

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Шкиреева Светлана Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН
В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Специальность 3.1.27 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор О. М. Лесняк

Санкт-Петербург — 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Актуальность проблемы.....	16
1.2. Повреждение органов и тканей при системной красной волчанке.	18
1.2.1. «Лечение до достижения цели» при СКВ	18
1.2.2. Необратимые повреждения при СКВ и их роль в прогнозе заболевания.....	22
1.2.3. Особенности повреждения костно-мышечной системы при СКВ. .	27
1.3. Остеопороз при системной красной волчанке как часть необратимых повреждений.	29
1.3.1. Остеопоротические переломы при системной красной волчанке и их факторы риска.	30
1.3.2. Бессимптомные морфометрические компрессионные переломы тел позвонков при СКВ.....	33
1.3.3. Оценка минеральной плотности костной ткани при СКВ.....	35
1.3.4. Факторы риска развития остеопороза и переломов при СКВ.....	37
1.3.5. Роль глюкокортикоидов в развитии остеопороза и переломов.	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Дизайн исследования и критерии включения / исключения пациентов в исследование.....	43
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Анкетирование.	45
2.2.2. Физикальное обследование.....	45
2.2.3. Расчет кумулятивной дозы глюкокортикоидов.....	46
2.2.4. Оценка риска переломов.	46
2.2.5. Лабораторные исследования.....	47
2.2.6. Оценка активности и характера течения СКВ.....	48
2.2.7. Оценка необратимого повреждения при СКВ.	50
2.2.8. Проведение DXA денситометрии.	51
2.2.9. Рентгеноморфометрия позвоночника.	51
2.2.10. Диагностика остеопороза и назначение антиостеопоротической терапии.	52

2.3. Методы статистического анализа.....	53
ГЛАВА 3. ИНДЕКС НЕОБРАТИМЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И ЕГО СВЯЗЬ С ЛЕЧЕНИЕМ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ И ОСТЕОПОРОЗОМ.....	55
3.1. Клинико-демографическая характеристика анализируемой группы	55
3.2. Необратимые повреждения органов	58
3.3. Анализ лекарственной терапии СКВ	61
3.5. Анализ перенесенных низкоэнергетических переломов	65
3.6. Анализ результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.....	68
3.7. Расчет десятилетнего риска основных остеопоротических переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости по калькулятору FRAX	71
3.8. Диагностика остеопороза в группе пациенток СКВ	71
3.9. Анализ лекарственной терапии остеопороза	72
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА, ОПРЕДЕЛЕНИИ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО РИСКА ПЕРЕЛОМОВ И ОЦЕНКЕ ИНДЕКСА ПОВРЕЖДЕНИЯ SLICC	75
4.1. Характеристика переломов тел позвонков, выявленных при VFA	75
4.2. Факторы риска компрессионных переломов позвонков..... у пациенток с СКВ	82
4.3. Диагностика остеопороза и определение высокого риска переломов .. после проведения VFA	84
4.4. Индекс повреждения при СКВ	86
и бессимптомные компрессионные переломы позвонков	86
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	101
ПРИЛОЖЕНИЕ	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТ** — антитела
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ГК** — глюкокортикоиды
- ДИ** — доверительный интервал
- ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИП** — индекс повреждения
- МПК** — минеральная плотность костной ткани
- ОШ** — отношение шансов
- РАОП** — Российская ассоциация по остеопорозу
- СКВ** — системная красная волчанка
- СКФ** — скорость клубочковой фильтрации
- ОП** — остеопороз
- ACR** — Американский колледж ревматологии
- DXA** — двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
- FRAX** — десятилетняя вероятность остеопоротических переломов
- LLDAS** — критерии оценки низкой активности системной красной волчанки
- PGA** — клиническая оценка активности системной красной волчанки врачом-ревматологом
- SD** — стандартное отклонение
- SLE** — системная красная волчанка
- SELENA-SLEDAI** и **SLEDAI-2K** — шкалы оценки активности системной красной волчанки
- SLICC** — интернациональная группа врачей-специалистов по изучению системной красной волчанки
- T2T** — лечение до достижения цели
- VFA** — морфометрия позвоночника

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [17]. Наиболее часто СКВ болеют женщины молодого возраста от 15 до 45 лет [139]. С начала 50-х гг. до середины 90-х гг. XX века отмечается рост выживаемости пациентов с СКВ после внедрения глюкокортикоидов (ГК) в терапию этого заболевания. Появление цитостатиков, а впоследствии и биологической терапии для лечения СКВ, привели к тому, что выживаемость пациентов с СКВ стала приближаться к общепопуляционной. Так, среди взрослого населения в развитых странах пяти-, десяти- и 15-летняя выживаемость составляет 95, 89 и 82 % соответственно, в развивающихся странах эти показатели составляют 92, 85 и 79 % соответственно [141].

Уже к концу 80-х гг. XX века стало ясно, что долгосрочный прогноз при СКВ определяется не столько иммуновоспалительной активностью заболевания, с которой удавалось в большинстве случаев справляться, применяя комбинированную терапию ГК и иммуносупрессантов, сколько осложнениями, возникшими на фоне длительно текущего заболевания, обусловленными самой патологией и / или применением лекарственных препаратов [11]. Широкое развитие в литературе получила концепция необратимых повреждений органов при СКВ. Доказано, что они являются фактором риска последующих повреждений и преждевременной смерти [14; 42; 60; 112; 122; 138]. В основе современной концепции «лечения до достижения цели» при СКВ (T2T/SLE) лежит не только подавление активности аутоиммунного процесса в организме пациента, но и предотвращение развития необратимых повреждений со стороны органов и систем (сердечно-сосудистой системы, почек, костно-мышечной системы и др.), а также сохранение качества жизни, связанного со здоровьем [6].

Одним из наиболее частых осложнений со стороны костно-мышечной системы при СКВ являются остеопороз (ОП) и ассоциированные с ним переломы [26; 39]. ОП переломы вносят свой вклад в повышенную летальность и снижение качества жизни пациентов, являются одной из актуальных проблем в практике врача-ревматолога. Низкоэнергетические переломы у пациентов с СКВ встречаются в 6–42 % случаев [40; 156]. Однако на первом месте по частоте среди всех ОП переломов при СКВ стоят компрессионные переломы тел позвонков [89; 93; 119; 123]. Диагностика компрессионных переломов позвонков осложняется вероятностью их бессимптомного течения, потому без целенаправленного выявления вертебральных переломов не всегда удается своевременно поставить диагноз ОП и назначить лечение. В то же время смертность среди пациентов с вертебральными переломами, образовавшихся в результате вторичного ОП, в два раза выше, чем у здоровых людей, сопоставимых по возрасту, полу и расовой принадлежности [86; 128]. Своевременно назначенное лечение ОП снижает риск переломов. Так, значимое снижение риска переломов при лечении бисфосфонатами доказано в отношении переломов позвонков (ОШ 0,55, 95 % ДИ 0,43–0,69) с уменьшением абсолютного риска на 6 %; периферических переломов (ОШ 0,77, 95 % ДИ 0,64–0,92) со снижением абсолютного риска на 2 %; переломов бедра (ОШ 0,47, 95 % ДИ 0,26–0,85) с уменьшением абсолютного риска на 1 %; переломов предплечья (ОШ 0,50, 95 % ДИ 0,34–0,73) с уменьшением абсолютного риска на 2 % [9; 32; 68; 126]. Этот факт делает особо актуальной раннюю диагностику остеопороза и переломов.

Актуальным является вопрос о факторах риска ОП и переломов при СКВ. Ведение пациентов с СКВ не представляется возможным без применения ГК. При этом тяжелые обострения требуют применения ГК в средних и высоких дозах [13]. Вместе с тем нуждается в разработке стратегия ведения пациентов с СКВ с низкой активностью заболевания или в ремиссии, поскольку неоправданно высокие дозы ГК могут приводить к нарастанию частоты и тяжести необратимых повреждений.

Степень разработанности темы исследования. В литературе имеются убедительные доказательства значимости необратимых повреждений в тяжести

исходов СКВ. Между тем структура необратимых повреждений при СКВ и вклад различных факторов в их развитие изучаются. Определенный вклад в повреждение вносит и остеопороз, однако его место и роль, а также ассоциированных с ним переломов, в развитии необратимых повреждений при СКВ до сих пор плохо изучены. Частота остеопороза при СКВ различается в разных популяциях [67; 102], что вызывает необходимость ее изучения в Российской Федерации, где такие работы еще не проводились.

Важное научное и практическое значение имеет своевременная диагностика переломов тел позвонков. В большинстве ранее проведенных исследований частота ОП переломов при СКВ была оценена с учетом только клинически манифестных переломов (периферических и вертебральных переломов), а субклинические и бессимптомные переломы позвонков оставлены без внимания. В то же время данные эпидемиологических исследований показывают, что до 2/3 всех вертебральных переломов остаются не выявленными ввиду своей скудной симптоматики [52; 93]. Ранее было показано, что бессимптомные переломы позвонков на фоне различной ревматической патологии выявляются в 36–46 % случаев [19; 26; 66]. Таким образом, целенаправленное активное выявление субклинических и бессимптомных переломов тел позвонков может дать более точные цифры распространенности остеопороза у женщин с СКВ. Важно также учитывать при ведении пациентов, что даже бессимптомные переломы тел позвонков существенно увеличивают риск повторных в два раза (ДИ 95 %, ОШ 1,8–2,1) [85].

Сведения о факторах риска остеопороза и переломов, в частности переломов позвонков, при СКВ противоречивы. Роль общих и специфических, характерных только для иммуновоспалительных заболеваний факторов риска остеопороза нуждается в дальнейшем изучении.

С учетом обсуждаемой важнейшей роли глюкокортикоидной терапии в развитии остеопороза и необратимых повреждений при СКВ большое значение имеет тактика ведения пациента с низкой активностью или в ремиссии заболевания, включающая коррекцию проводимой терапии и снижение доз ГК

вплоть до отмены. Особое значение все вышесказанное имеет для женщин с СКВ в периоде пери- и постменопаузы, поскольку оба этих состояния являются дополнительными факторами риска остеопороза и переломов.

Цель исследования — оценить вклад остеопороза и ассоциированных с ним переломов в развитие необратимых повреждений у женщин в пери- и постменопаузе с системной красной волчанкой.

Задачи исследования:

1. Оценить уровень необратимых повреждений у женщин с СКВ в период пери- и постменопаузы на фоне длительной глюкокортикоидной терапии.

2. На основе данных клинических и инструментальных (*DXA* денситометрия) исследований оценить частоту остеопороза и переломов, а также величину десятилетней вероятности переломов по *FRAX* у пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе.

3. С помощью морфометрии позвоночника определить частоту компрессионных переломов тел позвонков, включая бессимптомные и субклинические переломы, и изучить факторы риска их развития.

4. Проанализировать роль глюкокортикоидной терапии и других факторов риска в развитии остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе.

5. Обосновать стратегию ведения пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе, направленную на снижение тяжести необратимых повреждений, включая остеопороз и ассоциированные с ним переломы.

Научная новизна исследования. На основании проведенного одномоментного исследования среди женщин в пери- и постменопаузе с длительным анамнезом СКВ впервые показаны высокая частота необратимых повреждений со стороны костно-мышечной системы и место остеопоротических переломов в их структуре.

Продемонстрирована ассоциация необратимых повреждений и остеопороза с длительностью и кумулятивной дозой ГК, а также с продолжающимся табакокурением.

Впервые проведен клинико-инструментальный анализ распространенности остеопороза и переломов у женщин с СКВ в пери- и постменопаузе в российской популяции, продемонстрирована высокая распространенность как общих (возраст, состояние постменопаузы, курение, частые падения, ранняя менопауза, перенесенные ранее переломы), так и специфических для СКВ факторов риска ОП и переломов (длительность и кумулятивная доза ГК).

Впервые продемонстрирована возможность оптимизации диагностики ОП и переломов с помощью морфометрии позвоночника в качестве скринингового метода при выполнении денситометрии, направленного на выявление переломов позвонков у всех пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе.

Определена доля пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе, имеющая высокую десятилетнюю вероятность переломов по *FRAX*, требующая инициации патогенетической терапии остеопороза; доказана связь высокого риска переломов с высоким уровнем повреждения при СКВ.

Продemonстрирована необходимость комплексной оценки и мониторинга всех факторов риска остеопороза и переломов у женщин с СКВ при проведении длительной ГК-терапии для принятия решения о начале антиостеопоротической терапии. При этом доказано, что измерение минеральной плотности костной ткани не может служить единственным методом оценки риска ОП переломов при СКВ, поскольку переломы позвонков могут развиваться даже при нормальных показателях МПК.

Дано научное обоснование необходимости снижения поддерживающей дозы ГК или их отмены у пациентов с низкой активностью или ремиссией СКВ для предупреждения необратимых повреждений со стороны костно-мышечной системы, включая остеопороз и переломы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования позволили обосновать существенный вклад остеопороза и ассоциированных с ним переломов в развитие необратимых повреждений при системной красной волчанке у женщин в пери- и постменопаузе.

Проанализирован вклад разнообразных общих и специфических факторов риска в развитие остеопороза при СКВ. Доказано наличие общих закономерностей развития остеопороза у пациентов с СКВ в пери- и постменопаузе с постменопаузным остеопорозом и вместе с тем лидирующая роль длительной и высокодозной терапии ГК в развитие остеопороза при СКВ.

На примере СКВ исследование показало, что при изучении распространенности остеопороза при воспалительных ревматических заболеваниях более точная картина достигается при учете субклинических и бессимптомных компрессионных переломов тел позвонков, недооценка которых существенно снижает частоту остеопороза и занижает риск переломов и уровень необратимых повреждений при СКВ.

Практическая значимость работы заключается в разработке принципов оптимизации выявления пациентов с СКВ, имеющих компрессионные переломы тел позвонков и высокий десятилетний риск переломов. Показано, что использование калькулятора десятилетнего риска переломов *FRAX* является приемлемым инструментом выявления пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе с высоким риском переломов, являющихся кандидатами на лечение остеопороза с помощью патогенетической терапии. Выявленная ассоциация высокого уровня необратимых повреждений с продолжающимся табакокурением доказывает важность профилактической информационной работы с пациентами с СКВ и применения к ним эффективных технологий по отказу от курения.

Доказанная ассоциация необратимых повреждений и остеопороза при СКВ с продолжительностью и кумулятивной дозой ГК обосновывает необходимость внесения изменений в существующую практику ведения пациентов с низкой активностью или ремиссией СКВ, когда их бóльшая доля продолжает прием высоких доз ГК (7,5 мг и более по преднизолону в сутки). Результаты исследования обосновывают необходимость тщательного мониторинга и при возможности снижения дозы ГК у пациентов с низкой активностью или ремиссией СКВ.

Результаты исследования обосновывают необходимость профилактики остеопороза у пациентов с СКВ с помощью приема препаратов кальция и витамина

D, адекватной физической нагрузки и коррекции таких модифицируемых факторов риска, как курение, повышенный риск падений и др. На основе полученных данных сформулированы практические рекомендации по ведению женщин с СКВ в периоде пери- и постменопаузы.

Методология и методы исследования. Для выполнения поставленных в исследовании задач было проведено одномоментное исследование среди пациенток, наблюдающихся по поводу СКВ в ГБУЗ СПб «Клиническая ревматологическая больница № 25». Отбор пациентов производился в амбулаторно-консультативном отделении больницы. Критериями включения в исследование были достоверный диагноз СКВ в соответствии с критериями *SLICC* (2012 г.), возраст 40 лет и старше, а также состояние пери- и постменопаузы. С учетом появления обновленных критериев *EULAR/ACR* (2019 г.) каждая пациентка была перепроверена на предмет соответствия критериям СКВ 2019 г. Единственным критерием исключения было наличие хронической болезни почек выше 3 стадии. Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование, оценка активности СКВ (по шкалам *SLEDAI-2K* и *LLDAS*) и оценка необратимого повреждения (по шкале *SLICC/ACR Damage Index*), выполнена *DXA* денситометрия позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и морфометрия позвоночника во время проведения денситометрии с помощью программы *Vertebral Fracture Assessment (VFA)*, направленной на выявление деформаций тел позвонков. При выявлении снижения высоты тел позвонков по результатам *VFA* пациенткам проводилась рентгенография позвоночника для верификации компрессионных переломов тел позвонков. Кроме того, оценивались общие факторы риска остеопороза, определялись длительность, кумулятивная и поддерживающая дозы ГК в пересчете на преднизолон. Всем пациентам производился подсчет десятилетней вероятности основных остеопоротических переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости с помощью калькулятора *FRAX*. С целью обработки полученных результатов была сформирована база данных.

Статистический анализ был проведен с использованием лицензионного статистического пакета *Statistica 12 (Statsoft)*. Описательная статистика представлена подсчетом средних значений, медиан, квартилей и стандартных отклонений (*SD*). Все показатели были проверены на нормальное распределение (тест Колмогорова-Смирнова). Для анализа демографических переменных с нормальным распределением был использован *t*-критерий (*t*-тест), для переменных с ненормальным распределением (сравнение пациентов с высокой степенью повреждения органов и его отсутствием) применялся *U*-тест Манна-Уитни. χ^2 использовался для сравнения категориальных переменных. Для проверки равенства медиан в сравниваемых группах использован критерий Краскела — Уоллиса. Проведен логистический регрессионный анализ для выявления независимых факторов, ассоциированных с высокой степенью повреждения и исключения ко-фаундеров.

Клиническая характеристика включенных пациентов. В исследование вошли 197 женщин с достоверным диагнозом СКВ без признаков ХБП 3 ст. и выше в пери- и постменопаузе. Медиана возраста обследованных больных СКВ составила 48 лет [44; 56], а длительность заболевания — семь лет [4; 12]. Большинство пациенток имели хронический вариант течения СКВ (71,1 %) и низкую активность (46,7 %) или медикаментозную ремиссию (18,3 %) заболевания. Среди проявлений активности по шкале *SLEDAI-2K* на первом месте были изменения иммунологических параметров в анализе крови (высокий титр антител к ДНК и гипокомплементемия). Среди клинических проявлений активности СКВ преобладали высыпания на лице и алопеция. Средний индекс повреждения *SLICC/ACR* в обследованной группе был высоким и составил $4,4 \pm 2,2$ балла. Все включенные в исследование пациентки в тот или иной период болезни получали терапию ГК в различных дозах. Медиана продолжительности приема ГК была сопоставима с медианой продолжительности заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин в пери- и постменопаузе на фоне длительного течения СКВ и ГК-терапии в большинстве случаев формируется высокий уровень необратимых

повреждений с преимущественным вовлечением костно-мышечной системы, включая развитие остеопоротических переломов.

2. Своевременная инструментальная диагностика бессимптомных и субклинических переломов тел позвонков при СКВ способствует оптимизации диагностики остеопороза, более точной оценке риска переломов и уровня необратимых повреждений.

3. Ведущим фактором риска развития остеопороза, переломов и высокого уровня необратимых повреждений при СКВ являются длительность и кумулятивная доза ГК, что делает необходимым своевременное снижение дозы ГК у женщин в пери- и постменопаузе с СКВ при достижении низкой активности заболевания или ремиссии.

Степень достоверности результатов работы. Все представляемые к защите данные и результаты являются подлинными и оригинальными. Первичная экспертиза работы проведена на заседании кафедры семейной медицины и проблемной комиссии по внутренним болезням ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России.

Достоверность результатов основана на достаточной по объему выборке, использовании современных критериев диагностики системной красной волчанки и остеопороза, а также на современных общепринятых критериях активности СКВ (*SLEDAI-2K* и *LLDAS*) и индексе необратимых повреждений *SLICC*, четких критериях включения и невключения, на использовании современных аппаратов для исследования костной ткани (*DXA* денситометрия и методика *VFA* на аппарате *Hologic*), на современном способе подсчета десятилетней вероятности переломов по *FRAX* и современных методах статистического анализа.

Апробация работы. Результаты исследования были представлены в виде устных докладов и прошли обсуждение на VI съезде ревматологов (Москва, 2013), конференции «35 лет в ревматологии: коморбидность и оптимизация биологической терапии — актуальные вопросы в практике ревматолога» (Санкт-Петербург, 2015), Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим

метаболическим заболеваниям скелета (Казань, 2016), Конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2016» (Санкт-Петербург, 2016), Научно-практической конференции, посвященной 175-летию больницы на Большой Подьяческой «Командный подход в диагностике и лечении ревматических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2016), VII съезде ревматологов (Москва, 2017), заседании остеоклуба врачей Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 2017), Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2019» (Санкт-Петербург, 2019), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой «Ревматология — 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности» (Москва, 2020).

По теме диссертации опубликовано научных 11 работ: четыре — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов научных исследований, семь — в сборниках тезисов.

Личное участие автора в получении научных результатов. Автор изучил и проанализировал научную литературу по исследуемой теме, представил результаты в виде литературного обзора. Задачи исследования сформулированы согласно анализу результатов международных и отечественных исследований. Диссертантом определены материалы и методы, критерии включения и исключения, подготовлен протокол исследования, разработана индивидуальная карта пациента, участвующего в исследовании. На амбулаторном приеме автором самостоятельно был осуществлен отбор пациенток с системной красной волчанкой, удовлетворяющих критериям включения, проведены анализ медицинской документации (амбулаторных карт и историй болезни), оценка результатов обследования и заключений врачей-специалистов, подсчет индексов активности и необратимого повреждения. Совместно с врачом-рентгенологом, к. м. н. А. Л. Григорьевой выполнена и оценена *DXA* денситометрия, *VFA* позвоночника во время проведения денситометрии. Организована маршрутизация пациенток для выполнения рентгенографии позвоночника по результатам *VFA* и подтверждения

компрессионных переломов позвонков. На каждого участника исследования было оформлено информированное согласие на участие в исследовании, анкета о факторах риска остеопороза, протокол *DXA* денситометрия, *VFA* позвоночника. Результаты исследования были внесены автором в сформированную им общую базу данных, обобщены и проанализированы. Статистическая обработка результатов была проведена диссертантом самостоятельно. В результате полученных данных сформулированы научные положения и выводы, которые были соотнесены с данными других исследований, они доложены и опубликованы в научных журналах, обсуждены в соответствующем разделе диссертации. Предложены рекомендации для практического применения результатов диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения и практические результаты диссертации используются в работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав с результатами собственных исследований и главы «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложения. Материал сопровождается 19 таблицами и семью рисунками. Библиографический список содержит 158 источников, из них 18 на русском и 140 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [17].

С наибольшей частотой СКВ развивается у людей подросткового и трудоспособного возраста, обычно от 15 до 45 лет [49; 58; 95]. В европейских странах распространенность СКВ колеблется от трех до шести случаев на 100 тыс. населения [139].

В России нет однозначных данных по распространенности СКВ. Распространенность всех системных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, зависит от региона. В среднем она составляет шесть случаев на 100 тыс. населения [10]. Согласно результатам многоцентрового исследования, включившего два российских центра (Курск и Ярославль), распространенность СКВ составила девять случаев на 100 тыс. населения [110].

Смертность при СКВ в три раза выше, чем в популяции. В дебюте заболевания развитие неблагоприятного исхода наиболее часто связано с активностью СКВ и присоединением вторичной инфекции. По мере увеличения возраста пациентов с СКВ на одно из первых мест в качестве причины смерти выходит сердечно-сосудистая патология [35].

Успехи в лечении СКВ за последние несколько десятилетий привели к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов с этим заболеванием. Недавний систематический обзор и метаанализ [141], включивший 176 когортных исследований среди пациентов с СКВ (в том числе 51 исследование детей с СКВ), показали, что выживаемость пациентов с СКВ (как в развитых, так и в развивающихся странах) за последние 65 лет существенно возросла. Наибольший темп роста выживаемости пациентов с СКВ наблюдался в период с 1950 г. до середины 1990-х гг. на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК). После внедрения

биологической терапии ревматических заболеваний с начала 2000-х гг. выживаемость пациентов с СКВ также продолжает расти [72]. Сегодня пяти-, десяти- и 15-летняя выживаемость пациентов СКВ среди взрослого населения в развитых странах составляет 95, 89 и 82 % соответственно. В развивающихся странах эти показатели чуть ниже и составляют 92, 85 и 79 % соответственно. Среди детей с СКВ в настоящее время пяти- и десятилетняя выживаемость в развитых странах составляет 99 % и 97 % соответственно, в развивающихся странах — 85 и 79 % соответственно [141].

Несмотря на существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с СКВ в течение последних нескольких десятилетий, смертность от этого заболевания превышает популяционную в несколько раз [92; 103; 154]. Наиболее частыми причинами смерти при СКВ являются сердечно-сосудистые осложнения, присоединение вторичной инфекции и высокая активность иммуновоспалительного процесса (волчаночный нефрит и др.) [53].

Целью современного лечения СКВ является не только подавление активности аутоиммунного процесса, но и предотвращение необратимых повреждений органов, связанных как с активностью основного заболевания, так и его лечением: сердечно-сосудистые осложнения, поражение почек, сахарный диабет, остеопороз и др. [6].

Вовлечение различных внутренних органов в патологический процесс при СКВ, а также тяжесть самого заболевания, частота его обострений приводят к значительному снижению качества жизни пациентов. Недавнее исследование показало, что качество жизни у пациентов с СКВ существенно ниже, чем в популяции и сопоставимо с качеством жизни пациентов с другими хроническими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, синдром Шегрена, синдром приобретенного иммунодефицита и др. [100; 114; 142].

Развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой, костно-мышечной и мочеполовой систем является причиной инвалидизации пациентов с СКВ. При этом своевременная и комплексная оценка состояния всех органов и систем позволяет быстро установить уровень необратимых повреждений организма,

скорректировать лечение пациента, предотвратив дальнейшее развитие осложнений.

Одним из наиболее частых осложнений со стороны костно-мышечной системы при СКВ являются остеопороз (ОП) и ассоциированные с ним переломы [26; 39; 104], которые вносят свой вклад в повышенную летальность и снижение качества жизни у этих пациентов, являясь одной из актуальных проблем в практике врача-ревматолога.

1.2. Повреждение органов и тканей при системной красной волчанке.

