

Остеопороз при системной красной волчанке

Н.В. Середавкина, Т.М. Решетняк

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) входят в группу высокого риска в отношении развития остеопороза (ОП) из-за наличия аутоиммунного воспаления, сопутствующей патологии и их лечения. Показано, что при возникновении ОП при СКВ потеря костной массы начинается рано и ассоциируется с назначением глюкокортикоидов (ГК). С целью профилактики ОП всем больным СКВ необходимо модифицировать образ жизни. Пациентам с факторами риска ОП и/или находящимся в постменопаузе для верификации изменений в костях проводят денситометрию. Для профилактики ОП применяют препараты кальция и витамин D, с целью терапии ОП – бисфосфонаты, которые достоверно снижают риск переломов позвоночника и шейки бедра у больных СКВ. Приведено описание больной СКВ с глюкокортикоид-индуцированным ОП и хорошим эффектом лечения бисфосфонатами.

Ключевые слова: системная красная волчанка, остеопороз, бисфосфонаты.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк t_reshetnyak@yahoo.com

OSTEOPOROSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N.V. Seredavkina, T.M. Reshetnyak

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) form a high risk group osteoporosis (OP). Its main causes are autoimmune inflammation, concomitant pathology, and their treatment. When OP occurs in SLE, bone mass loss is shown to occur early and is associated with the use of glucocorticosteroids (GC). To prevent OP, all patients with SLE should modify their lifestyle. To verify bone changes, densitometry is performed in patients who have risk factors of OP and/or a menopause. Calcium preparations and vitamin D are used to prevent OP; bisphosphonates that significantly reduce the risk of fractures of the vertebral column and femoral neck are employed for therapy of OP. A SLE patient with glucocorticoid-induced OP and a good effect of bisphosphonate treatment is described.

Key words: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, bisphosphonates.

Contact: Tatyana Magomedaliyevna Reshetnyak t_reshetnyak@yahoo.com

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, приводящее к повышенной хрупкости кости и склонности к переломам, возникающее из-за уменьшения массы и нарушения микроархитектоники костной ткани [1]. Современные диагностические критерии ОП основаны на изменении величины минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Для ее оценки используют Т-критерий, который характеризует величину стандартного отклонения от средней пиковой МПКТ взрослого человека (табл. 1) [2].

В 1994 г. ВОЗ постановила отнести ОП к 5 важнейшим заболеваниям человечества наряду с внезапной смертью, сердечно-сосудистыми (инфаркт, инсульт) и онкологическими заболеваниями. С этого времени проведено огромное количество эпидемиологических исследований, идентифицированы важнейшие факторы риска как первичного, так и вторичного ОП [3]. Последние испытания показали, что большую роль в развитии ОП играют прием глюкокортикоидов (ГК) и наличие хронического воспаления [4].

С увеличением продолжительности жизни за последние 50 лет системная красная волчанка (СКВ) перешла в разряд хронических заболеваний. Первые данные о продолжительности жизни при СКВ относятся к 1954 г., когда 4-летняя выживаемость пациентов составляла 51% [5]. В последующие годы лечение ГК и цитостатиками позволило значительно улучшить жизненный прогноз у таких пациентов. В 90-е годы 10-летняя выживаемость при СКВ достигла 90%, а 20-летняя – 70% [5–8]. В поздние сроки заболевания на первый план выступают нарушения, не связанные с иммуноопосредованными механизмами повреждения тканей и органов. Дальнейшее развитие медицины улучшило

Таблица 1. Диагностические критерии ОП по данным ВОЗ

Диагностические критерии	Показатель МПКТ (Т-критерий)
Норма	> -1
Остеопения	-1 < -2,5
ОП	< -2,5
Тяжелый ОП	< -2,5 и один перелом и более в анамнезе

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Таблица 2. *Потенциальные факторы риска и механизмы потери костной массы при СКВ [20]*

Малоподвижный образ жизни
Поражение почек
Резорбция костной ткани под действием цитокинов
Длительный прием ГК
Эндокринные нарушения: аменорея ранняя менопауза низкая концентрация андрогенов в крови гиперпролактинемия
Уменьшение пребывания на открытом солнечном свете (дефицит витамина D ₃)
Длительный прием антикоагулянтов и антиконвульсантов
Применение иммуномодуляторов/цитостатиков: хлорохин/гидроксихлорохин имуран циклофосфамид циклоsporин метотрексат

прогноз заболевания уже в первые 10 лет его существования, и на первый план вышли другие проблемы, в том числе качество жизни пациентов, связанное как с самой болезнью, так и с ее лечением. Среди этих проблем важное место занимает ОП [9].

