

Факторы риска необратимых органических повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе с системной красной волчанкой

Шкиреева С.Ю.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹, Лесняк О.М.^{2,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ³190068, Санкт-Петербург, Большая Подьяческая ул., 30А

Цель исследования — выявление необратимых органических повреждений и факторов, влияющих на их развитие, а также сопоставление имеющихся костно-мышечных повреждений с активностью системной красной волчанки (СКВ).

Пациенты и методы. В исследование включено 197 женщин в перименопаузе и постменопаузе с СКВ (средний возраст 50,94±9,1 года), наблюдавшихся амбулаторно в СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург). Средняя длительность заболевания составила 9,7±7,5 года. Схемы и дозы терапии цитостатиками и глюкокортикоидами (ГК) у обследованных были проанализированы на основании первичной медицинской документации. Текущую активность заболевания оценивали по шкалам SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и LLDAS (Lupus Low Disease Activity State), а необратимые органические повреждения — по индексу повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

Результаты и обсуждение. 93,4% пациенток продолжали получать терапию ГК на момент включения в исследование. Медиана поддерживающей дозы ГК составила 12,5 мг/сут. Практически половина пациенток (86/43,7%) находились в состоянии менопаузы (средняя ее продолжительность составила 12,8±7,1 года). У половины обследованных отмечены ремиссия (у 36/18,3%) или низкая активность СКВ (у 92/46,7%) по шкале SLEDAI-2K. Всем 5 критериям низкой активности СКВ по шкале LLDAS удовлетворяли 28,9% (n=57) больных. Вместе с тем еще 48,7% (n=96) пациенток имели 4 из 5 критериев, при этом 5-м критерием была высокая поддерживающая доза ГК. ИП высокой степени (≥4 балла) выявлен у 2/3 (у 131, или 66,5%) обследованных. Повреждения костно-мышечной системы оказались на 1-м месте среди прочих нарушений: у 38,6% (n=76) пациенток выявлен остеопороз (ОП), а у 35,0% (n=69) — мышечная слабость. Регрессионный анализ с включением всех статистически значимых факторов показал, что на степень повреждения оказывали влияние возраст (p=0,013215), суммарная доза ГК (p=0,000047) и предшествующая терапия циклофосфаном (p=0,041505).

Выводы. Вклад терапии ГК в накопление необратимых повреждений у женщин с СКВ в перименопаузе и постменопаузе очевиден. Своевременная коррекция дозы или полная отмена ГК в период ремиссии СКВ являются одним из ключевых факторов, существенно снижающих риск прогрессирования необратимых органических повреждений за счет профилактики ОП и остеопоротических переломов у таких пациенток.

Ключевые слова: системная красная волчанка; необратимые органические повреждения; остеопороз; компрессионные переломы позвонков.

Контакты: Ольга Михайловна Лесняк; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Для ссылки: Шкиреева СЮ, Зоткин ЕГ, Лесняк ОМ. Факторы риска необратимых органических повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2018;12(4):89–94.

Risk factors for irreversible organ damages in peri- and postmenopausal women with systemic lupus erythematosus

Shkireeva S. Yu.^{1,2}, Zotkin E. G.¹, Lesnyak O. M.^{2,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³30A, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint-Petersburg 190068

Objective: to identify irreversible organ damages and factors influencing their development and to compare existing musculoskeletal injuries with the activity of systemic lupus erythematosus (SLE)

Patients and methods. The investigation enrolled 197 peri- and postmenopausal female outpatients (mean age, 50.94±9.1 years) with SLE, who were followed up at Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg. The mean disease duration was 9.7±7.5 years. Cytostatic and glucocorticoid (GC) treatment regimens and dosages in the examinees were analyzed on the basis of their primary medical records. The investigators assessed the current disease activity by the SLE Disease Activity Index (SLEDAI-2K) and the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) and irreversible organ damages by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index (DI).

