



*На правах рукописи*

*Шкиреева Светлана Юрьевна*

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

3.1.27 — Ревматология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** профессор, доктор медицинских наук  
**Лесняк Ольга Михайловна**

**Официальные оппоненты:** **Костик Михаил Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ребров Андрей Петрович**

Профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 26 ноября 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.su](http://www.rheumatolog.su).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинский наук

И. С. Дыдыкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы исследования.** Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических 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, поэтому 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 эпиде-

миологических 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 перименопаузы, 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 перименопаузы 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.

Продемонстрирована 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 развитии 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 большая доля продолжает прием высоких доз ГК (7,5 мг и более по преднизолону в сутки). Результаты исследования обосновывают необходимость тщательного мониторингования 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 клиничко-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.  $\chi^2$  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). Заключение по первичной экспертизе подготовлено в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.

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 вол-

чанкой, 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на кафедре семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Этическая экспертиза проведена и исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России.

Проведено одномоментное исследование среди 197 женщин с СКВ, наблюдавшихся амбулаторно в СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

Критериями включения были:

- 1) диагноз СКВ в соответствии с критериями *SLICC* (2012 г.);
- 2) женский пол;
- 3) возраст 40 лет и старше;
- 4) состояние пери- или постменопаузы.

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

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

Среди пациенток было проведено анкетирование с целью выявления общепринятых факторов риска ОП и переломов; проведен расчет индекса десятилетнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов (*FRAX*) с учетом поправочных коэффициентов в зависимости от дозы ГК; проанализирована медицинская документация (амбулаторная карта, история болезни с заключениями всех врачей-специалистов), а также проводимая терапия по поводу ОП и СКВ; рассчитана кумулятивная доза ГК в пересчете на преднизолон; выполнен физикальный осмотр и оценены данные лабораторных исследований, необходимые для определения активности заболевания; проведена оценка активности СКВ по шкалам *SLEDAI-2K* [Bombardier, 1992] и *LLDAS* [Franklyn, 2016], уровень необратимого повреждения рассчитан по шкале *SLICC/ACR Damage Index* [Gladman, 1996]; выполнена *DXA*-денситометрия позвоночника и проксимального отдела бедра с оценкой МПК в г/см<sup>2</sup> и по *T*-критерию (при этом позвонки с компрессионной деформацией удалялись из подсчета МПК), а также *DXA*-морфометрия позвоночника (*VFA-vertebral fracture assessment*) по методике *Genant*, направленная на выявление компрессионных деформаций

тел позвонков [Genant, 1993]. При выявлении снижении высоты тел позвонков по результатам DXA-морфометрии пациенткам проведена рентгенография позвоночника в боковой проекции для верификации компрессионных переломов.

Всем пациенткам с СКВ устанавливался диагноз остеопороза, и риск переломов рассматривался как высокий в трех случаях:

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

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

**Методы статистического анализа.** Статистическую обработку данных проводили при помощи программы *Statistica 12.0*. 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.  $\chi^2$  использовался для сравнения категориальных переменных. Логистический регрессионный анализ был использован для выявления независимых факторов, ассоциированных с высокой степенью повреждения и исключения ко-фаундеров. Для внутригруппового сравнения использовался метод Краскела — Уоллиса.

**Результаты исследования.** Группа обследованных была представлена женщинами с СКВ с медианой [25 %; 75 %] возраста 48 [44; 56] лет и медианой [25 %; 75 %] длительности заболевания 7 [4; 12] лет, при этом 43,7 % обследованных женщин с СКВ находились в постменопаузе, остальные — в перименопаузе. Социально-демографическая характеристика группы приведена в *табл. 1*.

*Таблица 1*

**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 %)

Продолжение табл. 1

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 %)

Анализ активности СКВ по шкале *SLEDAI-2K* показал, что каждая пятая пациентка находилась в ремиссии (18,3 %,  $n = 36$ ). У абсолютного большинства женщин с СКВ (более 70 %) была отмечена низкая (46,7 %,  $n = 92$ ) или средняя активность (24,9 %,  $n = 49$ ) СКВ. Высокую и очень высокую активность СКВ имели только 7,6 % и 2,5 % пациенток соответственно.

