

## ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА В ШЕЙКЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.А.Таскина, Л.И.Алексеева, М.М.Подворотова, И.С.Дыдыкина,  
Н.В.Дёмин, А.В.Смирнов, Е.Л.Насонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»  
(ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой), г.Москва, Российская Федерация

*Статья посвящена факторам риска, обуславливающим развитие остеопороза в шейке бедренной кости у женщин, страдающих ревматоидным артритом. Показано, что эрозивно-деструктивные изменения суставов кистей и стоп, среднесуточная доза глюкокортикоидов за прошедший год, суммарное количество внутрисуставных введений глюкокортикоидов и менопауза являются основными факторами риска ОП в шейке бедренной кости у женщин с РА.*

*Ключевые слова: остеопороз, шейка бедренной кости, ревматоидный артрит, факторы риска.*

Остеопороз (ОП) – одна из наиболее важных медико-социальных проблем во всем мире. Социальная значимость заболевания определяется в первую очередь развитием таких последствий как переломы, лечение которых требует больших материальных затрат. Кроме того, нередко осложнения ОП обуславливают значительный рост инвалидности и смертности.

ОП является сателлитной патологией при некоторых заболеваниях, в частности, при ревматоидном артрите (РА). У больных РА частота ОП превосходит аналогичные популяционные показатели во всех возрастных группах. Однако в большинстве случаев ОП при РА остается не диагностированным. Это связано с тем, что, как правило, у данных пациентов на первый план выходит симптоматика основного заболевания и связанных с ним жалоб (боли в суставах, скованность, ограничение движений и пр.). Поэтому диагноз ОП у больных РА верифицируется в основном при развитии переломов. Кроме того, постановка диагноза затруднена в связи с тем, что ОП рассматривается как заболевание пожилых, в то время как РА характерен в основном для пациенток более молодого возраста. Таким образом, ранней диагностике этой прогностически неблагоприятной патологии в целом уделяется недостаточное внимание.

В недавно опубликованной работе американских ученых [1] было показано, что уже у молодых женщин (в возрасте до 50 лет), страдающих РА, риск развития переломов повышен более чем в 2 раза по сравнению с женщинами идентичного возраста без РА (HR=2,34, 95% ДИ 1,61-3,42). Наиболее опасными в отношении качества и про-

гноза жизни больных являются переломы проксимального отдела бедра (шейки бедренной кости). По данным S.Y. Kim и соавт. [2], которые около 2 лет наблюдали за 47 034 пациентами с РА и 235 170 здоровыми лицами, вероятность перелома в этой области у больных РА в 1,6 раза выше, чем в группе контроля (RRs = 1,62, 95% ДИ 1,43–1,84). В работе финских ученых [3] риск перелома проксимального отдела бедра у больных РА составил 3,26 (95% ДИ 2,26 – 4,70). Lin Y.C. и соавт. [4] не только подтвердили, что у пациентов с РА более высокий риск перелома шейки бедренной кости (3260/100000 человеко-лет) по сравнению с популяцией (72/100000 человеко-лет), но и показали, что переломы в этой области в среднем происходят на 6 лет раньше (соответственно  $70,6 \pm 5,3$  года и  $76,1 \pm 6,2$  лет,  $p < 0,05$ ) и характеризуются более высоким уровнем смертности в течение первого года и более частыми осложнениями.

Таким образом, для предотвращения осложнений ОП у женщин, страдающих РА, необходима ранняя диагностика ОП, и, особенно, в шейке бедренной кости. В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск предикторов развития ОП, выделение которых позволит обеспечить адекватное проведение лечебно-профилактических мероприятий. Однако вопрос о наиболее значимых факторах риска развития ОП в шейке бедренной кости при РА остается открытым. Результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных этому вопросу, неоднозначны.

**Цель исследования** – выделить основные факторы риска, обуславливающие развитие ОП в шейке бедренной кости у женщин с РА.