Results and discussion. 93.4% of the patients continued to receive GS therapy at the time of inclusion in the study. The median GS maintenance dose was 12.5 mg/day. Almost half of the patients (n=86/43.7%) were in menopause (its mean duration was 12.8±7.1 years). Half of the exam-

inees were noted to have remission ($n=36/18.3\%$) or low SLE activity ($n=92/46.7\%$) according to the SLEDAI-2K. Fifty-seven (28.9%) patients met all 5 LLDAS criteria; at the same time other 96 (48.7%) patients met 4 out of the 5 criteria, the 5th criterion being a high GC maintenance dose. High DI scores of ≥ 4 were found in two thirds ($n=131/66.5\%$) of the examinees. Musculoskeletal system injuries ranked first among other disorders: osteoporosis (OP) and muscle weakness were detected in 76 (38.6%) and 69 (35.0%) patients, respectively. Regression analysis involving all statistically significant factors showed that the degree of damage was influenced by age ($p=0.013215$), total GS dose ($p=0.000047$), and previous therapy with cyclophosphamide ($p=0.041505$).

Conclusion. The contribution of GS therapy to irreversible damage accrual is obvious in peri- and postmenopausal women with SLE. Timely dose adjustment or complete withdrawal of GS during remission in SLE is one of the key factors that substantially reduce the risk of progression of irreversible organ damages due to the prevention of OP and osteoporotic fractures in these patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; irreversible organ damages, osteoporosis; compression fractures of vertebrae.

Contact: Olga Mikhailovna Lesnyak; olga.m.lesnyak@yandex.ru

For reference: Shkireeva SYu, Zotkin EG, Lesnyak OM. Risk factors for irreversible organ damages in peri- and postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):89–94.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-89-94

В последнее время различные рабочие группы ревматологов активно обсуждают концепцию ремиссии (Definition Of Remission In SLE, DORIS) [1] и концепцию низкой активности (Low Disease Activity State, LLDAS) системной красной волчанки (СКВ) [2]. В обеих концепциях речь идет о достижении такого статуса болезни, который ассоциируется с оптимальным качеством жизни, связанным со здоровьем, и благоприятным долгосрочным прогнозом.

Ремиссия СКВ предполагает отсутствие ее основных симптомов и проявлений. Однако при этом продолжается дискуссия о четырех главных компонентах, входящих в понятие «ремиссия»: клиническая активность; серологическая активность; продолжительность ремиссии и терапия в период ремиссии. Для оценки активности СКВ чаще всего используют валидизированные индексы, такие как SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), шкала ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) или BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Index). Ремиссию ассоциируют с нулевыми показателями указанных индексов.

Серологическую активность, под которой понимают наличие антител к двухспиральной ДНК и/или гипокомplementемии, часто включают в критерии ремиссии. Наиболее противоречивым показателем ремиссии остается ее продолжительность, поскольку СКВ в отличие от других хронических аутоиммунных заболеваний может протекать с периодами обострения (рецидивирующий вариант). Большинство авторов считают, что применение средних или высоких доз глюкокортикоидов (ГК) не может соотноситься с понятием ремиссии СКВ [1, 3]. В то же время длительное применение антималярийных аминохинолиновых препаратов не исключает ремиссии заболевания [1]. При этом понятно, что пациенты, получающие иммуносупрессанты, биологическую терапию, ГК, будут существенно отличаться от тех, кто находится на терапии только антималярийными препаратами. В связи с этим следует различать *ремиссию «без лекарственной терапии»* и *«лекарственную» ремиссию*, когда могут применяться стабильные дозы иммуносупрессантов, биологические препараты, антималярийные средства и низкие дозы ГК (≤ 5 мг/день) [1]. Множество терминов, используемых для обозначения ремиссии, — «полная», «частичная», «клиническая» или «серологическая» — не вносят ясности в развитие ее концепции [3]. Рабочая группа DORIS предлагает ограничиться употреблением только следующих двух понятий: *полная ремиссия* и *клиническая ремиссия* [1].

В январе 2013 г. по инициативе ведущих ревматологов (R.F. van Vollenhoven, J. Smolen, M. Mosca и др.) стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели для СКВ» (T2T/SLE) [4]. Особое внимание было уделено разработке тактики лечения и мониторинга СКВ с целью повышения выживаемости, предупреждения необратимых органных повреждений и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем. Решение поставленных задач основывалось на достижении контроля за активностью СКВ, компенсации сопутствующих заболеваний и минимизации лекарственной токсичности.

