

© ПАПИЧЕВ Е. В., ПОЛЯКОВА Ю. В., АХВЕРДЯН Ю. Р., СИВОРДОВА Л. Е., ЗАВОДОВСКИЙ Б. В.

УДК: 616.72-002.772

DOI: 10.20333/25000136-2022-3-19-25

Менопауза и ревматоидный артрит как факторы, ассоциированные с развитием остеопороза

Е. В. Папичев, Ю. В. Полякова, Ю. Р. Ахвердян, Л. Е. Сивордова, Б. В. Заводовский

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, Волгоград 400138, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить роль менопаузы, приема глюкокортикоидов (ГК) и характеристик ревматоидного артрита (РА) в развитии остеопороза (ОП) и остеопоретических переломов.

Материал и методы. Нами было обследовано 73 пациентки в менопаузальном периоде с РА. В качестве группы сравнения было набрано 29 пациенток с РА в пременопаузе. Кроме стандартных клинико-лабораторных обследований, определялись P1NP, 25(OH)D, СТХ-1 и проведены двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника. Статистическая обработка производилась с использованием общепринятых методов анализа в пакете программ Statistica 12.0.

Результаты. Пациентки в пременопаузе имели меньший ИМТ. По результатам исследования встречаемость ОП в постменопаузе составила 57,5% (42 пациентки) против 27,6% (8 пациенток) в контрольной группе. В постменопаузе наличие ОП ассоциировалось с меньшим ИМТ (27,6 против 30,5 кг/м²), большей кумулятивной дозой ГК (6,9 против 1,65 г), более длительным приемом ГК (32 против 18 мес), меньшей активностью РА (3,37 против 3,9 балла по DAS28СРБ) и меньшим уровнем СТХ-1 (0,52 против 0,7 нг/мл). В той же группе наличие остеопоретических переломов ассоциировалось только с более длительным приемом ГК (32 против 24 мес). Для пациенток в пременопаузе наличие ОП ассоциировалось с большей длительностью РА (21 против 6 мес), кумулятивной дозой ГК (13,9 против 0,45 г), продолжительностью терапии ГК (48 против 3 мес), большим уровнем вСРБ (46 против 8 мг/л) и уровнем P1NP (51,8 против 43,8 нг/мл). Наличие остеопоретических переломов в пременопаузе было ассоциировано с продолжительностью РА (28 против 6 мес), кумулятивной дозой ГК (15,5 против 1,2 г) и меньшей МПКТ по всем исследуемым зонам.

Заключение. Встречаемость ОП была выше среди пациенток в постменопаузе. Длительность приема ГК и кумулятивная доза ГК ассоциированы с наличием ОП как в исследуемой, так и в контрольной группе. В постменопаузе низкий ИМТ ассоциировался с наличием ОП. В пременопаузе ОП и остеопоретические переломы ассоциировались с большей длительностью РА, кумулятивной дозой ГК и меньшей МПКТ во всех исследуемых зонах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, остеопороз, остеопоретические переломы, глюкокортикоиды, маркеры костного обмена.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Папичев ЕВ, Полякова ЮВ, Ахвердян ЮР, Сивордова ЛЕ, Заводовский БВ. Менопауза и ревматоидный артрит как факторы, ассоциированные с развитием остеопороза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(3):19-25. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-19-25

Menopause and rheumatoid arthritis as factors associated with osteoporosis development

E.V. Papichev, Y.V. Polyakova, Y.R. Akhverdyan, L.E. Sivordova, B.V. Zavodovsky

A.B. Zborovsky Research institute of clinical and experimental rheumatology, Volgograd 400138, Russian Federation

The aim of the research. To study the role of menopause, glucocorticoids (GCs) intake and characteristics of rheumatoid arthritis (RA) in development of osteoporosis (OP) and osteoporotic fractures.

Material and methods. A total of 73 female RA patients in menopause were examined. The control group included 29 female RA patients in premenopause. In addition to standard clinical and laboratory examinations, P1NP, 25(OH)D, CТХ-1 were measured, dual-energy x-ray absorptiometry and x-ray of the thoracic and lumbar spine were performed. Statistical analysis was performed using the "Statistica 12.0" software package.