За единичным исключением [10], в большинстве исследований было отмечено снижение МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника у больных СКВ по сравнению с контролем [11–17]. По данным М. Petri [13], у 6,6% (24 из 364) больных СКВ выявлены атравматические переломы костей, которые ассоциировались со старшим возрастом, высокой суммарной и максимальной дозой ГК, асептическими некрозами костей, менопаузой и инструментально подтвержденной остеопенией. В другом ретроспективном популяционном исследовании [18], в котором участвовали 702 пациентки с СКВ, самостоятельно обратившиеся за медицинской помощью в связи с переломами, показано, что при СКВ риск переломов был достоверно выше, чем у здоровых (относительный риск — ОР — 4,7; 95% доверительный интервал — ДИ — 3,8–5,8). Авторы выявили, что независимыми предикторами переломов были старший возраст и длительный прием ГК.

Факторы риска ОП при СКВ

В механизме развития ОП при СКВ обсуждается два аспекта: наличие традиционных факторов риска ОП, описанных еще в 1995 г. [19], и существование СКВ-обусловленных факторов риска ОП, не зависящих от тяжести самой СКВ [20] (табл. 2).

Некоторые из механизмов формирования ОП являются болезнь-специфическими, например,

хронические артриты, миалгии или усталость могут привести к уменьшению подвижности больного, что отрицательно сказывается на МПКТ. Другим важным болезнь-специфическим механизмом развития ОП при СКВ является гиперпродукция цитокинов, которые влияют на костный метаболизм. Исследовано влияние трех цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ 1), интерлейкина 6 (ИЛ 6) и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Механизм резорбции костной ткани под действием цитокинов может осуществляться посредством индукции остеокластогенеза [21]. СКВ является воспалительным «цитокин-продуцирующим» заболеванием, и цитокины, особенно ИЛ 1, ИЛ 6 и ФНО α , играют ведущую роль в патогенезе данного заболевания [22], поэтому, возможно, они могут принимать участие в развитии ОП при СКВ.

Считают, что при СКВ развитие ОП в основном связано с приемом ГК, которые увеличили выживаемость и улучшили качество жизни. Однако ГК-индуцированный ОП — серьезное осложнение у пациентов, длительно получающих ГК. Результаты последних исследований показали, что «пороговой» дозы ГК, безопасной для костной ткани, не существует. Потеря костной массы (от 5 до 15% в течение первого года лечения) начинается очень рано (в первые 6–12 мес) и продолжается в течение всего лечения. После начала терапии параллельно со снижением МПКТ возрастает риск переломов, чаще трабекулярной кости. То, что у больных, получающих ГК, переломы возникают при более высокой МПКТ, чем у пациентов, не леченных ГК, свидетельствует о воздействии ГК на качественный состав кости [23–26]. Механизмы влияния ГК, приводящие к развитию ОП и обусловленных им переломов, включают: 1) прямое воздействие на дифференцировку, функцию и продолжительность жизни костных клеток; 2) опосредованные системные эффекты на костный метаболизм (через желудочно-кишечный тракт, почки, половые гормоны); 3) развитие миопатии, увеличивающей риск падений и переломов [27]. Важно подчеркнуть, что потеря массы кости при ГК-индуцированном ОП обратима. Это подтверждает нормализация МПКТ в случаях успешного лечения больных ревматоидным артритом (РА) и после отмены ГК [3].

СКВ — «болезнь молодых женщин». Она развивается, когда в части случаев еще не достигнут пик костной массы. И сама болезнь, и терапия (например, ГК или циклофосфамид) могут послужить причиной аменореи и/или ранней менопаузы, а следовательно, снижения МПКТ. Кроме того, существуют другие эндокринные факторы, негативно влияющие на МПКТ: уменьшение уровня андрогенов [28] и тестостерона в крови, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона [29], гиперпролактинемия [30].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Доказано, что витамин D играет ведущую роль в гомеостазе костной ткани и уменьшение его содержания ассоциируется с повышенным риском переломов. В результате дефицита витамина D может развиваться гиперпаратиреоз, в худшем случае — остеопороз. При отсутствии достаточного потребления витамина D с пищей его дефицит может восполнить синтез 25-гидроксивитамина-D₃ под действием солнечного света. Поскольку фотосенсибилизация является одним из диагностических критериев и фактором, способствующим повышению активности СКВ [31], многие пациенты избегают пребывания на открытом солнечном свете или используют солнцезащитный крем. Это может привести к снижению сывороточной концентрации витамина D, что негативно влияет на костную ткань. После синтеза 25-гидроксивитамина D₃ подвергается гидроксилированию в почках до активного метаболита 1,25-гидроксивитамина D₃. Поражение почек при СКВ может быть одной из причин снижения активности фермента 1- α -гидроксилазы. Хотя влияние дефицита витамина D в популяции хорошо изучено, работы, посвященные данной проблеме у больных СКВ, единичны [32].