Повреждения костно-мышечной системы были на первом месте среди всех прочих: в том или ином объеме их имели 133 (67,5 %) обследованных женщин с СКВ. При этом остеопороз с переломами и мышечная слабость были зарегистрированы в 38,6 % и 35,0 % случаев соответственно.

Средний индекс повреждения составил  $4,4 \pm 2,2$  балла. Высокий уровень необратимых повреждений (выше 4 баллов) был выявлен более чем у половины обследованных (66,5 %), у каждой четвертой — умеренный уровень необратимых повреждений (2 балла у 9,1 % и 3 балла у 16,8 % обследованных). Низкий уровень необратимого повреждения был у 6,6 % женщин, включенных в исследование. Только у двух пациенток индекс повреждения был равен 0.

Женщины, у которых на момент обследования был установлен высокий уровень повреждения, были старше по возрасту ( $p = 0,000376$ ), имели достоверно большую длительность заболевания ( $p = 0,000001$ ) и кумулятивную дозу ГК ( $p = 0,000001$ ). Кроме того, у пациенток с высоким уровнем повреждения СКВ чаще встречался подострый вариант течения заболевания ( $p = 0,000001$ ). В то же время статистически достоверной разницы в поддерживающей дозе ГК не было ( $p > 0,05$ ).

Индекс повреждения 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 индексом повреждения и поддерживающей дозой ГК выявлено не было ( $r = 0,1023$ ,  $p = 0,1866$ ).

На основании первичной медицинской документации был проведен анализ лекарственной терапии СКВ у обследованных пациенток. 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. Медиана поддерживающей дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 12,5 мг [5; 20]. Однако

к моменту включения в исследование 89,8 % пациенток с низкой активностью или ремиссией СКВ продолжали получать глюкокортикоиды в качестве поддерживающей терапии, при этом в 61 случае (47,7 %) из них доза ГК была высокой (7,5 мг и выше в сутки по преднизолону). Терапия ГК была отменена только у 13 женщин с СКВ (6,6 %): девять из них находились в ремиссии, четверо имели низкую активность СКВ.

Все пациентки, не находившиеся в ремиссии по шкале *SLEDAI-2K* ( $n = 161$ ), были проверены на соответствие критериям низкой активности по шкале *LLDAS*. 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 (57,1 %) с СКВ, имеющие четыре критерия из пяти (за исключением дозы ГК) по шкале *LLDAS*, показали низкую активность или ремиссию СКВ по шкале *SLEDAI-2K*. Оценка по шкале *LLDAS* позволила выявить больше пациенток с низкой активностью, чем *SLEDAI-2K*. Именно у этих пациенток мог обсуждаться вопрос отмены ГК.

**Факторы риска остеопороза и переломов.** Все 197 пациенток с СКВ имели факторы риска остеопороза и переломов, ведущим из которых оказался прием ГК. Абсолютное большинство ( $n = 184$ , 93,4 %) женщин продолжали прием ГК на момент включения в исследование. При достижении кумулятивной дозы ГК  $\geq 10000$  мг (в пересчете на преднизолон) риск любого низкоэнергетического перелома увеличивался в 4,7 раз (95 % ДИ 1,3–16,9,  $p = 0,00001$ ). В постменопаузе находились 86 пациенток ( $n = 23$ , 43,7 %), при этом у каждой десятой (11,7 %) менопауза развилась в возрасте до 45 лет (ранняя менопауза). Обращает на себя внимание тот факт, что каждая пятая пациентка (21,3 %) имела анамнез курильщика, при этом 8 % продолжали курить на фоне заболевания. Сравнительный анализ индекса повреждения у курящих и некурящих женщин с СКВ показал, что индекс повреждения у продолжающих курить пациенток был достоверно выше ( $p = 0,0004$ ), чем у некурящих или бросивших курение после установки им диагноза СКВ (медианы составили 6 баллов (2; 8) и 4 баллов (2; 6) 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.

