

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Турова Е.Л.¹, Кожемякина Е.В.², Пухтинская П.С.², Лесняк О.М.²

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (ГБУЗ СО «СОКБ №1»); 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России); 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

Актуальность. Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующееся повышенным риском переломов, обусловленным рядом причин, включая низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Согласно данным литературы, больные рассеянным склерозом уже в молодом возрасте могут иметь МПКТ ниже возрастной нормы. Факторы, ассоциирующиеся с низкой МПКТ у таких больных, нуждаются в изучении.

Цель – установить распространенность низкой МПКТ у больных рассеянным склерозом в молодом возрасте и выявить факторы, вызывающие ее снижение.

Материал и методы. Критерием включения в исследование являлся возраст мужчин – от 18 до 50 лет, женщин – от 18 лет до периода наступления менопаузы. Обследовано 163 пациента с рассеянным склерозом, их средний возраст составил 36,1±7,6 года. Женщин было 111 (68,1%), мужчин – 52 (31,9%). Ремиттирующий рассеянный склероз был у 121 (74,2%) больного, вторично-прогрессирующий – у 37 (22,7%), первично-прогрессирующий – у 5 (3,1%). Медиана балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) составила 3,5 [интерквартильный размах Q25; Q75 – 2,0; 5,5]. Медиана продолжительности заболевания была 8,5 [5,0; 14,0] года. Измерение МПКТ проводилось методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование проведено в двух точках скелета: поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

Результаты. Снижение МПКТ ниже возрастной нормы по Z-критерию выявлено у 30 (18,4%) пациентов. Индекс массы тела (отношение шансов (ОШ) 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,7-0,9; p=0,001), продолжительность заболевания (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0-1,2; p=0,023), число курсов глюкокортикостероидов (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0-1,6; p=0,03), курение (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,0-7,2; p=0,04) являются независимыми факторами низкой МПКТ в исследованной популяции больных рассеянным склерозом.

Заключение. У каждого четвертого больного рассеянным склерозом в молодом возрасте снижена МПКТ. Значимыми факторами, влияющими на МПКТ в исследованной популяции больных рассеянным склерозом молодого возраста, оказались продолжительность заболевания, низкий индекс массы тела, прием глюкокортикостероидов и курение.

Ключевые слова: рассеянный склероз, минеральная плотность костной ткани, остеопороз.

PREVALENCE AND PREDICTORS OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN YOUNG AGE

Turova E.L.¹, Kozhemyakina E.V.², Pukhtinskaya P.S.², Lesnyak O.M.²

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1; 185 Volgogradskaya ul., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repin's ul., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Background: Multiple sclerosis is a chronic autoimmune progressing disease of the nervous system characterized by increased fracture risk due to a series of causes including the low bone mineral density (BMD). According to the literature data, the multiple sclerosis patients of a young age can already have BMD under the age norm. Factors associated with low BMD in such patients need to be investigated.

Aim: Assessment of the prevalence of the low BMD level in young multiple sclerosis patients and revealing factors enabling its decrease.

Materials and methods: Age was a patient criterium for including into the study: 18 to 50 years for men and 18 to menopause – for women. Under examination there were 163 patients with multiple sclerosis, 111 women (68.1%) and 52 men (31.9%) with mean age of 36.1±7.6 years. Relapsing-remitting multiple sclerosis was diagnosed in 121 (74.2%) patients, secondary progressive multiple sclerosis – in 37 (22.7%), and primary progressive multiple sclerosis – in 5 (3.1%). Score median according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 3.5 (25% and 75% quartiles – [2,0; 5,5]). The median of the disease duration was 8.5 [5.0; 14.0] years. BMD measuring was carried out using dual-energetic roentgen absorptiometry. Investigation was performed on two skeleton points: on the lumbar spine and proximal hip.

Results: Decrease of BMD to under the age norm according to Z-criterion was revealed in 30 (18.4%) patients. The results obtained has shown that the body mass index (odds ratio (OR) 0.8; 95% confidence interval (CI) 0.7-0.9, $p=0.001$), disease duration (OR 1.1; 95% CI 1.0-1.2, $p=0.023$), the number of gluco-corticosteroid therapy courses (OR 1.3; 95% CI 1.0-1.6, $p=0.03$), and smoking (OR 2.7; 95% CI 1.0-7.2, $p=0.04$) are independent factors causing low BMD values in the patient population of multiple sclerosis studied.