Среди лекарственных препаратов, кроме ГК, развитию ОП при СКВ могут способствовать антикоагулянты. Антикоагулянты играют ключевую роль в терапии антифосфолипидного синдрома (АФС), часто сочетающегося с СКВ [33]. ОП и компрессионные переломы позвоночника — одни из самых серьезных осложнений длительной терапии гепарином [33–36], которые развиваются в результате непосредственного воздействия препарата на клеточный состав кости, снижения уровня витамина D и ионизированного кальция вследствие его комплексобразующих свойств. Опасность развития гепарин-индуцированного ОП имеется при ведении беременных с АФС. Назначение гепарина, который не проникает через плацентарный барьер, — самый распространенный вид профилактики и лечения тромбоза у беременных с СКВ и АФС. В настоящее время для профилактики тромбозов при беременности используют низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые обладают менее выраженным влиянием на кость, более длительным периодом полураспада и лучшей биодоступностью, что позволяет вводить их 1 раз в сутки [37]. О том, что беременность сама по себе является фактором риска ОП и переломов, известно давно [38]. Позднее были описаны 4 типа ОП, ассоциированных с беременностью и лактацией: идиопатический ОП беременных; транзиторный ОП бедра; ОП позвоночника у беременных и ОП, ассоциированный с лактацией [39]. Свой вклад в развитие ОП у беременных с СКВ и АФС вносят ГК и наличие хронического аутоиммунного воспаления. Таким образом, ОП — многофакторная проблема, в ка-

ждом конкретном случае выбор профилактика/лечения должен быть индивидуальным с оценкой соотношения риск/польза.

Данные о влиянии варфарина на костную ткань противоречивы и единичны. Показано [40], что варфарин при длительном применении увеличивал риск переломов. Эти результаты были опровергнуты S.A.Jamal и соавт. [41] при оценке переносимости варфарина у пожилых женщин.

В комплексное лечение больных СКВ с поражением ЦНС включают антиконвульсанты, которые при длительном применении также способствуют развитию ОП [42].

Обсуждается также влияние на развитие ОП при СКВ и других базисных препаратов — цитостатиков. Триада «метотрексатной остеопатии» (внутрикостная боль, ОП и стресс-переломы) впервые была описана в 1970 г. А.Н. Ragab и соавт. [43] у детей с лейкемией, получавших низкие дозы метотрексата (МТ). Через 20 лет подобные изменения были зарегистрированы у больных псориатическим и ревматоидным артритом (РА) [44, 45] и послужили причиной для проведения многоцентровых проспективных исследований. В результате была установлена полная безопасность МТ в отношении костной ткани у больных РА [46, 47]. МТ является одним из болезней-модифицирующих препаратов при СКВ, однако исследование влияния его на костную ткань у больных СКВ не проводилось. Неизвестно, как действуют на костную ткань хлорохин/гидроксихлорохин (ГХХ), имуран и циклоспорин (ЦП). С одной стороны, ГХХ, концентрируясь в остеокластах на поверхности кости, препятствует ее резорбции [48, 49], с другой — блокирует экстраклеточный синтез 1,25-гидроксивитамина D, что при СКВ может усугублять дефицит витамина D [50, 51]. Развитие патологических переломов у пациентов, перенесших трансплантацию печени [52] и получавших имуран и ЦП, послужило поводом для обсуждения возможного влияния этих препаратов на развитие ОП. Но эти данные не позволяют судить о риске развития ОП у больных СКВ, получающих имуран и ЦП.

Лечение и профилактика ОП при СКВ

Основные меры профилактики ОП и переломов — обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция, умеренная физическая нагрузка, ежедневная ходьба, активный образ жизни. Профилактика падений также весьма важна для предупреждения переломов. Для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и ОП рекомендуется в том числе и исключение вредных привычек — курения и злоупотребления алкоголем [53].

