



# Бессимптомные переломы тел позвонков повышают индекс повреждения при системной красной волчанке

С. Ю. Шкиреева<sup>1</sup>, О. М. Лесняк<sup>2,3</sup>, Е. Г. Зоткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, г. Москва

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Клиническая ревматологическая больница № 25, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** оценить распространенность компрессионных переломов тел позвонков, в том числе бессимптомных, у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) в пери- и постменопаузе и изучить их вклад в необратимые повреждения органов.

**Дизайн:** одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 197 женщин с диагнозом СКВ (средний возраст — 50,94 ± 9,10 года) в пери- и постменопаузе. Средняя длительность заболевания составила 9,7 ± 7,5 года. Все пациентки с СКВ получали терапию глюкокортикоидами (ГК) на протяжении более 12 месяцев (средняя длительность ГК-терапии — 9,0 ± 6,6 года) в дозе 15 ± 5 мг/сут в пересчете на преднизолон и имели невысокую активность заболевания (средний индекс Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 — 5,1 ± 3,9 балла). Всем пациенткам были выполнены денситометрия и дополнительно морфометрия позвоночника (программа Vertebral Fracture Assessment, VFA) с целью выявления компрессионных переломов позвонков в грудном и поясничном отделах. Индекс повреждения (ИП) при СКВ рассчитывали путем оценки состояния 12 систем и органов. Оценка ИП проводилась до и после VFA. Для всех пациенток рассчитывали индекс 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) с использованием показателей минеральной плотности костной ткани шейки бедра.

**Результаты.** Медиана 10-летнего риска основных остеопоротических переломов составила 20% (от 8,7% до 57%), а медиана 10-летнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости — 1,7% (от 0,1% до 15%). Риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства у 42 (21,3%) пациенток с СКВ.

Компрессионные переломы тел позвонков после проведения VFA были выявлены у 55 (27,9%) пациенток, при этом у 32 (16,2%) из них перелом обнаружился впервые. В целом остеопороз (ОП) диагностировали у 143 (72,6%) больных СКВ, при этом у 111 (56,3%) женщин — по результатам денситометрии, а у 23 (11,7%) — только после проведения VFA. Средний ИП до и после VFA составил 4,4 ± 2,2 и 5,3 ± 2,6 балла соответственно. Анализ всех факторов риска высокой степени повреждения при СКВ после проведения логистической регрессии показал, что на рост уровня ИП (4 балла и более) основное влияние оказывали возраст пациенток ( $p = 0,013215$ ), суммарная доза ГК ( $p = 0,000047$ ) и предшествующая терапия циклофосфамидом ( $p = 0,041505$ ). Переломы позвонков носили вторичный характер (мешали правильно оценить причинно-следственную связь указанных факторов). Высокий уровень повреждения ассоциировался с возрастом старше 50 лет (ОШ = 4,32; 95%-ный ДИ: 2,23–8,37) и суммарной дозой ГК  $\geq 60$  г по преднизолону (ОШ = 3,68; 95%-ный ДИ: 1,52–8,96).

**Заключение.** Пациентки с СКВ, длительно получающие ГК, после наступления постменопаузы входят в группу особо высокого риска ОП и переломов. Субклиническое течение переломов позвонков обуславливает их низкую выявляемость и приводит к недооценке ИП органов при СКВ. При этом раннее выявление и назначение лечения ОП может предотвратить «каскад переломов». Возраст старше 50 лет, состояние постменопаузы, а также суммарная доза ГК более 60 г в пересчете на преднизолон значимо повышают ИП у пациенток с СКВ. Тщательное наблюдение за такими больными и своевременная коррекция доз ГК могут быть одним из способов профилактики у них ОП и переломов.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, остеопороз, компрессионные переломы позвонков, глюкокортикоиды, индекс повреждения.



## Asymptomatic Vertebral Body Fractures Increase the Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

S. Yu. Shkireeva<sup>1</sup>, O. M. Lesnyak<sup>2,3</sup>, E. G. Zotkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

<sup>3</sup> Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

**Objective of the Study:** To assess the prevalence of vertebral body compression fractures, including asymptomatic fractures, in peri- and postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate the role of such fractures in irreversible organ damage.