Одновременно с разработкой указанной концепции Азиатско-Тихоокеанским сотрудничеством по СКВ были предложены критерии низкой активности СКВ [2], включающие: 1) индекс активности SLEDAI-2K ≤ 4 при отсутствии текущего поражения ведущих систем органов: текущей лихорадки, васкулита, гемолитической анемии, поражения почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ЦНС и сердечно-сосудистой системы; 2) отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике; 3) активность заболевания, оцениваемая врачом, ≤ 1 балла (по шкале от 0 до 3); 4) поддерживающая доза ГК в пересчете на преднизолон $\leq 7,5$ мг/сут; 5) стабильная поддерживающая доза цитостатических или биологических препаратов. Такой подход обосновывался данными ретроспективного анализа, проведенного K. Franklyn и соавт. [2], которые показали, что если в течение более 50% времени заболевания регистрируется его низкая активность, то накопление повреждений происходит значительно медленнее.

Вместе с тем многие авторы, согласно своим наблюдениям, делают вывод о том, что повреждения органов и систем при СКВ продолжают накапливаться, несмотря на достижение низкой активности заболевания [5]. Однако все коллективы исследователей едины во мнении: достижение минимальной активности/ремиссии СКВ является приоритетной задачей терапии с целью предотвращения необратимых органных повреждений [1, 3]. В настоящее время оценка индекса повреждения (ИП) основывается на определении необратимых изменений, которые развились после установления диагноза СКВ [6]. Множество факторов сопряжено с высоким ИП, в том числе возраст дебюта заболевания. Поражение костно-мышечной системы при СКВ выходит на 1-е место среди прочих повреждений уже к 5-му году заболевания [7], а остеопороз (ОП) и обусловленные им компрессионные переломы позвонков лидируют среди ко-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

стно-мышечных нарушений [8] и имеют свои клинические особенности и факторы риска. При этом в повседневной клинической практике врачи сталкиваются с трудностями при их диагностике, а следовательно, и при оценке вклада костно-мышечных повреждений в общий ИП при СКВ.

Цель исследования – выявление необратимых органных повреждений и установление факторов, влияющих на их развитие, а также сопоставление имеющихся костно-мышечных повреждений с активностью СКВ.

Пациенты и методы. Исследование было проведено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург) и включало 197 женщин старше 40 лет с диагностированной СКВ, соответствующей критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) [9]. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Единственным критерием исключения было наличие хронической болезни почек выше 3-й стадии (скорость клубочковой фильтрации, СКФ <60 мл/мин), влияющей на фосфорно-кальциевый обмен. По материалам первичной документации (истории болезни и амбулаторные карты) проанализированы схемы лечения. При расчете суммарной дозы ГК учитывали дозы преднизолона или метилпреднизолона, принятые в таблетированной форме. Дозу метилпреднизолона пересчитывали на дозу преднизолона путем умножения на коэффициент 1,25. Суммарную дозу ГК рассчитывали с помощью сложения. Отдельно определяли дозу ГК в виде курсов пульс-терапии.

Для оценки степени повреждения органов при СКВ использовали ИП [6]. При расчете ИП оценивали состояние 12 систем и органов, максимальный счет по отдельным системам составлял от 1 до 7 баллов в зависимости от количества включенных параметров. Общий максимально возможный балл мог достигать 47. В зависимости от степени накопленного ущерба выделено четыре уровня ИП: отсутствие повреждений – 0 баллов, низкий уровень – 1 балл, средний – от 2 до 4 баллов, высокий – >4 баллов. Активность СКВ оценивали с помощью SLEDAI-2K [10], кроме того, у всех пациенток определяли наличие критериев низкой активности заболевания по шкале LLDAS [2].

Статистический анализ. 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 применяли t-критерий (t-тест), для переменных с ненормальным распределением – U-тест Манна–Уитни, для сравнения категориальных переменных – χ^2 .