Results. Premenopausal patients had lower BMI. Patients in postmenopause had higher rate of OP (42 patients) than the controls (8 patients) (57.5% vs 27.6%, respectively). Among patients in postmenopause, OP was associated with lower BMI (27.6 vs 30.5 kg/m²), higher cumulative dose of GCs (6.9 vs 1.65 g), higher duration of GCs intake (32 vs 18 months), lower RA activity (3.37 vs 3.9 according to DAS28-CRP) and lower CТХ-1 level (0.52 vs 0.7 ng/ml). In the same group, osteoporotic fractures were only associated with longer GCs intake (32 vs 24 months). In premenopause patients, OP was associated with longer RA duration (21 vs 6 months), cumulative dose of GCs (13.9 vs 0.45 g), duration of GCs intake (48 vs 3 months), higher level of hs-CRP (46 vs 8 mg/l) and lower P1NP level (51.8 vs 43.8 ng/ml). Osteoporotic fractures in premenopause were associated with RA duration (28 vs 6 months), cumulative dose of GCs (12.5 vs 1.2 g) and lower BMD in all examined areas.

Conclusion. The OP rate was higher in postmenopause patients. In both groups, the duration of GCs intake and accumulated dose of GCs were associated with OP. In postmenopause, OP was also associated with lower BMI. In premenopause, OP and osteoporotic fractures were associated with longer RA duration, cumulative dose of GCs and lower BMD in all studied areas.

Key words: Rheumatoid arthritis, menopause, osteoporosis, osteoporotic fractures, glucocorticoids, bone turnover markers.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Papichev EV, Polyakova YV, Akhverdyan YR, Sivordova LE, Zavodovsky BV. Menopause and rheumatoid arthritis as factors associated with osteoporosis development. *Siberian Medical Review.* 2022;(3):19-25. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-19-25

Введение

Остеопороз – неинфекционное заболевание, которое характеризуется снижением костной массы и изменением микроархитектуры костей [1]. Его развитие обусловлено дисбалансом между формированием и резорбцией костной ткани и приводит к повышению частоты переломов [2]. Согласно ряду работ, каждая 2-я женщина старше 50 лет и каждый 5-й мужчина старше 50 лет перенесет низкоэнергетический перелом по причине наличия остеопороза [3]. До 80% пациентов с высоким риском остеопоретических переломов или уже случившимся остеопоретическим переломом не имеют диагноза остеопороза и им не будет назначена антиостеопоретическая терапия. Особое внимание уделяется опасности переломов бедра, так как до 33% пациентов после такого перелома никогда не смогут подняться с кровати, а 42% - не смогут покинуть собственного жилья, а смертность от таких переломов составляет 8% у мужчин и 3% у женщин [4].

Остеопороз является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого имеются как некорректируемые факторы (пол, возраст, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность), так и корректируемые (нутритивный статус, физическая активность, курение, прием алкоголя, прием лекарственных препаратов, активность сопутствующих заболеваний и др.) [5]. Изучение их значимости способствовало уточнению механизмов патогенеза остеопороза и созданию групп препаратов для его терапии. Однако важной проблемой остается своевременная диагностика и лечение, направленные на раннее выявление и снижение риска остеопоретических переломов.

Остеопороз является осложнением для большинства ревматологических заболеваний [6]. Высокий уровень интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-23, фактора некроза опухоли-альфа, проводимая лекарственная терапия способствуют активации процессов костной резорбции и замедлению формирования костной ткани [7]. По данным эпидемиологических исследований, встречаемость остеопороза среди пациенток, больных ревматоидным артритом (РА), в 1,9 раз превышает таковую для общей популяции [8]. По данным обзора работ от 2020г, роль глюкокортикоидов (ГК) в развитии РА является противоречивой [9]. В ряде работ подчеркивается, что прием ГК в низкой дозе обладает защитным эффектом в развитии остеопороза, так как способствует лучшему контролю над системным воспалением [10]. В то же время, прием ГК сопровождается стимулированием дифференцировки остеокластов и препятствованием формированию остеоцитов и остеобластов [11]. Так как РА представляется типовым воспалительным процессом [12], изучение вторичного остеопороза, как его осложнения, позволяет получить наиболее точные данные о роли воспаления в патогенезе снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Проведение дополнительных исследований, нацеленных на изучение роли ГК в развитии остеопороза при РА, может способствовать совершенствованию мето-

дик диагностики и лечения данного осложнения воспалительных заболеваний.