**Study Design:** This was a cross-sectional study.

**Materials and Methods:** One hundred and ninety-seven peri- and postmenopausal women with SLE (mean age 50.94 ± 9.10) were examined. The mean duration of disease was 9.7 ± 7.5 years. All patients with SLE had received 15 ± 5 mg/day prednisone equivalent of glucocorticoids (GC) for more than 12 months (mean duration of GC treatment 9.0 ± 6.6) and had low disease activity (mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 5.1 ± 3.9). Bone densitometry and spinal morphometry, using a vertebral fracture assessment (VFA) protocol, were performed on all patients to detect vertebral compression fractures in the thoracic and lumbar spine. The SLE damage

Зоткин Евгений Германович — д. м. н., первый заместитель директора ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: ezotkin@mail.ru

Лесняк Ольга Михайловна — профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; руководитель клиничко-диагностического центра профилактики остеопороза СПб ГБУЗ КРБ № 25; д. м. н., профессор. 190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъясная, д. 30. E-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Шкиреева Светлана Юрьевна — заведующая консультативно-диагностическим отделением, врач-ревматолог ФНБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: shkireyeva@mail.ru

index (DI) was determined by assessment of 12 systems and organs. The damage index was assessed before and after VFA. Ten-year absolute risk of a major osteoporotic fracture was calculated for all of the women based on bone mineral density (BMD) at the femoral neck, using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX).

**Study Results:** Median 10-year risk of a major osteoporotic fracture was 20%, ranging from 8.7% to 57%, and median 10-year risk of a proximal hip fracture was 1.7%, ranging from 0.1% to 15%. In 42 (21.3%) SLE patients the risk of a major osteoporotic fracture was above the intervention threshold.

VFA revealed vertebral body compression fractures in 55 (27.9%) patients, including newly diagnosed fractures in 32 (16.2%) patients. Overall, osteoporosis was diagnosed in 143 (72.6%) SLE patients: in 111 (56.3%) it was detected by densitometry, and in 23 (11.7%) only after VFA. Mean DI before and after VFA was  $4.4 \pm 2.2$  and  $5.3 \pm 2.6$ , respectively. Analysis of all high-risk factors for damage in SLE cases was performed after the application of logistic regression, and showed that high DI scores ( $\geq 4$ ) were primarily associated with age ( $p = 0.013215$ ), cumulative GC dose ( $p = 0.000047$ ), and prior cyclophosphamide therapy ( $p = 0.041505$ ). Vertebral fractures were a secondary diagnosis, and were a confounding factor that biased the causal effect of the factors mentioned above. High DI scores were associated with age above 50 (odds ratio [OR] = 4.32; 95% confidence interval [CI]: 2.23–8.37) and cumulative GC dose of  $\geq 60$  g prednisolone equivalent (OR = 3.68; 95% CI: 1.52–8.96).

**Conclusion:** Postmenopausal SLE patients who have received GC for a long time are at especially high risk for osteoporosis and fractures. When vertebral fractures remain subclinical they are often undetected, and thus organ damage in such SLE patients is underestimated. Detection and treatment of osteoporosis in its early stages can prevent a “cascade” of fractures. Age above 50, postmenopausal status, and cumulative GC dose of  $>60$  g prednisolone equivalent significantly increase the DI in female SLE patients. Close follow-up of such patients and timely adjustment of GC doses may be one way to prevent osteoporosis and fractures.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, osteoporosis, vertebral compression fractures, glucocorticoids, damage index.

**С**истемная красная волчанка (СКВ) — полиорганное системное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями, длительным течением и зачастую непредсказуемым исходом. Благодаря успехам современной ревматологии продолжительность жизни больных СКВ существенно увеличилась, при этом уровень 5-летней выживаемости достиг 90% и выше [1–3]. Однако подавление активности самого заболевания не может решить все задачи, стоящие перед врачом-ревматологом. Непосредственно на прогноз влияют развивающиеся повреждения внутренних органов, которые носят необратимый характер, формируясь во всех системах органов с разной частотой [4–7]. Так, уже к пятому году заболевания на одно из первых мест выходит поражение костно-мышечной системы [8].