В соответствии с анамнестическими данными переломы имели 53 женщины с СКВ (26,9 %), у которых было выявлено 98 низкоэнергетических переломов: 55 переломов тел позвонков и 43 периферических перелома. В среднем на каждую пришлось 1,9 перелома. По данным анамнеза, переломы периферического скелета регистрировались чаще, чем переломы позвонков (14,7 % против 12,2 %). С наступлением

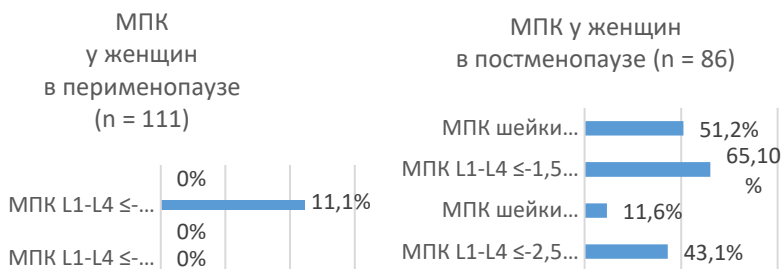


постменопаузы число переломов на одну пациентку среди всех женщин с переломами увеличивалось в 1,3 раза (с 1,5 до 2,0 переломов на каждую в среднем). У шести пациенток (5 %) в перименопаузе и у 18 (20,9 %) в постменопаузе на момент обследования был уже выявлен хотя бы один остеопоротический перелом позвонка. Согласно данным анамнеза все пациентки с переломами тел позвонков имели клинические проявления таких переломов в виде боли в спине.

**Анализ результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.** Показатели МПК в шейке бедра у обследованных женщин с СКВ были достоверно ниже, чем общей показателе бедра ( $p = 0,000001$ ) и в позвоночнике ( $p = 0,000001$ ).

У женщин в постменопаузе значения МПК в шейке бедра ( $p = 0,0002$ ), общего показателя бедра ( $p = 0,000001$ ) и L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> ( $p = 0,000001$ ) были достоверно ниже, чем у женщин в пременопаузе.

Среди всех обследованных 37 женщин (18,8 %) имели МПК по T-критерию  $\leq -2,5 SD$ , а у 66 (33,5 %) МПК по T-критерию была  $\leq -1,5 SD$ . Показатели МПК в зависимости от пери- или постменопаузы представлены на рис. 1.



**Рис. 1.** Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе с системной красной волчанкой

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

**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 этом добавление показателей МПК при расчете риска основных остеопоротических переломов по калькулятору *FRAX* никак не улучшило его прогностическую значимость: показатели *FRAX* до и после выполнения *DXA* у пациенток с СКВ статистически достоверных различий не имели ( $p > 0,05$ ).

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 терапевтического вмешательства у 96 пациенток с СКВ (48,7 %).

**Диагностика остеопороза в группе пациенток СКВ.** Наличие критериев диагностики ОП в группе женщин с СКВ проанализирована в *табл. 4*. На основании соответствия тем или иным критериям диагностики ОП диагноз ОП в обследуемой группе мог быть установлен, и риск перелома расценен как высокий у 108 пациенток (54,8 %): 13,7 % на основании перенесенного ранее низкоэнергетического перелома, 33,5 % в соответствии с *T*-критерием и 48,7 % имели десятилетнюю вероятность основных остеопоротических переломов по *FRAX*, превышающую порог вмешательства.

**Анализ лекарственной терапии остеопороза.** На момент включения в исследование 121 женщина с СКВ (61,4 %) получала препараты кальция и витамина *D* с целью профилактики остеопороза.