Ведущей причиной развития ОП при СКВ является применение ГК. По мнению Американского колледжа ревматологии (АКР) и Королевского колледжа врачей (ККВ, Великобритания), для профилактики и лечения ГК-индуцированного ОП не-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Таблица 3. *Варианты фармакотерапии ОП при СКВ [4]*

Препараты кальция и витамин D
Кальцитриол
Заместительная гормональная терапия
Кальцитонин
Тиазидные диуретики
Бисфосфонаты
Паратиреоидный гормон
Дегидроэпиандростерон

обходимы следующие мероприятия [54–56]: здоровый образ жизни, употребление достаточного количества кальция и витамина D, стремление к снижению дозы ГК путем оптимизации схем лечения основного заболевания (утром, однократно, в 1 прием), назначение (по показаниям) бисфосфонатов и других лекарственных средств (табл. 3).

В рекомендациях АКР и Европейской антиревматической лиги указано, что профилактику ОП необходимо проводить, если больной принимает ГК >3 мес в дозе ≥ 5 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Длительность терапии, назначаемой с целью профилактики, должна составлять не менее 6 мес. В зависимости от показаний к терапии ГК-индуцированного ОП ККВ предлагает выделять 3 группы пациентов [54]:

1) больные с высоким риском ОП, получающие ГК в дозе >7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон, или с переломами в анамнезе, или с невозможностью устранения модифицируемых факторов риска;

2) пациенты с низким риском ОП и Т-критерием <-1,5;

3) больные с низким риском ОП, Т-критерием >-1,5, но со снижением МПКТ минимум на 4% в течение 1 года приема ГК.

Эффективность профилактики и лечения ОП оценивается с позиции качества кости, т.е. способности антиостеопоротических препаратов достоверно предотвращать развитие новых переломов. При постменопаузальном ОП в больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях доказано такое действие бисфосфонатов, кальцитонина, заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, паратиреоидного гормона, стронция ранелата, препаратов кальция и витамина D [57–60]. При СКВ подобных исследований намного меньше, что снижает уровень их доказательности. Эффективность и безопасность селективных модуляторов эстрогено-

вых рецепторов, стронция ранелата, тиазидных диуретиков при СКВ не исследовали [27].

Препаратами первой линии для профилактики и лечения ГК-индуцированного ОП являются бисфосфонаты [54–56] – алендронат, ибандронат, ризедронат, памидронат, золедронат и клодронат. По данным крупных клинических исследований, назначение бисфосфонатов уменьшает потерю костной массы и риск переломов позвоночника у пациентов, получающих ГК [61], однако только некоторые из этих испытаний были посвящены исследованию эффективности и безопасности антирезорбтивной терапии у менструирующих женщин с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) [62, 63].

Показано [62] достоверное повышение МПКТ у больных СЗСТ, получавших этидронат и отсутствие у них переломов в течение 3 лет наблюдения по сравнению с теми, кто принимал лактат кальция + альфа-кальцидол. Максимальное повышение МПКТ отмечено у женщин в менопаузе по сравнению с мужчинами и менструирующими женщинами. Схожие результаты были получены при изучении эффективности этидроната для профилактики ГК-индуцированного ОП у 21 больного СЗСТ [63].

Продолжаются поиски эффективного препарата для профилактики ОП при СЗСТ у больных, получающих ГК. В исследовании [61], включавшем 30 женщин с аутоиммунными заболеваниями (21 – с СКВ, 5 – с дерматомиозитом, 3 – с системной склеродермией и 1 – с саркоидозом), показано достоверное снижение (в 2 раза) МПКТ в позвоночнике у больных, не получавших памидронат, по сравнению с леченными этим препаратом. Однако снижение МПКТ в шейке бедра за 1 год было одинаково выражено в обеих группах. Авторы отмечают, что низкая эффективность перорального памидроната для профилактики ОП в кортикальной кости (бедро) по сравнению с трабекулярной костью (позвоночник) могла быть обусловлена его низкой биодоступностью.

На сайте Американского национального института здоровья [64] представлена информация о текущем международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности препарата ибандронат у больных СКВ, которое проводится в Университете Гонконга. Будут оценены изменение МПКТ, степень перфузии и отека костного мозга (с помощью магнитно-резонансной томографии – МРТ), антипролиферативное и противовоспалительное действие альфа-кальцидола (контроль сыровоточных уровней ИЛ 6, β -1-трансформирующего фактора роста – ТФР, ангиотензина II, а также ТФР и моноцитарного хемотаксического белка 1 в моче).

Описан случай успешного применения золедроната у девочки с ювенильной СКВ и развитием мно-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

жественных компрессионных переломов позвонков на фоне ГК-терапии [65]. Данных о применении ризедроната и клодроната у больных СКВ нет.