**Материал и методы.** Данная работа является фрагментом общероссийской многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», в которую были включены женщины в возрасте 18 лет и старше с достоверным диагнозом РА, отвечающим критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г., подписавшие информированное согласие. Отбор больных проводился по обращаемости в 2011 г. В исследование было включено 206 женщин в возрасте от 20 до 75 лет. Всем больным проведено унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в рамках программы. На каждую пациентку заполнялась специально разработанная индивидуальная тематическая карта, включающая в себя антропометрические, социально-демографические, анамнестические и клинические данные, традиционные ФР ОП, суставной статус, оценку боли в суставах и состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для оценки течения заболевания использовались такие показатели, как активность по DAS 28, функциональный класс (ФК), наличие внесуставных проявлений и осложнений течения РА. Функциональная недостаточность определялась с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). Всем пациенткам была выполнена рентгенография кистей и дистальных отделов стоп. Счет эрозий и сужения суставных щелей произведен по методу Sharp (Шарпа) в модификации Van der Heijde. Оценка МПК осуществлялась методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии в шейке бедренной кости. Состояние МПК определялось согласно рекомендациям ВОЗ. Для женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, учитывался Т-критерий, у женщин с сохраненным менструальным циклом – Z-критерий. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ Statistica 6,0 и SPSS 15.

**Результаты.** Все больные были разделены на две группы: с ОП в шейке бедренной кости (1-я группа) – 68 пациенток (33%) и без ОП (2-я групп) – 138 пациенток (67%).

Результаты сравнительного анализа показали (табл. 1), что больные обеих групп были сопоставимы по возрасту и возрасту на момент начала РА, вместе с тем пациентки с ОП имели большую продолжительность РА по сравнению с женщинами без ОП (соответственно 12 (7–22) лет и 11 (7–15) лет,  $p = 0,04$ ). Серопозитивными по РФ на момент обследования были 66,2% женщин из первой группы и 50,8% пациенток из второй (OR = 1,30, 95% ДИ 1,02–1,66,  $p = 0,04$ ). Группы

статистически значимо различались по счету эрозий (64 (7,5–112,5) баллов и 17,5 (4–52),  $p = 0,02$ ) и сужений суставных щелей (123,5 (90–147) и 93 (52,5–121),  $p = 0,003$ ) при количественной оценке выраженности рентгенологических изменений по методу Шарпа. По степени клинико-лабораторной воспалительной активности, ФК и HAQ различий между группами обнаружено не было. Что касается глюкокортикоидной (ГК) терапии, то больные с ОП имели большую среднесуточную дозу ГК за прошедший год ( $p = 0,03$ ) и большее суммарное количество внутрисуставных введений ГК ( $p = 0,04$ ) по сравнению с больными без ОП.

При оценке традиционных ФР ОП было выявлено, что женщины из 1-й группы имели меньшее среднее значение веса и ИМТ ( $62,8 \pm 11,4$  и  $69,6 \pm 12,4$  кг,  $p < 0,01$ ;  $24,7 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> и  $26,3 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ). У них в три раза чаще выявлялся дефицит массы тела (ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с пациентками без ОП (20,6 и 6,5%, OR = 3,15, 95% ДИ 1,44–6,92,  $p = 0,003$ ).

В постменопаузальном периоде находилась 61 больная из 1-й группы (89,7%) и 103 (74,6%) – из 2-й группы (OR = 1,20, 95% ДИ 1,06–1,36,  $p = 0,007$ ). Больные с ОП чаще имели родственников первой степени родства с переломами шейки бедренной кости в анамнезе (16,4 и 2,9%, OR = 5,57, 95% ДИ 1,82–17,07,  $p = 0,001$ ). Не было выявлено различий между группами по данным о частоте низкоэнергетических переломов, количеству дней пребывания на солнце, суточному потреблению кальция с продуктами питания, а также сведениям о длительной иммобилизации ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, ОП в шейке бедренной кости при РА ассоциировался с длительностью основного заболевания, серопозитивностью по РФ, деструктивными изменениями в кистях и дистальных отделах стоп, приемом ГК (со среднесуточной дозой ГК за прошедший год), в том числе с суммарным количеством внутрисуставных инъекций ГК, ИМТ и весом, менопаузой, семейным анамнезом ОП (наличием в анамнезе переломов проксимального отдела бедра у родственников первой степени родства).