Несмотря на длительную ГК терапию, у всех обследованных, которые перенесли ранее и у которых были диагностированы в данном исследовании низкоэнергетические переломы, антиosteoporotическую терапию по поводу выявленного ранее остеопороза получали только 35 пациенток (17,8 %) в анамнезе и 33 (16,8 %) продолжали ее получать к моменту включения в исследование.

Все женщины, получавшие в анамнезе антиosteoporotическую терапию, имели низкие показатели МПК в бедре или позвоночнике (*T*-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 тех женщин, которым по результатам нашего исследования был установлен диагноз остеопороз (108 человек, 54,8 %), получали лечение только 32,4 %.

**Результаты целенаправленного выявления компрессионных переломов тел позвонков и их роль в диагностике остеопороза, определении десятилетнего риска переломов и оценке индекса повреждения SLICC.** По результатам проведения морфометрии позвоночника (VFA), компрессионные переломы тел позвонков были выявлены у 55 женщин с СКВ (27,9 %). Среди пациенток с переломами позвонков у 31 (56,4 %) они были выявлены впервые, у остальных 24 (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. 2*.

*Таблица 2*

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

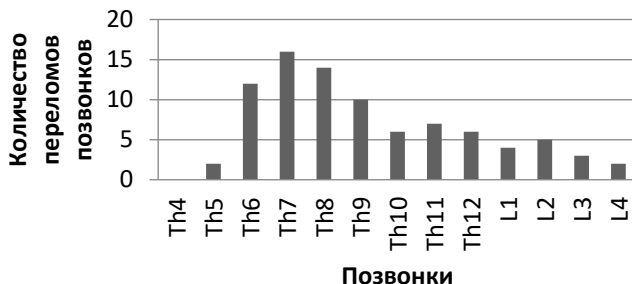
Характеристика	Все пациентки (n = 197)	Пациентки в перименопаузе (n = 111)	Пациентки в постменопаузе (n = 86)	p*
Пациентки с указанием на наличие перелома (переломов) позвонков в анамнезе на начало исследования				
Количество, чел. (%)	24 (12,2 %)	6 (5,4 %)	18 (20,9 %)	0,000953
Количество позвонков с 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 ком- прессионных де- формаций позвон- ков на одну паци- ентку в группе	1,0	1,0	1,1	0,13479 3
--	-----	-----	-----	--------------

\*При сравнении пациенток в пери- и постменопаузе

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 %).

Распределение всех компрессионных переломов позвонков (в том числе выявленных после *VFA*) по локализации представлено на *рис. 2*. Большинство переломов позвонков пришлось на средне-грудной отдел позвоночника (*Th6-Th9*).



**Рис. 2.** Распределение выявленных компрессионных переломов тел позвонков у женщин с СКВ

51,7 % всех переломов позвонков имели легкую степень компрессии, а 35,6 % — среднюю. В то же время 90,6 % впервые выявленных при *VFA* переломов были легкой степени тяжести компрессии.

Вновь выявленные переломы также сопровождались умеренными симптомами либо полным их отсутствием: у 19 пациенток (61,3 %) переломы позвонков носили полностью бессимптомный характер, у оставшихся 12 женщин (38,7 %) переломы позвонков были субклиническими.

У 13 женщин с СКВ выявленные бессимптомные и субклинические переломы позвонков были первыми клиническими проявлениями ОП: 11 из них находились в перименопаузе (имели субклинические переломы) и две — в постменопаузе (бессимптомные переломы).

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

**Факторы риска компрессионных переломов позвонков у пациенток с СКВ.** У десяти пациенток (18,2 %) компрессионные переломы тел позвонков развились при показателях МПК LI–IV и бедра, соответствующих норме (МПК  $\geq -0,9$  SD), у 22 женщин (40 %) — на фоне остеопении в LI–IV и / или бедре ( $-2,5 < \text{МПК} < -0,9$  SD), а в 23 случаях (41,8 %) — при ОП в LI–IV и / или бедре (МПК  $\leq -2,5$  SD). При снижении МПК — 1,0 SD и ниже по T-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. 3*.