Одними из наиболее частых проявлений повреждения костно-мышечной системы при СКВ являются остеопороз (ОП) и обусловленные им низкоэнергетические переломы, в том числе компрессионные переломы тел позвонков [9]. Однако на сегодняшний день остаются нерешенными проблемы диагностики как самого ОП, так и остеопоротических переломов позвонков, протекающих субклинически или бессимптомно [10, 11]. В то же время выявление остеопоротических переломов при СКВ — крайне важная задача, поскольку их наличие учитывается при расчете ИП, а следовательно, отражает прогноз [12].

Вопрос о частоте компрессионных переломов позвонков при СКВ в настоящее время остается не до конца изученным и широко обсуждается в литературе [10, 12–14]. Следует ожидать, что у женщин именно в пери- и постменопаузе число компрессионных переломов позвонков при СКВ будет увеличиваться, поскольку постменопауза остается ведущим фактором риска ОП.

**Цель нашего исследования** состояла в оценке распространенности компрессионных переломов тел позвонков, в том числе бессимптомных, у пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе и изучении их вклада в необратимые повреждения органов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2014–2015 гг. на базе ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург). Обследованы 197 женщин с диагнозом СКВ, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено комитетом по этике.

Критерии включения:

- диагноз СКВ в соответствии с критериями Systemic Lupus International Collaborating Clinics (2012);
- женский пол;
- возраст 40 лет и старше;
- состояние пери- или постменопаузы.

В исследование не включались пациентки с тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), влияющим на фосфорно-кальциевый обмен.

Всем участницам было проведено клинико-инструментальное обследование. Степень повреждения органов при СКВ определялась при помощи индекса повреждения (ИП) (ACR Damage Index) [15]. Для расчета ИП оценивают состояние 12 систем и органов, максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 7 баллов в зависимости от количества включенных параметров. Поражение костно-мышечной системы при оценке органных повреждений определяется наличием или отсутствием следующих состояний: мышечной атрофии или слабости, деформирующего или эрозивного артрита, ОП с переломами или коллапсом позвонков, аваскулярного некроза, остеомиелита, разрыва сухожилия. Общий максимально возможный счет по всем системам органов может достигать 47 баллов.

В зависимости от степени накопленного ущерба выделялись 4 уровня повреждения: отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — 2–4 балла, высокий ИП — более 4 баллов [16]. Для оценки активности СКВ использовался Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) [17].

Все пациентки были анкетированы с целью выявления факторов риска ОП. По материалам первичной документации (историй болезни и амбулаторных карт) проведен анализ схем лечения. При расчете суммарной дозы глюкокортикоидов (ГК) оценивались дозы препаратов преднизолона или метилпреднизолона, принимаемые в таблетированной форме. Доза метилпреднизолона пересчитывалась на дозу преднизолона путем умножения на коэффициент 1,25. Суммарная доза ГК рассчитывалась путем сложения. Расчет доз ГК в виде курсов пульс-терапии проводился отдельно.

Для всех пациенток рассчитывали индекс 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) с использованием показателей минеральной плотности костной ткани (МПК) шейки бедра на российской модели (<http://www.shef.ac.uk>).

## Клинико-демографическая характеристика пациенток с системной красной волчанкой (СКВ)

Параметры	Значение
Возраст, годы (M ± SD)	50,94 ± 9,10
Возраст начала СКВ, годы (M ± SD)	41,25 ± 7,10
Длительность СКВ, годы (M ± SD)	9,7 ± 7,5
Состояние постменопаузы, n (%)	86 (43,7)
Ранняя менопауза (до 45 лет), n (%)	23 (11,7)
Возраст наступления менопаузы, годы (M ± SD)	46,2 ± 5,6
<i>Терапия СКВ</i>	
Прием глюкокортикоидов (ГК) в анамнезе, n (%)	197 (100,0)
Прием ГК на момент обследования, n (%)	184 (93,4)
Средняя продолжительность приема ГК, годы (M ± SD)	9,0 ± 6,6
Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон, мг в сутки (M ± SD)	15 ± 5
Средняя суммарная доза ГК за весь период болезни, мг (M ± SD)	43816,6 ± 32049,0
Медиана поддерживающей дозы ГК, мг (минимум, максимум)	12,5 (0–40)
Терапия цитостатиками (циклофосфамид, азатиоприн, мофетила микофенолат) в анамнезе, n (%)	171 (86,8)
Терапия цитостатиками (циклофосфамид, азатиоприн, мофетила микофенолат) на момент обследования, n (%)	120 (60,9)
Аминохинолиновые препараты, n (%)	108 (54,8)
Генно-инженерная биологическая терапия (белимумаб), n (%)	18 (9,1)
<i>Терапия остеопороза, n (%)</i>	
Бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D	33 (16,8)
Монотерапия препаратами кальция и витамина D	121 (61,4)
<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, n (%)</i>	
Ремиссия СКВ (0 баллов)	36 (18,2)
Низкая активность (1–5 баллов)	64 (32,5)
Средняя активность (6–10 баллов)	61 (31,0)
Высокая активность (11–19 баллов)	24 (12,2)
Очень высокая активность (≥ 20 баллов)	12 (6,1)
Средняя активность заболевания на момент обследования, баллы (M ± SD)	5,1 ± 3,9
<i>Индекс повреждения, n (%)</i>	
0 баллов	2 (1,0)
1 балл	13 (6,6)
2 балла	18 (9,1)
3 балла	33 (16,8)
4 балла и более	131 (66,5)