Conclusion. Every fourth multiple sclerosis patient has decreased BMD in young age. Disease duration, low body mass index, gluco-corticosteroid taking, and smoking are significant factors influencing BMD in the young population of multiple sclerosis studied.

Key words: multiple sclerosis, bone mineral density, osteoporosis.

Рассеянный склероз – это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы [1]. Эпидемиологические исследования показывают, что пациенты с рассеянным склерозом имеют в 1,2 раза больший риск какого-либо перелома, чем здоровые [2, 3]. Повышенный риск переломов при этом заболевании связан с рядом причин, включая низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) [4] и высокий риск падений [5, 6]. В одном из исследований было показано, что каждый четвертый больной рассеянным склерозом в возрасте от 18 до 50 лет имеет снижение МПКТ относительно хронологического возраста [7]. Факторами, влияющими на МПКТ у этих больных, могут быть ограничение двигательной активности вследствие заболевания, использование лекарственных препаратов, а также другие причины.

Целью данного исследования было выявление распространенности низкой МПКТ у больных рассеянным склерозом молодого возраста и установление факторов, ассоциирующихся со снижением МПКТ у данной категории больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели на базе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» проведено одномоментное исследование: с 2010 по 2012 г. обследовано 163 пациента с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» по критериям MacDonald (2010). В исследование были включены мужчины в возрасте от 18 до 50 лет и женщины от 18 лет до периода наступления менопаузы. Женщин было 111 (68,1%), мужчин – 52

(31,9%). Средний возраст больных – $36,1 \pm 7,6$ года (минимальный – 19, максимальный – 49). Медиана продолжительности заболевания была 8,5 [интерквартильный размах Q25; Q75 – 5,0; 14,0] года. Ремиттирующий рассеянный склероз был у 121 (74,2%) больного, вторично-прогрессирующий – у 37 (22,7%), первично-прогрессирующий – у 5 (3,1%). Медиана балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) составила 3,5 [2,0; 5,5]. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $23,9 \pm 5,0$ кг/м².

Все пациенты заполняли опросник, в который включены указания на переломы в анамнезе, прием и дозы глюкокортикостероидов, курение, частоту падений и другие факторы риска переломов и низкой МПКТ.

Измерение МПКТ проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Discovery (Hologic). Исследование выполнялось в двух точках скелета: поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. Для интерпретации результатов DXA денситометрии использовался Z-критерий. Снижение костной массы ниже возрастной нормы диагностировали при Z-критерии $\leq -2,0$ стандартного отклонения (СО) [8].

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение, s – стандартное отклонение. Данные с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде Me [25%; 75%], где Me – медиана, в квадратных скобках – интерквартильный размах:

Турова Елена Леонидовна – канд. мед. наук, врач-невролог, ГБУЗ СО «СОКБ №1». **Кожмякина Елена Владимировна** – аспирант кафедры семейной медицины, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. **Пухтинская Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры семейной медицины, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. **Лесняк Ольга Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Для корреспонденции: Турова Елена Леонидовна – 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, ГБУЗ СО «СОКБ №1». Тел.: +7 (912) 610 93 62. E-mail: eturova@mail.ru

Turova Elena Leonidovna – PhD, physician-neurologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1. **Kozhemyakina Elena Vladimirovna** – intern of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University. **Pukhtinskaya Polina Sergeevna** – PhD, Assistant of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University. **Lesnyak Olga Mikhaylovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University.

Correspondence to: Turova Elena Leonidovna – 185 Volgogradskaya ul., Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg 620102, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 610 93 62. E-mail: eturova@mail.ru

нижний – 25%, верхний – 75% интервалы. Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 , для количественных показателей в двух группах применялся тест Манна – Уитни, в нескольких группах использовался дисперсионный анализ. Были также проведены однофакторный и регрессионный анализы. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что уменьшение МПКТ ниже возрастной нормы по Z-критерию во всех обследованных отделах скелета выявлено у 30 (18,4%) пациентов. Из них снижение Z-критерия $\leq -2,0$ СО только в поясничном отделе обнаружено у 9 (30%) пациентов, в области шейки бедра – у 3 (10%), в области бедра в целом – у 5 (16,7%), в нескольких точках скелета – у 13 (43,3%).

Результаты изучения некоторых факторов риска низкой МПКТ приведены в таблице. Обе группы не различались по возрасту ($p=0,6$), однако в группе больных с низкой МПКТ достоверно преобладали мужчины ($p=0,001$), лица с низким ИМТ ($p=0,000$), большим баллом по шкале EDSS ($p=0,01$), большей продолжительностью заболевания ($p=0,007$) и прогрессирующим типом течения рассеянного склероза ($p=0,000$).