*Таблица 3*

**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
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 <sup>2</sup>	28,4 (25,4; 31,6)	26,2 (24,8; 31,6)	0,233140
SLEDAI-2K на момент обследования, баллов, Me (25 %, 75 %)	10 (6; 20)	8 (4; 16)	0,010895
Уровень АТ к ДНК, Me (25 %, 75 %)	21 (13; 54)	21 (14; 65)	0,884766
Уровень СОЭ, мм/час Me (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 (14350; 44600)	63 500 (46275; 84900)	0,000000

*Продолжение табл. 3*

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 <sup>2</sup> , Ме (25 %, 75 %)	0,825 (0,744; 0,883)	0,754 (0,674; 0,785)	0,000002
МПК общего показателя бедра, г/см <sup>2</sup> , Ме (25 %, 75 %)	0,912 (0,85; 0,944)	0,820 (0,749; 0,932)	0,002170
МПК L1-L4, г/см <sup>2</sup> , 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
Наличие сахарного диабета, чел. (%)	12	27	0,000000
FRAX (10-летний 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

Несмотря на то что в соответствии с проведенным анализом развитие перелома позвонка в исследуемой группе ассоциировалось с множеством факторов, указанных в *табл. 4*, 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 кофайндерами ( $p > 0,05$ ) и не могли считаться достоверно значимыми.

**Диагностика остеопороза и определение высокого риска переломов после проведения VFA.** Результаты анализа соответствия пациенток анализируемой группы критериям диагностики остеопороза согласно федеральным клиническим рекомендациям после выявления новых компрессионных переломов тел позвонков с помощью морфометрии позвоночника представлены в *табл. 4*.

*Таблица 4*

**Соответствие критериям диагностики остеопороза  
в анализируемой группе после выявления дополнительных  
компрессионных переломов тел позвонков при VFA**

Критерии	Количество пациенток, %		
	На момент включения в исследование	После дообследования (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 %

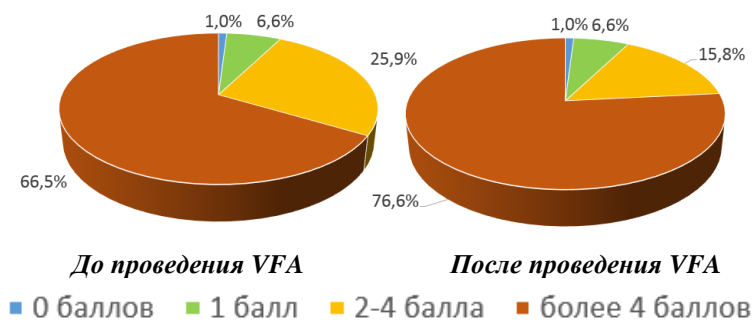
Всего пациенток с диагностированным остеопорозом	108 (54,8 %)	121 (61,4 %)	12,0 %
--	--------------	--------------	--------

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, которым диагностировали остеопороз и которые нуждались в его лечении, до 61,4 %.

Индекс повреждения был также достоверно выше у тех, кто превысил порог вмешательства по калькулятору *FRAX*, чем у тех, кто не достиг данного порога: медианы индекса повреждения у превысивших и не превысивших порог вмешательства составили 8 (4; 12) и 4 (2; 6) соответственно ( $p = 0,000001$ ).

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, нуждавшихся в лечении остеопороза, его не получали.

**Индекс повреждения при СКВ и бессимптомные компрессионные переломы позвонков.** После проведения *VFA* был произведен пересчет индекса повреждения у тех пациенток, у кого был выявлен ранее не диагностированный компрессионный перелом позвонка. Распределение пациенток в зависимости от оцененного индекса повреждения до и после выполнения *VFA* представлено на *рис. 3*.