Поражение почек в течение всего периода болезни имело место примерно в каждом четвертом случае (n = 53, 26,9%). Средний ИП составил 4,4 ± 2,2 балла, при этом максимальное значение ИП достигало 12 баллов.

В соответствии с классификацией, предложенной Научно-исследовательским институтом ревматологии им. В. А. Насо-

При расчете FRAX принимались во внимание повышающие/понижающие коэффициенты в зависимости от дозы ГК [18]. При анализе цифр FRAX применялся порог вмешательства, рекомендованный Российской ассоциацией по остеопорозу (<http://www.osteoporoz.ru>).

Измерение МПК в бедре и позвоночнике проводили на костном рентгеновском DXA-денситометре (Hologic, Explorer, США). МПК оценивалась в г/см<sup>2</sup> и по Т-критерию. Позвонки с компрессионной деформацией удалялись из подсчета. Диагноз на основании денситометрии интерпретировали согласно рекомендациям ВОЗ: Т-критерий ≥ -0,9 SD расценивался как норма, Т-критерий от -1,0 до -2,4 SD — остеопения, Т-критерий ≤ -2,5 — ОП. Однако поскольку все пациентки, включенные в наше исследование, длительно (больше года) принимали ГК, то, согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, для них диагноз ОП выставлялся при Т-критерии ≤ -1,5 SD по результатам денситометрии и/или при выявлении перенесенного низкоэнергетического перелома (в том числе бессимптомного компрессионного перелома позвонка).

Для обнаружения переломов позвонков грудного и поясничного отделов во время проведения денситометрии дополнительно выполняли морфометрию позвоночника (Vertebral Fracture Assessment, VFA). При этом сравнивали между собой переднюю, среднюю и заднюю высоты позвонков T<sub>4</sub>–L<sub>5</sub>, которые в норме должны быть одинаковыми. Кроме того, сопоставляли высоту каждого позвонка с нижележащим позвонком, поскольку его высота должна быть на 1–2 мм больше. Снижение высоты позвонка более чем на 20–25% в переднем, среднем или заднем размере расценивали как компрессионный перелом [19].

Описательная статистика представлена подсчетом средних значений (M), 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 пациенток с высокой степенью повреждения органов и его отсутствием) — U-тест Манна — Уитни. Критерий χ<sup>2</sup> использовался для сравнения категориальных переменных. Логистический регрессионный анализ применяли для выявления независимых факторов, ассоциированных с высокой степенью повреждения органов при СКВ, и исключения конфаундеров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

## Характеристика обследованных пациенток

Основные клинико-демографические характеристики пациенток с СКВ представлены в *таблице 1*.

В постменопаузе находились чуть меньше половины женщин (43,7%), ее средняя продолжительность составила 12,8 года. Примерно каждая десятая участница отметила раннее наступление менопаузы (до 45 лет).

Индекс SLEDAI-2K колебался между 0 и 46 (медиана — 10 баллов). У половины обследованных была зафиксирована ремиссия или низкая активность СКВ. В то же время 93,4% пациенток продолжали получать терапию ГК.