В ходе однофакторного анализа было установлено, что мужской пол (отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-6,9; $p=0,0007$), ИМТ ≤ 20 кг/м² (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,1-6,5; $p=0,03$), балл EDSS $\geq 6,0$ (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,6-8,6; $p=0,003$), продолжительность заболевания более 10 лет (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,0-11,8; $p=0,000$), прогрессирующий тип течения заболевания (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,4-7,5; $p=0,005$), а также курение (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,3-7,0; $p=0,009$) оказывают отрицательное влияние на МПКТ.

Между группами не было разницы в приеме β -интерферона (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,5-2,4; $p=0,833$). Вместе с тем у больных с низкой МПКТ чаще применялись цитостатики – митоксантрон (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,5-10,4; $p=0,005$). Двоим больным ранее проводилась высокодозная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией костного мозга. И хотя обе группы не различались по количеству больных, принимавших глюкокортикостероиды, в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы за весь период болезни было проведено достоверно больше курсов глюкокортикостероидов, чем в группе пациентов с нормальной МПКТ ($3,7 \pm 2,6$ и $2,4 \pm 1,9$ соответственно, $p=0,01$). В перерасчете на преднизолон в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы суммарная доза глюкокортикостероидов достоверно отличалась от таковой у больных с нор-

Факторы риска низкой МПКТ у больных рассеянным склерозом

Фактор	Больные с нормальной МПКТ (n=133)	Больные с МПКТ ниже возрастной нормы (n=30)	p
Возраст, годы	37 [30; 42,5]	36,5 [29,7; 40,5]	0,6
Мужчины, n (%)	36 (27,1%)	16 (53,4%)	0,001
Продолжительность рассеянного склероза, годы	7,0 [4,2; 14,0]	12,5 [8,9; 15,3]	0,007
ИМТ, кг/м ²	23,8 [21,3; 26,8]	20,5 [18,4; 23,1]	0,000
EDSS, баллы	3,5 [2,0; 5,0]	4,8 [3,3; 6,1]	0,01
Тип рассеянного склероза, n (%):			
ремиттирующий	105 (78,9%)	16 (53,3%)	0,000
прогрессирующий	28 (21,1%)	14 (46,7%)	
Прием цитостатиков, n (%)	13 (9,8%)	9 (30%)	0,000
Прием интерферонов, n (%)	77 (57,9%)	18 (60%)	0,65
Число курсов глюкокортикостероидов	2,4 \pm 1,9	3,7 \pm 2,6	0,01
Курение, n (%)	53 (39,8%)	20 (66,7%)	0,005

мальной МПКТ: 7000 [2350; 14220] мг и 4895 [2000; 9092] мг соответственно, $p=0,04$).

В результате проведенного регрессионного анализа оказалось, что ИМТ (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,7-0,9; $p=0,001$), продолжительность заболевания (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0-1,2; $p=0,023$), число курсов глюкокортикостероидов (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0-1,6; $p=0,03$), курение (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,0-7,2; $p=0,04$) являются независимыми факторами низкой МПКТ в исследованной популяции больных.

При интервьюировании 54 (33%) пациента указали по крайней мере на одно падение за последний год, 48 (29,4%) больных имели в анамнезе перелом костей. Из них в период заболевания перелом получили 18 (11,1%) больных. В основном это были переломы периферических костей, и только в одном случае – перелом вертела бедренной кости у больного с МПКТ ниже возрастной нормы. При этом в группе больных с нормальным значением МПКТ переломы на фоне заболевания выявлены у 11 (8,3%) пациентов, а в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы – у 7 (23,3%), $p=0,04$, причем у одной больной было два перелома. Диагноз остеопороза, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, в исследованной популяции больных был установлен в 4,3% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у каждого четвертого больного рассеянным склерозом в молодом возрасте имеется снижение МПКТ. Согласно данным литературы, снижение МПКТ в области бедра выявляется у 3-28% больных рассеянным склерозом, а в области поясничного отдела позвоночника – у 6-23% по сравнению с контрольной группой [9, 10, 11, 12]. В то же время М. Zorzon и соавт. не обнаружили снижения МПКТ, впрочем, изучаемая ими группа больных рассеянным склерозом имела низкий уровень инвалидизации по шкале EDSS: менее трех баллов [13].