Вопрос об эффективности и переносимости бисфосфонатов в разных популяциях остается открытым, в частности, это касается применения этих препаратов у детей или беременных. Только в 1 проспективном мультицентровом исследовании подтверждена эффективность этидроната у 38 детей с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, у 11 из которых была СКВ [66].

В эксперименте на животных показано, что бисфосфонаты проникают через плацентарный барьер и могут накапливаться в костях плода [61], что может вызвать развитие побочных эффектов (преждевременная оссификация скелета?). В экспериментальном исследовании этидронат, памидронат и клодронат препятствовали развитию атеросклероза посредством ингибирования кальцификации артерий и аккумуляции липидов [67]. Это открывает новые перспективы в профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у больных СКВ.

Еще одной актуальной проблемой является развитие асептического некроза костей (АН), который при СКВ носит множественный характер (активность СКВ, применение ГК, позитивность по антифосфолипидным антителам, наследственные тромбофилии, жировая эмболия и т.д.) [68, 69]. Известно, что на одном из этапов развития нетравматического АН при СКВ имеется локальный ОП, поэтому на ранних стадиях АН назначают бисфосфонаты и препараты кальция. Радикальным методом лечения АН является тотальное эндопротезирование сустава. У больных СКВ повышена активность остеокластов, а следовательно, и уровень ремоделирования костной ткани, что может способствовать развитию нестабильности компонентов эндопротеза. В НИИ ревматологии проведено исследование потери МПКТ вокруг эндопротеза тазобедренного сустава у больных с ревматическими заболеваниями, в том числе с СКВ [70]. Оказалось, что после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в кости возникают изменения, связанные с адаптивной перестройкой костной ткани и ведущие к нарушению ее нормального метаболизма и функционирования. Эти изменения вызваны процессом стрессового ремоделирования кости. Для стабилизации эндопротеза авторы рекомендовали назначать антирезорбтивную терапию сразу после операции на срок не менее 6 мес [70]. В то же время имеются описания случаев развития бисфосфонатассоциированных АН костей. Так, E. Merigo и соавт. [71] наблюдали 29 случаев АН костей лицевого скелета у пациентов, которые получали памидронат, золедронат и алендронат по поводу костных метастазов (14 больных), множественной миеломы (12) и ОП (3), у 6 из них АН были множественными. Как известно, бисфосфонаты

ингибируют активность остеокластов, препятствуя костной резорбции и снижению костной васкуляризации. Возможно, речь идет об особой когорте больных, у которых имеются другие (неизвестные) факторы риска развития АН.

Одним из экспериментальных направлений терапии ОП при СКВ является применение дегидроэпиандростерона, который может уменьшать активность СКВ и, следовательно, дозу ГК, а также напрямую воздействовать на костную ткань [72]. Улучшения качества МПКТ можно добиться снижением дозы ГК. В этом плане богатым потенциалом обладают биологические агенты, моноклональные антитела к CD20 или цитокинам [73]. Успеха в терапии ОП удалось добиться при применении денозумаба—моноклональных антител к активатору рецептора лиганда ядерного фактора κВ (receptor activator of nuclear factor-κB ligand — RANKL), цитокину семейства ФНО, медиатору остеокластной костной резорбции [74], но испытаний эффективности и безопасности его у больных СКВ не проводилось. Еще одним потенциальным кандидатом для лечения ОП при СКВ является тирепаратид (паратиреоидный гормон) — естественный антагонист ГК в отношении влияния на клеточный состав кости, участвующий в регуляции функций остеобластов, которые синтезируют такие цитокины, как RANKL и ИЛ 6 [53].

ГК снижают синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР 1) и секрецию гормона роста (ГР). ГК способствуют формированию функционального дефицита ГР посредством снижения уровня соматостатина в гипоталамусе и уменьшения ответа ГР на ГР-тропный фактор. Дефицит ГР может вносить вклад в формирование ГК-индуцированного ОП. Следовательно, назначение ГР или ИПФР 1 может компенсировать часть отрицательных эффектов ГК на кость. Применение ГР у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших терапию ГК, продемонстрировало, что ГР восстанавливал нормальную скорость роста с одновременным увеличением минерализации костей [53]. Однако прежде чем рекомендовать ГР пациентам с СКВ, необходимы дальнейшие исследования его эффективности и переносимости.

Итак, ОП при СКВ следует рассматривать с мультидисциплинарных позиций. Это продиктовано системным характером заболевания, необходимостью назначения множества препаратов с учетом их взаимодействия и побочных эффектов.

Приводим наблюдение, в котором у больной СКВ с успехом применяли бисфосфонаты.