Была проведена оценка поражения органов-мишеней у женщин с СКВ. Изменения костно-мышечной системы отмечались у абсолютного большинства (n = 171, 86,8%) в течение всего периода болезни. У 157 (79,7%) обследованных наблюдалось поражение кожи, у 72 (36,5%), 68 (34,5%) и 54 (27,4%) — поражение ЦНС, легких и глаз соответственно.



новой [16], высокая степень ИП (4 балла и более) выявлялась у 131 (66,5%) обследованной, умеренная степень повреждения была зарегистрирована в каждом четвертом случае ( $n = 51, 25,9\%$ ). Не имели необратимых повреждений органов лишь 2 (1,0%) пациентки с СКВ.

#### Частота остеопороза, переломов и показатели FRAX у участниц исследования

У пациенток с СКВ были проанализированы факторы риска ОП и переломов. По данным анамнеза предшествующие низкоэнергетические переломы позвонков и костей периферического скелета имели 77 (39,0%) женщин: у 55 (27,9%) регистрировались только невертебральные переломы, у 16 (8,1%) — только компрессионные переломы тел позвонков, а у 6 (3,0%) участниц выявлено сочетание невертебрального и компрессионного перелома позвонка. О появлении низкоэнергетического перелома до наступления менопаузы сообщили 36 (18,2%) пациенток, 41 (20,8%) указала на возникновение перелома уже в постменопаузе.

Примерно каждая пятая пациентка с СКВ ( $n = 42, 21,3\%$ ) курила в течение жизни, при этом на фоне заболевания отказались от этой вредной привычки только 26 (13,2%). Среди обследованных не было злоупотреблявших алкоголем, а также женщин со значимой сопутствующей патологией щитовидной железы (например, длительно нелеченым гипертиреозом), ЖКТ (синдромом мальабсорбции), хроническими заболеваниями печени и почек (скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин). Последнее было критерием исключения из исследования.

У всех был рассчитан 10-летний риск основных остеопоротических переломов и риск перелома проксимального отдела бедренной кости по калькулятору FRAX. Медиана 10-летнего риска основных остеопоротических переломов составила 20% (от 8,7% до 57%), а медиана 10-летнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости — 1,7% (от 0,1% до 15%). Риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства у 42 (21,3%) пациенток с СКВ.

По результатам денситометрии у 111 (56,3%) участниц был диагностирован ОП: 39 (19,8%) имели показатели МПК проксимального отдела бедра и/или  $L_1-L_4 \leq -2,5$  SD по Т-критерию, а 72 (36,5%) —  $\leq -1,5$  SD по Т-критерию.

#### Переломы позвонков и индекс повреждения

При проведении морфометрии позвоночника методом VFA у 55 (27,9%) пациенток были диагностированы компрессионные переломы тел позвонков, при этом у 32 (16,2%) из них перелом выявили впервые. Обнаружение переломов позвонков не коррелировало с показателями денситометрии: у 23 (41,8%) из 55 женщин переломы позвонков были выявлены на фоне показателей МПК позвоночника и/или бедра, соответствующих ОП, у 19 (34,6%) — на фоне остеопении, а у 13 (23,6%) показатели МПК позвоночника и бедра соответствовали норме.

Среди всех женщин с переломами позвонков ( $n = 55$ ) почти три четверти находились в постменопаузе ( $n = 40, 72,7\%$ ). У 23 (11,7%) участниц бессимптомный компрессионный перелом позвонка стал первым клиническим проявлением ОП и соответственно не был учтен при расчете ИП.

В целом ОП диагностировали у 143 (72,6%) больных СКВ, при этом у 111 (56,3%) женщин — на предшествующем этапе (денситометрия/переломы), а у 23 (11,7%) — только после проведения VFA.

Для пациенток, у которых бессимптомный перелом был первым клиническим проявлением ОП, ИП был пересчитан. Средний ИП после проведения VFA составил  $5,3 \pm 2,6$  балла. Распределение пациенток с СКВ в соответствии с ИП после включения данных о выявленных бессимптомных переломах позвонков представлено в таблице 2.

Существенные изменения произошли в количестве женщин со средним и высоким ИП. Так, у 20 (10,1%) пациенток с СКВ степень повреждения повысилась на 1 балл, и ИП стал высоким после его коррекции с учетом выявленного бессимптомного компрессионного перелома. Следовательно, у каждой десятой пациентки наблюдалась недооценка ИП. В целом у 76,6% обследованных ИП достиг значения 4 и более баллов. У двух пациенток, не имевших повреждений органов до включения в исследование, ИП сохранился неизменным.