1.2.1. «Лечение до достижения цели» при СКВ. За последние несколько десятилетий произошли существенные изменения в подходах к терапии всех хронических неинфекционных заболеваний. Так, от лечения, направленного на купирование основных клинических симптомов, перешли к концепции влияния на основные конечные результаты, определяющие долгосрочный прогноз и качество жизни, связанное со здоровьем. Подобный принцип стал применяться в лечении пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, получив название «лечение до достижения цели» (*Treat-to-target*, сокращенно *T2T*). Уже в 2010 г. J. Smolen et al. публикуют рекомендации международной рабочей группы, в которых четко формулируется принцип *T2T* при ведении больных с ревматоидным артритом (РА), его основные конечные точки и способы их достижения [132]. Несколько позже на основе того же принципа были созданы рекомендации для анкилозирующего спондилита и псориатического артрита [133].

СКВ так же, как и другие ревматические заболевания, имеет не только разнообразные клинические проявления (специфические и конституциональные), но и характеризуется непредсказуемым течением, постоянной сменой ремиссий и обострений, во время которых развиваются необратимые повреждения, являющиеся предиктором новых повреждений, коморбидности [69] и ранней летальности [31; 108].

В 2012–2013 гг. началась работа над основными принципами «лечения до достижения цели» для СКВ (*T2T/SLE*). Систематический литературный обзор позволил сформулировать 12 ключевых тем, которые должны были в дальнейшем

стать основой для создания рекомендаций, опубликованных в 2014 г. [143]. Главной особенностью этих рекомендаций стало указание на цели лечения — достижение ремиссии, профилактика повреждений органов и систем и улучшение качества жизни. Несмотря на то что экспертами в рамках рабочей группы не был достигнут консенсус в отношении определения ремиссии СКВ, они договорились продолжить работу в этой области. Вместе с тем предполагалось, что если условия ремиссии не могут быть применены в конкретной клинической ситуации на фоне комплексной иммуносупрессивной терапии, то следует стремиться к достижению минимальной активности СКВ. Крупные наблюдательные и контролируемые исследования свидетельствуют о том, что до 10–40 % пациентов с СКВ достигают длительной (более 1 года) ремиссии или состояния минимальной активности СКВ [117].

С целью осуществления корректного мониторинга за состоянием пациента предлагалось использовать один из известных валидированных инструментов оценки активности болезни: *SELENA-SLEDAI*, *SLEDAI-2K*, *SLAM-R*, *BILAG* и другие [44].

Еще одной реалистичной целью, которая может быть достигнута путем тщательной курации пациентов с СКВ, является предотвращение развития обострений, особенно в тяжелой форме. Основываясь на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), был сделан вывод о том, что у 64–74 % пациентов в той или иной мере наблюдались признаки нарастания активности (обострения), несмотря на достижение низкой активности заболевания. Тяжелые обострения, которые, безусловно, требовали применения средних и высоких доз глюкокортикоидов и / или инициации или интенсификации лечения иммуносупрессантами, наблюдались в 17–38 % случаев [140].

В литературе наиболее дискуссионным остается вопрос о ведении пациентов с иммунологической активностью СКВ (наиболее часто и в виде повышенного титра антител к двуспиральной ДНК и низкого уровня комплемента) при отсутствии каких-либо клинических проявлений заболевания. Считается, что подобного рода иммунологические нарушения свидетельствуют о повышенном

риске развития обострения СКВ с вовлечением внутренних органов, включая почки [111]. Однако на практике иммунологическая активность СКВ далеко не всегда сопровождается развитием обострения, что было показано в проспективном исследовании среди 924 пациентов с СКВ, наблюдавшихся с 1970 по 2008 г. [134]. Среди всех пациентов, включенных в это исследование, 6,1 % ($n = 56$) имели персистирующую лабораторную активность (высокий титр антител к двуспиральной ДНК и гипокомплементемии) без каких-либо признаков клинической активности СКВ в течение более чем двух лет. При этом 33,9 %, несмотря на наличие только иммунологической активности, продолжали получать ГК, а 3,6 % — иммуносупрессивную терапию. Только у половины (58,9 %, $n = 34$) пациентов с иммунологической активностью за время наблюдения развивалось обострение СКВ. Медиана периода персистирующей иммунологической активности до развития обострения составила 155 недель. У 39,2 % ($n = 22$) персистирующая иммунологическая активность сохранялась в течение всего периода наблюдения или наступала ремиссия СКВ.

В связи с этим в настоящее время все чаще обсуждается проблема избыточного лечения пациентов с СКВ, имеющих изолированную иммунологическую активность без каких-либо клинических проявлений. Эти пациенты зачастую получают повышенные дозы ГК, что, в свою очередь, приводит к нарастанию необратимых повреждений, связанных с формированием побочных явлений. Учитывая данный факт, рабочей группой было принято положение о нецелесообразности эскалации дозы ГК пациентам с асимптомным течением СКВ при выявлении у них серологической активности со стабильным или персистирующим уровнем антител к ДНК [157]. Такая тактика ведения пациентов с СКВ нашла свое подтверждение в двух работах с длительным периодом наблюдения (более десяти лет), посвященных этому вопросу [129]. В этих случаях требуется тщательное наблюдение за клиническими проявлениями СКВ в сочетании с мониторингом лабораторных параметров, относящихся к оценке активности заболевания.

Нерешенным остается и вопрос о продолжительности поддерживающей терапии во время ремиссии. В течение многих лет полагалось, что с помощью длительной терапии в ремиссии удастся добиться лучших результатов, но в настоящее время прямых доказательств данной концепции не существует. Следует учитывать и вероятность возрастания риска побочных эффектов при продолжительном приеме иммуносупрессивной и ГК-терапии [115].

Еще одной важной проблемой, обозначенной в концепции *T2T/SLE*, является контроль за наличием, развитием и течением коморбидных заболеваний, а также за их лечением с использованием лекарственной терапии. F. Rees et al. (2016) провели крупное ретроспективное исследование, задачей которого было определение частоты шести основных коморбидных состояний, наблюдающихся при СКВ: кардиоваскулярной патологии, инсультов, поздней стадии почечной недостаточности, опухолей, остеопороза и инфекций [125]. Частота случаев указанных заболеваний была рассчитана на 1 000 человеко-лет и была сопоставлена с контрольной группой на основе регрессионной модели Пуассона. Анализ обширного клинического материала (7 732 случая СКВ и 28 079 случаев контроля) позволил авторам сделать однозначный вывод о том, что частота и, соответственно, риск развития включенных в исследование нозологий существенно выше у пациентов с СКВ вне зависимости от возраста. При этом стандартизованная по полу частота кардиоваскулярных заболеваний, инсульта и онкологических заболеваний оказалась значимо выше у мужчин с СКВ по сравнению с женщинами. Среди женщин, больных СКВ, преобладали остеопороз и инфекции [125].

Широкая распространенность ОП как коморбидного состояния при СКВ была подтверждена данными других исследований. Остеопения и ОП при СКВ, по разным данным, встречались в 25–88 % [5; 39; 104] и 1,4–68 % случаев соответственно [35]. Кроме того, было показано, что ОП при СКВ может развиваться вне зависимости от возраста [43].

S. Luo и C. Kuo, взяв за основу ту же базу данных, что и F. Rees, сделали выводы о том, что у пациентов с СКВ еще до начала заболевания индекс

коморбидности *Charlson* оказался выше, чем в общей популяции, а относительный риск коморбидных заболеваний по индексу *Charlson* 1–2, 3–4 и 5 составил 2,25 (95 % ДИ 1,97–2,56), 3,37 (2,49–4,57) и 3,54 (1,89–6,63) соответственно. Вместе с тем было выявлено, что коморбидные состояния развивались преимущественно в первые два года от дебюта СКВ [97].

Таким образом, целью «лечения до достижения цели» пациентов с СКВ является не только снижение активности основного заболевания, но и предотвращение развития необратимых повреждений и прогрессирования коморбидных состояний, снижение лекарственной токсичности, что должно способствовать улучшению качества жизни, связанного со здоровьем.

1.2.2. Необратимые повреждения при СКВ и их роль в прогнозе заболевания. Уже к концу 80-х гг. XX века стало ясно, что долгосрочный прогноз для СКВ определяется не столько иммуновоспалительной активностью заболевания, с которой удавалось в большинстве случаев справляться, применяя комбинированную терапию ГК и иммуносупрессантами, сколько осложнениями, возникшими на фоне длительно текущего заболевания и обусловленными самой патологией и / или применением лекарственных препаратов. Также само наличие сопутствующих коморбидных заболеваний, не связанных непосредственно с активностью СКВ, утяжеляет ее течение. В связи с этим появилась потребность дать оценку состояниям, которые в целом определяют прогноз, не ограничиваясь смертностью и продолжительностью жизни.

В 1985 г. в Торонто была созвана конференция по изучению прогноза при СКВ, на которой ревматологи и методисты поставили перед собой задачу найти инструменты для определения накопившихся повреждений и общего состояния здоровья [64]. На заседании рабочей группы в конце 1991 г. был окончательно завершён процесс формулировки всех показателей повреждений при СКВ. Было предложено четкое определение повреждения как необратимого изменения в органе или системе, появившегося после начала заболевания и проявляющегося в течение не менее шести месяцев (с некоторыми исключениями). В течение

последующих пяти лет было проведено несколько исследований по валидации всех составляющих параметров индекса повреждения [54; 61–63; 65].

Таким образом, путем консенсуса был разработан окончательный вариант индекса повреждения *SLICC/ACR DI* (индекс повреждения, ИП), который был принят Американским колледжем ревматологов в 1996 г. [64].

В последующие годы вплоть до настоящего времени ИП продолжает изучаться на различных когортах пациентов с целью выявления факторов, влияющих на развитие необратимых повреждений в органах и системах у пациентов с СКВ. В целом было установлено нарастание количества повреждений по мере увеличения продолжительности болезни. Однако рост ИП не имел стойкой линейной зависимости, и прирост был более выражен в первые годы от начала болезни. В то же время было показано, что в дальнейшем (через 10–15 лет) ИП может выходить на плато [158,45].

Одно из первых исследований, проведенных Stoll et al. (1996) [137] на когорте пациентов с СКВ ($n = 80$), которые наблюдались в течение десяти лет, показало, что повреждение почек в первый год заболевания ассоциировалось с развитием к десятому году терминальной стадии хронической болезни почек, в то время как повреждение легких на первом году заболевания ассоциировалось с риском смерти. Также было продемонстрировано, что среди афро-карибской и азиатской когорты пациентов ИП был выше, чем среди европейской. В монреальской когорте пациентов [113], представленной только европеоидной расой, было показано, что высокий ИП предсказывает худший прогноз жизни и большую частоту госпитализаций. Zonana Nacach et al. [158], опираясь на обследование 210 пациентов с СКВ из Мексики, обнаружили, что ИП возрастал по мере увеличения продолжительности болезни, а после десяти лет примерно у 70 % пациентов отмечались необратимые повреждения органов.

Развитие необратимых повреждений при СКВ провоцирует их прогрессирование и появление новых повреждений в будущем. Так, Karlson et al. [78] изучили роль демографических и модифицируемых факторов риска на прогноз у 200 пациентов с СКВ, которые были включены в исследование в первые два года

от начала заболевания. В течение последующих 3,8 лет более высокий ИП коррелировал с количеством органических повреждений на момент установки диагноза, с возрастом и длительностью СКВ. Схожие данные были получены в 2009 г. в проспективном исследовании M. J. Santos et al. [131] 221 пациентов с СКВ. На этапе включения в исследование среди 72 пациентов (33 %), у которых уже были необратимые повреждения, у 53 ко второму году наблюдения развились новые повреждения.

Однако следует отметить, что многие исследования, посвященные органическим повреждениям при СКВ, имели ряд ограничений: носили ретроспективный характер, зачастую имели относительно короткий период наблюдения, поперечный дизайн превалировал над проспективным, количество наблюдений в изучаемых когортах было ограниченным.

В 2012 г. Petri et al. [118] опубликовали данные исследования 2 054 пациентов с СКВ, включенных в Хопкинскую когорту начиная с 1987 г. Более трети пациентов (38 %) вошли в когорту в течение первого года установки диагноза, 35 % — в течение первых пяти лет. Средний возраст, при котором был установлен диагноз СКВ, в Хопкинской когорте составил 33 года. ИП у каждого пациента был оценен при включении в когорту, а затем пересматривался ежеквартально во время периода наблюдения. Средний период наблюдения составил 6,4 лет. Исследование показало, что ИП нарастал на 0,13 пункта каждый год после установки диагноза. Более высокий ИП на этапе включения пациентов в исследование был ассоциирован со зрелым и с пожилым возрастом, мужским полом, негроидной расой, низким уровнем образования, наличием артериальной гипертензии, позитивности по волчаночному антикоагулянту и наличием протеинурии. Проспективное наблюдение за пациентами, включенными в это исследование, показало, что риск прогрессирования необратимых повреждений ассоциировался с несколькими другими факторами: возрастом пациента, активностью СКВ, приемом ГК, низким уровнем комплемента и позитивностью по наличию антител к двуспиральной ДНК. Наиболее низкий риск прогрессирования органических повреждений был отмечен среди пациентов, получавших терапию

гидроксихлорохином. Однако после проведения регрессионного анализа статистически достоверную значимость ассоциации с прогрессированием необратимых повреждений показали только возраст пациента, артериальная гипертензия и терапия ГК.

В 2015 г. I. N. Bruse et al. [37] провели еще одно исследование, включавшее 1 722 пациента с СКВ, средний возраст которых составил $35,0 \pm 13,4$ лет. По результатам этого исследования было показано, что у пациентов, имевших необратимые повреждения органов на момент включения в исследование, в ходе наблюдения чаще развивались новые необратимые повреждения ($p < 0,001$). Возраст пациента, принадлежность к негроидной расе, индекс активности по шкале *SLEDAI-2K*, прием ГК, а также наличие артериальной гипертензии были ассоциированы с появлением необратимых повреждений как у пациентов, которые не имели их на момент включения в данное исследование, так и у тех, у кого они были зафиксированы ранее. У пациентов, уже имеющих необратимые повреждения к моменту включения в исследование, терапия гидроксихлорохином ассоциировалась с меньшей частотой развития новых повреждений (RR 0,63, 95 % ДИ 0,44–0,89) по сравнению с пациентами, не получавшими гидроксихлорохин. Кроме того, было показано, что необратимые повреждения в этом исследовании ассоциировались с риском преждевременной смерти: прирост в ИП на 1 балл увеличивал риск преждевременной смерти в 1,46 раза (HR 1,46, 95 % ДИ 1,18–1,81).

Необратимые повреждения внутренних органов имеют четкую взаимосвязь с высоким риском развития летального исхода, что делает особенно важным выявление и профилактику факторов, способствующих возникновению повреждений, и, возможно, позволит снизить летальность больных СКВ [42; 109; 112; 122; 138].

При оценке ИП учитываются все повреждения, в том числе вызванные ятрогенными причинами (воздействием лекарственных препаратов). В связи с широким использованием ГК в лечении СКВ одним из основных ятрогенных воздействий на организм обладает именно эта группа препаратов. Хронический

прием ГК может быть потенциально связан с развитием некоторых состояний, оцениваемых при расчете ИП: остеопороз с низкоэнергетическими переломами, аваскулярный остеонекротоз, катаракта, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения. В проспективном исследовании (*Toronto Lupus Cohort*) среди 73 пациентов с СКВ, наблюдаемых в течение 15 лет, D. D. Gladman et al. [60] оценили необратимые повреждения у каждого пациента дважды: на этапе включения его в исследование и по прошествии 15 лет наблюдения. Большинство пациентов (87,7 %), включенных в исследование, принимали ГК в средней дозе 37,7 мг/сут. За 15 лет наблюдения средний ИП в группе пациентов с СКВ увеличился с 0,33 до 1,99. Все повреждения, выявленные у пациентов с СКВ, были условно разделены на три группы:

1) вероятно не связанные с применением ГК (поражение почек, легких, желудочно-кишечного тракта, недостаток половых гормонов, появление опухоли);

2) вероятно связанные с приемом ГК (сердечно-сосудистые осложнения, поражение периферических сосудов и ЦНС, развитие сахарного диабета);

3) являющиеся следствием ГК терапии (поражение глаз и скелетно-мышечной системы).

В начале наблюдения все выявленные повреждения только в 16 % случаев были следствием приема ГК, остальные повреждения в равной степени (по 42 %) были отнесены либо в группу не связанных с приемом ГК, либо вероятно связанных с приемом ГК. Однако к 15 году наблюдения большинство выявленных необратимых повреждений (49 %) у пациентов с СКВ были следствием ГК терапии, 31 % вероятно связаны с приемом ГК и только 20 % не связаны с приемом ГК.

Очевидно, что прием ГК вносит существенный вклад не только в снижение активности заболевания, но и в последующем в развитие необратимых повреждений органов. Следовательно, своевременное снижение дозы ГК или их отмена являются одной из основных задач, которые должен ставить перед собой клиницист во время курации пациента с СКВ во избежание развития ятрогенного воздействия на организм.

Таким образом, в литературе имеются убедительные доказательства роли необратимых повреждений в тяжести исходов СКВ. Развитие необратимых повреждений является фактором риска последующих повреждений и преждевременной смерти. Ведение пациентов с СКВ в рамках концепции *T2T/SLE* одной из своих целей ставит снижение числа необратимых повреждений, формирующихся как под действием активности основного заболевания, так и его лечения.

1.2.3. Особенности повреждения костно-мышечной системы при СКВ. В окончательном варианте ИП (*SLICC/ACR DI*), принятом Американским колледжем ревматологов в 1996 г., повреждение костно-мышечной системы было предложено оценивать исходя из наличия следующих состояний у пациента, появившихся после начала заболевания и присутствующих в течение не менее шести месяцев: мышечная атрофия или слабость, деформирующий артрит (исключая аваскулярные некрозы), остеопороз с переломами костей периферического скелета или компрессией позвонков (исключая аваскулярный некроз), аваскулярный некроз, остеомиелит, разрыв сухожилия [64].

Частота развития тех или иных состояний, характеризующих необратимые повреждения костно-мышечной системы, широко варьируется в зависимости от характера течения СКВ и ее лечения. В первые годы заболевания повреждения костно-мышечной системы не превышают 12,8 % [1; 18], однако уже к пятому году они выходят на первое место среди всех прочих [105].

Систематический обзор и метаанализ 2018 г., включивший 50 исследований «случай — контроль» среди пациентов с СКВ, показал, что частота развития аваскулярного некроза колебалась от 10 до 15 %, а иногда достигала 44 % при учете асимптомных форм этого осложнения [71].

Недавнее когортное исследование с участием 24 705 пациентов с СКВ (средний возраст 35,8 лет, 88,4 % составили женщины) и со средним периодом наблюдения 9,1 лет показало, что у 1,6 % пациентов в ходе наблюдения развился остеомиелит как осложнение СКВ. Его частота была в 8,52 раз выше, чем в группе контроля [70].

Дискутабельным остается вопрос оценки эрозивного или деформирующего артрита (артропатия Жаку) как проявления необратимого повреждения суставов при СКВ, поскольку данное поражение может встречаться и при смешанных формах заболеваний соединительной ткани [28]. В связи с этим в некоторых ситуациях дифференциальная диагностика может быть затруднена [24]. По данным различных исследований, артропатия Жаку выявляется у 2,8–13,8 % пациентов с СКВ [22; 30; 99; 106; 127; 130].

Необратимые повреждения мышц при СКВ включают развитие мышечной атрофии или мышечной слабости. Несколько исследований по типу «случай — контроль» среди женщин с СКВ и здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту, показали, что у женщин с СКВ чаще отмечается изолированное снижение мышечной силы, проводящее к нарушению их двигательной активности [29].

В то же время СКВ за счет хронического воспаления и повреждения мышц предрасполагает к снижению мышечной массы и снижению двигательной активности [73; 79; 80–84].

В проспективном исследовании 2015 г. [25] среди 146 женщин с СКВ (средний возраст и длительность заболевания в группе обследованных составили $47,8 \pm 12,3$ и $15,5 \pm 9,1$ лет соответственно) была проведена оценка мышечной массы, силы и нарушения двигательной активности. Половина женщин, включенных в исследование (51,6 %, $n = 79$), получали ГК в качестве поддерживающей терапии в дозе > 5 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Оценку мышечной массы проводили в программе “*total body*” на денситометре *Lunar*, мышечную силу оценивали при помощи функциональных тестов (*SPPB*-тесты), а двигательную активность посредством опросника *SF-36* и шкалы повседневной активности *VLA*. У всех женщин с СКВ, включенных в исследование, снижение мышечной силы, но не мышечной массы, ассоциировалось с нарушением двигательной активности.

Одним из наиболее частых проявлений повреждения костно-мышечной системы при СКВ является остеопороз (ОП) и обусловленные им переломы, которые усугубляют ИП и течение СКВ [26].

Таким образом, повреждение костно-мышечной системы при СКВ занимает одно из ключевых мест при длительном течении заболевания, занимая первое место среди всех повреждений организма уже к пятому году заболевания, существенным образом влияя на ИП и прогноз.

1.3. Остеопороз при системной красной волчанке как часть необратимых повреждений. Среди всех необратимых повреждений костно-мышечной системы при СКВ на первом месте стоит ОП, осложненный переломами. Наиболее часто при ОП наблюдаются переломы позвонков, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья, однако могут встречаться и переломы других костей скелета (ребер, грудины, таза, голени, плечевой кости и др.) [47; 77]. Выявление остеопоротических переломов при СКВ — крайне важная задача, поскольку их наличие, с одной стороны, сказывается на качестве жизни пациента, провоцируя хронический болевой синдром и нарушение функции опорно-двигательного аппарата, с другой — усугубляет необратимые повреждения в организме, повышает риск повторных переломов, влияет на прогноз основного заболевания и риски преждевременной смерти [14].

Так, в проспективном двухлетнем исследовании V. Puisto, включившим 3 730 женщин с переломами позвонков, смертность в результате любых травм была в восемь раз выше (RR 0,89, 95 % ДИ 0,60–1,31), чем от общих причин (RR 8,51 95 % ДИ 3,48–20,77) [121]. В ретроспективном исследовании, включившем 97 142 пациента с перенесенными вертебральными переломами, трех-, пяти- и семилетняя выживаемость составили 53,9, 30,9, и 10,5 % соответственно. При этом смертность среди пациентов с вертебральными переломами была практически в два раза выше, чем в группе контроля, сопоставимой по возрасту, полу и расовой принадлежности [86].

ОП осложняет течение многих ревматических заболеваний. Большинство исследователей связывают его развитие у ревматологических пациентов с хроническим воспалительным процессом, нарушением двигательной активности и воздействием лекарственных препаратов — прежде всего с приемом ГК [36; 38]. По данным некоторых исследований, у пациентов с СКВ ОП встречается в

несколько раз чаще, чем среди здоровых людей того же пола и возраста: остеопения и ОП при СКВ встречаются в 25–88 % [16; 73;104] и 1,4–68 % случаев соответственно [35]. По данным некоторых исследований, ОП при СКВ развивается чаще у пациентов, имеющих высокий уровень *SLICC/ACR DI* [3; 7].

Недавний метаанализ [67], включивший 18 перекрестных исследований и 13 исследований «случай — контроль», показал, что среди 3 089 пациентов с СКВ ОП был выявлен в 16 % случаев. Риск ОП у пациентов с СКВ был в два раза выше, чем в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту (ОШ 2,03, 95 % ДИ 1,33–3,10, $p = 0,001$). Пациенты с СКВ в сочетании с выявленным ОП и без него статистически достоверно различались по возрасту, длительности заболевания, кумулятивной дозе ГК, продолжительности терапии ГК, ИП и наличию менопаузы. В то же время не было получено статистически достоверной разницы между этими группами по уровню поддерживающей дозы ГК, активности заболевания (*SELENA-SLEDAI*) и индексу массы тела.

Высокая частота развития ОП и его осложнений при СКВ ставит ОП на первое место среди всех проявлений повреждения костно-мышечной системы, развивающихся на фоне иммуновоспалительного процесса, а также требует особого внимания со стороны врача-клинициста при курации пациентов, страдающих этим заболеванием.

1.3.1. Остеопоротические переломы при системной красной волчанке и их факторы риска. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диагноз ОП может быть установлен на основании типичного для ОП перелома, развившегося при незначительной травме, или по результатам выполненной денситометрии позвоночника или проксимального отдела бедра. Решение о начале лечения остеопороза может быть принято также на основании подсчета *FRAX* при высокой десятилетней вероятности перелома и превышении порога вмешательства [9].

Популяционные исследования показали, что у пациентов с СКВ риск развития низкоэнергетического перелома выше в 1,2–4,7 раза по сравнению со здоровыми людьми того же пола и возраста [40; 50; 123; 127]. В шведском исследовании

«случай — контроль», включавшем 136 пациентов с СКВ, риск переломов позвонков был в 2,2 раза выше, чем среди здоровых людей [150]. Низкоэнергетические переломы у пациентов с СКВ встречаются в 6–42 % случаев [23; 39–41; 43; 50].

При СКВ чаще всего развиваются переломы лодыжек, ребер, предплечья и проксимального отдела бедренной кости, однако на первом месте среди всех ОП переломов стоят компрессионные переломы тел позвонков [89; 93; 119; 123]. Семь перекрестных исследований [23; 34; 41; 56; 57, 93; 101] и одно наблюдательное [156] у пациентов с СКВ со средним возрастом 32–48 лет продемонстрировали наличие хотя бы одного перелома позвонка в 18–50 % случаев.

Проведенные исследования показали противоречивые данные в вопросе ассоциации различных факторов риска с клинически манифестными ОП переломами при СКВ. Основными факторами риска ОП переломов при СКВ в большинстве исследований были: возраст [50; 119; 123; 147; 155]; наличие менопаузы [119]; любая расовая принадлежность, отличная от негроидной [155]; курение [155]; злоупотребление алкоголем [127]; ожирение [155]; снижение МПК [155; 156]; длительность СКВ [40; 89]; а также почечная недостаточность [155].

Кроме того, большинство исследований показали влияние длительности терапии ГК [50; 123; 156] и их кумулятивной дозы [119; 147; 157] на риск развития ОП перелома у пациентов с СКВ.

Однако в литературе имеются и противоречивые данные о частоте ОП переломов при СКВ и факторах, предрасполагающих к их развитию. Так, в проспективном наблюдательном исследовании (García-Carrasco M. et al., 2009) 110 женщин с СКВ, длившемся восемь лет, была проведена оценка частоты переломов позвонков. У каждой пятой пациентки (20 %) на момент включения в исследование уже были вертебральные переломы в анамнезе, еще у 35 (32 %) они развились в периоде наблюдения. Частота переломов позвонков составила 3,5 случая на 100 пациенто-лет (95 % ДИ 2,4–4,91). Абсолютное большинство переломов имели легкую или умеренную степень компрессии, тела позвонков — двояковогнутую форму. Вертебральные переломы ассоциировались с низкой МПК бедра и

длительностью СКВ, в то время как кумулятивная доза ГК, наличие постменопаузы и предшествующего перелома позвонка не были ассоциированы с вертебральными переломами, выявленными в этом исследовании [93].

