чем первично-прогрессирующее и вторично-прогрессирующее течение, в плане неврологического дефицита по шкале Куртцке [3, 7, 10, 17]. Выраженность остеопенического синдрома, по данным исследования, зависит как от типа течения РС, так и от степени инвалидизации, что указывает на его связь с неврологическим дефицитом. По заключениям УЗО у пациентов с небольшой степенью инвалидизации чаще встречалась норма или остеопения, а у больных РС с высокой степенью двигательных нарушений — остеопороз.

Развитие остеопенического синдрома предполагает не только потерю костной массы, но и изменение микроархитектоники кости [1]. Многие авторы указывают на тесную корреляцию ультразвуковых параметров кости с данными рентгеновской денситометрии в исследованиях *in vivo* и с результатами изучения прочности кости *in vitro* [1, 14]. По данным настоящего исследования, характерными особенностями остеопенического синдрома у больных рассеянным склерозом являются снижение относительного объема трабекулярной кости и уменьшение количества трабекул, выраженность которых также коррелирует с неврологическим дефицитом. Полученные результаты согласуются с исследованием С.А. Formica и соавт. (1997), которые оценивали состояние скелета у больных РС по показателю общей МПКТ с помощью рентгеновской абсорбциометрии. Авторы выявили достоверное снижение МПКТ по сравнению с контролем, имеющее также отрицательную корреляцию с показателем инвалидизации (балл по шкале EDSS) [12].

Как известно, метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и разрушением (резорбцией) старой кости остеокластами. Оба процесса тесно связаны между собой, что определяет понятие единицы ремоделирования кости. Количество массы костной ткани зависит от баланса между ее резорбцией и формированием внутри единицы ремоделирования и от числа этих единиц, активирующихся в данный момент времени в определенной области кости [8, 13].

Как показало данное исследование, у больных РС имеются биохимические изменения, свидетельствующие как о подавлении образования кости, так и о подавлении резорбции костной ткани, которые усиливаются при нарастании тяжести РС и, соответственно, остеопенического синдрома. Уровень С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа и отражающих резорбцию костной ткани [8], в группе больных РС был достоверно ниже, чем в

группе сравнения. Уровень N-MID остеокальцина, отражающий образование костной ткани [8, 16], также был достоверно ниже.

Таким образом, результаты исследования показателей костной прочности, микроархитектоники кости и биохимических маркеров ее метаболизма позволяют сделать вывод о том, что резкое снижение физической активности у тяжело инвалидизированных больных с РС является основной причиной снижения массы кости. Применение ГКС, половая принадлежность и другие причины остеопенического синдрома у больных РС, описываемые в литературе [6, 9, 11, 12], являются второстепенными факторами.

Литература

1. Беневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 4—7.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Лечение рассеянного склероза // Лечение нервных болезней. 2004. № 2. С. 3—6.
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 540 с.
4. Ершова Н.А., Гармашова Н.В., Бунева В.Н. и др. Уровни антител к ДНК в крови больных рассеянным склерозом в зависимости от клинических характеристик заболевания // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвып. «Рассеянный склероз». 2003. № 2. С. 25—33.
- 5.

6. Кулина О.Ю. Возможности метода цифрового анализа компьютерных томограмм в диагностике остеопороза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2003. 18 с.
7. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. Лечение глюкокортикоидного остеопороза (часть II) // Клинич. медицина. 1997. № 11. С. 14—19.
8. Шмидт Т.Е. Патогенез, лечение и ведение больных рассеянным склерозом // Невролог. журн. 2003. № 3. С. 46—50.
9. *Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children* // J. Clin. Densitom. 2004. Spring. № 7 (1). P. 17—26.
10. *Dovio A., Perazzolo L., Osella G. et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Oct. № 89 (10). P. 4923—4928.
11. *Ebers G.C. Natural history of multiple sclerosis* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001. V. 71. P. 16—19.
12. *Faulkner M.A., Ryan-Haddad A.M., Lenz T.L., Degner K. Osteoporosis in long-term care residents with multiple sclerosis* // Consult. Pharm. 2005. Feb. № 20 (2). P. 128—136.
13. *Formica C.A., Cosman F., Nieves J. et al. Reduced bone mass and fat-free mass in woman with multiple sclerosis: effect of ambulatory status and glucocorticoid use* // Calcif. Tissue Int. 1997. V. 61. P. 129—133.
14. *Fujita T. Osteoporosis: past, present and future* // Osteoporosis Int. 1997. № 7 (Suppl. 3). S6—S9.
15. *Kos-Kudla B., Pluskiewicz W. Quantitative ultrasound of the heel and serum and urinary cortisol values in assessment of long-term corticotherapy side effects in female bronchial asthma patients* // Ultrasound Med. Biol. 1997. V. 23. № 9. P. 1325—1330.
16. *Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)* // Neurology. 1983. V. 33. P. 1444—1452.
17. *Manolagas S.C. Role Of Cytokines in Bone Resorption*. Bone. 1995. № 16 (1). Abstract 42. P. 9 IS.
18. *McDonald et al. Recommended Diagnostic Criteria for MS* // Ann. Neurol. 2001.

Поступила в редакцию 06.02.2008 г.

Сведения об авторах

О.С. Драничникова — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

В.Д. Завадовская — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики СибГМУ (г. Томск).

В.М. Алифирова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Оксана Степановна Драничникова, тел. 50-35-43 (раб.), 55-73-83 (дом.), e-mail: osdranich@mail.ru