Больная А., 62 лет, наблюдается в НИИ ревматологии с 2007 г. Заболевание возникло в возрасте 59 лет в 2005 г., когда появились миалгии и слабость в ногах, к врачам не обращалась. С июня 2006 г. возникли мигрирующие кратковременные артриты мелких суставов кистей со сгибательными контрактурами, артралгии

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

коленных и голеностопных суставов, тогда же отметила слабость в правой руке. В поликлинике по месту жительства поставлен диагноз «преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК)», который не подтвердился. Постепенно присоединился сухой кашель, мешающий при разговоре, в связи с чем у терапевта получала лечение по поводу обострения хронического бронхита. С осени 2006 г. отмечает нарастание слабости, снижение аппетита. За 1 год (с октября 2005 г.) потеряла в весе 23 кг. Присоединились онемение рук и ног, головокружение, а с февраля 2007 г. — лихорадка с повышением температуры тела до 39°C с ознобами и выраженной потливостью. Для исключения онкологического заболевания госпитализирована в ГKB №29, где при обследовании выявлены анемия (Hb 71 г/л, эр. $1,86 \times 10^{12}/л$), гипербилирубинемия (59 ммоль/л), повышение уровня СРБ (4+), спленомегалия, экссудативные плеврит, перикардит, генерализованная лимфаденопатия. Были исключены объемные заболевания брюшной и грудной полостей, заболевания желудка, кишечника. При гистологическом исследовании стернального биоптата и биоптатов шейных и подчелюстных лимфатических узлов данных в пользу онкогематологического заболевания не получено. На основании экссудативного полисерозита, спленомегалии, гемолитической анемии и гектической лихорадки заподозрено системное заболевание соединительной ткани. Назначен преднизолон (ПЗ) в дозе 60 мг/сут. Наблюдался положительный эффект: нормализовались температура тела, показатели общего анализа крови, исчезли слабость, артралгии.

В мае 2007 г. больная обследована в НИИ ревматологии. Выявлены иммунологические нарушения (высокопозитивные уровни аДНК), антинуклеарный фактор (+), диагностирована СКВ. Рекомендовано снизить дозу ПЗ до 40 мг/сут. На фоне высокой дозы ПЗ у пациентки развились осложнения: стероидный диабет (гипергликемия 20 ммоль/л) и спондилопатия (по результатам рентгенографии — снижение высоты и повышение рентгенопрозрачности ряда тел поясничных позвонков).

С 27.07 по 2.08 больная находилась на стационарном лечении в ГKB №1, где была подобрана гипогликемическая терапия, проведен курс сосудистой терапии, назначен кальцитонин и препараты кальция. В удовлетворительном состоянии выписана для амбулаторного лечения с рекомендацией снизить дозу ПЗ. Однако больная самостоятельно принимала ПЗ в дозе 40 мг/сут до ноября. К январю 2008 г. доза ПЗ была постепенно снижена и составляла 20 мг/сут. Отмечено ухудшение состояния — появились боли в поясничном отделе позвоночника, выраженный тремор рук, боли в мышцах, а с конца января 2008 г. наступило резкое ухудшение состояния — из-за боли в пояснице с трудом вставала с кровати. Госпитализирована в НИИ ревматологии РАМН в мае 2008 г. Из анамне-

за известно, что больная в течение 40 лет выкуривала по пачке сигарет в день, отказалась от курения в 2006 г. Менопауза наступила в 50 лет. При поступлении — жалобы на выраженную слабость в ногах, боль в поясничной области, онемение и парестезии III—V пальцев левой кисти. При осмотре — состояние среднетяжелое, выраженная мышечная слабость с гипотрофией мышц тазового и плечевого пояса и невозможностью самостоятельного передвижения, вынужденное положение в кровати. Рост 166 см, масса тела 71 кг. Индекс массы тела $25,8 \text{ кг/м}^2$. Индекс талия/бедро 0,8 ед., S-образный сколиоз позвоночника. Болезненность при пальпации паравертебральных точек в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника. Органы дыхания и кровообращения без особенностей. АД 125/75 мм рт.ст., спленомегалия.