Однако все вышеуказанные исследования были проведены с учетом только клинически явных ОП переломов при СКВ (периферических переломов или переломов позвонков, о которых пациенты знали до включения в исследование), были оставлены без внимания субклинические и бессимптомные переломы позвонков.

Трудности диагностики ОП связаны с тем, что ОП не имеет клинических проявлений до развития перелома. Клиническими проявлениями ОП, осложненного компрессионными переломами позвонков, могут быть хроническая или впервые возникшая боль в спине, а также снижение роста на 2 см и более за последние 1–3 года или на 4 см и более по сравнению с ростом в возрасте 25 лет [8]. В то же время появление перелома не всегда бывает очевидным: компрессионные переломы позвонков часто протекают субклинически и могут не иметь яркой симптоматики. При развитии «каскада переломов», как правило, клинические проявления компрессионных переломов позвонков становятся более явными, усиливается болевой синдром в спине. Расстояние между затылком и стеной при измерении роста увеличивается и может составлять более 5 см, что отражает усиление грудного кифоза. Также сокращается расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости вследствие укорочения позвоночного столба из-за компрессий поясничных позвонков. Так или иначе, боль в спине у пациентов с СКВ является неспецифическим признаком, поэтому заподозрить компрессионный перелом позвонка можно, если пациент с СКВ уже длительное время получает терапию ГК, имеет предшествующие низкоэнергетические переломы, боль в спине появилась после падения с высоты собственного роста или подъема тяжести, а также при наличии у пациентки с СКВ ранней менопаузы [8].

Несмотря на то что большинство исследований указывают на широкую распространенность остеопоротических переломов у пациентов с СКВ, вероятно,

эти цифры могут быть существенно выше, поскольку большинство исследований включали и анализировали информацию о пациентах, принимая во внимания только переломы позвонков, сопровождающиеся клиническими проявлениями, и оставляя без внимания возможные бессимптомные морфометрические переломы.

1.3.2. Бессимптомные морфометрические компрессионные переломы тел позвонков при СКВ. Как указывалось выше, переломы позвонков могут протекать бессимптомно и не сопровождаться выраженным снижением МПК, создавая трудности в их диагностике. Особенно это характерно для пациентов на фоне длительной терапии ГК. Данные эпидемиологических исследований показывают, что до 2/3 всех вертебральных переломов остаются не выявленными ввиду своей скудной симптоматики [48; 52].

Наличие бессимптомных переломов позвонков широко обсуждается в литературе при многих ревматических заболеваниях. Так, в когортном исследовании 172 женщин с ревматоидным артритом (средний возраст 49,4 лет), со средней длительностью заболевания 8,4 лет, у 36 % при выполнении морфометрии позвоночника (*Vertebral Fracture Assessment, VFA*) были выявлены компрессионные переломы тел позвонков, о которых пациентки не знали до включения в исследование. Абсолютное большинство компрессионных переломов тел позвонков было выявлено в среднегрудном отделе позвоночника [19].

В одномоментном исследовании среди 100 пациентов с полимиозитом (82 женщины и 18 мужчин) со средним возрастом 35,5 лет и средней длительностью заболевания три года у 46 % были выявлены бессимптомные переломы позвонков [66]. В другом одномоментном исследовании, проведенном в 2001–2002 гг. в 39 итальянских амбулаторных клиниках среди женщин с различными ревматическими заболеваниями, находящихся в постменопаузе и получающих длительную терапию ГК, был проведен анализ частоты бессимптомных переломов позвонков [26]. В исследование была включена 551 пациентка с ревматической патологией (СКВ, системный васкулит, ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия и другие системные заболевания соединительной ткани), хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Все

женщины наблюдались у врача-специалиста амбулаторно. По результатам обследования у 37 % были выявлены бессимптомные компрессионные переломы позвонков, у 14 % переломы диагностированы в двух и более позвонках. Выявленная частота бессимптомных переломов позвонков была существенно выше, чем в эпидемиологических исследованиях среди здоровых людей того же пола и возраста. С наибольшей частотой бессимптомные переломы позвонков располагались в нижнегрудном отделе позвоночника (*Th7–Th11*), а тела сломанных позвонков были двояковогнутыми по форме. Частота бессимптомных переломов позвонков коррелировала с возрастом пациентов. Среди пациентов с СКВ бессимптомные переломы позвонков были выявлены у 30,77 % женщин в постменопаузе. Однако в данном исследовании не было выявлено достоверного влияния кумулятивной дозы и длительности терапии ГК на развитие бессимптомных переломов позвонков. Общепринятые факторы риска ОП (за исключением возраста пациенток, длительности менопаузы и перенесенных низкоэнергетических переломов в анамнезе) и МПК в позвоночнике или бедре также не ассоциировались с количеством и тяжестью бессимптомных переломов позвонков.

На контрасте с проведенными исследованиями, описывающими широкую распространенность вертебральных переломов, другое пятилетнее проспективное исследование среди 127 китайских женщин с СКВ [156] продемонстрировало очень низкую инцидентность переломов позвонков (0,94 на 100 пациенто-лет), выявленных при проведении морфометрии. В этом исследовании главным предиктором перелома позвонка было снижение МПК в позвоночнике. Кроме того, в отличие от других исследований, большинство выявленных бессимптомных переломов позвонков (четыре из семи) у пациентов с СКВ в этом исследовании были тяжелыми по классификации *Genant* (снижение высоты позвонка более чем на 40 %). В дополнение к сказанному авторы не исключали переломы позвонков, которые могли носить травматический характер.

Таким образом, в настоящее время существуют определенные трудности в оценке клинических проявлений ОП при СКВ, что обусловлено высокой

вероятностью наличия бессимптомных переломов позвонков. Наличие не выявленных переломов не только затрудняет своевременное назначение антиостеопоротической терапии для предотвращения повторных переломов у пациентов с СКВ, но и не позволяет адекватно оценить индекс повреждения и прогноз основного заболевания.

1.3.3. Оценка минеральной плотности костной ткани при СКВ. Основным инструментальным методом диагностики ОП является измерение минеральной плотности костной ткани (МПК) при проведении двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, денситометрия) [74; 151]. Выполнение денситометрии позволяет прогнозировать риск переломов, в том числе на ранних этапах, до появления осложнений — остеопоротических переломов, а также оценивать динамику состояния костной ткани, включая мониторинг эффективности лечения.

Проведенные в 2016 г. систематический обзор и метаанализ 21 РКИ [148] показали, что по сравнению со здоровыми людьми того же пола и возраста пациенты с СКВ имели более низкую МПК во всех отделах скелета. Также было установлено, что при СКВ риск любых низкоэнергетических переломов был существенно выше, чем среди здоровых людей (RR = 1,97, 95 % ДИ 1,20–3,25, $p = 0,008$). Риск перелома проксимального отдела бедра был практически в два раза выше, чем среди здоровых людей (RR = 1,99, 95 % ДИ 1,55–2,57, $p < 0,001$), риск развития любого низкоэнергетического перелома — в 1,3 раза выше (RR = 1,36, 95 % ДИ 1,21–1,53, $p < 0,001$), а риск развития вертебрального перелома — практически в три раза выше (RR = 2,97, 95 % ДИ 1,71–5,16, $p < 0,001$).

Систематический обзор, проведенный в 2018 г. на основании анализа 38 статей, размещенных в крупных базах данных (*PubMed, Embase, VHL, SciELO and the Cochrane Library*) по итогам проведенных проспективных и одномоментных исследований, посвященных анализу МПК и переломам у пациентов с СКВ на фоне длительной терапии ГК, подтвердил, что при СКВ, как правило, МПК в позвоночнике и / или бедре существенно ниже, чем у здоровых людей того же пола

и возраста. Кроме того, среди пациентов с СКВ перенесенный вертебральный перелом ассоциировался с низкой МПК в позвоночнике и / или бедре ($p < 0,0001$). Однако при сравнении пациентов с СКВ, получавших терапию ГК ($n = 348$) и обходящихся без нее ($n = 169$), статистически достоверной разницы МПК в бедре и / или позвоночнике получено не было ($p = 0,1303$) [102].

Недавний метаанализ (2019), включавший 71 РКИ с участием 33 527 пациентов с СКВ показал, что остеопения и ОП выявлялись в 38 и 13 % случаев соответственно. Средняя длительность СКВ составила 8,5 лет, *SLEDAI* — 4,7 балла, ИП — 1,1 балла. Абсолютное большинство пациентов (78,8 %) получало терапию ГК в анамнезе. Средняя кумулятивная доза ГК составила 20,6 г. Среди женщин в пре- и постменопаузе частота остеопении составила 42 и 25 % соответственно, а частота ОП — 9 и 21 % соответственно. Наиболее часто снижение МПК прослеживалось в поясничном отделе позвоночника (13 %), в 6 % — в проксимальном отделе бедра [152].

Согласно критериям ВОЗ по интерпретации результатов денситометрии у женщин в постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше диагноз ОП устанавливается при снижении МПК на 2,5 стандартных отклонений от пиковой костной массы и ниже (Т-критерий равен или ниже $-2,5 SD$). Однако до сих пор не решен вопрос в отношении порогового значения МПК, при котором необходима инициация антиостеопоротической терапии ОП на фоне длительной терапии ГК. Так, согласно европейским [91] и российским рекомендациям по ГК ОП [8] рекомендуется начинать лечение при снижении величины Т-критерия до $-1,5 SD$ и ниже по результатам денситометрии в любом отделе скелета, тогда как Американская коллегия ревматологов рекомендует назначение терапии при величине Т-критерия $-1,0 SD$ [124].

Известно, что переломы на фоне терапии ГК возникают при более высоких значениях МПК, чем переломы у пациентов с постменопаузальным ОП. Результаты различных рандомизированных клинических исследований показали, что частота возникновения переломов выше у женщин, получающих терапию ГК, несмотря на более молодой возраст и более высокие показатели МПК (Т-критерий $-1,2$

стандартного отклонения — CO) по сравнению с женщинами с постменопаузным ОП (Т-критерий от $-2,4$ до $-2,8 CO$), а при одинаковых показателях МПК риск развития переломов у больных ГК-ОП выше, чем при постменопаузном ОП [144].

Так или иначе, для пациентов с СКВ, длительно получающих ГК терапию, изолированная оценка только МПК не решает всех задач, стоящих перед клиницистом. В недавнем исследовании 2019 г. среди 802 пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и болезнью Шегрена не было получено достоверной прогностической значимости измерения МПК и расчета *FRAX* в оценке риска остеопоротического перелома у пациентов с СКВ и болезнью Шегрена [87]. Данные исследований показывают, что ОП переломы могут развиваться даже при нормальных показателях МПК [36], поэтому изолированная оценка МПК не всегда играет определяющую роль в принятии решения об инициации антиостеопоротической терапии. Выявление и оценка факторов риска имеет ключевое значение для профилактики и диагностики ОП при СКВ.

1.3.4. Факторы риска развития остеопороза и переломов при СКВ. В качестве скрининга для определения риска переломов на основе имеющихся у пациента клинических факторов риска ОП наиболее целесообразен *FRAX* — метод прогнозирования вероятности основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедренной кости, тел позвонков, дистального отдела предплечья, проксимального отдела плечевой кости) и отдельно — риска перелома проксимального отдела бедренной кости. *FRAX* определяет абсолютный риск перелома у мужчин 50 лет и старше, у женщин в постменопаузе с 40 лет и старше в течение последующих десяти лет [75]. В зависимости от дозы ГК, которую пациент с СКВ получает для лечения заболевания, существуют «поправочные коэффициенты» для перерасчета индивидуальной десятилетней вероятности переломов [76]. Для суточной дозы ГК от 2,5 мг до 7,5 мг (в пересчете на преднизолон) абсолютный риск переломов соответствует рассчитанному по *FRAX*. Для дозы ГК $< 2,5$ мг в сутки необходимо полученное значение абсолютного риска умножить на поправочный коэффициент 0,8 для основных остеопоротических

переломов и на 0,65 — для перелома проксимального отдела бедра, в то время как для дозы ГК $\geq 7,5$ мг — на 1,15 и 1,2 соответственно [91].

В сравнительном исследовании «случай — контроль» А. Мак et al. (2013), включившем 45 пациентов с СКВ и 45 здоровых людей, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела, было показано, что, в то время как значения МПК были сопоставимы в двух группах, рассчитанный *FRAX* был достоверно выше в группе пациентов с СКВ и достигал порога вмешательства среди пациентов с СКВ и в группе контроля в 35,5 и 4,4 % случаев соответственно ($p = 0,026$). Среди пациентов с СКВ высокий десятилетний риск основных остеопоротических переломов, рассчитанный по *FRAX*, ассоциировался с возрастом пациента, низкой МПК бедра и кумулятивной дозой ГК, а риск перелома бедра — с возрастом пациента, низкой МПК бедра и повышенным уровнем антител к двуспиральной ДНК [98].

В ретроспективном исследовании 2019 г. среди 802 пациентов с различными системными заболеваниями соединительной ткани (включая 233 пациента с СКВ) было показано, что расчетные показатели *FRAX* до и после добавления к расчету данных МПК бедра существенно менялись только у пациентов с ревматоидным артритом, и, соответственно, этим пациентам была необходима антиостеопоротическая терапии. В то время как у пациентов с СКВ и болезнью Шегрена добавление показателей МПК бедра при расчете *FRAX* никак не улучшала прогностическую значимость *FRAX* в отношении десятилетнего риска переломов (даже после стратификации по возрасту и приему ГК). Таким образом, в исследовании был сделан вывод о недостаточной прогностической значимости МПК при определении риска переломов у пациентов с СКВ и синдромом Шегрена [87].

В одномоментном исследовании 2012 г. среди 271 женщины с СКВ со средним возрастом $43,8 \pm 13,1$ лет и длительностью СКВ $11,6 \pm 10,4$ лет диагноз ОП был установлен у 14,6 %, в то время как низкие показатели МПК в бедре и / или позвоночнике были у 8,8 %. Десятилетний риск основных остеопоротических переломов ≥ 20 % был отмечен у девяти пациенток (5,3 %), при

этом шесть из них уже получали антиостеопоротическую терапию на момент включения в исследование. Риск перелома бедра $\geq 3\%$ был выявлен у 16 пациентов (9,4%), из которых девять также получали лечение в связи с выявленным ОП. Снижение качества костной ткани в бедре, оцененное с использованием структурного анализа бедра (HSA) при проведении денситометрии, ассоциировалось с низкими показателями FRAX, длительностью СКВ и продолжительностью терапии ГК [90].

Еще одно крупное популяционное исследование среди 4 343 пациентов с СКВ и 21 780 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту, показало, что риск любых остеопоротических переломов возрастает при длительном течении СКВ и ассоциирован с терапией ГК в предшествующие шесть месяцев перед развитием перелома [40].

Таким образом, для прогнозирования развития ОП и переломов при СКВ необходимо учитывать не только общие факторы риска остеопороза, но и специфические, связанные с основным заболеванием. Вместе с тем понимание ведущих механизмов развития ОП при любом ревматическом заболевании, в том числе при СКВ, позволит подступить к разработке оптимальных принципов его профилактики и лечения.

1.3.5. Роль глюкокортикоидов в развитии остеопороза и переломов. Приблизительно 1% всего взрослого населения и 3% людей старше 50 лет получают ГК по поводу аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических и онкогематологических заболеваний [51]. Длительное применение ГК в клинической практике приводит к развитию нежелательных побочных эффектов различной степени тяжести со стороны многих органов и систем. Прием ГК — независимый фактор риска ОП и переломов [8]. Риск переломов увеличивается с возрастом, дозой ГК и длительностью их применения [36; 144].

Известно, что скорость снижения МПК максимальна в первый год приема ГК и может достигать 30% уже к шестому месяцу терапии. Прием системных ГК в любой дозе продолжительностью более трех месяцев является фактором риска

снижения МПК и переломов костей, особенно у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [21].

Снижение МПК на фоне терапии ГК происходит как в трабекулярной, так и в кортикальной костной ткани [88; 145]. Этот факт объясняет возможность различных локализаций переломов костей при глюкокортикоидном ОП: позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости. Как отмечалось ранее, ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем переломы у пациентов с постменопаузным или сенильным остеопорозом [96].

Среди всех переломов костей наиболее часто развиваются компрессионные переломы тел позвонков. Риск их возникновения повышается уже через три месяца после инициации лечения ГК, достигая своего пика к 12 месяцу [36]. Относительный риск клинически выраженных вертебральных переломов удваивается, а переломов проксимального отдела бедра повышается примерно на 50 % у пациентов, получавших от 2,5 до 7,5 мг преднизолона в день [146]. Длительное наблюдение за пациентами, получавшими на протяжении десяти лет ГК в очень высокой дозе (до 30 мг в сутки, кумулятивная доза преднизолона составила 5 г), показало, что риск вертебральных переломов может увеличиваться до 14 раз, а бедра до трех раз [135].

Е. Г. Зоткин (2002), проведя одно из первых исследований в России среди 509 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, включив 100 пациентов с СКВ, показал, что у женщин с СКВ основным фактором риска снижения МПК и развития остеопенического синдрома является длительный прием ГК [5].

S. R. Majumdar с соавт. (2013) провели популяционное исследование, в которое было включено 12 818 пациентов старше 40 лет, получавших ГК. Всем пациентам была проведена оценка МПК по результатам выполненной денситометрии. При этом в 25 % случаев проведение денситометрии предшествовало назначению ГК внутрь. При анализе данных все пациенты были стратифицированы на группы: получавшие ГК менее и более 90 дней, а также получавшие ГК в настоящее время или в прошлом. В группе пациентов,

продолжающих получать терапию ГК более 90 дней, отмечался высокий относительный риск основных переломов (RR 1,25, $p = 0,004$) и переломов проксимального отдела бедренной кости (RR 1,61, $p = 0,003$) независимо от показателей МПК. Авторы сделали вывод о том, что профилактику остеопороза и переломов следует проводить в группе пациентов с высоким риском переломов, а именно получающих ГК на протяжении более трех месяцев.

Недавний метаанализ [149] включил 15 наблюдательных исследований 46 711 пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне длительной терапии ГК и без ГК. Группу контроля составили 857 человек, сопоставимых по полу и возрасту. У пациентов с РА МПК в позвоночнике ($-0,038$ г/см²; 95 % ДИ от $-0,052$ до $-0,024$) и шейке бедра ($-0,017$ г/см²; 95 % ДИ от $-0,030$ до $-0,003$) на фоне длительной ГК терапии была достоверно ниже, чем у пациентов с РА без ГК. При сравнении МПК в позвоночнике ($-0,094$ г/см²; 95 % ДИ $-0,126$ до $-0,061$) и шейке бедра ($-0,097$ г/см², 95 % ДИ от $-0,109$ до $-0,085$) у пациентов с РА на фоне длительной терапии ГК с группой контроля разница между группами оказалась еще более выраженной. Частота ОП в бедре и позвоночнике была 32,9% (0,277, 0,381) и 21,7 % (0,106, 0,328) соответственно.

До настоящего времени остаются нерешенными вопросы, касающиеся применения ГК при СКВ. Подавление активности СКВ не представляется возможным без применения высоких доз ГК. В то же время их своевременная отмена и / или подбор адекватных доз, обусловленные снижением активности СКВ в рамках концепции «лечения до достижения цели», являются одной из основных задач, стоящих перед врачом-ревматологом, что позволит избежать или минимизировать ятрогенные воздействия ГК на организм. На сегодняшний день существуют алгоритмы диагностики, профилактики и лечения ГК-индуцированного ОП [8].

Таким образом, достигнутые успехи в ранней диагностике СКВ привели к значимому улучшению прогноза у пациентов с этим заболеванием: увеличилась не только продолжительность жизни, но и ее качество. Однако осложнения со стороны костно-мышечной системы при СКВ часто остаются недооцененными

врачами-специалистами. Для достижения полной ремиссии заболевания или ее минимальной активности пациенты длительно получают комбинированную терапию, включая ГК и иммуносупрессанты, а опасения развития рецидива после успешной индукционной терапии настраивают врача на сохранение минимальных доз ГК в течение многих лет. Хорошо известно, что длительная терапия ГК сопряжена с развитием остеопороза и связанных с ним переломов, при этом риски существенно возрастают в период наступления менопаузы. В литературе сохраняется дискуссия по поводу критериев ремиссии СКВ, объема и состава индукционной и поддерживающей терапии с использованием ГК. Факты, свидетельствующие о роли ГК в развитии осложнений со стороны костно-мышечной системы, диктуют необходимость тщательного дополнительного обследования пациентов с СКВ, включающего не только проведение денситометрии и рентгеноморфометрии грудного и поясничного отделов позвоночника, но и всестороннюю оценку факторов риска ОП и переломов.

В связи с изложенными научными данными, широко представленными в литературе, ряд вопросов, касающихся тщательного мониторинга необратимых повреждений, включая остеопороз и компрессионные переломы позвонков, особенно у женщин в пери- и постменопаузе при хроническом течении СКВ на фоне длительной ГК-терапии, остается не решенным в полном объеме. Это послужило основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре семейной медицины (зав. кафедрой — заслуженный деятель высшей школы РФ д. м. н., профессор О. Ю. Кузнецова) ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России (ректор — д. м. н., профессор С. А. Сайганов) на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (главный врач — к. м. н. О. В. Инамова).

Этическая экспертиза проведена и исследование одобрено локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, протокол заседания Локального Этического комитета от 12.12.2012 № 12).

2.1. Дизайн исследования и критерии включения / исключения пациентов в исследование

Дизайн исследования — кросс-секционное (одномоментное) исследование. Решение задач, поставленных в настоящем исследовании, было осуществлено на основе клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток с СКВ, находившихся в периоде пери- или постменопаузе, обратившихся за амбулаторной помощью в амбулаторно-консультативное отделение ГБУЗ СПб «Клиническая ревматологическая больница № 25». Все пациентки перед включением в исследование дали письменное информированное согласие на свое участие в нем.

Критериями включения были:

- 1) диагноз СКВ в соответствии с критериями *SLICC* (2012 г.) [120];
- 2) женский пол;
- 3) возраст 40 лет и старше;

4) состояние пери- или постменопаузы.

В связи с появлением обновленных классификационных критериев СКВ (2019) [27] все пациентки были дополнительно проверены на предмет соответствия им после окончания сбора материала. Пациенток, не соответствующих обновленным классификационным критериям СКВ (2019), в обследованной группе не оказалось.

Под перименопаузой понимали такое состояние, при котором у пациентки, с ее слов, отмечались нерегулярные менструальные циклы (задержки менструаций) в течение последнего года до включения в исследование. Под постменопаузой понимали отсутствие менструаций более чем 12 месяцев (стойкое прекращение менструаций), описанное со слов пациентки при включении в исследование [4].

Единственным критерием исключения было наличие хронической болезни почек выше 3 стадии (СКФ менее 60 мл/мин), поскольку это состояние влияет на фосфорно-кальциевый обмен.

В общей сложности, в исследование было включено 197 женщин, удовлетворявших критериям включения и не имевшим критериев исключения.

2.2. Методы исследования

Всем пациенткам было проведено клинико-инструментальное обследование, включавшее опрос и заполнение анкеты (Приложение), физикальный осмотр, анализ медицинской документации (амбулаторная карта, история болезни с заключениями всех врачей-специалистов), выполнение ряда лабораторных исследований (см. ниже), оценку активности СКВ по шкалам *SLEDAI-2K* и *LLDAS*, оценку необратимого повреждения по шкале *SLICC/ACR Damage Index*, проведение двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*DXA* денситометрия) позвоночника и проксимального отдела бедра, а также *DXA*-морфометрии позвоночника (*VFA-vertebral fracture assessment*), направленной на выявление компрессионных деформаций тел позвонков [116]. При выявлении снижения

высоты тел позвонков по результатам *DXA*-морфометрии пациенткам проводилась рентгенография позвоночника в боковой проекции для верификации компрессионных переломов.

2.2.1. Анкетирование. Анкетирование каждой пациентки проводилось автором. Анкета (*Приложение № 1*) включала анамнестические данные о наличии заболеваний и состояний, являющихся общепринятыми факторами риска ОП (в том числе данные о перенесенных ранее периферических и вертебральных переломах), наличие хронической или острой боли в спине, а также информацию о падениях и росте в 25 лет. Кроме того, оценивалось наличие установленного ранее диагноза ОП, а также его лечение и профилактика. Помимо прочего проводился опрос по факторам риска переломов, используемых при подсчете десятилетнего индивидуального абсолютного риска переломов по калькулятору *FRAX* (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>). Полученные данные легли в основу принятия решения о целесообразности проведения антиостеопоротической терапии пациенткам, имевшим высокие риски ОП и переломов.

Интенсивность боли в спине оценивалась по визуально-аналоговой шкале от 0 до 100 мм. Всем пациентам с СКВ предлагалось указать на шкале место, соответствующее интенсивности последнего эпизода боли в спине. Значению «0» соответствовало отсутствие боли, значению «100» — самая сильная боль, испытываемая когда-либо пациенткой.

2.2.2. Физикальное обследование. Всем пациенткам автором было проведено стандартное физикальное обследование, включающее оценку общего состояния, кожных покровов и видимых слизистых, измерение роста, веса, аускультацию сердца и легких, пальпацию живота, измерение артериального давления и пульса. При оценке опорно-двигательного аппарата основной упор был сделан на выявление косвенных признаков компрессионных переломов позвонков: наличие выраженного грудного кифоза (расстояние между затылком и стеной при измерении роста более 5 см) и укорочение позвоночного столба из-за компрессий позвонков (расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости шириной менее двух пальцев).

Рост измерялся в положении стоя так, чтобы пятки, ягодицы и плечи соприкасались с вертикальной плоскостью, а плечи находились в расслабленном состоянии. Голова устанавливалась в таком положении, что нижний край орбит располагался в одной плоскости с линией верхнего края наружного слухового прохода. Вес оценивался путем взвешивания пациентки без обуви и верхней одежды.