Для выделения основных предикторов развития ОП в шейке бедренной кости у женщин с РА был использован многофакторный дискриминантный анализ, для проведения которого сначала были рассчитаны коэффициенты корреляции (корреляционный анализ по Спирмену) между МПК шейки бедренной кости и потенциальными факторами риска развития ОП. Так, статистически значимая обратная корреляционная связь отмечалась с длительностью РА, стадией РА, выраженностью

Таблица 1

**Характеристика больных с (без) ОП в шейке бедренной кости**

Показатель	1-я группа (n = 68)	2-я группа (n = 138)	p
Возраст (лет), М ± δ	58,7± 12,3	55,5± 10,2	0,06
Возраст начала РА (лет), М ± δ	44,1± 14,2	43,1± 13,6	0,60
Длительность РА (лет), Ме (25–75%)	12 (7–22)	11 (7–15)	<b>0,04</b>
DAS 28 (баллы), М ± δ	4,6 ± 1,1	4,6 ± 1,2	0,69
HAQ (баллы), М ± δ	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,9	0,20
Суммарный счет по Шарпу (баллы), Ме (25–75%)	181,5 (92–267)	112 (59–173)	<b>0,006</b>
Среднесуточная доза ГК за прошедший год (мг/сут.), Ме (25–75%)	5 (2,5–7,5)	2,5 (1,3–5)	<b>0,03</b>
Продолжительность приема ГК (месяцы), Ме (25–75%)	72 (24–120)	60 (20–102)	0,17
Суммарная доза ГК (г), Ме (25–75%)	11,6 (4,4–28,4)	11 (2,9–18)	0,35
Суммарное количество внутрисуставных введений ГК, Ме (25–75%)	8 (3–18)	6 (2–10)	<b>0,04</b>

Примечание: М – среднее значение, δ – стандартное отклонение; Ме – медиана, 25% – процентиль, 75% – процентиль.

Таблица 2

**Коэффициенты дискриминантной функции  
для создания модели прогнозирования ОП в шейке бедренной кости**

Факторы	Коэффициенты дискриминантной функции
Вес	-0,0901
Менопауза	2,9088
Суммарный индекс Шарпа	0,0058
Среднесуточная доза ГК за прошедший год	0,374
Суммарное количество внутрисуставных введений ГК	0,0698
Константа	3,731

Примечание: точность модели по данным классификационной матрицы составляет 89,7% (чувствительность – 70%, специфичность – 95%).

деструктивных изменений по методу Шарпа и ФН по HAQ. Кроме того, выявлена негативная взаимосвязь со среднесуточной дозой ГК за прошедший год, суммарной дозой, с длительностью перорального приема их и с суммарным количеством внутрисуставных введений ГК.

Что касается влияния традиционных ФР развития ОП, то нами была показана отрицательная связь между МПК шейки бедренной кости и возрастом, ИМТ ниже 20кг/м<sup>2</sup>, менопаузой и ее длительностью, низкоэнергетическими переломами в анамнезе и переломами шейки бедра у родственников первой степени родства.

Факторы, которые наиболее сильно коррелировали с МПК шейки бедренной кости и в меньшей степени друг с другом, были включены в дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным исключением факторов, имеющих незначительное влияние или низкую достоверность.