Таблица 1. *Медико-демографические показатели у пациенток с СКВ (n=197)*

Показатель	Значение
Возраст, годы (M±SD)	50,94±9,1
Возраст начала заболевания, годы (M±SD)	41,25±7,1
Длительность заболевания, годы (M±SD)	9,7±7,5
Менопауза, n (%)	86 (43,7)
Ранняя менопауза (до 45 лет), n (%)	23 (11,7)
Длительность менопаузы, годы (M±SD)	12,8±7,1
Терапия СКВ:	
прием ГК в анамнезе, n (%)	197 (100)
прием ГК на момент обследования, n (%)	184 (93,4)
средняя продолжительность приема ГК, годы (M±SD)	9,0±6,6
средняя суммарная доза ГК за весь период болезни, мг (M±SD)	43 816,6±32 049,0
медиана поддерживающей дозы ГК, мг (минимум, максимум)	12,5 (0–40)
цитостатики (циклофосфан, азатиоприн, микофенолата мофетил), n (%)	120 (60,9)
аминохинолиновые препараты, n (%)	108 (54,8)
ГИБТ (белимуаб), n (%)	18 (9,1)
Активность СКВ (SLEDAI-2K), n (%):	
ремиссия (0 баллов)	36 (18,3)
низкая (1–5 баллов)	92 (46,7)
средняя (6–10 баллов)	49 (24,9)
высокая (11–19 баллов)	15 (7,6)
очень высокая (>20 баллов)	5 (2,5)
ИП, баллы, n (%):	
0	2 (1)
1	13 (6,6)
2	18 (9,1)
3	33 (16,8)
≥4	131 (66,5)

Результаты. Основные медико-демографические показатели пациенток с СКВ представлены в табл. 1.

Все пациентки после установления диагноза получали терапию ГК, на момент обследования ее продолжали использовать 93,4%. В состоянии менопаузы находились 43,7% пациенток, при этом ее продолжительность достигала 12,8±7,1 года. Как длительность приема, так и суммарная доза ГК колебались в широких пределах, а медиана поддерживающей дозы составляла 12,5 мг/сут. В комбинации с ГК применяли цитостатические иммуносупрессанты, аминохинолиновые препараты, а также генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

SLEDAI-2K (индекс активности СКВ) колебался от 0 до 46 баллов (медиана 10 баллов). У половины обследованных отмечена ремиссия (у 36/18,3%) или низкая активность (у 92/46,7%) СКВ.

Высокий ИП (≥4 балла) выявлен у 2/3 пациенток (у 131/66,5%). Умеренная степень повреждения зарегистрирована в каждом 4-м случае (51/25,9%): у 16,7% (n=33) пациенток ИП составил 3 балла, у 9,1% (n=18) – 2 балла. Низкий ИП (1 балл) зафиксирован в 6,6% случаев (n=13). Необратимых повреждений органов не выявлено лишь у 2 (1%) пациенток. Частота повреждений органов и систем у пациенток с СКВ представлена в табл. 2.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

У пациенток с СКВ повреждения костно-мышечной системы оказались на 1-м месте по сравнению со всеми прочими нарушениями. Так, ОП с переломами и мышечная слабость выявлялись в 38,6% (n=76) и 35,0% (n=69) наблюдений соответственно.

Оценена частота 5 выделенных критериев низкой активности СКВ (LLDAS) у наших пациенток (табл. 3).

Всем 5 критериям низкой активности СКВ по шкале LLDAS удовлетворяли 28,9% (n=57) пациенток. Вместе с тем еще 48,7% (n=96) женщин имели 4 из 5 критериев, при этом 5-м критерием была высокая поддерживающая доза ГК.

Для оценки факторов риска накопления необратимых повреждений были сформированы две группы больных: в 1-ю группу вошли пациентки с ИП <4 баллов, а во 2-ю – больные с ИП ≥4 (критический уровень повреждения). В табл. 4 представлены лишь те факторы риска, которые могли способствовать прогрессирующему накоплению повреждений критического уровня.

ИП >4 баллов отмечался у пациенток, находившихся в менопаузе с большей продолжительностью болезни и большим числом зарегистрированных обострений. Примечательно то, что в 37,56% случаев низкоэнергетический перелом в прошлом добавлял дополнительный балл к ИП.