2.2.3. *Расчет кумулятивной дозы глюкокортикоидов.* По материалам первичной документации (историй болезни и амбулаторных карт) был проведен анализ лечения. При расчете кумулятивной дозы ГК принимались во внимание дозы препаратов преднизолона или метилпреднизолона, принятые в таблетированной форме. Доза метилпреднизолона пересчитывалась на дозу преднизолона путем умножения на коэффициент 1,25. Кумулятивная доза ГК рассчитывалась путем сложения и выражалась в количестве принятого преднизолона.

2.2.4. *Оценка риска переломов.* У всех пациенток проводился расчет индекса десятилетнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов (*FRAX*) на российской модели (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) дважды: до и после проведения оценки минеральной плотности костной ткани (МПК) шейки бедра. При расчете *FRAX* принимались во внимание поправочные коэффициенты в зависимости от дозы ГК [142] (табл. 1).

Таблица 1

Поправочные коэффициенты к вычисленному значению десятилетней вероятности остеопоротических переломов по FRAX в зависимости от дозы системных глюкокортикоидов [143]

Доза ГК	В эквиваленте к преднизолону (мг/сут)	Основные остеопоротические переломы*	Перелом проксимального отдела бедра*
Низкая	< 2,5	0,8	0,65
Средняя	≥ 2,5 — < 7,5	Без поправки	Без поправки
Высокая	≥ 7,5	1,15	1,2

*усредненная поправка для всех возрастов

Так, если у пациентки величина риска основного остеопоротического перелома по *FRAX* составляла 17 % и пациентка принимала дозу ГК 10 мг в сутки, то пересчитанный риск основных остеопоротических переломов (с учетом поправочного коэффициента) у нее составлял $17 \% \times 1,15 = 19,55 \%$.

При анализе цифр *FRAX* использовался порог вмешательства, рекомендованный Российской ассоциацией по остеопорозу (<http://www.osteoporoz.ru>) (рис. 1).

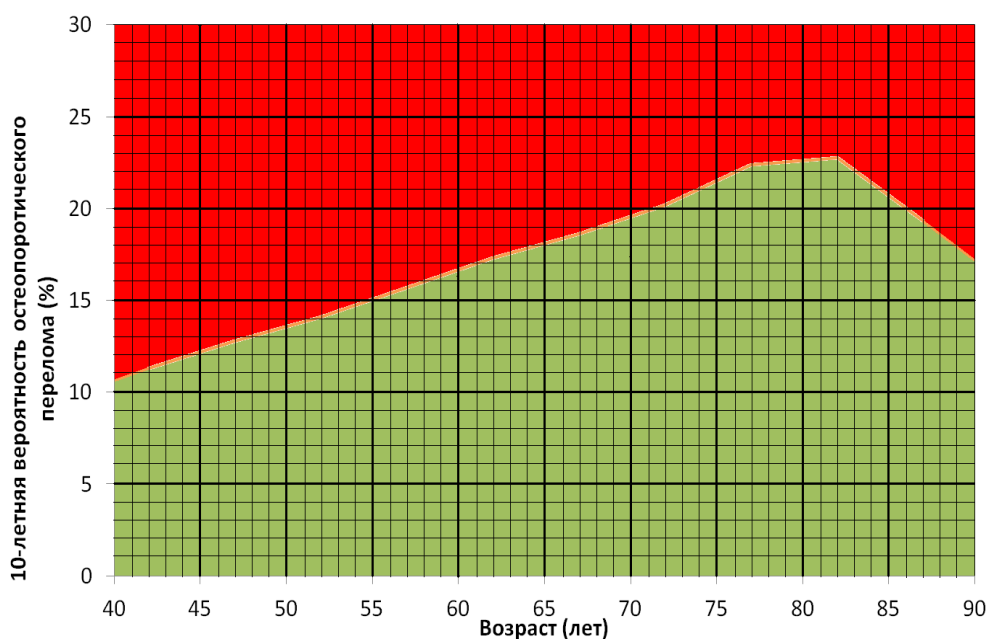


Рис. 1. Порог вмешательства на основании определения десятилетнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

Если точка пересечения возраста пациента и десятилетнего абсолютного риска основных ОП переломов попадала в красную зону, то у такой пациентки с СКВ принималось решение о необходимости антиостеопоротической терапии, если точка пересечения названных двух параметров находилась в зеленой зоне — рекомендовалась профилактика ОП.

2.2.5. Лабораторные исследования. У каждой пациентки оценивались лабораторные параметры, которые необходимы для оценки активности СКВ в соответствии с индексом активности *SLEDAI-2K* или которые могли косвенно указывать на наличие повреждения органов, в том числе на критерий исключения в данном исследовании (необратимое повреждение почек): клинический анализ

крови, общий анализ мочи, креатинин, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ (*Her-2*), антитела к кардиолипинам, креатинфосфокиназа (КФК), компоненты комплемента С3 и С4. Анализы проводились по общепринятым методикам. Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по методу Кокрофта-Голта [46].

2.2.6. *Оценка активности и характера течения СКВ.* Для оценки активности СКВ использовался индекс *SLEDAI-2K* [33]. Данный индекс является одной из модификаций разработанного ранее индекса *SLEDAI* [94; 153]. *SLEDAI-2K* включает оценку 24 основных (16 клинических и восемь лабораторных) показателей СКВ. Значимость каждого из этих признаков определялась в баллах от 1 до 8. Для оценки активности по *SLEDAI-2K* оценивались признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение десяти дней, предшествующих осмотру, независимо от степени их тяжести, улучшения или ухудшения состояния. При оценке протеинурии $> 0,5$ г/сут., кожных высыпаний, алопеции и язв слизистых оболочек учитывалась также их персистирующая активность. Более серьезные проявления СКВ, такие как поражение нервной системы, поражение почек, васкулит, имели более высокую балльную оценку, чем другие признаки. Так, наличие эпилептического приступа, психоза, органические мозговые симптомы, зрительные нарушения, расстройства со стороны черепных нервов, головная боль (не отвечающая на наркотические анальгетики), нарушение мозгового кровообращения, васкулит оценивались в 8 баллов за каждый признак. Наличие артрита, миозита, цилиндрурия, гематурии (> 5 эритроцитов в поле зрения), протеинурии ($> 0,5$ г/сут.), пиурии (> 5 лейкоцитов в поле зрения) — по 4 балла за каждый признак. Высыпания на коже, алопеция, язвы слизистых оболочек, плеврит, перикардит, низкий уровень комплемента, повышение уровня АТ к ДНК ($> 25\%$) — по 2 балла за каждый признак. Наличие лихорадки ($> 38^\circ\text{C}$), тромбоцитопении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), лейкопении ($< 3 \times 10^9/\text{л}$) оценивались в 1 балл за каждый признак. Максимально возможное значение *SLEDAI* могло составлять 105 баллов.

В соответствии с индексом *SLEDAI-2K* выделяются следующие степени активности СКВ, которые использовались в нашем исследовании: нет активности

(*SLEDAI-2K* 0 баллов), низкая активность (*SLEDAI-2K* 1–5 баллов), средняя степень активности (*SLEDAI-2K* 6–10 баллов), высокая степень активности (*SLEDAI-2K* 11–19 баллов) и очень высокая степень активности (*SLEDAI-2K* > 20 баллов).

Все включенные в исследование пациентки с СКВ были проверены на предмет их соответствия критериям низкой активности по шкале *LLDAS* (*lupus low disease activity state*) [55] (табл. 2), разработанной в 2013 г. Азиатско-Тихоокеанским сотрудничеством по СКВ.

Таблица 2

Критерии низкой активности СКВ (*LLDAS*)

№ п/п	Критерий
1.	Индекс активности <i>SLEDAI-2K</i> ≤ 4 балла при отсутствии текущего поражения ведущих систем органов
2.	Отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике
3.	Оценка активности СКВ врачом по шкале 0–3 (<i>SLEDAI</i> physician global assessment, <i>PGA</i>) ≤ 1 балла
4.	Поддерживающая доза ГК (в пересчете на преднизолон) $\leq 7,5$ мг/сут
5.	Стабильная поддерживающая доза цитостатических препаратов или биологической терапии

Отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике оценивалось с учетом ретроспективной информации по данным амбулаторной карты или истории болезни пациентки.

Оценка *PGA* представляла собой количественное выражение клинической оценки активности СКВ на момент проведения исследования, определяемое врачом-ревматологом. Оценка результатов *PGA* имела следующую интерпретацию: низкая активность СКВ — $0 < \text{PGA} < 1$, средняя активность СКВ — $1 \leq \text{PGA} < 2$, высокая активность СКВ $2 \leq \text{PGA} < 2,5$, очень высокая активность $\text{PGA} \geq 2,5$ [107]. При наличии у обследованных всех пяти перечисленных признаков их относят к группе с низкой активностью СКВ по шкале *LLDAS*.

Для оценки характера течения СКВ использовалась классификация, предложенная В. А. Насоновой [12]. Под острым вариантом течения СКВ понималось течение заболевания с быстрым прогрессированием симптомов в

первые три-шесть месяцев болезни, выраженной полисиндромностью, наличием тяжелых полисерозитов, поражением почек и нервной системы. Подострое течение СКВ устанавливалось у пациентки в случае постепенного начала болезни с преимущественно конституциональных симптомов, артралгий, разнообразных поражений кожи с последующим присоединением полисиндромности в течение двух-трех лет. Вариант течения СКВ, который носил медленно прогрессирующий характер, сопровождался моно- или малосиндромностью на протяжении многих лет (преимущественно поражение кожи и суставов), а также приводил к развитию органических поражений (нефрит, серозит) лишь через пять-десять лет от момента начала болезни, трактовали как хронический.

2.2.7. *Оценка необратимого повреждения при СКВ.* Степень повреждения органов при СКВ определялась при помощи индекса повреждения (ИП), разработанного в 1996 г. группой *SLICC (SLICC/ACR Damage Index: Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index)* [138]. ИП содержит пункты, отражающие необратимые повреждения 12 систем и органов, развившиеся после установки диагноза СКВ без прямой ассоциации с болезнью. Выявленное повреждение должно наблюдаться в течение не менее шести месяцев (за исключением инфаркта и инсульта, которые фиксировались одномоментно) и оцениваться в баллах. Максимальный счет по отдельным системам мог составлять от 1 до 7 баллов в зависимости от количества включенных параметров. Поражение костно-мышечной системы при оценке органических повреждений было представлено следующими состояниями: мышечная атрофия или слабость, деформирующий артрит, остеопороз с любыми низкоэнергетическими переломами или коллапсом позвонков, аваскулярный некроз, остеомиелит, разрыв сухожилия. Общий максимально возможный балл мог достигать 47. В зависимости от степени накопленного ущерба было выделено четыре уровня повреждения: отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — от 2 до 4 баллов, высокий ИП — более 4 баллов [15].

Вывод о формировании необратимого повреждения в том или ином органе делался на основании анализа данных истории болезни, содержащей осмотр

врачей-специалистов, а также по результатам представленных на амбулаторном приеме заключений о пройденном амбулаторном обследовании.

2.2.8. *Проведение DXA денситометрии.* Измерение МПК в проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночника проводили на костном двуэнергетическом рентгеновском денситометре (*Dual-energy X-rays Absorptiometry, DXA*) (*Hologic, Explorer*). МПК оценивалась в г/см² и по Т-критерию. Позвонки с компрессионной деформацией удалялись из подсчета МПК. Диагноз на основании денситометрии интерпретировался согласно рекомендациям ВОЗ: Т-критерий $-0,9 SD$ и выше расценивался как норма, Т-критерий от -1 до $-2,4 SD$ — остеопения, Т-критерий $\leq -2,5$ — остеопороз [8].

Однако поскольку все пациентки, включенные в наше исследование длительно (больше года) принимали ГК, то в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) [8] у них диагноз ОП выставлялся при Т-критерии $\leq -1,5 SD$.

2.2.9. *Рентгеноморфометрия позвоночника.* Для диагностики компрессионных деформаций тел позвонков во время проведения денситометрического обследования всем пациенткам автором было выполнено морфометрическое исследование позвоночника (*Vertebral Fracture Assessment, VFA*), основанное на полуколичественном методе оценки позвонков по N. K. Genant (1993) [59]. Экспозиционная доза рентгеновского излучения во время проведения денситометрии и DXA-морфометрии составила 4,7 сГрей/см².

Для проведения DXA-морфометрии пациент укладывался на правый бок и проводилось сканирование всего позвоночника от *Th4* до *L4* с ручной маркировкой контуров краниальной и каудальной замыкательных костных пластинок и последующей визуальной оценкой формы позвонков.

На первом этапе проводилась разметка тел оцениваемых позвонков и определялись линейные передние, средние и задние их размеры (*рис. 2*).

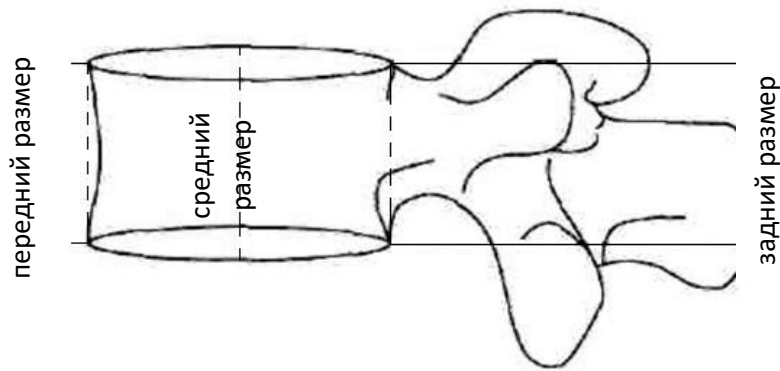


Рис. 2. Методика определения размеров позвонков при оценке результатов VFA

Анализировались индексы позвонков:

- передний / задний индекс — отношение передней высоты тела позвонка к задней высоте;
- средний / задний индекс — отношение средней высоты тела позвонка к задней высоте;
- задний / задний индекс — отношение задней высоты тела исследуемого позвонка к задним высотам первого вышележащего и первого нижележащего или двух вышележащих и двух нижележащих тел позвонков.

Индекс тела позвонка более 0,8 (80 %) расценивали как норму; 0,76–0,79 — слабая деформация; 0,61–0,75 — умеренная деформация, менее 0,61 — выраженная деформация тела позвонка. Признаком перелома тела позвонка по методике *Genant* [59] считали уменьшение индекса тела позвонка более чем на 20 %.

Всем пациенткам с выявленными снижениями индексов тел позвонков диагноз перелома позвонка подтверждался при выполнении рентгенографии позвоночника в боковой проекции с повторным измерением индексов позвонков по описанной выше методике.

2.2.10. Диагностика остеопороза и назначение антиостеопоротической терапии. Всем пациенткам с СКВ устанавливался диагноз остеопороза, и риск переломов рассматривался как высокий при наличии одного или нескольких из нижеперечисленных условий:

- наличие перелома бедра или перелома позвонка в анамнезе или множественных низкоэнергетических переломов, а также при выявлении перелома позвонка в результате рентгенологического обследования;

- снижение МПК по Т-критерию $\leq -1,5 SD$ в бедре и / или позвоночнике у пациенток, продолжавших прием ГК, и при снижении МПК МПК по Т-критерию $\leq -2,5 SD$ у закончивших прием ГК;

- десятилетняя вероятность основных остеопоротических переломов по *FRAX*, превышающая порог вмешательства.

Антиостеопоротическая терапия назначалась всем пациенткам с установленным диагнозом ОП, а также имеющим высокий риск ОП и перелома в соответствии с рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) [8] при проведении длительной терапии ГК (три месяца и более).

2.3. Методы статистического анализа

Описательная статистика представлена подсчетом средних значений, медиан и стандартных отклонений (*SD*). Все показатели были проверены на нормальное распределение (тест Колмогорова-Смирнова). Для анализа демографических переменных с нормальным распределением был использован *t*-критерий (*t*-тест), для переменных с ненормальным распределением (сравнение пациентов с высокой степенью повреждения органов и его отсутствием) применялся *U*-тест Манна-Уитни. χ^2 использовался для сравнения категориальных переменных. Логистический регрессионный анализ был использован для выявления независимых факторов, ассоциированных с высокой степенью повреждения и переломам позвонков при исключении ко-фаундеров. Для внутригруппового сравнения использовался метод Краскела — Уоллиса.

Таким образом, для оценки необратимых повреждений костно-мышечной системы, включая остеопороз и компрессионные переломы тел позвонков, у женщин в пери- и постменопаузе при хроническом течении СКВ на фоне

длительной ГК-терапии было проведено кросс-секционное (одномоментное) исследование на основе клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток, с применением современных оценочных шкал активности заболевания и необратимых повреждений, а также методов инструментального исследования (*DXA* денситометрия и *VFA*).

ГЛАВА 3. ИНДЕКС НЕОБРАТИМЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И ЕГО СВЯЗЬ С ЛЕЧЕНИЕМ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ И ОСТЕОПОРОЗОМ

3.1. Клинико-демографическая характеристика анализируемой группы

Согласно критериям включения и исключения, в исследование были включены 197 женщин с системной красной волчанкой. Социально-демографическая характеристика группы приведена в *табл. 3*.

Таблица 3

Социально-демографические показатели пациенток с СКВ, включенных в исследование (n = 197)

Показатели	Значение
Медиана возраста, лет [25 %; 75 %]	48 [44; 56]
Медиана возраста начала заболевания, лет [25 %; 75 %]	40 [37; 44]
Медиана длительности заболевания, лет [25 %; 75 %]	7 [4; 12]
Количество женщин в перименопаузе, чел. (%)	111 (56,3 %)
Количество женщин в постменопаузе, чел. (%)	86 (43,7 %)
Количество женщин с ранней менопаузой (до 45 лет), чел. (%)	23 (11,7 %)
Медиана длительности постменопаузы, лет [25 %; 75 %]	12 [7; 18]
Количество пациенток с инвалидностью, чел. (%)	99 (50,3 %)
Работающие (в том числе пенсионеры), чел. (%)	135 (68,5 %)
Неработающие (в том числе пенсионеры), чел. (%)	62 (31,5 %)
Пенсионеры, чел. (%)	65 (33 %)

Таким образом, группа обследованных была представлена женщинами с СКВ среднего возраста с длительным течением заболевания. При этом чуть меньше половины из них находились в постменопаузе, остальные — в перименопаузе. У каждой десятой пациентки на основании анамнестических данных менопауза была ранней, то есть развилась до 45-летнего возраста. Треть включенных в исследование женщин достигли пенсионного возраста на момент обследования, при этом половина из них продолжали работать. Основные клинико-лабораторные проявления СКВ у обследованных женщин в соответствии с индексом активности *SLEDAI-2K* за весь период болезни представлены в *табл. 4*.

Проявления системной красной волчанки в течение всего заболевания

Проявление	Количество пациенток, n (%)
Эпилептический приступ, чел. (%)	27 (13,5 %)
Психоз, чел. (%)	18 (9,1 %)
Органические мозговые синдромы, чел. (%)	74 (37,6 %)
Зрительные нарушения, чел. (%)	17 (8,6 %)
Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов, чел. (%)	21 (10,7 %)
Головная боль, чел. (%)	59 (30 %)
Нарушение мозгового кровообращения, чел. (%)	42 (21,3 %)
Васкулит, чел. (%)	37 (18,8 %)
Артрит, чел. (%)	69 (35 %)
Миозит, чел. (%)	58 (29,4 %)
Цилиндрурия, чел. (%)	30 (15,2 %)
Гематурия, чел. (%)	35 (17,8 %)
Протеинурия, чел. (%)	42 (21,3 %)
Пиурия, чел. (%)	18 (9,1 %)
Высыпания на лице или теле, чел. (%)	158 (80,2 %)
Алопеция, чел. (%)	107 (54,3 %)
Язвы слизистых оболочек, чел. (%)	102 (51,8 %)
Плеврит, чел. (%)	99 (50,1 %)
Перикардит, чел. (%)	58 (29,4 %)
Низкий уровень комплемента, чел. (%)	143 (72,6 %)
Повышение уровня антител к ДНК, чел. (%)	197 (100 %)
Лихорадка, чел. (%)	192 (97,5 %)
Тромбоцитопения, чел. (%)	187 (95 %)
Лейкопения, чел. (%)	152 (77,2 %)

Лишь две пациентки (1 %) в нашем исследовании имели острый вариант течения СКВ. Поражение почек у этих пациенток имело умеренный характер и не привело к формированию хронической почечной недостаточности с соответствующим нарушением клубочковой фильтрации, являющейся критерием исключения из исследования. У всех пациенток с острым вариантом СКВ доминировали поражения центральной нервной системы в виде органических мозговых симптомов, психозов и эпилептических приступов на высоте активности заболевания, преимущественно в первые годы болезни, а также сопровождающиеся развитием нарушения мозгового кровообращения.

Каждая третья пациентка (n = 55, 27,9 %), включенная в исследование, имела подострый вариант течения СКВ. Среди клинических проявлений у них доминировали конституциональные симптомы, поражение кожи и суставов,

поражение легких (пневмонит), центральной нервной системы, гематологические нарушения. В то же время вовлечение почек у таких пациенток носило обратимый характер: каждая третья пациентка с подострым течением СКВ ($n = 42, 31,1 \%$) имела в анамнезе проявления волчаночного нефрита, но на момент включения в исследование признаков необратимого повреждения почек (клубочковая фильтрация < 50 мл/мин, протеинурия $> 3,5$ г/24 ч) у этих пациенток выявлено не было, поскольку это служило критерием исключения.

Большинство пациенток ($n = 140, 71,1 \%$) имели хронический вариант течения СКВ с преимущественными кожными проявлениями (дискоидные высыпания), феноменом Рейно, с артритом, судорожным синдромом, гематологическим нарушением и синдромом Шегрена. Так же, как и у пациенток с подострым течением СКВ, в этой группе обследованных не было выявлено необратимого повреждения почек.

Активность СКВ в анализируемой группе на момент включения в исследование приведена в *табл. 5*. Как следует из таблицы, в ремиссии находилась каждая пятая пациентка. При этом у абсолютного большинства женщин с СКВ (более 70 %) была отмечена низкая или средняя активность СКВ.

Таблица 5

**Активность системной красной волчанки
в анализируемой группе пациентов согласно критериям SLEDAI-2K**

Варианты активности	Количество пациенток (%)
Ремиссия СКВ (SLEDAI-2K 0 баллов), чел. (%)	36 (18,3 %)
Низкая активность (SLEDAI-2K 1–5 баллов), чел. (%)	92 (46,7 %)
Средняя активность (SLEDAI-2K 6–10 баллов), чел. (%)	49 (24,9 %)
Высокая активность (SLEDAI-2K 11–19 баллов), чел. (%)	15 (7,6 %)
Очень высокая активность СКВ (SLEDAI-2K > 20 баллов)	5 (2,5 %)

Среди проявлений низкой активности по шкале *SLEDAI-2K* на первом месте были изменения иммунологических параметров в анализе крови, которые носили персистирующий характер (снижение уровня комплемента, повышенный титр антител к двуспиральной ДНК). У пациенток с низкой активностью также были изменения кожи на лице в виде очагов атрофии с телеангиэктазиями,

диспигментацией, а также артралгии и миалгии. Однако, данные проявления были связаны с развитием вторичных изменений со стороны кожи, суставов (остеоартрит) и мышц (миопатия, в том числе стероидная). Клинических проявлений активности у данной группы пациентов выявлено не было. У пациенток, которые имели высокую и очень высокую степень активности СКВ ($n = 20, 10,2\%$) среди клинических проявлений заболевания, были отмечены расстройства со стороны черепно-мозговых нервов (чувствительная или двигательная невропатия, головокружения), проявления васкулита (в том числе с изъязвлениями на коже), артрит, выпот в плевральной полости, иммунологические нарушения (низкий уровень комплемента, высокий титр антител к двуспиральной ДНК), лейкопения.

3.2. Необратимые повреждения органов

Частота различных необратимых повреждений органов у обследованных женщин с СКВ была проанализирована в соответствии с оценкой индекса повреждения *SLICC* (ИП) (описан в гл. 2) и представлена в табл. 6.

Таблица 6

Частота различных повреждений внутренних органов на момент обследования

Признак	Частота выявления
<i>Поражение органов зрения</i>	
Наличие катаракты по заключению врача-офтальмолога	59 (29,9 %)
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва по заключению врача-офтальмолога	13 (6,6 %)
<i>Нервная система</i>	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) по заключению врача-невролога	43 (21,8 %)
Большие психозы	2 (1 %)
Судорожные припадки, требующие лечения > 6 мес.	8 (4 %)
Инсульт в анамнез (подтвержденный заключением врача-невролога)	22 (11,2 %)
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	33 (16,8 %)
Поперечный миелит	0 (0 %)

<i>Почки</i>	
Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	0 (0 %)
Протеинурия > 3,5 г/24 ч	0 (0 %)
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	0 (0 %)
<i>Легкие</i>	
Легочная гипертензия (по данным эхокардиограммы или звонкий II тон над легочной артерией)	45 (22,8 %)
Легочный фиброз, подтвержденный рентгенологически	11 (5,6 %)
Сморщенное легкое (рентгенологически)	0 (0 %)
Плевральный фиброз (рентгенологически)	26 (13,2 %)
Инфаркт легкого (рентгенологически) в анамнезе	4 (2 %)
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	37 (18,8 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	17 (8,6 %)
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков) по заключению врача-кардиолога	24 (12,2 %)
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум)	23 (11,7 %)
Перикардит в течение 6 мес. (или перикардэктомия)	9 (4,6 %)
<i>Периферические сосуды</i>	
Перебегающая хромота в течение 6 мес.	5 (2,5 %)
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	0 (0 %)
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности)	0 (0 %)
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	9 (4,6 %)
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря когда-либо по любым причинам	5 (2,5 %)
Мезентериальная недостаточность (по заключению врача-гастроэнтеролога)	2 (1 %)
Хронический перитонит	0 (0 %)
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	19 (9,6 %)
Панкреатит (ферментативная недостаточность, требующая заместительной терапии или с псевдокистами)	7 (3,6 %)
<i>Костно-мышечная система</i>	
Мышечная атрофия или слабость	69 (35,0 %)
Деформирующий артрит (исключая аваскулярные некрозы)	3 (1,8 %)
Остеопороз с любыми низкоэнергетическими переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	76 (38,6 %)
Аваскулярный некроз любой локализации (головок бедренных костей, латеральных мыщелков бедренной или большеберцовой костей)	14 (7,1 %)
Остеомиелит	1 (0,5 %)
Разрыв сухожилия	0 (0 %)
<i>Кожа</i>	
Рубцовая хроническая алопеция	29 (14,7 %)
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	6 (3 %)
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес.	7 (3,6 %)
Поражение половой системы	0 (0 %)
Сахарный диабет (требующий терапии)	39 (19,8 %)
Малигнизация (исключая дисплазии)	0 (0 %)

В группе обследованных женщин с СКВ повреждения костно-мышечной системы были на первом месте среди всех прочих: в том или ином объеме их имели 133 женщины с СКВ (67,5 %). При этом остеопороз с переломами и мышечная слабость были зарегистрированы в 38,6 и 35,0% случаев соответственно. Среди других необратимых повреждений наиболее часто встречались повреждения центральной нервной системы в виде когнитивных нарушений (снижение памяти), поражение органов зрения (катаракта), легких (легочная гипертензия) и сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца). Величина ИП в соответствии с выявленными необратимыми повреждениями органов представлена в *табл. 7*.