#### Факторы риска высокой степени повреждения при системной красной волчанке

При анализе факторов риска высокой степени повреждения при СКВ удалось выявить некоторые закономерности (табл. 3).

Значимо более высокий ИП отмечался у пациенток более старшего возраста, находившихся в менопаузе, с большей продолжительностью болезни и большим числом обострений, длительно получавших терапию ГК, с высокой суммарной дозой ГК, имевших в анамнезе терапию циклофосфамидом или мопетил микофенолатом, низкоэнергетический перелом.

Проведенный регрессионный анализ с включением всех факторов, показавших статистическую значимость на предыдущем этапе, выявил, что на степень повреждения оказывали влияние возраст пациенток ( $p = 0,013215$ ), суммарная доза ГК ( $p = 0,000047$ ) и предшествующая терапия циклофосфамидом ( $p = 0,041505$ ). Остальные включенные в анализ факторы являлись конфаундерами ( $p > 0,05$ ) и не могли считаться статистически значимыми. Высокий уровень повреждения ассоциировался с возрастом старше 50 лет (ОШ = 4,32; 95%-ный ДИ: 2,23–8,37) и суммарной дозой ГК  $\geq 60$  г по преднизолону (ОШ = 3,68; 95%-ный ДИ: 1,52–8,96).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы анализировали частоту компрессионных переломов позвонков у женщин с СКВ в перименопаузе и их вклад в необратимые повреждения органов. Проспективные наблюдения за пациентами с СКВ показывают, что повреждения внутренних органов продолжают накапливаться даже при невысокой активности

Таблица 2

**Распределение пациенток с системной красной волчанкой в соответствии с индексом повреждения с учетом бессимптомных компрессионных переломов позвонков после проведения морфометрического исследования позвоночника Vertebral Fracture Assessment**

Индекс повреждения, баллы	Количество пациенток, n (%)
0	2 (1,0)
1	13 (6,6)
2	15 (7,6)
3	16 (8,1)
4 и более	151 (76,6)

## Факторы риска высокой степени повреждения у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ)

Факторы риска	Индекс поврежде- ния < 4 баллов (n = 66)	Индекс поврежде- ния ≥ 4 баллов (n = 131)	P
Средний возраст, годы (M ± SD)	47,24 ± 5,61	52,81 ± 9,95	0,000038
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	28,49 ± 3,46	28,04 ± 5,26	0,532522
Средняя длительность заболевания, годы (M ± SD)	5,79 ± 3,71	11,66 ± 8,07	0,000000
Время от момента появления первых симптомов СКВ до начала активной терапии, мес (M ± SD)	18,52 ± 19,52	16,64 ± 26,78	0,614128
Среднее число обострений за весь период болезни (M ± SD)	6,19 ± 2,21	18,32 ± 4,62	0,000004
Состояние постменопаузы, n (%)	17 (8,6)	69 (35,1)	0,000324
Средняя длительность менопаузы (для пациенток в менопаузе), годы (M ± SD)	8,47 ± 5,52	13,88 ± 7,00	0,004129
Возраст наступления менопаузы, годы (M ± SD)	46,59 ± 5,68	46,14 ± 5,59	0,532944
Средняя длительность терапии глюкокортикоидами, мес (M ± SD)	65,64 ± 39,90	128,82 ± 85,31	0,000000
Средняя суммарная доза глюкокортикоидов, мг (M ± SD)	25497,12 ± 17908,11	53046,34 ± 33645,72	0,000000
Терапия аминохинолиновыми препаратами, n (%)	34 (17,3)	74 (37,5)	0,507943
Терапия азатиоприном, n (%)	31 (15,7)	60 (30,5)	0,876641
Терапия мофетил микофенолатом, n (%)	23 (11,7)	28 (14,2)	0,041557
Терапия циклофосфамидом, n (%)	3 (1,5)	26 (13,2)	0,004222
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%)	6 (3,0)	12 (6,1)	0,987270
Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 на момент обследования, баллы (M ± SD)	11,83 ± 6,42	14,05 ± 12,70	0,183152
Наличие любого низкоэнергетического перелома, n (%)	22 (11,1)	78 (39,6)	0,000120

заболевания [20]. В среднем скорость прогрессирования органических повреждений составляет 0,13 балла в год [21]. У каждого четвертого пациента с СКВ необратимые повреждения органов формируются уже в первый год болезни, а к пятому году заболевания необратимые повреждения имеет уже каждый второй [22]. При этом каждое новое повреждение при СКВ увеличивает риск последующих повреждений в несколько раз [23]. Многочисленные исследования демонстрируют значимое влияние накопленных органических повреждений на риск преждевременной смерти [6, 7, 24, 25].