Проведенный регрессионный анализ с включением всех факторов, статистическая значимость которых подтверждена на предыдущем этапе, показал, что на степень повреждения оказывали влияние возраст пациенток (p=0,013215), суммарная доза ГК (p=0,000047) и предшествующая терапия циклофосфаном (p=0,041505). Остальные включенные в анализ факторы (индекс массы тела, время от момента появления первых симптомов СКВ до начала активной терапии, возраст наступления менопаузы, терапия аминокислотными препаратами, азатиоприном, микофенолата мофетиллом или ГИБТ, а также индекс SLEDAI-2K на момент обследования) являлись кофакторами (p>0,05) и не могли считаться достоверно значимыми. Высокий уровень повреждения ассоциировался с возрастом старше 50 лет (ОШ 4,32; 95% доверительный интервал, ДИ 2,23; 8,37) и суммарной дозой ГК >60 г в перерасчете на преднизолон (ОШ 3,68; 95% ДИ 1,52; 8,96).

Таблица 2. Частота повреждений внутренних органов у пациенток с СКВ на момент обследования (n=197)

Признак	Частота
Поражение органа зрения: любая катаракта, n (%) изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	59 (29,9) 13 (6,6)
Нервная система: когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, в разговорной речи или письме, плохая концентрация, нарушенный уровень исполнения) большие психозы судорожные припадки, требующие лечения >6 мес инсульт в анамнезе черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную) поперечный миелит	43 (21,8) 2 (1) 8 (4) 22 (11,2) 33 (16,8) 0 (0)
Почки: СКФ <50 мл/мин протеинурия >3,5 г/24 ч конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Легкие: легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон) легочный фиброз (физикально и рентгенологически) сморщенное легкое (рентгенологически) плевральный фиброз (рентгенологически) инфаркт легкого (рентгенологически)	45 (22,8) 11 (5,6) 0 (0) 26 (13,2) 4 (2)
Сердечно-сосудистая система: стенокардия или аортокоронарное шунтирование инфаркт миокарда в анамнезе кардиомиопатия (дисфункция желудочков) поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6) перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	37 (18,8) 17 (8,6) 24 (12,2) 23 (11,7) 9 (4,6)
Периферические сосуды: перемежающаяся хромота в течение 6 мес небольшая потеря ткани (подушечка пальца) значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	5 (2,5) 0 (0) 0 (0) 9 (4,6)
ЖКТ: инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря когда-либо по любым причинам мезентериальная недостаточность хронический перитонит стриктуры или хирургические операции на верхних отделах панкреатит (ферментативная недостаточность, требующая заместительной терапии или с псевдокистами)	5 (2,5) 2 (1) 0 (0) 19 (9,6) 7 (3,6)
Костно-мышечная система: мышечная атрофия или слабость деформирующий или эрозивный артрит (в том числе вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы) ОП с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз) аваскулярный некроз остеомиелит разрыв сухожилия	69 (35,0) 27 (13,7) 76 (38,6) 14 (7,1) 1 (0,5) 0 (0)
Кожа: рубцовая хроническая алопеция обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части головы и подушечек пальцев) изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	29 (14,7) 6 (3) 7 (3,6)
Поражение половой системы	0 (0)
Сахарный диабет (требующий терапии)	6 (3)

Признак	Частота
Малигнизация (исключая дисплазии)	0 (0)

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3. Частота выявления различных критериев низкой активности СКВ (по шкале LLDAS) у пациенток (n = 197)

Параметры низкой активности СКВ	Частота выявления, n (%)
1. Индекс активности SLEDAI-2K \leq 4 балла при отсутствии текущего поражения ведущих систем органов	96 (48,7)
2. Отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике	104 (52,8)
3. Оценка активности СКВ врачом по шкале 0–3 (SLEDAI physician global assessment, PGA) \leq 1 балла	82 (41,6)
4. Поддерживающая доза ГК (в пересчете на преднизолон) \leq 7,5 мг/сут	57 (28,9)
5. Стабильная поддерживающая доза цитостатических препаратов или биологической терапии	184 (93,4)