Таблица 7

Индекс необратимых повреждений органов SLICC

Уровень повреждения	Частота (%)
Нет повреждения (0 баллов), чел. (%)	2 (1 %)
Низкий уровень (1 балл), чел. (%)	13 (6,6 %)
Средний уровень (2–4 балла), чел. (%)	51 (25,9 %)
Высокий уровень (более 4 баллов), чел. (%)	131 (66,5 %)

Средний ИП составил $4,4 \pm 2,2$ балла. Высокий уровень необратимых повреждений (более 4 баллов) был выявлен у более чем половины обследованных, у каждой четвертой — умеренный уровень необратимых повреждений (2–4 балла). Только у двух пациентов ИП был равен 0.

В *табл. 8* проанализированы особенности течения и лечения СКВ в зависимости от ИП. Женщины, у которых на момент обследования был установлен высокий уровень повреждения, были старше по возрасту, имели достоверно большую длительность заболевания и кумулятивную дозу ГК. Кроме того, у пациенток с высоким уровнем повреждения СКВ чаще встречался подострый вариант течения заболевания. В то же время статистически достоверной разницы в поддерживающей дозе ГК не было ($p > 0,05$).

ИП имел умеренную корреляционную связь с длительностью приема ГК ($r = 0,6163$, $p = 0,000001$) и кумулятивной дозой ГК ($r = 0,6167$, $p = 0,000001$). Корреляции между ИП и поддерживающей дозой ГК выявлено не было ($r = 0,1023$, $p = 0,1866$).

**Особенности течения и лечения системной красной волчанки
у пациенток с высоким уровнем повреждения**

Показатели	Пациентки с ИП ≤ 4 (n = 66)	Пациентки с ИП > 4 (n = 131)	p
Медиана возраста, лет (25 %, 75 %)	45 (43; 49)	51 (44; 60)	0,000376
Течение СКВ: - острое, чел. - подострое, чел. - хроническое, чел.	1 2 63	1 53 77	0,000001
Продолжительность СКВ, Ме лет (25 %, 75 %)	4,5 (3; 8)	10 (5; 15)	0,000001
Поддерживающая доза ГК, Ме мг (25 %, 75 %)	10 (5; 20)	12,5 (5; 15)	0,07585
Кумулятивная доза ГК, Ме гр (25 %, 75 %)	23,175 (13,75; 26,1)	45,0 (27,5; 74,2)	0,000001

3.3. Анализ лекарственной терапии СКВ

На основании первичной медицинской документации был проведен анализ лекарственной терапии системной красной волчанки у обследованных пациенток, представленный в *табл. 9*.

Таблица 9

Анализ лекарственной терапии системной красной волчанки

Лекарственный препарат	Количество пациенток, %
Прием ГК в анамнезе, чел. (%)	197 (100 %)
Прием ГК на момент обследования, чел. (%)	184 (93,4 %)
Медиана продолжительности приема ГК, лет (25 %; 75 %)	7,0 [4; 11]
Медиана максимальной суточной дозы ГК*, мг (25 %; 75 %)	30 [15; 60]
Медиана поддерживающей дозы ГК* на момент обследования, мг (25 %; 75 %)	12,5 [5; 20]
Медиана кумулятивной дозы ГК* за весь период болезни, мг (25 %; 75 %)	34500 [22500; 59100]
Цитостатики в течение заболевания (циклофосфан, азатиоприн, мофетила микофенолат), чел. (%)	141 (71,6 %)
Цитостатики на момент обследования (циклофосфан, азатиоприн, мофетила микофенолат), чел. (%)	120 (60,9 %)
<i>Продолжение табл. 9</i>	
Аминохинолиновые препараты в течение заболевания, чел. (%)	110 (55,8 %)

Аминохинолиновые препараты на момент обследования, чел. (%)	108 (54,8 %)
Белимумаб , чел. (%)	18 (9,1 %)
Ритуксимаб, чел. (%)	15 (7,6 %)

*в пересчете на преднизолон.

Все включенные в исследование пациентки получали терапию ГК в различных дозах в тот или иной период лечения СКВ. Медиана продолжительности приема ГК была сопоставима с медианой продолжительности заболевания: 7,0 [4; 11] и 7,0 [4; 12] соответственно. Довольно большая группа пациенток принимала в течение всего периода болезни цитостатики, продолжив их прием к моменту обследования. Около половины всей группы лечились аминохинолиновыми препаратами, а 33 женщины получали генно-инженерную биологическую терапию. При включении в исследование 21 пациентка прекратила прием цитостатиков (в пятнадцати случаях из-за развития нежелательных реакций, в оставшихся шести в связи с достижением ремиссии), две пациентки прекратили терапию аминохинолиновыми препаратами ввиду развития нежелательных реакций.

Дополнительный анализ показал, что к моменту включения в исследование терапия ГК была отменена у 13 пациенток (6,6 %): девять из них находились в ремиссии, четверо имели низкую активность СКВ. В то же время, по данным, представленным выше (табл. 3), к моменту включения в исследование ремиссия СКВ была зарегистрирована у 36 пациенток (18,3 %), а 92 (46,7 %) имели низкую активность заболевания. Таким образом, даже среди пациентов, находившихся в ремиссии, ГК были отменены только у девяти из 36 человек (25 %). Среди женщин с низкой активностью эта доля составила 4,3 %. При этом медиана (25 %; 75 %) поддерживающей дозы ГК у женщин в ремиссии (5 [2,5; 7,5]) была ниже ($p = 0,0107$) поддерживающей дозы ГК у женщин с низкой активностью (7,5 [5; 10]).

У 61 женщины (47,7 %) в ремиссии или с низкой активностью доза ГК была высокой (7,5 мг и выше в сутки по преднизолону). Интересно, что у этих пациенток в терапии чаще применялись аминохинолиновые препараты (59 (96,7 %) против 25 (37,3 %), $p = 0,000077$) и реже ГИБТ (1 (1,6 %) против 11 (16,4%), $p = 0,00001$) в

сравнении с теми, кто был в ремиссии или низкой активности, но получали меньшую дозу ГК или не принимали их вообще. При этом частота приема цитостатиков была в этих группах сопоставима ($p > 0,05$) (табл. 10).

Таблица 10

**Анализ текущей терапии у пациенток с низкой активностью СКВ
или в ремиссии по шкале SLEDAI-2K в зависимости
от величины дозы глюкокортикоидов**

Показатели	Пациентки с SLEDAI-2K ≤ 5 , принимающие ГК $\geq 7,5$ мг в сутки (n = 61)	Пациентки с SLEDAI-2K ≤ 5 , принимающие ГК $< 7,5$ мг или отменившие ГК в сутки (n = 67)	p
Терапия любыми цитостатиками, чел. (%)	25 (41 %)	38 (56,7 %)	0,06
Терапия аминоинолиновыми препаратами, чел. (%)	59 (96,7 %)	25 (37,3 %)	0,000077
Терапия ГИБТ, чел. (%)	1 (1,6 %)	11 (16,4 %)	0,00001

В дополнение к оценке активности по шкале SLEDAI-2K все пациентки, не находившиеся в ремиссии по шкале SLEDAI-2K (n = 161), были проверены на соответствие критериям низкой активности по шкале LLDAS (табл. 11).

Таблица 11

**Частота выявления различных критериев низкой активности СКВ
по шкале LLDAS**

Параметры низкой активности СКВ	Частота выявления у получающих ГК, n (%)
Индекс активности SLEDAI-2K ≤ 4 балла при отсутствии текущего поражения ведущих систем органов	96 (59,6 %)
Отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике	104 (64,6 %)
Оценка активности СКВ врачом по шкале 0–3 (SLEDAI physician global assessment, PGA) ≤ 1 балла	82 (50,9 %)
Поддерживающая доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон) $\leq 7,5$ мг в день	57 (35,4 %)
Стабильная поддерживающая доза цитостатических препаратов или биологической терапии	153 (95,0 %)

Всем пяти критериям низкой активности СКВ по шкале LLDAS удовлетворяли 57 пациенток (35,4 %). Вместе с тем еще 96 женщин (59,6 %) имели четыре критерия из пяти. Пятому критерию у этих пациенток не соответствовала высокая

поддерживающая доза ГК (выше 7,5 мг по преднизолону). При этом 92 женщины с СКВ (57,1 %), имеющие четыре критерия из пяти (за исключением дозы ГК) по шкале *LLDAS*, показывали низкую активность или ремиссию СКВ по шкале *SLEDAI-2K*.

Таким образом, оценка по шкале *LLDAS* позволила выявить больше пациенток с низкой активностью, чем *SLEDAI-2K*. На основании суммарной оценки активности СКВ у пациенток по двум шкалам (*SLEDAI-2K* и *LLDAS*) низкая активность СКВ или ремиссия были диагностированы у 149 (75,6 %) женщин: у 57 человек, имевших 5/5 по шкале *LLDAS*, а также у 92 человек, имевших 4/5 по шкале *LLDAS* и низкую активность или ремиссию по шкале *SLEDAI-2K*. Именно у этих пациенток мог обсуждаться вопрос отмены ГК.

3.4. Факторы риска остеопороза и переломов

Все 197 пациенток с СКВ имели факторы риска остеопороза и переломов. В *табл. 12* приведен анализ отдельных факторов риска.

Таблица 12

Факторы риска остеопороза и переломов

Факторы риска	Количество пациенток, (%)
Низкий индекс массы тела (ИМТ < 20 кг/м ²), чел. (%)	5 (2,5 %)
Предшествующие низкоэнергетические переломы позвонков и / или периферического скелета по данным анамнеза, чел. (%)	53 (26,9 %)
В том числе переломов периферического скелета, чел. (%)	40 (20,3 %)
тел позвонков, чел. (%)	24 (12,2 %)
Постменопауза, чел. (%)	86 (43,7 %)
Ранняя менопауза (до 45 лет), чел. (%)	23 (11,7 %)
Перелом проксимального отдела бедра у родителей, чел. (%)	18 (9,1 %)
Сопутствующая патология, оказывающая влияние на состояние минеральной плотности костной ткани: сахарный диабет, чел. (%)	39 (19,8 %)
Прием глюкокортикоидов на момент обследования, чел. (%)	184 (93,4 %)
<i>Продолжение табл. 10</i>	
Прием глюкокортикоидов в течение всего заболевания, чел. (%)	197 (100 %)
Курение в течение жизни, чел. (%)	42 (21,3 %)
В том числе курили на момент исследования, чел. (%)	16 (8,1 %)
Стаж курения (текущего или предшествующего), медиана лет [25 % и 75 % процентиль]	24 [1; 30]

Количество пациенток, указавших на факт падения в течение последнего года	34 (17,3 %)
---	-------------

Как следует из таблицы, среди пациенток с СКВ были распространены различные факторы риска остеопороза и переломов, ведущим из которых оказался длительный прием ГК. При этом абсолютное большинство ($n = 184$, 93,4 %) продолжали прием ГК на момент обследования. Чуть меньше половины пациенток находились в постменопаузе на момент включения в исследование. У каждой десятой женщины менопауза развилась в возрасте до 45 лет (ранняя менопауза).

Обращает на себя внимание тот факт, что каждая пятая пациентка имела анамнез курильщика, при этом 8 % продолжали курить на фоне заболевания. Сравнительный анализ ИП у курящих и некурящих женщин с СКВ показал, что ИП у продолжающих курить пациенток достоверно выше ($p = 0,0004$), чем у некурящих или бросивших курение после установки им диагноза СКВ (медианы составили 6 (2; 8) баллов и 4 (2; 6) баллов соответственно).

34 женщины с СКВ (17,3 %) указали на факт падения в течение года. Все эти пациентки находились в постменопаузе, и число падений у них доходило до трех в год.

3.5. Анализ перенесенных низкоэнергетических переломов

Анамнестические данные о перенесенных низкоэнергетических переломах в группе обследованных пациенток с СКВ представлены в *табл. 13*.

Таблица 13

Низкоэнергетические переломы среди обследованных женщин с СКВ в пери- и постменопаузе по данным анамнеза

Локализация низкоэнергетического перелома	Все пациентки ($n = 197$)	Пациентки в перименопаузе ($n = 111$)	Пациентки в постменопаузе ($n = 86$)	p^*
---	-----------------------------	---	--	-------

Изолированный перелом тел позвонков, чел. (%)	13 (6,6%)	2 (1,8%)	11 (12,8%)	0,000017
Тела позвонков с компрессией, шт.	33	2	31	
Количество переломов тел позвонков на одну пациентку в группе	2,5	1	2,8	
Периферические отделы скелета, чел. (%)	29 (14,7 %)	5 (4,5 %)	24 (27,9 %)	0,361039
<i>перелом предплечья</i>	26 (13,2 %)	5 (4,5 %)	21 (24,4 %)	0,005181
<i>переломы ребер</i>	3 (1,5 %)	0 (0 %)	3 (3,5 %)	0,675751
Количество периферических переломов, шт.	32	5	27	
Количество периферических переломов на одну пациентку в группе	1,1	1,0	1,1	
Сочетание вертебрального и периферического перелома, чел. (%)	11 (5,6 %)	4 (3,6 %)	7 (8,1 %)	0,000124
Количество низкоэнергетических переломов, шт.	33	9	24	
<i>Из них позвонков, шт.</i>	22	5	17	
<i>периферических переломов, шт.</i>	11	4	7	
Число переломов на одну пациентку в группе	3	2,3	3,4	
Все пациенты с низкоэнергетическими переломами, чел. (%)	53 (26,9 %)	11 (10 %)	42 (48,8 %)	0,000001
Количество низкоэнергетических переломов, шт.	98	16	82	
Число переломов на одну пациентку в группе	1,9	1,5	2,0	

*при сравнении женщин в пери- и постменопаузе

В соответствии с анамнестическими данными среди всех пациенток с СКВ, включенных в исследование, у 53 женщин было выявлено 98 низкоэнергетических переломов: 55 переломов тел позвонков и 43 периферических перелома. В целом, по данным анамнеза, переломы периферического скелета регистрировались чаще, чем переломы позвонков (14,7 % против 12,2 % соответственно). У женщин в перименопаузе в нашем исследовании низкоэнергетические переломы отмечались

в каждом десятом случае, а в постменопаузе — в каждом втором. С наступлением постменопаузы число переломов на одну пациентку среди всех женщин с переломами увеличивалось в 1,3 раза. У шести пациенток (5 %) в перименопаузе и у 18 (20,9 %) в постменопаузе на момент обследования был уже выявлен хотя бы один остеопоротический перелом позвонка. Согласно данным анамнеза все пациентки с переломами тел позвонков имели клинические проявления таких переломов: острые боли в спине (в зависимости от локализации сломанного позвонка), постепенно переходящие в хроническую боль, провоцируемую при физической активности пациентки.

Клинический пример № 1 манифестного компрессионного перелома тела позвонка у пациентки с СКВ. Пациентка Н., 69 лет, страдающая СКВ в течение 35 лет, наблюдалась амбулаторно у ревматолога по месту жительства. В течение всего периода болезни СКВ у нее протекала с поражением кожи и придатков кожи (эритема и диффузная алопеция), слизистых (энантема твердого неба), суставов (артрит), центральной нервной системы (психоз в дебюте, когнитивные нарушения), а также проявлялась наличием фотосенсибилизации и иммунологическими нарушениями (позитивность по антителам к двуспиральной ДНК, антинуклеарному фактору, гипокомплементемией). В течение многих лет получала комбинированную терапию: преднизолон 20 мг в сутки в сочетании с азатиоприном 100 мг в сутки. В связи с периодическими обострениями СКВ во время неоднократных госпитализаций проводились пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном. Длительность приема ГК составила 35 лет, а кумулятивная доза ГК (в пересчете на преднизолон) — 110 700 мг. Менопауза наступила в 54 года. В течение последующих двух лет клинические проявления активности и обострений СКВ отсутствовали, сохранялся умеренно повышенным титр АТ к ДНК, низкий титр комплемента. В 56-летнем возрасте ревматологом по месту жительства был отменен азатиоприн и назначен гидроксихлорозин 200 мг в день, доза преднизолона была постепенно снижена до поддерживающей дозы 5 мг в сутки. В 58 лет во время работы на огороде появились сильные острые боли в нижнегрудном отделе позвоночника, трудно купирующиеся приемом

нестероидных противовоспалительных препаратов. При амбулаторном обследовании в поликлинике по месту жительства на рентгенограмме позвоночника в боковой проекции был выявлен перелом *Th12* (компрессия позвонка в среднем отделе на 34 %). Других перенесенных переломов в анамнезе у пациентки не было. В соответствии с данными двухэнергетической абсорбциометрии (*DXA*) изменений в МПК выявлено не было: Т-критерий МПК шейки бедра = $-1,0 SD$, МПК *L1-L4* = $-0,9 SD$. На основании диагностированного перелома позвонка, несмотря на нормальные показатели МПК, был установлен диагноз ОП и назначена антиостеопоротическая терапия.

Таким образом, у пациентки с СКВ и длительным приемом ГК (на протяжении 35 лет) развился компрессионный перелом позвонка на поддерживающей дозе 5 мг в сутки.

3.6. Анализ результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

Проанализированные показатели двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии среди пациенток с СКВ представлены в *табл. 14*.

**Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии
у женщин в пери- и постменопаузе**

Область измерения	Все пациентки		Пациентки в перименопаузе		Пациентки в постменопаузе		p*
	Медиана МПК по Т-критерию, SD (минимум, максимум)	Медиана МПК, г/см ² (минимум, максимум)	Медиана МПК по Т-критерию, SD (минимум, максимум)	Медиана МПК, г/см ² (минимум, максимум)	Медиана МПК по Т-критерию, SD (минимум, максимум)	Медиана МПК, г/см ² (минимум, максимум)	
Шейка бедра	-0,8 (-3,4; 0,8)	0,793 (0,472; 0,986)	-0,3 (-1,2, 0,8)	0,836 (0,725; 0,986)	-1,5 (-3,4, 0,4)	0,714 (0,472; 0,941)	p = 0,0002
Общий показатель бедра	-0,7 (-3,3; 0,9)	0,894 (0,569; 1,095)	-0,2 (-1,1, 0,9)	0,933 (0,829, 1,095)	-1,4 (-3,4, 0,5)	0,793 (0,569; 1,044)	p = 0,00000
L ₁ -L ₄	-0,8 (-4,2; 1,3)	0,935 (0,114; 1,221)	-0,1 (-1,7, 1,2)	1,027 (0,814, 1,192)	-2,2 (-4,2, 1,3)	0,819 (0,623; 1,221)	p = 0,00000

*при сравнении МПК в г/см² у женщин в пери- и постменопаузе

Как следует из таблицы, в целом по группе показатели МПК в шейке бедра были достоверно ниже, чем общей показателе бедра ($p = 0,000001$) и в позвоночнике ($p = 0,000001$). Значения МПК в шейке бедра ($p = 0,0002$), общего показателя бедра ($p = 0,00000$) и L_1-L_4 ($p = 0,00000$) среди женщин в постменопаузе были достоверно ниже, чем у женщин в пременопаузе.

Среди всех обследованных 37 женщин (18,8 %) имели МПК по Т-критерию $\leq -2,5 SD$, а у 66 (33,5 %) МПК по Т-критерию была $\leq -1,5 SD$. При этом в группе женщин с СКВ, находящихся в перименопаузе, пациенток с показателями МПК шейки бедра и / или L_1-L_4 , $\leq -2,5 SD$ по Т-критерию, то есть находящихся в зоне остеопороза, не оказалось (рис. 3). Вместе с тем каждая десятая пациентка (11,1 %, $n = 10$) имела МПК $L_1-L_4 \leq -1,5 SD$ по Т-критерию. При этом пациенток с показателями МПК шейки бедра $\leq -1,5 SD$ по Т-критерию среди обследованных выявлено не было.

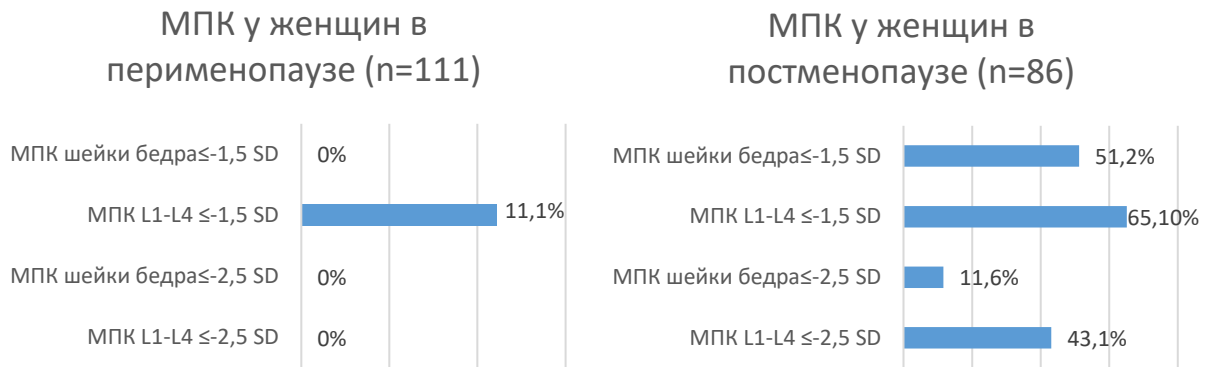


Рис. 3. Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе с системной красной волчанкой

В группе женщин с СКВ, находящихся в постменопаузе, 39 женщин (45,3 %) имели показатели МПК шейки бедра и / или *L1–L4*, соответствующие ОП ($\leq -2,5 SD$ по Т-критерию), у 66 (76,7 %) показатели МПК шейки бедра и / или *L1–L4* были $\leq -1,5 SD$ по Т-критерию.

При сравнении МПК в шейке бедра, при общем показателе бедра и в позвоночнике у женщин с ранней менопаузой и находящихся в постменопаузе (установившейся в обычные сроки) достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

МПК в шейке бедра показала умеренную отрицательную корреляцию с длительностью приема ГК ($r = -0,4421$, $p = 0,000001$), кумулятивной ($r = -0,3542$, $p = 0,000001$) и поддерживающей ($r = -0,3817$, $p = 0,000001$) дозами ГК. Похожая, но менее выраженная корреляция отмечена у МПК в общем показателе бедра ($r = -0,3675$, $p = 0,000001$; $r = -0,3147$, $p = 0,000001$; $r = -0,3869$, $p = 0,000001$ соответственно). Вместе с тем МПК в позвоночнике умеренно коррелировала с длительностью приема ГК ($r = -0,5261$, $p = 0,000001$) и кумулятивной дозой ($r = -0,5434$, $p = 0,000001$), но слабо — с поддерживающей дозой ГК ($r = -0,2112$, $p = 0,0018$).

Таким образом, постменопауза, длительный прием и высокие дозы ГК являются важными факторами снижения МПК у женщин с СКВ, более выраженного в бедре.

3.7. Расчет десятилетнего риска основных остеопоротических переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости по калькулятору FRAX

У обследованных женщин с СКВ медианы (25 %; 75 %) десятилетнего риска основных остеопоротических переломов до и после проведения *DXA*, рассчитанного по *FRAX*, составили 11 % (8,4 %; 20 %) и 12 % (8,4 %; 20 %) соответственно, а медианы (25 %; 75 %) десятилетнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости — 1 % (0,4 %; 2,5 %) и 0,8 % (0,3 %; 2 %) соответственно. При сравнении результатов *FRAX* до и после выполнения *DXA* у пациенток с СКВ статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Медианы десятилетнего риска основных остеопоротических переломов и перелома бедра у женщин в перименопаузе составили 9,2 % (8,0; 15,0) и 0,5 % (0,3; 1,0), а соответствующие показатели у женщин в постменопаузе — 16 % (12; 23) и 1,7 % (0,8; 4,1) соответственно ($p = 0,000001$).

Риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства, разработанный для РФ, у 96 пациенток с СКВ (48,7 %). В то же время ИП был статистически достоверно выше у тех, кто превысил порог вмешательства по калькулятору *FRAX*, чем у тех, кто не достиг данного порога: медианы ИП у превысивших и не превысивших порог вмешательства составили 8 (4; 12) и 4 (2;6) соответственно ($p = 0,000001$).

3.8. Диагностика остеопороза в группе пациенток СКВ

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [9] диагноз ОП можно выставить в трех случаях:

- при наличии низкоэнергетического перелома в анамнезе;
- при снижении МПК в бедре или позвоночнике по Т-критерию $\leq -2,5 SD$;

- при высоком риске переломов (десятилетняя вероятность основных остеопоротических переломов), рассчитанном по калькулятору *FRAX* и превышающем порог вмешательства.

В то же время клинические рекомендации по ГК-ОП [8] советуют ставить диагноз ОП и назначать лечение при Т-критерии $\leq -1,5 SD$ у пациентов, длительно принимающих ГК.

Наличие критериев диагностики ОП в группе женщин с СКВ проанализирована в *табл. 15*.

Таблица 15

Соответствие критериям диагностики остеопороза в анализируемой группе

Критерии согласно рекомендациям	Количество пациенток, %
Перенесенный компрессионный перелом тела позвонка или перелом проксимального отдела бедренной кости или множественные переломы	27 (13,7 %)
Т-критерий в позвоночнике и / или проксимальном отделе бедренной кости $-1,5 SD$ и ниже (для продолжающих ГК терапию) или $-2,5 SD$ и ниже (для отменивших ГК)	66 (33,5 %)
Десятилетняя вероятность основных остеопоротических переломов по <i>FRAX</i> , превышающая порог вмешательства	96 (48,7 %)
Всего пациенток, имеющих тот или иной критерий диагностики остеопороза	108 (54,8 %)

Таким образом, на основании соответствия тем или иным критериям диагностики ОП диагноз ОП в обследуемой группе мог быть установлен у 108 пациенток (54,8 %). Все обследованные, имеющие в анамнезе низкоэнергетическое переломы, превысили порог вмешательства по калькулятору *FRAX*. ИП у пациенток с высоким риском перелома (имеющих тот или иной критерий диагностики ОП) был статистически достоверно выше ($p = 0,000001$), чем среди женщин с умеренным риском: медианы ИП составили 8 (4; 12) и 4 (2; 6) соответственно.