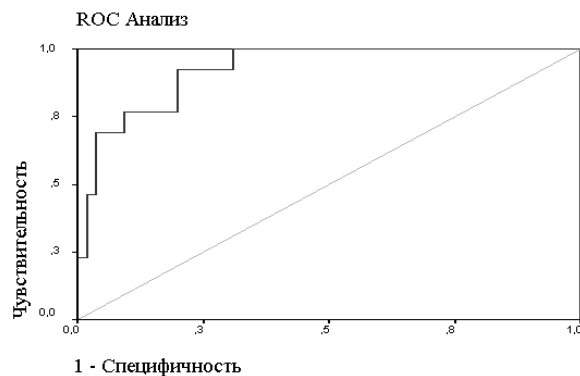
В результате анализа были выделены факторы, ассоциирующиеся с развитием ОП в шейке

бедренной кости (рентгенологические изменения суставов кистей и стоп, среднесуточная доза ГК за прошедший год, суммарное количество внутрисуставных инъекций ГК, менопауза). На основании полученных коэффициентов (табл.2) была создана формула, позволяющая прогнозировать ОП в этом участке скелета у конкретного больного.

**Прогноз наличия ОП в шейке бедренной кости:** 0,0058 x суммарный индекс Шарпа + 0,374 x среднесуточная доза ГК за прошедший год + 0,0698 x суммарное количество внутрисуставных введений ГК + 2,9088 x менопауза – 0,0901 x вес ≥ 3,731, где суммарный индекс Шарпа приведен в баллах; среднесуточная доза ГК за прошедший год – в перерасчете на преднизолон в мг/сут.; суммарное количество внутрисуставных введений ГК – количество инъекций; менопауза: 1 – нет, 2 – да; вес – в кг.

Если сумма баллов будет больше или равна 3,731, то вероятность выявления ОП в шейке бедра у конкретной больной соответствует 89,7%.

Для иллюстрации “прогностической силы” предикторов, вошедших в многофакторную модель прогнозирования ОП в шейке бедренной кости при РА, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рис.).



**Рис. ROC-кривая соотношения чувствительность – специфичность прогноза выявления ОП в шейке бедренной кости (площадь под кривой = 0,926)**

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,926.

**Заключение.** Развитие ОП в шейке бедренной кости у женщин, страдающих РА, в первую очередь, связано со среднесуточной дозой ГК за прошедший год, суммарным количеством внут-

рисуставных инъекций ГК, с изменениями в суставах кистей и стоп, определяемыми по Шарпу, и менопаузой. Созданная прогностическая многофакторная модель развития ОП, которая включает традиционные ФР и ФР, обусловленные заболеванием, обладает высокой точностью, что подтверждено и в ROC-анализе, так площадь под ROC-кривой составила 0,926. Практическое значение данной формулы определяется не только возможностью прогноза ОП у конкретного больного, но и позволяет воздействовать на выделенные факторы риска ОП, тем самым обеспечивая адекватное проведение лечебно-диагностических мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ et al. Are young women and men with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A population-based study. *J Rheumatol.* 2013; 40(10):1669-76. doi: 10.3899/jrheum.121493. Epub 2013 Aug 15.
2. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2010;12:154.
3. Huusko T.M., Korpela M., Karppi P. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(5):521-2.
4. Lin YC, Li YH, Chang CH et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int.* 2015; 26(2):811-7. doi: 10.1007/s00198-014-2968-y. Epub 2014 Nov 20.

## ИЗМЕНЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ОБЪЕМОВ И ЕМКОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

С.Е.Федорович, О.П.Сирош

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

*В исследовании принимали участие 25 пациентов с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит. Исследование функции внешнего дыхания проводили методом плетизмографии тела. У 56% пациентов выявлено уменьшение общей емкости легких или ее составляющих умеренной и значительной степени. В группе пациентов с изменениями легочных объемов и емкостей наиболее часто отмечено снижение функциональной остаточной емкости легких.*

*Ключевые слова: спондилоартрит, плетизмография тела, легочные объемы и емкости.*