Материал и методы

Нами было проведено одномоментное исследование, в которое были включены 73 женщины в постменопаузальном периоде (группа 1), больных РА, верифицированном на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010. Критериями исключения были: сахарный диабет 2 типа, вирусный гепатит, цирроз печени, злокачественные новообразования, уровень аланиновой трансаминазы более 3-х верхних границ нормы. Пациентки, включенные в исследование, проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» и стационарное – в ревматологическом отделении ГУЗ ГКСМП №25 гор. Волгограда. Всем пациенткам определялись ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP), 25-гидроксикальциферол (25(ОН)Д), С-телопептид коллагена I типа (СТХ-1), проведены рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия 1-4 поясничных позвонков и одной бедренной кости («DPX PRO» LUNAR, GE (США)). Женщинам старше 50 лет в постменопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критериев ВОЗ [13]. Женщинам в постменопаузальном периоде, которым проводилось лечение ГК ≥ 3 мес, в дозе, эквивалентной 7,5 мг преднизолона и более диагноз остеопороза выставлялся согласно Российским клиническим рекомендациями [14]. Женщинам в пременопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критерия Z и наличия патологических переломов костей согласно рекомендациям международного общества клинической денситометрии [15]. Диагностика остеопоретических переломов производилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям [16]. Наличие патологических переломов других локализаций выявлялись путем сбора анамнеза.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» от 03.10.2017г, протокол № 2.

Также было обследовано 29 женщин с верифицированным диагнозом РА и сохраненной менструальной функцией (группа 2).

Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ Statistica 12.0. Проверка нормальности распределения включала 2 этапа – определение значения критерия Колмогорова-Смирнова и коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате среднее арифметическое \pm стандартное отклонение и 95% доверительный интервал (здесь и далее $M \pm \sigma$ (95% ДИ)), ненормальному – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее Me (Q1-Q3)). Внутригрупповой анализ для количественных признаков производился с определением критерия Стьюдента или Манна-Уитни.

Статистическая обработка качественных признаков производилась с определением значения χ^2 Пирсона с коррекцией по Йейтсу при необходимости. Различия показателей считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациенток, включенных в группу 1, представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, большая часть пациенток были работоспособного возраста, с умеренной степенью активности и нарушения функции суставов. Из осложнений чаще всего определялся остеопороз (больше, чем у половины пациенток).

Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА. 70 пациенток (95,9%) получали ба-

зисную терапию: 42 — метотрексат, 6 — лефлуномид, 5 — сульфасалазин, 15 — гидроксихлорохин, 2 — генно-инженерную биологическую терапию (инфликсимаб). 63 пациентки (86,3%) получали ГК в анамнезе, 48 из них — более 3 месяцев (здесь и далее: в дозе более 5 мг в пересчете на преднизолон). 43 пациентки периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Пациентки из группы 2 были моложе (39,5 против 59,7 лет, $p < 0,0001$) и имели меньший вес (24,8 против 28,7 кг/м², $p = 0,004$), но имели сопоставимые длительность (9 лет), активность РА (3,6 против 3,8 балла по DAS28), позитивность по РФ, АЦЦП, частоту эрозий и проводимую терапии.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток из группы 1