При обследовании признаков активности СКВ не выявлено, на первый план в клинической картине выступали интенсивная боль в пояснице и слабость ног. Консультирована невропатологом: энцефалопатия II степени, вестибулоатактический синдром, дорсопатия грудного и поясничного отделов позвоночника, распространенный остеохондроз, деформирующий спондилез, люмбагия, полинейропатия конечностей, моторная форма. При денситометрии выявлены остеопения в поясничном отделе позвоночника (Т критерий -1,2) и ОП в шейке левого бедра (Т-критерий -2,5). Рентгенография переходного и поясничного отделов позвоночника: распространенный грудной и поясничный остеохондроз, деформирующий спондилез. В стационаре состояние ухудшилось, усилились боли в спине. Проведена МРТ поясничного отдела позвоночника, выявлен компрессионный перелом тела L1. Симптоматика расценена как проявление гормональной спондилопатии, принято решение о проведении антирезорбтивной терапии клодронатом (внутривенно в дозе 400 мг ежедневно в течение 6 дней), отмечался положительный эффект, боли уменьшились, увеличился объем движений. При снижении дозы ПЗ до 12,5 мг/сут отмечались анемия (снижение уровня Hb $100 \cdot 10^9/л$), тенденция к лейкопении $3,5 \cdot 10^9/л$, в связи с чем проведена пульс-терапия солумедролом суммарно 1000 мг/сут, снижение пероральной дозы ПЗ замедлено.

Больная выписана для амбулаторного лечения с рекомендациями продолжить медленное снижение дозы ПЗ до 10 мг/сут (2 таблетки), назначены бонвива и препараты кальция. На фоне терапии отмечалось улучшение состояния: исчезла слабость в ногах, поясничном отделе позвоночника. Улучшились показатели денситометрии (март 2009 г.): Т-критерий в шейке левого бедра стал -1,8, а в поясничном отделе позвоночника оставался -1,2.

Наше наблюдение демонстрирует развитие ОП с компрессионным переломом у больной СКВ. Таким больным, особенно в постменопаузальном периоде, необходимо более раннее назначение бисфосфонатов.

1. Беневоленская Л.И., Торопцева Н.В. Остеопороз. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008;589–607.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. WHO: Geneva, 1994.
3. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в ревматологии. Науч-практич ревматол 2009;2:38–43.
4. Sen D., Keen R.W. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. Lupus 2001;10:227–32.
5. Folomeev M., Alekberova Z.S. Survival pattern of 120 males with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1990;17:856–8.
6. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheum 1995;7:402–7.
7. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus: patient characteristics associated with poorer outcomes. Arthritis Rheum 1995;38:274–83.
8. Seleznic M.J., Fries J.F. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1991;21:73–80.
9. Nossent J., Cikes N., Kiss E. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. Lupus 2007;16:309–17.
10. Dhillon V.B., Davies M.C., Hall M.L. et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x-ray absorptiometry. Ann Rheum Dis 1990;49:624–6.
11. Kalla A.A., Fataar A.B., Jessop S.J. et al. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1993;12:1726–34.
12. Formiga F., Moga I., Nolla J.M. et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1995;54:274–6.
13. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort. Arthritis Care Res 1995;8:137–45.
14. Kipen Y., Buchbinder R., Strauss R.J.G. et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of glucocorticoids. J Rheumatol 1997;24:1922–9.
15. Sinigaglia L., Varenna M., Binelli L. et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. J Rheumatol 1999;26:1280–4.
16. Gilboe I.M., Kvien T.K., Haugeberg G. et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. Ann Rheum Dis 2000;59:110–5.
17. Bhattoa H.P., Bettembuk P., Balog A. et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2002;21:135–41.
18. Ramsey-Goldman R., Dunn J.E., Huang C.F. et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:882–90.
19. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. Risk factors for hip fracture in white women. New Engl J Med 1995;332:767–73.
20. Di Munno O., Mazzantini M., Delle Sedie A. et al. Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:724–30.
21. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF α . Calcif Tissue Int 1999;64:1–7.
22. Uppal S.S., Hayat S.J., Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. Lupus 2009;18:690–7.
23. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15:993–1000.
24. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13:777–87.
25. Steinbuch M., Youket T.E., Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Osteoporos Int 2004;15:323–8.
26. Dalle Carbonare L., Arlot M.E., Chavassieux P.M. et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16:97–103.
27. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение. Совр ревматол 2008;1:31–40.
28. Lahita R.G., Bradlow H.L., Ginzler E. et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30:241–8.
29. Redlich K., Ziegler S., Kiener H. et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2000;59:308–10.
30. McMurray R.W. Prolactin and systemic lupus erythematosus. Ann Med Interne 1996;147:253–8.
31. Hochberg M.C. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725.
32. O'Regan S., Chesney R.W., Hamstra A. et al. Reduced serum 1,25-(OH) $_2$ vitamin D3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. Acta Paediatr Scand 1979;68:109–11.
33. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Nelson-Piercy C. et al. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? Lupus 2001;10:597–600.
34. Griffith G.C., Nichols G., Ashley J.D. et al. Heparin osteoporosis. JAMA 1965;193:85–8.
35. Sackler J.P., Liu L. Heparin-induced osteoporosis. Br J Radiol 1973;46:548–50.
36. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Antiaggregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes syndrome. Lupus 2001;10:241–5.
37. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. Lupus 2003;11:680–2.
38. Nordin B.E., Roper A. Post-pregnancy osteoporosis, a syndrome? Lancet 1955;268:431–4.
39. Kohlmeier L., Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:15–39.
40. Booth S.L., Mayer J. Warfarin and fracture risk. Nutr Rev 2000;58:20–2.
41. Jamal S.A., Browner W.S., Bauer D.C. et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Ann Inter Med 1998;129:829–32.
42. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. Risk factors for hip fracture in white women. New Engl J Med 1995;332:767–73.
43. Ragab A.H., Frech R.S., Vietti T.J. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of leukemia in remission. Cancer 1970;25:580–5.
44. Preston S.J., Diamond T., Scott A. et al. Methotrexate osteopathy in rheumatic dis-