В результате нашего исследования были выявлены факторы, оказывающие отрицательное влияние на МПКТ у больных рассеянным склерозом в молодом возрасте. Так, продолжительность заболевания более 10 лет повышала риск снижения МПКТ в 4,9 раза, инвалидизация по шкале EDSS $\geq 6,0$ балла – в 3,7, прогрессирующий тип течения заболевания – в 3,3, мужской пол – в 3,1, низкая масса тела – в 2,7, прием цитостатиков – в 4, курение – в 3 раза. Данные литературы подтверждают отрицательную корреляцию между уровнем EDSS и МПКТ [14]. Т. Terzi и соавт. также обнаружили статистически значимую отрицательную корреляцию между продолжительностью заболевания и МПКТ в области поясницы и шейки бедра [12].

В ходе нашего исследования были получены неожиданные результаты, касающиеся преобладания мужчин в группе больных с низкой МПКТ. Объяснения полученному факту мы не нашли.

Низкая масса тела является индикатором низкой МПКТ [15], что совпадает с результатами проведенного исследования у больных рассеянным склерозом. Наши данные подтвердили, что курение относится к значимым факторам риска развития остеопороза [16].

Ремиттирующее течение заболевания определяет необходимость многократного использования глюкокортикостероидов в терапии рассеянного склероза. Согласно результатам исследований, интермиттирующее введение глюкокортикостероидов имеет меньший отрицательный эффект на метаболизм костной ткани, чем постоянная терапия [17, 18]. Большинство исследователей не находят корреляции между кумулятивной дозой стероидов и МПКТ. Тем не менее в нашей работе мы отметили, что медиана суммарной дозы глюкокортикостероидов в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы превышала таковую у больных с нормальной МПКТ ($p=0,04$).

Эффект β -интерферона на состояние МПКТ не вполне ясен. В нашем исследовании не выявлено отрицательного влияния β -интерферона на состояние МПКТ, что согласуется с данными двух небольших исследований [19, 20].

После проведения многофакторного анализа выяснилось, что на МПКТ в исследованной популяции больных рассеянным склерозом влияют такие независимые факторы, как ИМТ, продолжительность заболевания, число курсов глюкокортикостероидов и курение. Исходя из полученных результатов, необходимо признать, что наблюдение за пациентами с рассеянным склерозом обязательно должно включать оценку состояния костной ткани в ближайшее время после установления диагноза и в динамике – по мере развития заболевания.

Литература

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Демина ТЛ. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ; 1997. (Gusev EI, Boyko AN, Demina TL. [Multiple sclerosis]. Moscow: Neft' i gaz; 1997. Russian).
2. Bazelier M, van Staa T, Leufkens H, Vestergaard P, Cooper C, Uitdehaag B, Lalmohamed A, de Criers F. Risk of fracture in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2010;21 (Suppl 3):S450-1.
3. Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, Vestergaard P, Leufkens HG, van Staa TP, Koch-Henriksen N. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Mult Scler.* 2012;18(5):622-7.
4. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, Shen V, Lindsay R. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology.* 1998;51(4):1161-5.
5. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil.* 2009;23(3):259-69.

6. Peterson EW, Cho CC, von Koch L, Finlayson ML. Injurious falls among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(6):1031-7.
7. Steffensen LH, Mellgren SI, Kampman MT. Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257(3):410-8.
8. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). ISCD Official Positions (Updated 2007). ISCD; 2007.
9. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, Shen V, Lindsay R. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology.* 1998;51(4):1161-5.
10. Tüzün S, Altıntaş A, Karacan I, Tangürek S, Saip S, Siva A. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroids. *Mult Scler.* 2003;9(6):600-4.
11. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(4):309-13.
12. Terzi T, Terzi M, Tander B, Cantürk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci.* 2010;17(10):1260-4.
13. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Tonic M, Bosco A, Nasuelli D, Bratina A, Tommasi MA, Rudick RA, Cazzato G. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(7):550-6.
14. Hotermans C, Dive D, Rinkin C, Leroy M, Malaise M, Moonen G, Franchimont N. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;257(3):410-8.
15. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
16. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155-62.
17. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, Angeli A. 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;89(10):4923-8.
18. Then Bergh F, Kümpfel T, Schumann E, Held U, Schwan M, Blazevic M, Wismüller A, Holsboer F, Yassouridis A, Uhr M, Weber F, Daumer M, Trenkwalder C, Auer DP. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis – reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurol.* 2006;6:19.
19. Shuhaibar M, McKenna MJ, Au-Yeong M, Redmond JM. Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis. *Ir J Med Sci.* 2009;178(1):43-5.
20. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, Aygul R, Ulvi H, Yildirim K. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2010;23(1):25-9.