Table 1

Clinical characteristics of patients in group 1

Возраст, лет, М±σ (95% ДИ)	59,7±8,87 [57,6-61,7]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , Ме [Q1-Q3]	28,7 [24,9-32,4]
Наличие РФ, n (%)	55 (75,3%)
Наличие АЦЦП, n(%)	52 (71,2%)
Длительность РА, лет, Ме (Q1-Q3)	9 [4-18]
Стадия РА, n (%): очень ранняя ранняя развернутая поздняя	0 9 (12,3%) 29 (39,7%) 35 (47,9%)
Активность болезни по DAS 28, баллы, Ме (Q1-Q3)	3,80 [2,94-4,40]
Рентгеновская стадия, n (%): I II III IV	7 (9,60%) 23 (31,5%) 35 (47,9%) 8 (11,0%)
Наличие суставных эрозий, n (%)	57 (78,1%)
Функциональный класс, n (%): I II III IV	15 (20,5%) 44 (60,3%) 11 (15,1%) 3 (4,11%)
Наличие внесуставных проявлений, n (%): ревматоидные узелки генерализованная амиотрофия лимфаденопатия кожный васкулит	10 (13,7%) 8 (10,9%) 7 (9,60%) 1 (1,37%)
Наличие осложнений РА, n (%): остеопороз вторичный остеоартроз анемия хронического воспалительного заболевания аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	42 (57,5%) 16 (21,9%) 16 (21,9%) 1 (1,37%)
МПКТ L1-L4, г/см ² , М±σ (95% ДИ)	1,01±0,17 (0,97-1,05)
МПКТ Neck, г/см ² , М±σ (95% ДИ)	0,84±0,13 (0,81-0,87)
МПКТ Total, г/см ² , М±σ (95% ДИ)	0,87±0,15 (0,83-0,90)
Кумулятивная доза ГК, г, Ме [Q1-Q3]	5,7 [2,8-10,5]
Продолжительность терапии ГК, мес, Ме [Q1-Q3]	29 [15-70]
Число пациенток принимающих ГК в настоящий момент, n (%)	57 (78,1%)
Доза ГК в настоящий момент, мг, Ме [Q1-Q3]	7,5 [4-10]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; L1-L4 – 1-4 поясничные позвонки; Neck – шейка бедренной кости; Total – проксимальной отдел бедренной кости; ГК – глюкокортикоиды.

Note: BMI - body mass index; RA - rheumatoid arthritis; BMD - bone mineral density; L1-L4 - lumbar spine vertebrae; Neck - femoral neck; Total - proximal femur; GCs - glucocorticoids.

На момент начала исследования диагноз остеопороза был верифицирован у 5 пациенток. По результатам исследования встречаемость остеопороза в 1 группе составила 57,5% (42 пациентки) против 27,6% (8 пациенток) во 2-й группе (χ^2 с поправкой по Йейтсу=6,30; $p=0,012$). Для оценки роли возраста в наличии остеопороза был проведен анализ по Манну-Уитни. В обеих группах, наличие остеопороза статистически значимо не ассоциировалось с возрастом. Частота остеопоретических переломов была выше в группе пациенток в постменопаузе (27,4%, 20 пациенток), чем в пременопаузе (13,8%, 4 пациентки), однако статистически значимо не различалась (χ^2 с поправкой по Йейтсу=1,45; $p=0,229$).

В таблицах ниже представлены данные о взаимосвязи анамнестических, клинических и лабораторных показателей с наличием остеопороза и остеопоретическими переломами у пациенток в постменопаузальном (таблица 2) и пременопаузальном периоде (таблица 3).

Как видно из таблицы 2, в группе 1 наличие остеопороза ассоциировалось с меньшим ИМТ (27,6 против 30,5 кг/м²), большей кумулятивной дозой ГК (6,9 против 1,65 г), более длительным приемом ГК (32 против 18 мес), меньшей активностью РА (3,37 против 3,9 балла по DAS28_{СРБ}), меньшими показателями МПКТ по всем исследуемым зонам и меньшим уровнем СТХ-1 (0,52 против 0,7). В той же группе наличие остеопоретических переломов ассоциировалось с более длительным приемом ГК (32 против 24 мес) и повышенным уровнем P1NP (57,6 нг/мл против 48,4 нг/мл). Роль ИМТ и приема ГК в развитии ОП хорошо изучены и представлены в большом числе работ. Взаимосвязь данного состояния с меньшей степенью активности РА и СТХ-1 можно объяснить тем, что среди пациенток, принимавших большие дозы ГК, наблюдался лучший контроль выраженности воспалительного процесса и отмечались меньшие значения маркеров системного воспаления и DAS28. При этом из-за негативного вли-