Выявление факторов, способствующих возникновению повреждений при СКВ, позволит осуществлять профилактику необратимых изменений и, возможно, увеличить продолжительность жизни пациентов [6, 7, 26, 27].

Дебют в более старшем возрасте, продолжительность заболевания, сохранение персистирующей активности являются основными факторами, ассоциированными с высоким ИП при СКВ [21]. Широко обсуждается роль и других факторов: пола, этнической принадлежности, наличия предшествующих повреждений органов с момента дебюта заболевания. Следует отметить, что ИП формируется не только за счет органических повреждений, вызванных активностью самого заболевания, но, очевидно, связан и с лекарственной терапией. ОП, ассоциированный с приемом ГК, развивается значительно быстрее у пациенток с СКВ в менопаузе. Так, в нашем исследовании переломы выявлены у 55 женщин с СКВ, и 40 из них были в постменопаузе.

Еще одной особенностью компрессионных переломов тел позвонков при СКВ является то, что они развиваются при показателях МПК, соответствующих остеопении. В нашем исследовании только у 23 (41,8%) участниц компрессионный перелом был выявлен при значении Т-критерия позвоночника и/или бедра ≤ -2,5 SD [21, 28].

Клиническая особенность компрессионных переломов при СКВ — их часто бессимптомное течение. Ранее бессимптомные переломы позвонков были описаны у 13,7–30,8% пациенток с СКВ [9, 13, 29, 30]. По нашим данным, среди всех женщин с выявленными компрессионными переломами позвонков у половины они протекали субклинически или бессимптомно. В то же время хорошо известно, что наличие уже хотя бы одного остеопоротического перелома повышает риск последующих как вертебральных, так и периферических переломов в несколько раз [31].

Таким образом, пациентки с СКВ, получающие в текущий момент терапию ГК, требуют тщательного наблюдения и проведения коррекции лечения основного заболевания, а также своевременной инициации лекарственной терапии ОП. Из 197 обследованных у 100 (50,7%) обнаружен один низкоэнергетический перелом или более, а антиостеопоротическая терапия была назначена лишь 33 (16,8%). Как известно, применение только препаратов кальция и витамина D не решает проблему профилактики переломов, в том числе у пациенток с СКВ.

В целом на момент обследования 64 (32,5%) участницы имели низкий индекс активности СКВ, а 36 (18,2%) находились в стадии ремиссии. Вместе с тем абсолютное большинство из них (93,4%) продолжали получать терапию ГК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с системной красной волчанкой (СКВ), длительно получающие глюкокортикоиды (ГК), после наступления постменопаузы входят в группу особо высокого риска остеопороза (ОП) и переломов. Субклиническое течение переломов позвонков обуславливает их низкую выявляемость и приводит к недооценке индекса повреждения органов при СКВ. При этом раннее выявление и назначение лечения остеопороза

может предотвратить «каскад переломов». Возраст старше 50 лет, состояние постменопаузы, а также суммарная доза ГК более 60 г в пересчете на преднизолон значимо повышают ИП