3.9. Анализ лекарственной терапии остеопороза

На основании первичной медицинской документации был проведен анализ лекарственной терапии ОП у обследованных пациенток, представленный в *табл. 16*.

Анализ лекарственной терапии остеопороза

Прием препаратов	Количество пациенток, чел. (%)
Прием бисфосфонатов в сочетании с препаратами кальция и витамина D в анамнезе, чел. (%)	35 (17,8 %)
Из них прием бисфосфонатов в сочетании с препаратами кальция и витамина D на момент обследования, чел. (%)	33 (16,8 %)
Прием препаратов кальция и витамина D на момент обследования, чел. (%)	121 (61,4 %)

На момент включения в исследование только 2/3 женщин с СКВ получали препараты кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза. Несмотря на длительную ГК терапию у всех обследованных, перенесенные ранее и диагностированные в данном исследовании низкоэнергетические переломы, антиостеопоротическую терапию по поводу выявленного ранее остеопороза получала только каждая шестая пациентка среди всех обследованных. Все женщины, получавшие в анамнезе антиостеопоротическую терапию, имели низкие показатели МПК в бедре или позвоночнике (Т-критерий $\leq -2,5 SD$) на момент назначения лекарственной терапии ОП, при этом у 16 из них к этому моменту уже был низкоэнергетический перелом в анамнезе. Среди женщин, которым по результатам нашего исследования был установлен диагноз остеопороз (108 человек, 54,8 %), получали лечение 32,4 %.

Таким образом, проведенный анализ показал, что у 66,5 % пациенток с СКВ без признаков поражения почек с медианой длительности заболевания семь лет, находившихся в периоде пери- или постменопаузы, отмечен высокий индекс повреждения, ассоциировавшийся с длительностью приема и кумулятивной дозой ГК. Индекс повреждения также был выше у женщин с диагностированным остеопорозом и высоким десятилетним риском переломов, превысившим порог вмешательства.

Вместе с тем 75,6 % женщин, включенных в исследование, имели ремиссию или низкую активность СКВ. Большая доля из них принимали цитостатики, ГИБТ или аминокислотные препараты, однако ГК были отменены только у 25 %

пациенток в ремиссии и у 4 % имевших низкую активность СКВ по *SLEDAI-2K*. При этом 47,7 % из них принимали высокую дозу ГК ($\geq 7,5$ мг в сутки по преднизолону), тогда как у них чаще использовались аминохинолиновые препараты и реже ГИБТ по сравнению с теми, у кого доза ГК была ниже.

У всех пациенток выявлены факторы риска остеопороза и переломов, ведущими из которых были прием ГК, переломы в анамнезе, курение, ранняя менопауза, низкая МПК во всех отделах скелета, а также высокий риск падений. Половина обследованных имела десятилетний риск переломов выше порога вмешательства. Лечение остеопороза получали только 32,4 % пациенток с СКВ, нуждавшихся в нем. И переломы, и низкая МПК, и высокий риск по *FRAX* чаще встречались у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА, ОПРЕДЕЛЕНИИ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО РИСКА ПЕРЕЛОМОВ И ОЦЕНКЕ ИНДЕКСА ПОВРЕЖДЕНИЯ SLICC

С целью выявления не диагностированных ранее субклинических или бессимптомных переломов тел позвонков всем пациенткам во время проведения двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) было проведено дополнительное обследование — DXA-морфометрия позвоночника по методике *VFA (Vertebral Fracture Assessment)*, описанная в *гл. 2*.

4.1. Характеристика переломов тел позвонков, выявленных при VFA

По результатам проведения *VFA*, компрессионные переломы тел позвонков были выявлены у 55 обследованных женщин с СКВ (27,9 %). Из них у 31 (56,4 %) они были выявлены впервые, у остальных 24 пациенток (43,6 %) на момент включения в исследование уже имелась информация о наличии у них вертебральных переломов. У двух из них при *VFA* дополнительно было выявлено по одному субклиническому перелому позвонка на фоне уже ранее диагностированных переломов позвонков.

Всего было идентифицировано 87 переломов тел позвонков. В среднем на каждую пациентку с СКВ пришлось 1,6 перелома позвонка. Данные о переломах позвонков, выявленных при *VFA*, представлены в *табл. 17*.

**Переломы тел позвонков, диагностированные при VFA, у женщин с СКВ в
пери- и постменопаузе**

Характеристика	Все пациентки (n = 197)	Пациентки в перименопаузе (n = 111)	Пациентки в постменопаузе (n = 86)	p*
Пациентки с указанием на наличие перелома (переломов) позвонков в анамнезе на начало исследование				
Количество, чел. (%)	24 (12,2 %)	6 (5,4 %)	18 (20,9 %)	0,000953
Количество позвонков с компрессией, шт.	55	7	48	
Количество компрессионных деформаций позвонков на одну пациентку в группе	2,3	1,2	2,7	0,006078
Пациентки с субклиническими или бессимптомными переломами тел позвонков, выявленными только при VFA				
Количество, чел. (%)	31 (15,7 %)	13 (11,7 %)	18 (20,9 %)	0,000837
Всего позвонков с компрессией, шт.	32	13	19	
Количество компрессионных деформаций позвонков на одну пациентку в группе	1,0	1,0	1,1	0,134793

*При сравнении пациенток в пери- и постменопаузе

Как следует из таблицы, частота вертебральных переломов после проведения VFA увеличилась на 15,7 % (с 12,2 до 27,9 %), что поставило переломы позвонков на первое место по частоте в сравнении с переломами костей периферического скелета (14,7 %). При этом в группе пациенток с уже имевшимися в анамнезе вертебральными переломами до выполнения VFA на одну пациентку приходилось 2,3 позвонка с компрессией, а среди тех, у кого переломы выявлены только после выполнения VFA, среднее число переломов на одну пациентку было в два раза ниже. В среднем у каждой женщины было по 1,0 перелома. Таким образом, при дополнительном исследовании с помощью VFA компрессии тел позвонков были выявлены у большего числа больных, однако при этом практически у всех, за исключением одной пациентки, было выявлено по одному перелому позвонка. И

клинически манифестные ранее выявленные переломы тел позвонков, и переломы, диагностированные при дополнительном исследовании, чаще встречались у женщин в постменопаузе.

Распределение всех компрессионных переломов позвонков (в том числе выявленных после *VFA*) по локализации представлено на *рис. 4*. Из рисунка следует, что большинство переломов позвонков пришлось на среднегрудной отдел позвоночника (*Th6–Th9*).

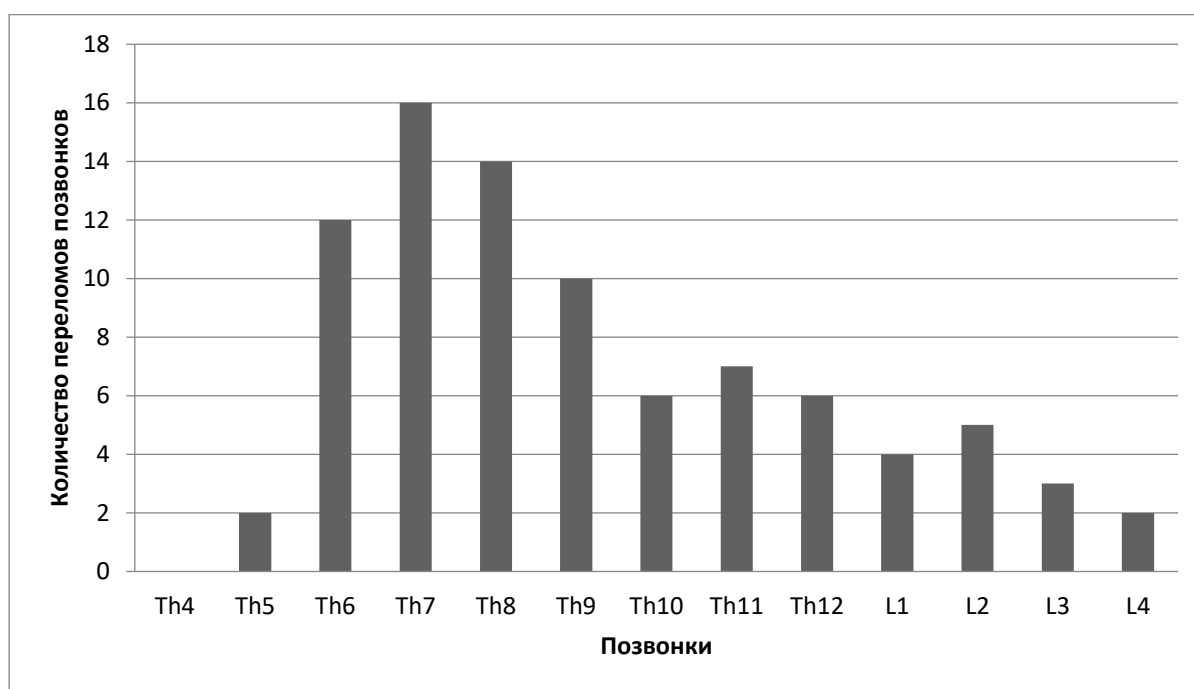


Рис. 4. Распределение выявленных компрессионных переломов тел позвонков у женщин с СКВ

Большинство всех переломов позвонков имели легкую и среднюю степень компрессии (*рис. 5*), тогда как 90,6 % впервые выявленных при *VFA* переломов были легкой степени тяжести компрессии.

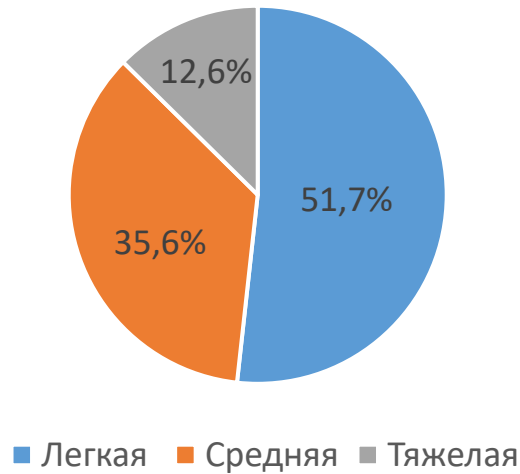


Рис. 5. Распределение всех переломов позвонков (анамнестических и выявленных после выполнения VFA) в зависимости от степени компрессии (n = 87)

Впервые выявленных при VFA компрессий позвонков тяжелой степени по Genant в группе обследованных не оказалось (рис. 6).

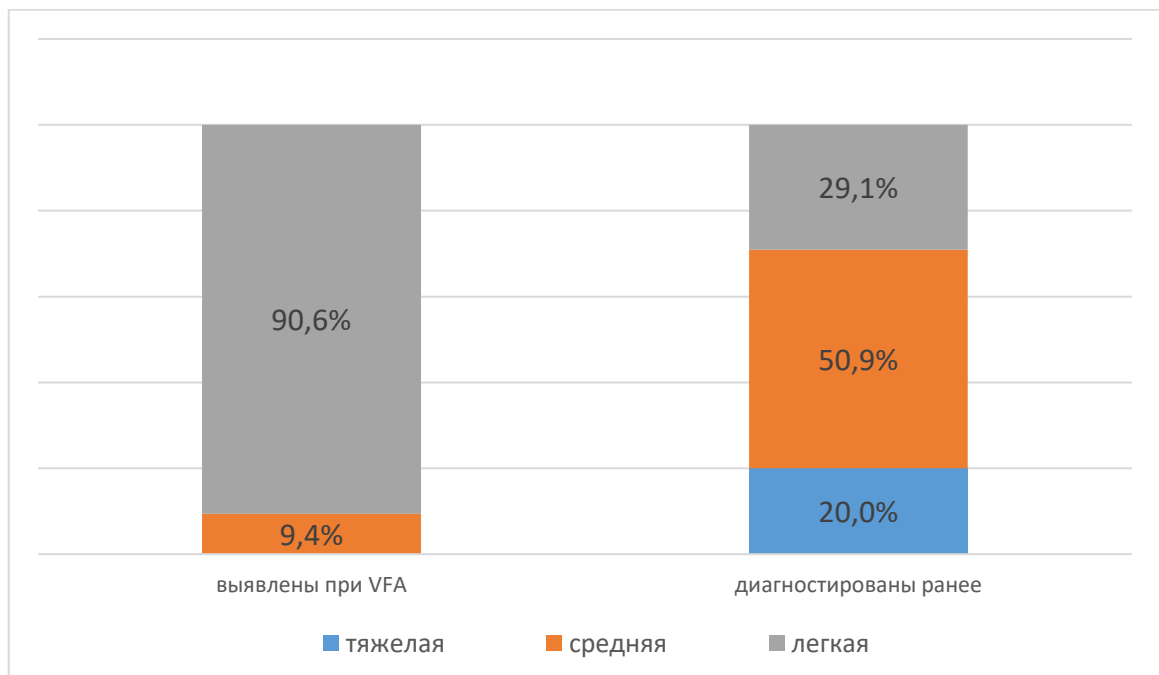


Рис. 6. Сравнение вновь выявленных и диагностированных ранее переломов тел позвонков по степени тяжести компрессии по Genant

Вновь выявленные переломы также сопровождалась умеренными симптомами либо полным их отсутствием: у 19 пациенток (61,3 %) клинические проявления отсутствовали, и переломы позвонков носили полностью

бессимптомный характер. У оставшихся 12 женщин (38,7 %) переломы позвонков были субклиническими и проявлялись ощущением дискомфорта или тяжести в спине после физической активности. При этом у 30 человек было выявлено по одному субклиническому или бессимптомному перелому позвонка, а у одной женщины два субклинических перелома позвонка.

Что касается пациенток с ранее диагностированными переломами позвонков (55 переломов позвонков у 24 человек), среди них чаще встречались женщины с множественными переломами: по одному перелому позвонков имели только пять пациенток (20,8 %), тогда как по два и три перелома было выявлено у десяти пациенток в каждом случае (41,6 %).

У 13 женщин с СКВ выявленные бессимптомные и субклинические переломы позвонков были первыми клиническими проявлениями ОП, при этом каждая из этих женщин имела по одному перелому позвонка, выявленному только после выполнения VFA: 11 из них находились в перименопаузе (имели субклинические переломы) и две в постменопаузе (бессимптомные переломы).

Приводим пример.

Клинический пример № 2 диагностики субклинического перелома позвонка, выявленного при проведении VFA, в качестве первого клинического проявления ОП. Пациентка М., 52 лет, страдает СКВ с хроническим течением на протяжении 17 лет. СКВ протекала с поражением кожи (эритема), слизистых (язвы во рту), центральной нервной системы (когнитивные нарушения), поражением легких (пневмонит), а также проявлялась наличием фотосенсибилизации и иммунологическими нарушениями (антитела к двуспиральной ДНК) и гипокомплементемией. На протяжении первых восьми лет болезни СКВ протекала с чередованием периодов обострений и затухания активности заболевания. При обострениях пациентка госпитализировалась в ревматологический стационар, где получала пульс-терапию циклофосфаном 1000 мг № 1 в сочетании с метилпреднизолоном 1000 мг № 3. После снижения обострения наблюдалась амбулаторно по месту жительства врачом-ревматологом. Амбулаторно принимала преднизолоном 10 мг в сутки, гидроксихлорохин 200 мг в сутки и азатиоприн 100

мг в сутки. Менопауза с 42 лет. В постменопаузе обострений СКВ не отмечалось, продолжала наблюдаться амбулаторно. В связи с сохраняющейся персистирующей иммунологической активностью СКВ на амбулаторном этапе продолжала принимать преднизолон 10 мг в сутки, гидроксихлорохин 200 мг в сутки и азатиоприн 100 мг в сутки в течение последних пяти лет. Последние два года стала отмечать периодические боли в грудном отделе позвоночника, связанные с физической активностью. Боли имели слабую интенсивность и проходили после отдыха. По поводу болей в спине к врачу не обращалась, во время осмотра врачом-ревматологом на болях в позвоночнике внимание не акцентировала в виду незначительной их выраженности. Низкоэнергетических переломов в анамнезе не было. В рамках данного исследования пациентке была выполнена рентгеновская двуэнергетическая абсорбциометрия (DXA денситометрия). Оценка МПК показала нормальные значения: Т-критерий в шейке бедра = 0,2 SD, Т-критерий L1-L4 = -0,7 SD. Десятилетний риск основных остеопоротических переломов с учетом МПК составил 9,7 % (11,2 % — с учетом поправки на дозу ГК). Согласно полученным данным риск переломов у пациентки не превышал порог вмешательства и, соответственно, не требовалось назначения антиостеопоротической терапии. В рамках данного исследования была выполнена VFA морфометрия позвоночника, которая выявила снижение передней высоты Th12 на 27,9 %, что соответствует компрессионному перелому тела позвонка умеренной степени. На основании выявленного низкоэнергетического перелома тела позвонка был установлен диагноз ОП и назначена антиостеопоротическая терапия (золедроновая кислота 5мг/100 мл раз в год и колекальциферол 2000 МЕ ежедневно). С учетом низкой активности СКВ (SLEDAI-2K = 2 балла) даны рекомендации по снижению дозы ГК.

Таким образом, проведенное исследование VFA позволило не только выявить субклинический перелом позвонка, но также на основании его поставить диагноз остеопороза и начать соответствующее лечение для снижения риска дальнейших переломов.

Клинический пример № 3 выявления нового перелома позвонка у пациентки СКВ с ранее диагностированными переломами позвонков и установленным

диагнозом ОП. Пациентка М., 68 лет, наблюдалась врачом-ревматологом по поводу СКВ хронического течения на протяжении 34 лет. СКВ у нее протекала с поражением кожи (эритема), суставов (артриты), центральной нервной системы (когнитивные нарушения) и иммунологическими нарушениями (антитела к двуспиральной ДНК) и гипокомплементемией. В дебюте заболевания в течение первых 20 лет в связи с умеренной активностью заболевания и редкими периодами обострения получала терапию мофетила микофенолатом в сочетании с метилпреднизолоном 8 мг в сутки. Впоследствии мофетила микофенолат был заменен на азатиоприн в связи с развитием нежелательных реакций (лекарственный гепатит). В течение последних шести лет наблюдалась амбулаторно, обострений СКВ не отмечалось. Продолжала терапию азатиоприном 100 мг в сутки и гидроксихлорохином 200 мг в сутки в сочетании с преднизолоном 5 мг в сутки. Преднизолон не был отменен в связи с прогрессированием кожных проявлений СКВ и появлением персистирующей иммунологической активности при попытке снижения дозы ГК или ее отмене. К моменту включения в данное исследование уже были выявлены переломы *Th7* и *Th8* позвонков и установлен диагноз ОП. Пациентку беспокоили боли в позвоночнике при нагрузке, по поводу которых она принимала парацетамол 500 мг два раза в день. Терапия ОП была представлена ежегодным введением золедроновой кислоты 5 мг внутривенно капельно, на ее фоне отмечен хороший эффект: за три года терапии прирост МПК по шейке бедра составил +1,4 %. При обследовании в рамках данного исследования Т-критерий МПК в *L1–L4* составлял -1,0 *SD*, Т-критерий МПК в шейке бедра -0,8 *SD*. При выполнении *VFA* были подтверждены переломы *Th7* и *Th8*, а также впервые выявлено снижение высоты *Th9* на 26 % в переднем отделе. В связи с выявлением нового компрессионного перелома тела позвонка пациентке была осуществлена смена антиостеопоротической терапии — назначен Терипаратид 20 мкг подкожно ежедневно.

Таким образом, у пациентки с компрессионными переломами тел двух позвонков на фоне адекватной антиостеопоротической терапии с помощью *VFA*

был выявлен новый перелом позвонка, что послужило поводом для смены терапии остеопороза.

В целом проведение *VFA* позволило дополнительно диагностировать переломы позвонков у 15,7 % пациенток.

4.2. Факторы риска компрессионных переломов позвонков у пациенток с СКВ

У десяти пациентов (18,2 %) компрессионные переломы тел позвонков развились при показателях МПК *L1–IV* и бедра, соответствующих норме (МПК $\geq -0,9 SD$), у 22 женщин (40 %) — на фоне остеопении в *L1–IV* и / или бедре ($-2,5 < \text{МПК} < -0,9 SD$), а в 23 случаях (41,8 %) — при ОП в *L1–IV* и / или бедре (МПК $\leq -2,5 SD$). При снижении МПК $-1,0 SD$ и ниже по Т-критерию в бедре или позвоночнике относительный риск вертебрального перелома увеличивался в 3,8 раза (95 %, ДИ 1,8–8,1, $p = 0,000346$), а при достижении МПК $\leq -1,5 SD$ — в шесть раз (95 %, ДИ 3,1–12,1, $p = 0,00001$).

Анализ вероятных факторов риска развития компрессионного перелома позвонка среди обследованных представлен в *табл. 18*.

Таблица 18

Характеристика пациенток с компрессионными переломами тел позвонков в сравнении с остальными больными с СКВ

Показатели	Без компрессионного перелома позвонка (n = 142)	С наличием компрессионного перелома позвонка (n = 55)	p
Возраст пациентки, лет Me (25 %, 75 %)	46 (43; 75)	56 (49; 63)	0,000016
Количество женщин в постменопаузе, чел. (%)	46 (32,4 %)	40 (72,7 %)	0,000000
Длительность менопаузы, лет, M \pm δ	0 (0; 6)	10 (0; 18)	0,0000001
<i>Продолжение табл. 18</i>			
Длительность СКВ, лет, Me (25 %, 75 %)	5 (4; 10)	12 (8; 19)	0,000001

Характер течения СКВ: Хроническое, чел. (%) Подострое, чел. (%)	103 (52,3 %) 37 (18,8 %)	37 (18,8 %) 18 (9,1 %)	0,458163
ИМТ, кг/м ²	28,4 (25,4; 31,6)	26,2 (24,8; 31,6)	0,233140
SLEDAI-2К на момент обследования, баллов, Ме (25 %, 75 %)	10 (6; 20)	8 (4; 16)	0,010895
Уровень АТ к ДНК, Ме (25%,75%)	21 (13; 54)	21 (14; 65)	0,884766
Уровень СОЭ, мм/час Ме (25 %, 75 %)	27 (18; 33)	21 (12; 29)	0,011075
Количество пациентов, получающих циклофосфан, чел. (%)	17 (8,6 %)	12 (6,1 %)	0,080158
Количество пациентов, получающих азатиоприн, чел. (%)	58 (29,4 %)	33 (16,8 %)	0,011032
Количество пациентов, получающих гидроксихлорохин, чел. (%)	78 (39,6 %)	30 (15,2 %)	0,961239
Длительность приема ГК, мес, Ме (25 %, 75 %)	60 (48; 120)	144 (96; 216)	0,000000
Кумулятивная доза ГК, мг, Ме (25 %, 75 %)	25 900 (14 350; 44 600)	63 500 (46 275; 84 900)	0,000000
Поддерживающая доза ГК, мг, Ме (25 %, 75 %)	7,5 (5; 10)	7,5 (5; 10)	0,18776
Предшествующие низкоэнергетические переломы, шт., Ме (25 %, 75 %)	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,000000
МПК шейки бедра, г/см ² , Ме (25 %, 75 %)	0,825 (0,744; 0,883)	0,754 (0,674; 0,785)	0,000002
МПК общего показателя бедра, г/см ² , Ме (25 %, 75 %)	0,912 (0,85; 0,944)	0,820 (0,749; 0,932)	0,002170
МПК L1–L4, г/см ² , Ме (25 %, 75 %)	0,993 (0,893; 1,094)	0,826 (0,71; 0,896)	0,000000
Курение, чел (%)	42 (21,3)	13 (6,6)	0,404352
FRAX (десятилетний риск основных ОП переломов), % (25 %; 75 %)	10 (8,3; 19)	19 (12; 26)	0,0000000
FRAX (риск перелома бедра), % (25 %; 75 %)	0,6 (0,3; 1,4)	1,8 (0,8; 4,1)	0,0000000
Перелом шейки бедра у родителей, чел. (%)	14 (7,1 %)	8 (4,1 %)	0,348849
Падения в течение последнего года, шт. Ме (25 %, 75 %)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,000416

В соответствии с проведенным анализом развитие перелома позвонка в исследуемой группе ассоциировалось с множеством факторов: возраст пациентки,

длительность СКВ, длительность приема ГК и их кумулятивная доза, наличие постменопаузы и ее длительность, наличие предшествующих низкоэнергетических переломов, низкая МПК во всех отделах скелета, падения в течение последнего года. Ожидаемо у них был выше десятилетний риск основных ОП переломов и перелома бедра по FRAX.

Проведенный регрессионный анализ показал, что среди обследованных женщин с СКВ риск компрессионного перелома позвонка ассоциировался только с кумулятивной дозой ГК ($p = 0,000001$), количеством низкоэнергетических переломов в анамнезе ($p = 0,000001$), а также с МПК в общем показателе бедра ($p = 0,001309$) и шейки бедра ($p = 0,007362$). Остальные включенные в анализ факторы являлись кофакторами ($p > 0,05$) и не могли считаться достоверно значимыми.

4.3. Диагностика остеопороза и определение высокого риска переломов после проведения VFA

В *табл. 19* суммированы результаты анализа соответствия пациенток анализируемой группы критериям диагностики остеопороза согласно федеральным клиническим рекомендациям после выявления новых компрессионных переломов тел позвонков с помощью морфометрии позвоночника при VFA и сравнение с данными *табл. 13* (до проведения VFA).