- ease. *Ann Rheum Dis* 1993;52:582–5.
45. Mazzantini M., Di Munno O. Methotrexate and bone mass. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl. 21):87–92.
46. Mazzantini M., Di Munno O., Incerti-Vecchi L. et al. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:327–31.
47. Di Munno O., Mazzantini M., Sinigaglia L. et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter, cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004;31:1305–9.
48. Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M. et al. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102–8.
49. Fischer V.W., Fitch C.D. Affinity of chloroquine for bone. *J Pharm Pharmacol* 1975;27:527–9.
50. O'Leary T.J., Jones G., Yip A. et al. The effect of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986;315:727–30.
51. Huisman A.M., White K.P., Algra A. et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535–9.
52. Navasa M., Monegal A., Guanabes N. et al. Bone fractures in liver transplant patients. *Br J Rheumatol* 1994;33:52–8.
53. Mazziotti G., Giustina A., Canalis E. et al. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2009;1(1):27–34.
54. Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *J Intern Med* 1998;244:271–92.
55. Anon. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 Update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–503.
56. Compston J.E. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol* 2007;Rep 9:78–84.
57. Дыдыкина И.С., Цурко В.В. Остеопороз: от клинко-экономической характеристики заболевания к клинической эффективности и безопасности стронция ранелата (бивалоса). *Тер арх* 2008;80(5):85–91.
58. Дыдыкина И.С., Максимов Н.А., Лесняк О.М. и др. Остеопороз: факторы риска, диагностика и фармакотерапия. Многоцентровое межрегиональное исследование в рамках программы «Северная Звезда». *Клин фармакол и тер* 2007;16(2):84–8.
59. Торопцова Н.В. Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания. *Гинекология* 2008;5:70–4.
60. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и их роль в профилактике переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *РМЖ* 2008;16(10):680–3.
61. Nzeusseu Toukap A., Depresseux G., Devogelaer J.-P. et al. Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. *Lupus* 2005;14:517–20.
62. Sato S., Ohosone Y., Suwa A. et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. *J Rheumatol* 2003;30:2673–9.
63. Nakayamada S., Okada Y., Saito K. et al. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2004;31:163–6.
64. Данные сайта Американского национального института здоровья <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00668330>
65. Souza S.C., Borges C.T., Jorgetti V. et al. The effect of intravenous zoledronic acid on glucocorticoid-induced multiple vertebral fractures in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59(5):302–5.
66. Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960–6.
67. Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S. et al. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus* 2005;14:773–9.
68. Насонова В. А. Остеонекроз тазобедренного сустава. *Consilium Medicum* 2003;5(8):452–4.
69. Решетняк Т.М., Лисицина Т.А. Остеонекрозы при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Consilium Medicum* 2003;5(8):455–7.
70. Макаров С.А., Макаров М.А., Павлов В.П. Изменение минеральной плотности костной ткани вокруг эндопротеза у больных с ревматическими заболеваниями после операции бесцементного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Науч-практич ревматол* 2006;1:63–7.
71. Merigo E., Manfredi M., Meleti M. et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006;77(2):109–17.
72. Van Vollenhaven R.F. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2000;26:349–62.
73. Schattner A., Naparstek Y. The future of the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:254–60.
74. Lewiecki E.M. Denosumab in postmenopausal osteoporosis: what the clinician needs to know. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2009;1(1):13–26.