у пациенток с СКВ. Тщательное наблюдение за такими больными и своевременная коррекция доз ГК могут быть одним из способов профилактики у них ОП и переломов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lerang K., Gilboe I. M., Steinar T. D., Gran J. T. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014; 23(14): 1546–52.
- Mok C. C., Mak A., Chu W. P., To C. H., Wong S. N. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84(4): 218–24.
- Yee C. S., Su L., Toescu V., Hickman R., Situnayake D., Bowman S. et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(5): 836–43.
- Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(9): 1785–96.
- Chambers S. A., Allen E., Rahman A., Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*. 2009; 48(6): 673–5.
- Nived O., Jönsen A., Bengtsson A. A., Bengtsson C., Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2002; 29(7): 1398–400.
- Rahman P., Gladman D. D., Urowitz M. B., Hallett D., Tam L. S. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001; 10(2): 93–6.
- Mok C. C., Ho L. Y., Yu K. L., To C. H. Relationship between individual organ damage and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE): a prospective cohort study of 679 patients. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 71(suppl. 3): S545.
- Angeli A., Guglielmi G., Dovio A., Capelli G., de Feo D., Giannini S. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006; 39(2): 253–9.
- Bultink I. E. M. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64(1): 2–8.
- Li E. K., Tam L. S., Griffith J. F., Zhu T. Y., Li T. K., Li M. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2009; 36(8): 1646–52.
- Соловьева Е. С., Асеева Е. А., Лисицына Т. А., Попкова Т. В., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. Необратимые органические повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC. *Соврем. ревматология*. 2016; 1: 56–62. [Solov'eva E. S., Aseeva E. A., Lisitsyna T. A., Popkova T. V., Solov'ev S. K., Nasonov E. L. Neobratimnye organnyye povrezhdeniya u bol'nykh sistemnoy krasnoy volchankoi. Indeks povrezhdeniya SLICC. *Sovrem. revmatologiya*. 2016; 1: 56–62. (in Russian)]
- Bultink I. E. M., Lems W. F. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open*. 2015; 1: e000069.
- Carli L., Tani C., Spera V., Vagelli R., Vagnani S., Mazzantini M. et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med*. 2016; 3(1): e000098.
- Gladman D. D., Urowitz M. B., Goldsmith C. H., Fortin P., Ginzler E., Gordon C. et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(5): 809–13.
- Тарасова И. А. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 156 с. [Tarasova I. A. Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemnoy krasnoy volchanki: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 2003. 156 s. (in Russian)]
- Bombardier C., Gladman D. D., Urowitz M. B., Caron D., Chang C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35(6): 630–40.
- Kanis J. A., Johansson H., Oden A., McCloskey E. V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos. Int*. 2011; 22(3): 809–16.
- Genant H. K., Jergas M., Palermo L., Nevitt M., Valentin R. S., Black D. et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J. Bone Miner. Res*. 1996; 11(7): 984–96.
- Urowitz M. B., Gladman D. D., Ibañez D., Fortin P. R., Bae S. C., Gordon C. et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(1): 132–7.
- Petri M., Purvey S., Fang H., Magder L. S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(12): 4021–8.
- Schneider M. Respose and remission criteria for clinical trials in lupus what can we learn from other disease? *Lupus*. 1999; 8(8): 627–931.
- Alarcón G. S., Roseman J. M., McGwin G. Jr., Uribe A., Bastian H. M., Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(2): 202–5.
- Alarcón G. S., McGwin G. Jr., Bastian H. M., Roseman J., Lisse J., Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2001; 45(2): 191–202.
- Chen Y., Chen G. L., Zhu C. Q., Lu X., Ye S., Yang C. D. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin. Rheumatol*. 2011; 30(11): 1463–9.
- Cardoso C. R., Signorelli F. V., Papi J. A., Salles G. F. Initial and accrued damage predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008; 17(11): 1042–8.
- Stoll T., Seifert B., Isenberg D. A. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol*. 1996; 35(3): 248–54.
- Lopez R., Davidson J. E., Beeby M. D., Egger P. J., Isenberg D. A. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(3): 491–8.
- Almehed K., Hetényi S., Ohlsson C., Carlsten H., Forsblad-d'Elia H. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. *Arthritis Res. Ther*. 2010; 12(4): R153.
- Rentero M. L., Amigo E., Chozas N., Fernández Prada M., Silva-Fernández L., Abad Hernandez M. A. et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 300.
- Chen P., Kregel J. H., Adachi J. D., Prior G. C., Tenenhouse A., Brown J. P. et al. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J. Bone Miner. Res*. 2009; 24(3): 495–502. **D**

Библиографическая ссылка:

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

Citation format for this article:

Shkireeva S. Yu., Lesnyak O. M., Zotkin E. G. Asymptomatic Vertebral Body Fractures Increase the Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Doctor.Ru*. 2018; 4(148): 26–31.