Таблица 19

Соответствие критериям диагностики остеопороза в анализируемой группе после выявления дополнительных компрессионных переломов

тел позвонков при VFA

Критерии	Количество пациенток, %		
	До проведения VFA	После проведения VFA	Прирост (%)
Перенесенный компрессионный перелом тела позвонка или перелом проксимального отдела бедренной кости или множественные переломы	27 (13,7 %)	40 (20,3 %)	48,1 %
T-критерий в позвоночнике и / или проксимальном отделе бедренной кости $-1,5 SD$ и ниже (для продолжающих ГК терапию) или $-2,5 SD$ и ниже (для отменивших ГК)	66 (33,5 %)	66 (33,5 %)	0
Десятилетняя вероятность основных остеопоротических переломов по FRAX, превышающая порог вмешательства	96 (48,7 %)	109 (55,3 %)	13,5 %
Всего пациенток с диагностированным остеопорозом	108 (54,8 %)	121 (61,4 %)	12,0 %

Как следует из таблицы, после проведения VFA количество пациенток, соответствующих первому критерию диагностики остеопороза, увеличилось на 13 человек за счет увеличения числа больных с компрессионными переломами тел позвонков. Прирост составил 48 %. Соответственно, увеличилось число пациенток с диагностированным остеопорозом и нуждающихся в его лечении до 61,4 %.

Медианы десятилетнего риска основных остеопоротических переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости по FRAX с учетом показателей МПК составили 14 % (8,4 %; 21 %) и 1,0 (0,4 %; 2,7 %) соответственно. Однако статистически достоверной разницы в десятилетних рисках основных остеопоротических переломов и переломах проксимального отдела бедренной кости до и после проведения VFA выявлено не было ($p = 0,369274$ и $p = 0,537578$ соответственно).

Между тем к моменту включения в исследование лечение ОП получали только 35 человек, что составило 28,9 % от числа пациенток, кому определен диагноз остеопороза в результате нашего исследования. Таким образом, 71,1 % женщин с СКВ, нуждавшиеся в лечении остеопороза, его не получали.

4.4. Индекс повреждения при СКВ и бессимптомные компрессионные переломы позвонков

Еще до выполнения *VFA* более чем у половины обследованных женщин ($n = 131, 66,5\%$) с СКВ ИП превысил 4 балла (высокий уровень повреждения). Данные приведены в *разд. 3.2*. После проведения *VFA* был произведен пересчет ИП у тех пациенток, у которых был выявлен ранее не диагностированный компрессионный перелом позвонка. Распределение пациенток в зависимости от оцененного ИП до и после выполнения *VFA* представлено на *рис. 7*.

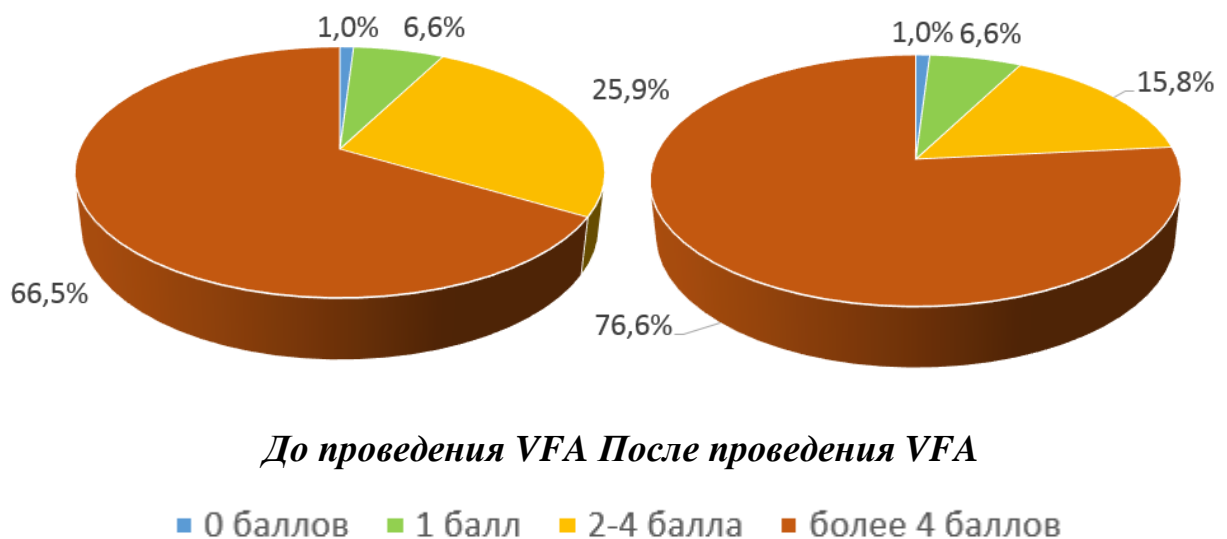


Рис. 7. Распределение пациенток с СКВ в соответствии с индексом повреждения до и после выполнения *VFA*

Как следует из рисунка, после проведения *VFA* увеличилась доля пациенток с высоким ИП. У 20 пациенток с СКВ (10,2 %) повысилась степень повреждения на 1 балл, и ИП стал высоким после его коррекции с учетом выявленного бессимптомного компрессионного перелома. Следовательно, у каждой десятой пациентки наблюдалась недооценка ИП при СКВ. В целом после активного выявления компрессионных деформаций тел позвонков у 76,6 % обследованных пациенток ИП достиг высокого уровня. Средний и низкий уровень повреждения

был отмечен у 15,7 % ($n = 31$) и 6,6 % ($n = 13$) пациенток соответственно. У двух пациенток, не имевших повреждений органов до включения в исследование, ИП сохранился неизменным. Средний ИП до и после проведения *VFA* составил 4,37 балла и 4,44 балла соответственно.

Таким образом, целенаправленная активная диагностика переломов позвонков при СКВ представляет собой актуальную проблему, недооцениваемую ревматологами, ведущими пациентов с этим заболеванием. С наибольшей частотой ОП у женщин с СКВ осложняется компрессионными переломами позвонков, которые могут протекать субклинически, создавая сложности диагностики. Основными факторами риска вертебральных переломов явились кумулятивная доза ГК, количество низкоэнергетических переломов в анамнезе, а также МПК в общем показателе бедра и шейки бедра. Активное выявление переломов позвонков с помощью *VFA* позволило увеличить долю пациентов с диагностированным остеопорозом и, соответственно, нуждающихся в лечении этого заболевания, а также верно оценить ИП и выбрать дальнейшую тактику ведения пациентки при СКВ.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Системная красная волчанка (СКВ) — это хроническое аутоиммунное заболевание, с наибольшей частотой развивающееся у молодых женщин от 15 до 45 лет и проявляющееся повреждением практически всех органов и тканей [17]. Успехи современной ревматологии привели к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов с СКВ [141]. Целью лечения СКВ является достижение ремиссии или минимально возможной активности заболевания, а также предотвращение обострений [6]. Предложенный в 2014 г. принцип «лечения до достижения цели» при СКВ (*T2T/SLE*) изменил подход к лечению [143]. Особое внимание стало уделяться тщательному мониторингованию течения болезни и применению лекарственной терапии в соответствии с клинической ситуацией с целью повышения выживаемости, предупреждения необратимых органных повреждений и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем. Однако у пациентов по мере затухания иммунновоспалительного процесса на первый план выступают проблемы, связанные с развитием коморбидных заболеваний / состояний и токсичности лекарственных препаратов [39; 104; 125]. Накопление необратимых повреждений приводит к ухудшению долгосрочного прогноза у пациентов с СКВ [113].

Известно, что необратимые повреждения начинают формироваться уже в первый год болезни [45; 131; 158], и по мере их накопления возрастает риск летального исхода [37; 42; 109; 112; 122; 138]. Несмотря на то что при СКВ вовлекаются в патологических процесс многочисленные органы и системы, уже к пятому году болезни на первое место выходят костно-мышечные повреждения [105]. Как правило, врач-ревматолог при курации пациента с СКВ особое внимание уделяет потенциально жизнеугрожающим осложнениям со стороны сердечно-сосудистой (инфаркт, кардиомиопатия, перикардит), центральной нервной системы (инсульт, невропатия, психозы, судорожные припадки) и почек (почечная недостаточность), зачастую упуская из виду те, которые требуют

целенаправленного выявления при дополнительном обследовании. Наиболее частыми осложнениями со стороны костно-мышечной системы при СКВ являются переломы, ассоциированные с ОП [26]. При этом в структуре всех переломов преобладают компрессионные переломы тел позвонков [89; 119; 123; 156], которые могут протекать субклинически или бессимптомно [26; 48; 52]. Наличие невыявленных переломов затрудняет своевременное назначение антиостеопоротической терапии для предотвращения повторных переломов.

Трудности в диагностике ОП при СКВ связывают также с тем, что изолированная оценка МПК не всегда позволяет адекватно оценить риск переломов. Данные исследований [36; 87] показывают, что ОП переломы могут развиваться даже при нормальных показателях МПК. Поэтому только целенаправленное выявление и оценка всех факторов риска имеют ключевое значение для профилактики и диагностики ОП при СКВ.

Помимо общепринятых факторов риска (предшествующие низкоэнергетические переломы, ранняя менопауза, курение и др.) в развитии ОП при СКВ играют роль и специфические, связанные с основным заболеванием: длительность заболевания [40; 89], продолжительность терапии ГК [50; 123; 156] и их кумулятивная доза [119; 147; 157].

Подавление активности СКВ не представляется возможным без применения высоких доз ГК. В то же время длительный прием ГК вносит свой вклад в развитие необратимых повреждений, способствуя развитию ОП и переломов [8]. В связи с этим своевременная отмена ГК или подбор адекватных доз по мере снижения активности СКВ в рамках концепции «лечения до достижения цели» являются одной из основных задач, решение которой позволит избежать или минимизировать ятрогенные воздействия ГК на костную ткань.

С целью определения роли остеопороза и ассоциированных с ним переломов в развитии необратимых повреждений внутренних органов у пери- и постменопаузальных женщин с СКВ на фоне длительной терапии ГК было запланировано наше исследование.

Работа выполнена на базе ГБУЗ СПб «Клиническая ревматологическая больница № 25». Для решения поставленных в исследовании задач проведено кросс-секционное (одномоментное) исследование, в которое были включены 197 пациенток в возрасте от 40 лет и старше с диагностированной СКВ по критериям *SLICC* (2012 г.), обратившихся за амбулаторной помощью в указанное медицинское учреждение в период с 2013 по 2017 г. С учетом появления обновленных критериев *EULAR/ACR* (2019 г.) каждая пациентка была перепроверена на предмет соответствия критериям СКВ 2019 г.

Выбор возраста пациенток (40 лет и старше), а также наличия пери- и постменопаузы было продиктовано возможностью выявления у них с наибольшей частотой повреждения костно-мышечной системы в целом, а также ОП, осложненного переломами. Кроме того, хорошо известно, что у женщин с СКВ зачастую развивается ранняя менопауза (до 45 лет), являющаяся независимым фактором риска ОП и переломов. Медиана возраста обследованных больных СКВ составила 48 лет (44; 56), а длительность заболевания — семь лет (4; 12). Большинство пациенток имели хронический вариант течения СКВ и низкую активность заболевания. Некоторые пациентки находились к моменту включения в исследование в ремиссии. Такой состав пациенток обусловлен тем, что их отбор осуществлялся исключительно с амбулаторного приема.

Всем пациенткам было проведено анкетирование с целью выявления общепринятых факторов риска ОП. Клинико-инструментальное обследование позволило оценить активность СКВ по шкалам *SLEDAI-2K* и *LLDAS*, а также установить необратимые повреждения по шкале *SLICC/ACR Damage Index*. Всем женщинам с СКВ была выполнена двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позвоночника (*DXA* денситометрия) и проксимального отдела бедра, *DXA*-морфометрия позвоночника (*VFA* – *vertebral fracture assessment*), оценка десятилетней вероятности основных остеопоротических переломов и переломов бедра по индексу *FRAX*. При выявлении снижения высоты тел позвонков по результатам *DXA*-морфометрии пациенткам проводилась рентгенография позвоночника для верификации компрессионных переломов.

Проведен анализ получаемой терапии и дозировок препаратов (включая расчет кумулятивной дозы ГК).

С учетом большой длительности заболевания средний индекс повреждения в обследованной группе был высоким ($4,4 \pm 2,2$ балла). Костно-мышечные повреждения занимали первое место среди всех прочих и выявлялись у абсолютного большинства женщин с СКВ ($n = 133, 67,5 \%$).

За время проведения нашего исследования были опубликованы данные одномоментного исследования РЕНЕССАНС (2016) на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой [2], в которое вошел 231 пациент с СКВ со схожей длительностью заболевания. Повреждения костно-мышечной системы занимали третье место среди всех прочих ($n = 43, 19 \%$). Однако средний возраст пациентов в исследовании РЕНЕССАНС был меньше (34 года против 48 лет), что, вероятно, объясняет более высокий процент костно-мышечных повреждений в нашей группе обследованных пациенток с СКВ.

Хорошо известно, что необратимые повреждения могут развиваться не только под действием иммуновоспалительного процесса, но и в результате его лечения — на фоне длительной терапии цитостатиками и ГК [60]. В нашем исследовании ИП умеренно коррелировал с длительностью терапии ГК ($r = 0,6163, p = 0,000001$) и кумулятивной дозой ГК ($r = 0,6167, p = 0,000001$). Однако корреляции между ИП и поддерживающей дозой ГК выявлено не было ($r = 0,1023, p = 0,1866$).

Все включенные в исследование пациентки в тот или иной период болезни получали терапию ГК в различных дозах. Однако на этапе включения в исследование, несмотря на то что большинство женщин ($n = 128, 65 \%$) имело низкую активность заболевания или находилось в ремиссии, ГК были отменены только у 13 пациенток (6,6 %): у девяти из 36 женщин в ремиссии и у четырех из 92 с низкой активностью СКВ. При этом более половины женщин, имевших низкую активность или ремиссию СКВ, продолжали прием ГК в высокой дозе ($\geq 7,5$ мг в сутки по преднизолону). Пациентки, имевшие низкую активность или ремиссию СКВ, но при этом продолжавшие получать ГК в высокой дозе, чаще в качестве терапии получали аминохинолиновые препараты ($p = 0,000077$) и реже

ГИБТ ($p = 0,00001$) в сравнении с пациентками, имевшими схожую активность заболевания, но получавшими меньшую дозу ГК. При этом частота приема цитостатиков была в этих группах сопоставима ($p > 0,05$).

Однако принятие решения о снижении дозы ГК не всегда зависело только от рекомендаций врача-ревматолога. На амбулаторном приеме некоторые пациентки сообщали, что опасались снижать дозу ГК, несмотря на соответствующие указания в медицинской документации, продолжая принимать ГК в неоправданно высокой дозе.

Дополнительная оценка всех пациенток на соответствие критериям низкой активности по шкале *LLDAS* показала, что более половины женщин ($n = 96, 59,6 \%$) соответствовали четырем критериям из пяти. При этом пятым (недостающим) критерием у этих пациенток была высокая поддерживающая доза ГК (выше 7,5 мг по преднизолону). В то же время все женщины ($n = 92, 57,1 \%$), за исключением четырех в этой группе, имели низкую активность по шкале *SLEDAI-2K*. Можно сделать предположение, что у этих пациенток с СКВ доза $\text{ГК} \geq 7,5$ мг в сутки по преднизолону была избыточна и могла быть скорректирована в соответствии с клинической ситуацией.

Абсолютное большинство пациенток ($n = 184, 93,4 \%$) продолжали прием ГК на момент обследования, что явилось ведущим фактором риска ОП. Среди остальных общепринятых факторов риска ОП и переломов с высокой частотой в группе обследованных имели место постменопауза ($n = 86, 43,7 \%$), сахарный диабет ($n = 39, 19,8 \%$), падения в течение года ($n = 34, 17,3 \%$) и курение ($n = 16, 8,1 \%$). При этом, вероятно, некоторые факторы риска вносили свой вклад в накопление необратимых повреждений. Так, ИП у продолжавших курить пациенток был достоверно выше ($p = 0,0004$), чем у некурящих или бросивших курение после установки им диагноза СКВ.

В соответствии с анамнестическими данными среди всех пациенток с СКВ, включенных в исследование, у 53 (26,9 %) женщин было выявлено 98 низкоэнергетических переломов: 55 переломов тел позвонков и 43 периферических перелома. Выявленная нами частота ОП переломов соотносилась с данными

литературы (6–42 %). Переломы периферического скелета регистрировались чаще, чем переломы позвонков (14,7 % против 12,2 % соответственно). У женщин в перименопаузе низкоэнергетические переломы отмечались в каждом десятом случае, а в постменопаузе — в каждом втором. Наступление менопаузы увеличивало среднее число переломов на одну пациентку в 1,3 раза.

Переломы позвонков были установлены у 24 из 53 пациенток с СКВ, имевших низкоэнергетические переломы, что составило половину от всех женщин с переломами по данным анамнеза и 12,8 % от общего числа обследованных. Выявлению этих переломов способствовало наличие клинических проявлений в виде острой боли в спине (в зависимости от локализации сломанного позвонка), постепенно переходящей в хроническую, провоцируемой физической активностью пациентки, послужившей причиной обращения к врачу.

Среди всех обследованных 37 женщин (18,8 %) имели МПК по Т-критерию $\leq -2,5 SD$, а 66 пациенток (33,5 %) МПК по Т-критерию была $\leq -1,5 SD$. Полученные данные соотносились с результатами недавнего метаанализа (2019), показавшего, что остеопения и ОП выявлялись в 38 и 13 % случаев соответственно среди 33 527 участников с СКВ.

В то же время показатели МПК отличались у женщин в зависимости от наличия менопаузы ($p = 0,000001$). Так, среди женщин в перименопаузе отмечалось снижение МПК только в позвоночнике (МПК $L1-L4 \leq -1,5 SD$ было выявлено у 11,1 %), в постменопаузе показатели МПК были значительно ниже ($p = 0,000001$): 39 женщин (45,3 %) имели показатели МПК шейки бедра и / или $L1-L4$, соответствующие ОП ($\leq -2,5 SD$ по Т-критерию), а у 66 пациенток (76,7 %) показатели МПК шейки бедра и / или $L1-L4$ были $\leq -1,5 SD$. Однако влияние ранней менопаузы на снижения МПК выявлено не было. При сравнении МПК в шейке бедра, общем показателе бедра и в позвоночнике у женщин с ранней менопаузой и находящихся в постменопаузе (установившейся в обычные сроки) достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную отрицательную корреляционную связь абсолютных значений МПК шейки бедра с длительностью

приема ГК ($r = -0,4421$, $p = 0,000001$), кумулятивной ($r = -0,3542$, $p = 0,000001$) и поддерживающей дозами ГК ($r = -0,3817$, $p = 0,000001$). Также была установлена умеренная корреляционная связь МПК позвоночника с длительностью приема ГК ($r = -0,5261$, $p = 0,000001$) и кумулятивной дозой ($r = -0,5434$, $p = 0,000001$), однако связь с поддерживающей дозой ГК была слабой ($r = -0,2112$, $p = 0,0018$).

Был установлен высокий риск ОП переломов при СКВ на основании расчета десятилетнего риска основных остеопоротических переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости по калькулятору *FRAX*. Медианы (25 %; 75 %) десятилетнего риска основных остеопоротических переломов до и после проведения *DXA*, рассчитанного по *FRAX*, составили 11 % (8,4 %; 20 %) и 12 % (8,4 %; 20 %) соответственно, а медианы (25 %; 75 %) десятилетнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости — 1 % (0,4 %; 2,5 %) и 0,8 % (0,3 %; 2 %) соответственно. При этом включение МПК шейки бедра в расчет индекса *FRAX* у обследованных женщин не повлияло на значения абсолютного риска переломов ($p > 0,05$). Риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства, разработанный для РФ, у 96 пациенток (48,7 %) с СКВ.

Схожие данные были представлены по итогам проведенного E. Lai (2019) ретроспективного исследования среди 802 пациентов с различными системными заболеваниями соединительной ткани (включая 233 пациента с СКВ) [87]. В опубликованном исследовании был сделан вывод о недостаточной прогностической значимости *FRAX* и МПК при определении риска переломов у пациентов с СКВ. Однако анализа риска перелома в зависимости от ИП не проводилось.

На основании соответствия критериям диагностики ОП в обследуемой группе данный диагноз мог быть установлен более чем у половины пациенток ($n = 108$, 54,8 %). В то же время на практике ОП был установлен только у 35 женщин, при этом 33 (17,8 %) из них получали антиостеопоротическую терапию (бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина *D*) на момент включения в исследование и две женщины соблюдали «лекарственные каникулы».

Препараты кальция и витамина *D* в профилактических целях принимали 2/3 обследованных женщин ($n = 121$, 61,4 %).

С целью выявления субклинических или бессимптомных переломов позвонков всем пациенткам была выполнена морфометрия позвоночника (*VFA*), по результатам которой компрессионные переломы тел позвонков были выявлены у 55 женщин, из них в 24 впервые (в 43,6 % случаях). Схожие данные были получены в нескольких зарубежных исследованиях, проведенных как среди пациентов с ревматоидным артритом, так и СКВ [19; 26; 66]. По данным научной литературы, при целенаправленном обследовании с помощью *VFA* впервые выявленные компрессионные переломы позвонков были установлены у 36–46 % пациентов.

Все впервые выявленные вертебральные переломы по результатам *VFA* как в нашем исследовании, так и в зарубежных исследованиях [26], носили бессимптомный характер или сопровождались скудными клиническими проявлениями. Всего было идентифицировано 87 переломов тел позвонков. В среднем на каждую пациентку с СКВ пришлось 1,6 перелома позвонка. После проведения *VFA* прирост числа вертебральных переломов составил +15,7 % (с 12,2 до 27,9 %).

Были установлены различия в локализации компрессионных переломов позвонков (в том числе выявленных после *VFA*) между обследованными пациентками с СКВ и пациентами с первичным ОП. У больных СКВ пик переломов приходился на среднегрудной отдел позвоночника (*Th6–Th9*), тогда как согласно данным эпидемиологического исследования *EPOS* [85] при первичном ОП преимущественной локализацией переломов позвонков является нижнегрудной и поясничный отделы (*Th11–L4*), характерных для постменопаузального ОП.

Несмотря на то что в целом у женщин с наличием хотя бы одного компрессионного перелома позвонка МПК шейки бедра, общего показателя бедра и *L1–L4* была достоверно ниже, чем у женщин без вертебральных переломов ($p = 0,000002$, $p = 0,002170$ и $p = 0,0000001$ соответственно), переломы позвонков среди обследованных были выявлены как при сниженных, так и при нормальных показателях МПК.

Риск компрессионных переломов позвонков ассоциировался с кумулятивной дозой ГК ($p = 0,000001$), количеством низкоэнергетических переломов в анамнезе ($p = 0,000001$), а также с МПК в общем показателе бедра ($p = 0,001309$) и шейки бедра ($p = 0,007362$).

Для 13 женщин с СКВ впервые диагностированные переломы с помощью *VFA* были первыми клиническими проявлениями ОП, которые не были учтены при оценке *FRAX* и ИП. После пересчета индекса *FRAX* с учетом результатов *VFA* прирост числа пациенток, превысивших порог вмешательства, составил 48 %. Таким образом, доля пациенток, нуждавшихся в лечении ОП, достигла 61,4 %.

Вследствие того, что не были учтены бессимптомные и субклинические переломы позвонков в оценке ИП, в каждом десятом случае наблюдалась его недооценка. В целом после активного выявления компрессионных деформаций тел позвонков у 76,6 % обследованных пациенток ИП превысил 4 балла. Средний ИП до и после проведения *VFA* составил 4,37 балла и 4,44 балла соответственно.

Таким образом, в нашем исследовании активное выявление переломов позвонков с помощью *VFA* позволило увеличить долю пациентов с диагностированным остеопорозом и, соответственно, нуждающихся в лечении этого заболевания, а также верно оценить ИП и выбрать дальнейшую тактику ведения пациентки при СКВ.

Преимуществом нашего исследования является отбор всех пациентов из одной клинической базы, что обеспечило полный доступ к первичной медицинской документации (амбулаторным картам и историям болезни), позволило проследить течение СКВ, оценить кумулятивную дозу ГК. Использование комплексной оценки костной ткани для целенаправленного поиска ОП и переломов позвонков в виде проведения денситометрии (*DXA*) и *DXA*-морфометрии в качестве скринингового метода у всех пациенток, а также морфометрии при рентгенографии позвоночника для подтверждения выявленных деформаций позвонков позволило выявить истинную частоту ОП и переломов в обследованной группе.

Ограничением нашего исследования является проведение одномоментного исследования, не позволившего определить частоту ОП и переломов в динамике.

Отбор пациентов исключительно с амбулаторного приема обусловил особенность обследованной группы — большинство пациенток имели низкую активность заболевания или находились в ремиссии. В соответствии с критериями включения среди обследованных не было молодых пациенток (младше 40 лет), а также пациенток с сохраненным менструальным циклом, что повлияло на высокую частоту ОП и переломов в обследованной группе. В то же время уровень необратимых повреждений у женщин в пери- и постменопаузе с СКВ может быть выше в реальной клинической практике, чем в нашем исследовании, поскольку критерием исключения было серьезное поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности, которое могло оказать влияние на уровень необратимых повреждений при СКВ в сторону утяжеления, включая ОП с переломами.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток в пери- и постменопаузе с СКВ с медианой продолжительности заболевания семь лет в 76,6 % случаев установлен высокий уровень необратимых повреждений по *SLICC/ACR* (выше 4 баллов), среди которых костно-мышечные повреждения выявлялись у 67,5 % обследованных пациенток. При этом высокий уровень необратимых повреждений ассоциировался с возрастом пациенток ($p = 0,000376$), длительностью СКВ ($p = 0,000001$), подострым течением ($p = 0,000001$), кумулятивной дозой глюкокортикоидов ($p = 0,000001$), а также продолжающимся табакокурением ($p = 0,0004$).

2. У 61,4 % пациенток диагностирован остеопороз, наиболее частыми факторами риска которого были прием глюкокортикоидов (93,4 %) с медианой терапии семь лет и указание на перенесенные низкоэнергетические переломы в анамнезе (26,9 %). При этом каждая вторая пациентка (55,3 %) имела показания к инициации антиостеопоротической терапии на основании рассчитанного десятилетнего риска основных остеопоротических переломов по *FRAX*, превысившего порог терапевтического вмешательства.

3. Проведение морфометрии позвоночника повысило выявляемость компрессионных переломов тел позвонков с 12,2 до 27,9 % за счет бессимптомных и субклинических переломов, которыми оказались 56,4 % всех выявленных переломов позвонков. Переломы позвонков ассоциировались с наличием низкоэнергетических переломов в анамнезе ($p = 0,000001$), низкой МПК в общем показателе бедра ($p = 0,001309$) и шейки бедра ($p = 0,007362$), а также кумулятивной дозой глюкокортикоидов ($p = 0,000001$).