Таблица 2

Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с наличием остеопороза в 1-й группе пациенток

Table 2

Association of clinical and laboratory parameters of patients in group 1 with osteoporosis

Показатель	Остеопороз		Статистическая значимость	Остеопоретические переломы		Статистическая значимость
	Да (n=42)	Нет (n=31)		Да (n=20)	Нет (n=53)	
ИМТ, кг/м ²	27,6 [23,6-31,6]	30,5 [25,7-33,0]	Z=1,97; p=0,048	28,7 [24,9-30,3]	29,0 [25,1-32,9]	Z=1,24; p=0,2138
Продолжительность РА, мес	9,0 [4,0-15,0]	10 [3,0-21,0]	Z=0,55; p=0,580	9,5 [5,0-16,0]	9,0 [3,0-20,0]	Z=-0,46; p=0,6472
Кумулятивная доза ГК, г	6,9 [5,5-13,0]	1,65 [0,0-8,4]	Z=-3,68; p=0,0002	6,45 [5,09-13,6]	5,5 [0,24-10,5]	Z=-1,52; p=0,1282
Доза ГК сейчас, мг	8,0 [4,0-10,0]	5,0 [0,0-10,0]	Z=-1,42; p=0,156	7,0 [4,0-9,0]	7,5 [0,0-10,0]	Z=-0,36; p=0,7152
Продолжительность приема ГК, мес	32,0 [24,0-84,0]	18,0 [10,0-37,0]	Z=-2,52; p=0,012	32,0 [24,0-100,0]	24,0 [10,0-65,0]	Z=-2,24; p=0,0252
Активность РА по DAS28, баллы	3,37 [2,68-4,27]	3,90 [3,64-4,84]	Z=1,97; p=0,048	4,28 [2,95-4,81]	3,71 [2,87-4,16]	Z=-1,52; p=0,1282
МПКТ L1-L4, г/см ²	0,90±0,11 (0,87-0,94)	1,15±0,11 (1,11-1,19)	t=9,51; p<0,0001	0,94 [0,92-0,96]	1,05 [0,94-1,16]	Z=3,09; p=0,0020
МПКТ Neck, г/см ²	0,76±0,08 (0,74-0,79)	0,93±0,11 (0,89-0,97)	t=7,29; p<0,0001	0,76±0,08 (0,72-0,80)	0,86±0,13 (0,83-0,90)	t=3,11; p=0,0027
МПКТ Total, г/см ²	0,78±0,11 (0,74-0,81)	0,99±0,12 (0,94-1,03)	t=7,99; p<0,0001	0,77±0,10 (0,72-0,81)	0,90±0,15 (0,86-0,95)	t=3,66; p=0,0005
вчСРБ, мг/л	7,0 [3,0-23,4]	6,03 [2,34-17,0]	Z=-0,75; p=0,455	7,5 [3,0-24,7]	6,0 [2,34-18,0]	Z=-0,85; p=0,3969
25(ОН)Д, нг/мл	16,6 [12,2-22,7]	20,1 [14,4-24,0]	Z=1,31; p=0,190	16,0 [12,2-22,8]	19,6 [14,4-23,7]	Z=1,0; p=0,3194
СТХ-1, нг/мл	0,52 [0,40-0,78]	0,70 [0,54-0,93]	Z=2,24; p=0,025	0,58 [0,40-0,92]	0,67 [0,45-0,85]	Z=0,54; p=0,5905
P1NP, нг/мл	55,5 [45,0-71,2]	48,4 [41,6-73,1]	Z=-1,46; p=0,144	57,6 [50,9-80,9]	48,4 [42,2-62,5]	Z=-2,0; p=0,0458

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; ГК – глюкокортикоиды; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; L1-L4 – 1-4 поясничные позвонки; Neck – шейка бедренной кости; Total – проксимальной отдел бедренной кости; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; 25(ОН)Д – 25-гидроксикальциферол; СТХ-1 – С-телопептид коллагена I типа; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

t – t-критерий Стьюдента для анализа статистической значимости различий средней арифметической для показателей подверженных нормальному распределению; Z – стандартизованное значение критерия Манна-Уитни для анализа статистической значимости различий медиан показателей подверженных ненормальному распределению.