**Рис. 3.** Распределение пациенток с СКВ в соответствии с индексом повреждения до и после выполнения *VFA*

Средний индекс повреждения до и после проведения *VFA* составил 4,37 балла и 4,44 балла соответственно. В результате проведения *VFA* увеличилась доля пациенток с высоким индексом повреждения.



В целом после активного выявления компрессионных деформаций тел позвонков у 76,6 % обследованных пациенток индекс повреждения превысил 4 балла.

Таким образом, целенаправленная диагностика переломов позвонков при СКВ представляет собой актуальную задачу, недооцененную ревматологами, которые ведут пациентов с этим заболеванием. С наибольшей частотой ОП у женщин с СКВ осложняется компрессионными переломами позвонков, которые могут протекать субклинически или бессимптомно, 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, которым диагностирован остеопороз и которые, соответственно, нуждаются в лечении этого заболевания, а также верно оценить индекс повреждения и выбрать дальнейшую тактику ведения пациентки при СКВ.

### Выводы

1. У пациенток в пери- и постменопаузе с СКВ с медианой продолжительности заболевания 7 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 7 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, продолжали получать глюкокортикоиды в качестве поддерживающей терапии, при этом практически половина из них (47,7 %) принимали 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.

**По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Шкиреева, С. Ю. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк, Е. Г. Зоткин // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 26–31. — 0,75 п. л.

2. Шкиреева, С. Ю. Бессимптомные переломы тел позвонков повышают индекс повреждения при системной красной волчанке / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк, Е. Г. Зоткин // Доктор.Ру. — 2018. — № 4 (148). — С. 26–31. — 0,75 п. л.

3. Шкиреева, С. Ю. Факторы риска необратимых органных повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе с системной красной волчанкой / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк, Е. Г. Зоткин // Современная ревматология. — 2018. — Т. 12. — № 4. — С. 89–94. — 0,75 п. л.

4. Шкиреева, С. Ю. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Е. Г. Зоткин, С. Ю. Шкиреева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57. № 2. — С. 218–221. — 0,5 п. л.

#### Другие публикации

5. Шкиреева, С. Ю. Остеопороз и связанные с ним переломы у женщин с системной красной волчанкой в возрасте старше 40 лет / С. Ю. Шкиреева, Е. Г. Зоткин, О. М. Лесняк // V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета : сб. тезисов. — М., 2013. — С. 102–103. — 0,125 п. л.

6. Шкиреева, С. Ю. Синдром саркопении у пациенток с СКВ на фоне длительной терапии ГК / С. Ю. Шкиреева // X науч.-практ. геронтологическая конф. «Пушковские чтения» : сб. тезисов. — СПб., 2014. — С. 128–129. — 0,125 п. л.

7. Шкиреева, С. Ю. Компрессионные переломы у женщин с СКВ в постменопаузе: частота и особенности локализации / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк // XV Юбилейная Северо-Западная науч.-практ. конф. «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2015» : сб. тезисов. — СПб., 2015. — С. 210–212. — 0,2 п. л.

8. Шкиреева, С. Ю. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин с СКВ / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатия. — 2016. — № 2. — С. 52. — 0,125 п. л.

9. Шкиреева, С. Ю. Бессимптомные переломы позвонков и индекс повреждения при СКВ / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк // Всерос. науч.-практ. конф. «Боткинские чтения» : сб. тезисов. — СПб., 2017. — С. 274–276. — 0,2 п. л.

10. Shkireeva, S. U. Influence of undiagnosed vertebral fractures on organ damage score in women with systemic lupus erythematosus / S. U. Shkireeva, O. M. Lesnyak, E. G. Zotkin // Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 (13–16 June). — Amsterdam, Netherlands, 2018. — P. A405. — 0,125 п. л.

11. Shkireeva, S. U. Prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus / S. U. Shkireeva, O. M. Lesnyak, E. G. Zotkin // Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 (13–16 June). — Amsterdam, Netherlands, 2018. — P. A1462. — 0,125 п. л.

Подписано в печать \_\_\_\_\_ 2021.  
Формат 60×90 1/16. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.