4. В 18,2 % случаев у женщин в пери- и постменопаузе с СКВ переломы позвонков выявлялись при нормальной МПК, однако при снижении МПК в шейке бедра или позвоночнике до $-1,0 SD$ и ниже относительный риск компрессионного перелома тела позвонка увеличивался в 3,8 раза (95 %, ДИ 1,8–8,1, $p = 0,0003$).

5. Большинство пациенток (89,8 %), несмотря на низкую активность или ремиссию СКВ, продолжало получать глюкокортикоиды в качестве поддерживающей терапии, при этом практически половина из них (47,7 %) принимала глюкокортикоиды в высоких дозах (7,5 мг и более в сутки по преднизолону).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики остеопороза и компрессионных переломов тел позвонков у женщин пери- и постменопаузе с СКВ, помимо оценки клинических проявлений, необходимо проведение *DXA* денситометрии в сочетании с оценкой высоты тел позвонков (морфометрией позвоночника при выполнении денситометрии или рентгенографии).

2. Всем женщинам в пери- и постменопаузе с СКВ необходимо подсчитывать десятилетний риск переломов по *FRAX* и сравнивать его с принятым в РФ порогом вмешательства с целью определения необходимости назначения патогенетической терапии остеопороза.

3. Для уменьшения риска возникновения остеопоротических переломов и необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ с низкой активностью заболевания или его ремиссией рекомендуется наряду с проведением патогенетической терапии остеопороза рассматривать вопрос о снижении дозы ГК или их полной отмене.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андрианова, И. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой / И. Андрианова, М. Иванова // Научно-практическая ревматология. — 2005. — Т. 43. — № 5. — С. 19–22.
2. Асеева, Е. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС) / Е. Асеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 4. — С. 404–411.
3. Вагина, В. Остеопороз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией и его коррекция альфакальцидолом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Вагина. — Волгоград, 2005. — 25 с.
4. Древаль, А. Менопауза / А. Древаль // Русский медицинский журнал. — 2018. — № 1. — С. 3–7.
5. Зоткин, Е. Г. Остеопороз при некоторых ревматических заболеваниях : дис. ... док. мед. наук / Е. Г. Зоткин. — СПб., 2002. — 203 с.
6. Клюквина, Н. Проблема коморбидности при системной красной волчанке / Н. Клюквина // Русский медицинский журнал. — 2015. — № 7. — 370 с.
7. Коренская, Е. Г. Эффективность отечественного препарата ксидифон в лечении остеопороза при системной красной волчанке в зависимости от показателей иммунного статуса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Г. Коренская. — Волгоград, 2007. — 25 с.
8. Лесняк, О. Клинические рекомендации: диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше / О. Лесняк, И. Баранова, Н. Торопцова. — Ярославль : Литера, 2013. — 48 с.
9. Мельниченко, Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392–426.
10. Насонов, Е. Ревматология / Е. Насонов, В. Насонова // Национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.

11. Насонов, Е. Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации / Е. Насонов, С. Соловьев, А. Лиля // Современная ревматология. — 2016. — Т. 10. — № 2. — С. 12–16.
12. Насонова, В. А. Системная красная волчанка (критерии диагностики и клинические варианты течения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Насонова. — М., 1967. — 38 с.
13. Решетняк, Т. Глюкокортикоиды в терапии системной красной волчанки / Т. Решетняк [и др.] // Клиницист. — 2013. — Т. 7. — № 3. — С. 14–26.
14. Соловьева, Е. Необратимые органные повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC / Е. Соловьева [и др.] // Современная ревматология. — 2016. — Т. 1. — С. 56–62.
15. Тарасова, И. А. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Тарасова. — М., 2003. — 23 с.
16. Цыган, Е. Н. Остеопения и остеопороз у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и анкилозирующим спондилоартритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Н. Цыган. — СПб., 2004. — 24 с.
17. Соловьев, С. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии / С. Соловьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2020. — Т. 58. — № 1. — С. 5–14.
18. Тарасова, И. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки / И. Тарасова // Диссертация кандидате медицинских наук. — М., 2003. — 140 с.
19. Abdellah, E. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment / E. Abdellah [et al.] // Rheumatology. — 2010. — Vol. 49. — № 7. — P. 1303–1310.
20. Abu-Shakra, M. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center / M. Abu-Shakra [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 1995. — Vol. 22. — № 7. — P. 1265–1270.

21. Adachi, J. Management of corticosteroid-induced osteoporosis / J. Adachi [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2000. — Vol. 29. — № 4. P. 228–251.
22. Alarcon-Segovia, D. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus / D. Alarcon-Segovia [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 1988. — Vol. 15. — P. 65–69.
23. Almehed, K. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients / K. Almehed [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2010. — Vol. 12. — № 4. — P. 153.
24. Amezcua-Guerra, L. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion / L. Amezcua-Guerra // *The Journal of Rheumatology*. — 2009. — Vol. 36. — № 1. — P. 4–6.
25. Andrews, J. Muscle strength, muscle mass, and physical disability in women with systemic lupus erythematosus / J. Andrews [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2015. — Vol. 67. — № 1. — P. 120–127.
26. Angeli, A. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study / A. Angeli [et al.] // *Bone*. — 2006. — Vol. 39. — № 2. — P. 253–259.
27. Aringer, M. European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Aringer [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2019. — Vol. 78. — № 9. — P. 1151–1159.
28. Ball, E. Lupus arthritis — do we have a clinically useful classification / E. Ball, A. Bell // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51. — № 5. — P. 771–779.
29. Balsamo, S. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study / S. Balsamo [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2013. — Vol. 14. — P. 263.
30. Bassyouni, I. Jaccoud's arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus: One centre study / I. Bassyouni [et al.] // *Journal of advanced research*. — 2011. — Vol. 2. — № 4. — P. 327–332.

31. Bernatsky, S. Mortality in systemic lupus erythematosus / S. Bernatsky [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — № 8. — P. 2550–2557.
32. Black, D. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures Fracture Intervention Trial Research Group / D. Black DM [et al.] // *Lancet*. — 1996. — Vol. 6. — № 348. — P. 1535–1541.
33. Bombardier, C. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE / C. Bombardier [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — № 6. — P. 630–640.
34. Borba, V. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients / V. Borba [et al.] // *Lupus*. — 2005. — Vol. 14. — № 7. — P. 529–533.
35. Boyanov, M. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus / M. Boyanov, R. Robeva, P. Popivanov // *Clinical rheumatology*. — 2003. — Vol. 22. — № 4–5. — P. 318–323.
36. Briot, K. Glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Briot, C. Roux // *RMD Open*. — 2015. — Vol. 1. — № 1. — e000014.
37. Bruce, I. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort / I. Bruce [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2015. — Vol. 74. — № 9. — P. 1706–1713.
38. Buckley, L. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / L. Buckley [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2017. — Vol. 69. — № 8. — P. 1521–1537.
39. Bultink, E. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus / E. Bultink // *Calcified Tissue International*. — 2018. — Vol. 102. — № 5. — P. 575–591.
40. Bultink, E. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom / E. Bultink [et al.] // *Osteoporosis international*. — 2014. — Vol. 25. — № 4. — P. 1275–1283.

41. Bultink, E. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus / E. Bultink [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2005. — Vol. 52. — № 7. — P. 2044–2050.
42. Cardoso, C. Initial and accrued damages Predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study // C. Cardoso [et al.] // *Lupus*. — 2008. — Vol. 17. — № 11. — P. 1042–1048.
43. Carli, L. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus / L. Carli [et al.] // *Lupus science and medicine*. — 2016. — Vol. 3. — № 1. — e000098.
44. Castrejon, I. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care / I. Castrejon [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2014. — Vol. 32. — № 5. — P. 85–95.
45. Chambers, S. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years / S. Chambers [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 48. — № 6. — P. 673–675.
46. Cockcroft, D. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. Cockcroft, M. Gault // *Nephron*. — 1976. — Vol. 16. — P. 31–41.
47. Cooper, C. Epidemiology of osteoporosis / C. Cooper, L. Melton // *Trends in endocrinology and metabolism*. — 1992. — Vol. 3. — № 6. — P. 224–229.
48. Cooper, C. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group / C. Cooper, T. O'Neill, A. Silman // *Bone*. — 1993. — Vol. 14. — № 1. — P. S89–S97.
49. Danchenko, N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden / N. Danchenko, J. Satia, M. Anthony // *Lupus*. — 2006. — Vol. 15. — № 5. — P. 308–318.
50. Ekblom-Kullberg, S. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus / S. Ekblom-Kullberg [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2013. — Vol. 42. — № 5. — P. 390–393.

51. Fardet, L. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study / L. Fardet, I. Petersen, I. Nazareth // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94. — № 15. — e647.

52. Fink, H. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa / H. Fink [et al.] // *The Journal of Bone and Mineral Research*. — 2005. — Vol. 20. — № 7. — P. 1216–1222.

53. Fors Nieves, C. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review / C. Fors Nieves, P. Izmirly // *Current Rheumatology Reports*. — 2016. — Vol. 18. — № 4. — P. 18–21.

54. Fortin, P. Clinical predictors of function in systemic lupus erythematosus / P. Fortin [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1994. — Vol. 37. — № 9. — S. 326.

55. Franklyn, K. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) / K. Franklyn [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — № 9. — P. 1615–1621.

56. Furukawa, M. Prevalence and risk factors of vertebral fracture in female Japanese patients with systemic lupus erythematosus / M. Furukawa [et al.] // *Modern Rheumatology*. — 2013. — Vol. 23. — № 4. — P. 765–773.

57. García-Carrasco, M. Influence of prevalent vertebral fractures on the quality of life in patients with systemic lupus erythematosus / M. García-Carrasco [et al.] // *The Israel Medical Association Journal*. — 2011. — Vol. 13. — № 6. — P. 333–337.

58. Gaubitz, M. Epidemiology of connective tissue disorders / M. Gaubitz // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — № 3. — P. 33–34.

59. Genant, H. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique / H. Genant [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. — 1993. — Vol. 8. — № 9. — P. 1137–1148.

60. Gladman, G. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus / D. Gladman [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2003. — Vol. 30. — № 9. — P. 1955–1959.

61. Gladman, G. Assessment of the reliability of the SLICC=ACR damage index for SLE / D. Gladman [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1997. — Vol. 40. — № 5. — P. 809–813.
62. Gladman, G. Cross-cultural validation of three disease activity indices in systemic lupus erythematosus (SLE) / D. Gladman [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 1992. — Vol. 19. — № 4. — P. 608–611.
63. Gladman, G. Lack of correlation among 3 outcome measures in SLE: disease activity, damage and quality of life / D. Gladman [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 1996. — Vol. 14. — № 3. — P. 305–308.
64. Gladman, G. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics / American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus / D. Gladman [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1996. — Vol. 39. — № 3. — P. 363–369.
65. Gorgos, L. The ACR=SLICC damage index in systemic lupus erythematosus (SLE) / L. Gorgos, D. Goldman, M. Petri // *Arthritis and rheumatology*. — 1993. — Vol. 36. — № 9. — S. 68.
66. Gupta, L. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis / L. Gupta [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2018. — Vol. 21. — № 3. — P. 725–731.
67. Gu, C. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors / C. Gu [et al.] // *Archives of Osteoporosis*. — 2019. — Vol. 15. — № 1. — P. 1.
68. Harris, S. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial / S. Harris [et al.] // *JAMA network*. — 1999. — Vol. 282. — № 14. — P. 1344–1352.
69. Holloway, L. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance / L. Holloway [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. — 2014. — Vol. 12. — P. 116.

70. Huang, Y. Incidence and risk factors of osteomyelitis in adult and pediatric systemic lupus erythematosus: a nationwide, population-based cohort study / Y. Huang [et al.] // *Lupus*. — 2019. — Vol. 28. — № 1. — P. 19–26.

71. Hussein, S. Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis / S. Hussein [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2018. — Vol. 45. — № 10. — P. 1462–1476.

72. Jing, H. An era of biological treatment in systemic lupus erythematosus / H. Jing, L. Zhanguo // *Clinical Rheumatology*. — 2018. — Vol. 37. — № 1. — P. 1–3.

73. Kalla, A. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus / A. Kalla [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. — 1993. — Vol. 36. — № 12. — P. 1726–1734.

74. Kanis, J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. Kanis [et al.] // *Osteoporosis international*. — 2019. — Vol. 30. — № 1. — P. 3–44.

75. Kanis, J. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report / J. Kanis // *World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases (University of Sheffield)*. — 2007.

76. Kanis, J. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids / J. Kanis [et al.] // *Osteoporosis international*. — 2011. — Vol. 22. — № 3. — P. 809–816.

77. Kanis, J. The diagnosis of osteoporosis / J. Kanis [et al.] // *The Journal of bone*. — 1994. — Vol. 9. — № 8. — P. 1137–1141.

78. Karlson, E. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus / E. Karlson [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1997. — Vol. 40. — № 1. — P. 47–56.

79. Katz, P. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus / P. Katz [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2011. — Vol. 63. — № 2. — P. 261–268.

80. Katz, P. Physical activity, obesity, and cognitive impairment among women with systemic lupus erythematosus / P. Katz [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2012. — Vol. 64. — № 4. — P. 502–510.

81. Katz, P. Disability in valued life activities among individuals with systemic lupus erythematosus P. Katz [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 59. — № 4. — P. 465–473.

82. Katz, P. Impact of obesity on functioning among women with systemic lupus erythematosus / P. Katz [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2011. — Vol. 63. — № 10. — P. 1357–1364.

83. Kipen, Y. Three year follow-up of body composition changes in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus / Y. Kipen [et al.] // *Rheumatology*. — 1999. — Vol. 38. — № 1. — P. 59–65.

84. Kipen, Y. Body composition in systemic lupus erythematosus / Y. Kipen, B. Strauss, E. Morand // *British journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — № 5. — P. 514–519.

85. Klotzbuecher, C. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis / C. Klotzbuecher [et al.] // *The Journal of Bone and Mineral Research*. — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 721–739.

86. Lau, E. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the Medicare population / E. Lau [et al.] // *The journal of bone and joint surgery*. — 2008. — Vol. 90. — № 7. — P. 1479–1486.

87. Lai, E. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases / E. Lai [et al.] // *Lupus*. — 2019. — Vol. 28. — № 8. — P. 945–953.

88. Laan, R. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content / R. Laan [et al.] // *Calcified Tissue International*. — 1993. — Vol. 52. — № 1. — P. 5–9.

89. Lee, C. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus / C. Lee [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2007. — Vol. 34. — № 10. — P. 2018–2023.
90. Lee, J. Ten-year absolute fracture risk and hip bone strength in Canadian women with systemic lupus erythematosus / J. Lee [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2012. — Vol. 39. — № 7. — P. 1378–1384.
91. Lekamwasam, S. Framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis / S. Lekamwasam [et al.] // *Osteoporosis international*. — 2012. — Vol. 23. — № 9. — P. 2257–2276.
92. Lerang, K. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study / K. Lerang, [et al.] // *Lupus*. — 2014. — Vol. 23. — № 14. — P. 1546–1552.
93. Li, E. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus / E. Li [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2009. — Vol. 36. — № 8. — P. 1646–1652.
94. Liang, M. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research / M. Liang [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1988. — Vol. 31. — № 7. — P. 817–825.
95. Lopez, P. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features / P. Lopez [et al.] // *Lupus*. — 2003. — Vol. 12. — № 11. — P. 860–865.
96. Luengo, M. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis – a comparative study / M. Luengo [et al.] // *Thorax*. — 1991. — Vol. 46. — № 11. — P. 803–806.
97. Luo, S. 171 Comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus prior to and following diagnosis: case-control study / S. Luo, C. Kuo // *Lupus science and medicine*. — 2017. — Vol. 4.
98. Mak, A. Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals / A. Mak [et al.] // *Rheumatology International*. — 2013. — Vol. 33. — № 2. — P. 299–307.

99. Martinez, J. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature / J. Martinez [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2007. — Vol. 25. — № 1. — P. 47–53.
100. McElhone, K. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study / K. McElhone [et al.] // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19. — № 14. — P. 1640–1647.
101. Mendoza-Pinto, C. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus / C. Mendoza-Pinto [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2009. — Vol. 28. — № 5. — P. 579–585.
102. Mendoza-Pinto, C. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression / C. Mendoza-Pinto [et al.] // *PLoS One*. — 2018. — Vol. 13. — № 6. — e0196113.
103. Mok, C. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups / C. Mok [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2005. — Vol. 84. — № 4. — P. 218–224.
104. Mok, C. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus / C. Mok, A. Mak, K. Ma // *Lupus*. — 2005. — Vol. 14. — № 2. — P. 106–112.
105. Mok, C. Relationship between individual organ damage and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE): A prospective cohort study of 679 patients / C. Mok [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 71. — P. 545.
106. Molina, J. Deforming arthropathy of the hands (Jaccoud's) in systemic lupus erythematosus (SLE). An independent subset of SLE / J. Molina [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1995. — Vol. 38. — P. S347.
107. Mosca, M. Assessing remission in systematic lupus erythematosus / M. Mosca, S. Bombardieri // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2006. — Vol. 24. — № 6. — P. 99–104.
108. Moss, K. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades / K. Moss [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2002. — Vol. 61. — № 5. — P. 409–413.

109. Murimi-Worstell, I. Association between organ damage and mortality in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis / I. Murimi-Worstell [et al.] // *BMJ Open*. — 2020. — Vol. 10. — № 5. — e031850.

110. Nasonov, E. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan) / E. Nasonov [et al.] // *Lupus*. — 2014. — Vol. 23. — № 2. — P. 213–239.

111. Nikpour, M. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus / M. Nikpour [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2009. — Vol. 61. — № 9. — P. 1152–1158.

112. Nived, O. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus / O. Nived [et al.] // *The journal of rheumatology*. — 2002. — Vol. 29. — № 7. — P. 1398–1400.

113. Nossent, J. SLICC/ACR damage index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus: changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy and prognosis / J. Nossent // *The journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 25. — № 4. — P. 654–659.

114. Olesińska, M. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement / M. Olesinska, A. Saletra // *Reumatologia*. — 2018. — Vol. 56. — № 1. — P. 45–54.

115. Oray, M. Long-term side effects of glucocorticoids / M. Oray [et al.] // *Expert opinion on drug safety*. — 2016. — Vol. 15. — № 4. — P. 457–465.

116. Pearson, D. Vertebral morphometry by DXA: a comparison of supine lateral and decubitus lateral densitometers / D. Pearson [et al.] // *Journal of Clinical Densitometry*. — 2006. — Vol. 9. — № 3. — P. 295–301.

117. Petri, M. Comparison of Remission and Lupus Low Disease Activity State in Damage Prevention in a United States Systemic Lupus Erythematosus Cohort / M. Petri, L. Magder // *Arthritis and rheumatology*. — 2018. — Vol. 70. — № 11. — P. 1790–1795.

118. Petri, M. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort / M. Petri [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 64. — № 12. — P. 4021–4028.

119. Petri, M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update / M. Petri // *Arthritis care and research*. — 1995. — Vol. 8. — № 3. — P. 137–145.

120. Petri, M. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus / M. Petri [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2012. — Vol. 64. — № 8. — P. 2677–2686.

121. Puisto, V. Vertebral fracture and cause-specific mortality: a prospective population study of 3,210 men and 3,730 women with 30 years of follow-up / V. Puisto [et al.] // *European Spine Journal*. — 2011. — Vol. 20. — № 12. — P. 2181–2186.

122. Rahman, P. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus / P. Rahman [et al.] // *Lupus*. — 2001. — Vol. 10. — № 2. — P. 93–96.

123. Ramsey-Goldman, R. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data / R. Ramsey-Goldman [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 1999. — Vol. 42. — № 5. — P. 882–890.

124. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis American College of Rheumatology Taskforce on Osteoporosis Guidelines. / American College of Rheumatology // *Arthritis and rheumatology*. — 1996. — Vol. 39. — № 11. — P. 1791–1801.

125. Rees, F. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999–2012 / F. Rees [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2016. — Vol. 68. — № 6. — P. 819–827.

126. Reginster, J. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis / J. Reginster // *Osteoporosis International*. — 2000. — Vol. 11. — № 1. — P. 83–91.

127. Richter Cohen, M. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset / M. Richter Cohen [et al.] // *The journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — № 4. — P. 42–424.

128. Rizkallah, M. Comparison of morbidity and mortality of hip and vertebral fragility fractures: Which one has the highest burden / M. Rizkallah [et al.] // *Osteoporosis and sarcopenia*. — 2000. — Vol. 6. — № 3. — P. 146–150.

129. Ruiz-Arruza, I. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus / I. Ruiz-Arruza [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53. — № 8. — P. 1470–1476.

130. Santiago, M. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature / M. Santiago, V. Galvao // *Medicine*. — 2008. — Vol. 87. — № 1. — P. 37–44.

131. Santos, M. Predictors of damage progression in Portuguese patients with systemic lupus erythematosus / M. Santos, F. Vinagre, P. Nero // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2009. — Vol. 1173. — P. 822–828.

132. Smolen, J. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. Smolen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — № 4. — P. 631–637.

133. Smolen, J. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force / J. Smolen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — № 1. — P. 6–16.

134. Steiman, A. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome / A. Steiman, D. Gladman, D. Ibanez, M. Urowitz // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — № 9. — P. 182–1827.

135. Steinbuch, M. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture / M. Steinbuch, T. Youket, S. Cohen // *Osteoporosis International*. — 2004. — Vol. 15. — № 4. — P. 323–328.

136. Stockton, K. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls / K. Stockton [et al.] // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21. — № 3. — P. 271–278.

137. Stoll, T. A damage index for lupus patients — where are we now? / T. Stoll [et al.] // *Lupus*. — 1997. — Vol. 6. — № 3. — P. 219–222.

138. Stoll, T. ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus / T. Stoll, B. Seifert, D. Isenberg // *British journal of rheumatology*. — 1996. — Vol. 35. — № 3. — P. 248–254.

139. Stojan, G. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update / G. Stojan, M. Petri // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2018. — Vol. 30. — № 2. — P. 144–150.

140. Tani, C. Remission and low disease activity in systemic lupus erythematosus: an achievable goal even with fewer steroids? Real-life data from a monocentric cohort / C. Tani [et al.] // *Lupus science and medicine*. — 2018. — Vol. 5. — № 1. — e000234.

141. Tektonidou, M. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016 / M. Tektonidou [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — № 12. — P. 2009–2016.

142. Urowitz, M. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus / M. Urowitz [et al.] // *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. — 2014. — Vol. 66. — № 9. — P. 1374–1379.

143. Van Vollenhoven, R. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force / R. Van Vollenhoven [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — № 6. — P. 958–967.

144. Van Staa, T. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy / T. Van Staa [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2003. — Vol. 48. — № 11. — P. 3224–3229.

145. Van Staa, T. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis / T. Van Staa, H. Leufkens, C. Cooper // *Osteoporosis International*. — 2002. — Vol. 13. — № 10. — P. 777–787.

146. Van Staa, T. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses / T. Van Staa [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2000. — Vol. 39. — № 12. — P. 1383–1389.

147. Wang, S. Association of systemic lupus erythematosus with a higher risk of cervical but not trochanteric hip fracture: a nationwide population-based study / S. Wang [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2013. — Vol. 65. — № 10. — P. 1674–1681.

148. Wang, X. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis / X. Wang [et al.] // *Osteoporosis International*. — 2016. — Vol. 27. — № 4. — P. 1413–1423.

149. Wang, Y. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang [et al.] // *Osteoporosis International*. — 2020. — Vol. 31. — № 8. — P. 1401–1409.

150. Weiss, R. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases – a case-control study with 53,108 patients with fracture / R. Weiss [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — № 11. — P. 2247–2250.

151. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at the primary health care level / World Health Organization // *Summary meeting report*. — 2004.

152. Xia, J. Prevalence and Risk Factors of Reduced Bone Mineral Density in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Meta-Analysis / J. Xia [et al.] // *BioMed Research International*. — 2019. — Vol. 2019. — ID3731648.

153. Yee, C. Development and validation of the BILAG-2004 Index for the assessment of disease activity in SLE / C. Yee // *Rheumatology Research Group Division of Infection and Immunology, School of Medicine, The University of Birmingham*. — 2008.

154. Yee, C. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years / C. Yee [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54. — № 5. — P. 836–843.

155. Yee, C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus / C. Yee [et al.] // *The Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2005. — Vol. 64. — № 1. — P. 111–113.

156. Zhu, T. Incidence of and risk factors for non-vertebral and vertebral fracture in female Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a five-year cohort study / T. Zhu [et al.] // *Lupus*. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — P. 854–861.

157. Zonana-Nacach, A. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids / A. Zonana-Nacach [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2000. — Vol. 43. — № 8. — P. 1801–1808.

158. Zonana-Nacach, A. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration / A. Zonana-Nacach [et al.] // *Lupus*. — 1998. — Vol. 7. — № 2. — P. 119–123.

ПРИЛОЖЕНИЕ**Анкета для оценки факторов риска остеопороза и переломов**

Дата заполнения анкеты:

1.	Идентификационный номер пациентки	
2.	Дата рождения	
3.	Вес, кг	
4.	Рост в настоящий момент, см	
5.	Рост в 25 лет, см	
6.	Наличие предшествующего перелома: 1- Да 0- Нет	
7.	Наличие перелома бедра в анамнезе у родителей: 1- Да 0- Нет	
8.	Курение в настоящее время: 1- Да 0- Нет	
9.	Прием глюкокортикоидов: 1- Да 0- Нет	
10.	Наличие состояния, связанного со вторичным остеопорозом (сахарный диабет, несовершенный остеогенез у взрослого, длительно не леченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (< 45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени): 1- Да 0- Нет	
11.	Употребление алкоголя от трех единиц в день и более (750 мл пива, 300 мл вина или шампанского): 1- Да 0- Нет	
12.	Наличие менопаузы (отсутствие менструаций 1 год и более): 1- Да 0- Нет	
13.	Наличие перименопаузы (нерегулярные менструации в течение последнего года): 1- Да 0- Нет	
14.	Наличие болей в спине в течение сего периода болезни СКВ: 1- Да 0- Нет	
15.	Наличие боли в спине в настоящее время: 1- Да 0- Нет	
16.	Были ли у вас падения в течение последнего года? 1- Да 0- Нет	