Note: BMI – body mass index; RA – rheumatoid arthritis; GCs – glucocorticoids; BMD – bone mineral density; L1-L4 – lumbar spine vertebrae; Neck – femoral neck; Total – proximal femur; hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein; 25(OH)D – 25-hydroxycalciferol; CTX-1 – C-telopeptide of type I collagen; P1NP – N-terminal propeptide of type I collagen.

t – Student's t-test for analysis of statistical significance for differences of the means of normally distributed values; Z – standardised value of the Mann-Whitney test for analysis of statistical significance of differences between non-normally distributed median values.

яния ГКС на костный метаболизм МПКТ в этой группе была меньше. Относительно высокий уровень СТХ-1 отражает высокую скорость костного обмена, в частности костную резорбцию, и обычно ассоциируется с меньшей МПКТ и более высокой частотой наличия ОП [17]. В нашем исследовании имеется обратная взаимосвязь между данными показателями, что можно объяснить тем, что маркеры костной резорбции в большей степени отражают динамику потери костной массы в постменопаузе, чем наличие остеопороза на момент обследования.

Баланс между костным ремоделированием и костной резорбцией является основой поддержания минеральной плотности костной ткани [18], однако, несмотря на наличие большого числа работ, до сих пор остается много вопросов к точным патогенетическим механизмам, приводящим к нарушению данного

равновесия при системных заболеваниях. Взаимосвязь остеопоретических переломов с длительностью приема ГК является ожидаемой и отражает изученные процессы стимуляции ими костной резорбции и угнетения костного ремоделирования [19]. В свою очередь, повышенный уровень P1NP, наблюдаемый в группе пациенток с остеопоретическими переломами, отражает ускорение костного обмена, которое наблюдается в постменопаузальном периоде и приводит к истончению костных трабекул, что повышает риск остеопоретических переломов [20].

В таблице 3 представлены те же показатели среди пациенток группы 2. Для данной группы наличие остеопороза ассоциировалось с большей длительностью РА (21 против 6 мес), кумулятивной дозой ГК (13,9 против 0,45 г), продолжительностью терапии ГК (48 против 3 мес), меньшей МПКТ, большим уровнем вчСРБ (46 про-

Таблица 3

Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с наличием остеопороза во 2-й группе пациенток

Table 3

Association of clinical and laboratory parameters of patients in group 2 with osteoporosis