Таблица 4. Факторы риска высокой степени повреждения у пациенток с СКВ

Фактор	ИП < 4 баллов (n=66)	ИП \geq 4 баллов (n=131)	p
Средний возраст, годы (SD)	47,24 \pm 5,61	52,81 \pm 9,95	0,000038
Средняя длительность заболевания, годы (SD)	5,79 \pm 3,71	11,66 \pm 8,07	0,000000
Среднее число обострений за весь период болезни (SD)	6,19 \pm 2,21	18,32 \pm 4,62	0,000004
Наличие менопаузы, n (%)	17 (8,63)	69 (35,03)	0,000324
Средняя длительность менопаузы (для пациенток в менопаузе), годы (SD)	8,470588 \pm 5,524012	13,88406 \pm 7,003227	0,004129
Средняя длительность ГК терапии, мес (SD)	65,64 \pm 39,90	128,82 \pm 85,31	0,000000
Средняя суммарная доза ГК, мг (SD)	25 497,12 \pm 17 908,11	53 046,34 \pm 33 645,72	0,000000
Терапия циклофосфаном, n (%)	3 (1,52)	26 (13,20)	0,004222
Наличие любого низкоэнергетического перелома, n (%)	18 (9,14)	74 (37,56)	0,000105

Примечание. Приведены только статистически достоверно значимые факторы риска.

Обсуждение. Если в дебюте заболевания главной задачей терапии СКВ является подавление активности с целью предотвращения развития необратимых повреждений, то в пери- и раннем постменопаузальном периодах не только само заболевание, но и лечение иммуносупрессантами, включая ГК, способствует их формированию. Обследованная группа женщин с СКВ характеризовалась следующими особенностями: средний возраст составил 50,94 \pm 9,1 года, а возраст начала заболевания – 41,25 \pm 7,1 года, практически половина пациенток на момент включения в исследование находились в менопаузе (43,7%), а ее длительность в среднем достигала 12,8 года.

Проведя сравнение двух индексов активности СКВ (SLEDAI-2K и LLDAS) у 197 пациенток, можно судить об их сопоставимости. Так, индекс SLEDAI-2K, соответствующий

ремиссии или низкой активности, выявлялся в 65% случаев (n=128). При этом, если сложить количество пациенток, отвечавших всем 5 критериям LLDAS (n=57), и пациенток, имевших на момент обследования 4 критерия, у которых 5-й критерий показал лишь превышение дозы ГК >7,5 мг/сут (n=96), то низкая активности СКВ по шкале LLDAS определялась в 77,66% случаев (n=153). Некоторое различие в частоте выявления ремиссии/низкой активности СКВ по этим двум индексам, вероятно, обусловлено наличием критерия терапии ГК, используемого в LLDAS.

Также можно предположить, что пациенток с низкой активностью СКВ по индексу LLDAS могло быть существенно больше, если бы суточная доза ГК была меньше. Выявленные нами связи между степенью необратимых повреждений при СКВ и возрастом пациенток, суммарной дозой ГК, а

также предшествующей терапией циклофосфаном находят подтверждение в работах других авторов [11–14]. Анализ представленных в литературе сведений и собственных данных позволяет говорить о зачастую необоснованном завышении дозы ГК при наличии клинической ремиссии СКВ, особенно у женщин в постменопаузальном периоде. Это, вероятно, и стало причиной развития у 38,6% пациенток с СКВ таких необратимых повреждений, связанных с костно-мышечной системой, как остеопоротические переломы.

Выводы. Вклад длительной (10–15 лет) терапии ГК в ИП у женщин с СКВ в постменопаузальном периоде очевиден. Минимизация дозы ГК или их полная отмена в период ремиссии СКВ приведут к снижению ИП, так как будут способствовать профилактике ОП и остеопоротических переломов у таких пациенток.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. Epub 2016 Nov 24.
2. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct 12.
3. van Vollenhoven RF, Voskuyl A, Morand E, et al. Remission in SLE: closing in on the target. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2103-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208231. Epub 2015 Oct 28.
4. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
5. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):491-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker368. Epub 2011 Nov 21.
6. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
7. Mok CC, Ho LY, Yu KL, To CH. 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.
8. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006 Aug;39(2):253-9. Epub 2006 Mar 30.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
10. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
11. Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. The value of the damage index in predicting outcome in systemic lupus erythematosus. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2003. 140 p.].
12. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):719-26. doi: 10.1177/0961203315627199. Epub 2016 Jan 27.
13. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 11;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066. eCollection 2015.
14. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016(54)4:404-11. [Aseeva EA, Solov'ev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016(54)4:404-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411

Поступила 14.09.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.