Показатель	Остеопороз		Статистическая значимость	Остеопоретические переломы		Статистическая значимость
	Да (n=8)	Нет (n=21)		Да (n=4)	Нет (n=25)	
ИМТ, кг/м ²	20,1 [18,3-26,2]	24,8 [22,5-29,0]	Z=1,59; p=0,1128	18,6 [18,3-22,4]	24,8 [21,9-29,0]	Z=1,93; p=0,0537
Продолжительность РА, мес	21,0 [12,5-28,0]	6,0 [2,0-14,0]	Z=-2,41; p=0,0156	28,0 [21,0-30,0]	6,0 [2,0-14,0]	Z=-2,81; p=0,0049
Кумулятивная доза ГК, г	13,9 [12,6-19,0]	0,45 [0,0-7,2]	Z=-3,10; p=0,0019	15,5 [12,6-19,0]	1,2 [0,0-8,0]	Z=-2,24; p=0,0247
Доза ГК сейчас, мг	5,0 [1,0-8,0]	0,0 [0,0-4,0]	Z=-1,61; p=0,1073	6,5 [3,0-8,0]	1,0 [0,0-5,0]	Z=-1,36; p=0,1739
Продолжительность приема ГК, мес	48,0 [48,0-78,5]	3,0 [1,0-36,0]	Z=-2,39; p=0,0168	48,0 [48,0-72,5]	3,0 [1,0-56,0]	Z=-1,55; p=0,1213
Активность РА по DAS28, баллы	3,55 [2,46-4,40]	3,61 [2,4-4,5]	Z=-0,19; p=0,845	3,55 [2,77-4,40]	3,61 [2,4-4,48]	Z=-0,22; p=0,8248
МПКТ L1-L4, г/см ²	0,84±0,13 (0,73-0,95)	1,13±0,09 (1,08-1,17)	t=6,83; p<0,0001	0,76 [0,65-0,93]	1,07 [1,05-1,18]	Z=2,75; p=0,0059
МПКТ Neck, г/см ²	0,70 [0,58-0,77]	0,98 [0,92-1,02]	Z=4,02; p<0,0001	0,64±0,10 (0,48-0,80)	0,94±0,14 (0,88-1,00)	t=3,99; p=0,0005
МПКТ Total, г/см ²	0,70 [0,62-0,77]	0,98 [0,92-1,04]	Z=3,93; p<0,0001	0,67±0,08 (0,54-0,80)	0,94±0,13 (0,89-0,99)	t=4,04; p=0,0004
вчСРБ, мг/л	46,0 [14,0-59,5]	8,0 [2,7-20,0]	Z=-2,66; p=0,0078	29,5 [12,5-70,5]	14,0 [3,97-22,0]	Z=-1,29; p=0,1948
25(ОН)Д, нг/мл	22,3 [16,2-24,9]	22,1 [18,0-25,2]	Z=0,05; p=0,9611	16,2 [11,0-23,0]	22,9 [18,2-25,2]	Z=1,17; p=0,2420
СТХ-1, нг/мл	0,52 [0,35-1,45]	0,67 [0,40-0,75]	Z=-0,07; p=0,9416	0,86 [0,37-1,64]	0,61 [0,40-0,75]	Z=-0,51; p=0,6129
P1NP, нг/мл	51,8 [44,9-62,2]	43,8 [35,5-50,2]	Z=-2,07; p=0,0381	54,2 [47,6-62,2]	45,3 [35,5-52,1]	Z=-1,52; p=0,1290

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; ГК – глюкокортикоиды; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; L1-L4 – 1-4 поясничные позвонки; Neck – шейка бедренной кости; Total – проксимальной отдел бедренной кости; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; 25(ОН)Д – 25-гидроксикальциферол; СТХ-1 – С-телопептид коллагена I типа; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

t – t-критерий Стьюдента для анализа статистической значимости различий средней арифметической для показателей подверженных нормальному распределению; Z – стандартизованное значение критерия Манна-Уитни для анализа статистической значимости различий медиан показателей подверженных ненормальному распределению.

Note: BMI - body mass index; RA - rheumatoid arthritis; GCs - glucocorticoids; BMD - bone mineral density; L1-L4 - lumbar spine vertebrae; Neck - femoral neck; Total - proximal femur; hs-CRP - high-sensitivity C-reactive protein; 25(OH)D - 25-hydroxycalciferol; CTX-1 - C-telopeptide of type I collagen; P1NP - N-terminal propeptide of type I collagen.

t - Student's t-test for analysis of statistical significance for differences of the means of normally distributed values; Z - standardised value of the Mann-Whitney test for analysis of statistical significance of differences between non-normally distributed median values.

тив 8 мг/л) и уровнем P1NP (51,8 против 43,8). Наличие же остеопоретических переломов было ассоциировано с продолжительностью РА (28 против 6 мес), кумулятивной дозой ГК (15,5 против 1,2 г), меньшей МПКТ. Как видно при сравнении результатов таблиц, до менопаузы роль длительности РА приобретает большее значение, а ИМТ – меньшее. Взаимосвязь уровня P1NP с наличием остеопороза в группе 2, вероятно, является следствием наличия хронического воспалительного процесса и проводимой терапии ГК, что приводит к ускорению костного обмена и потере МПКТ [21], однако за счет относительно высоких цифр костной массы в пременопаузальный период частота остеопоретических переломов статистически значимо не различается. Также остается значимой роль кумулятивной дозы и длительности приема ГК. Использование ГК при РА способствует снижению выраженности системного воспаления, болевого синдрома, отечности суставов, что обуславливает высокую частоту назначения данных препаратов [22]. Однако их патологическое влияние на костный, углеводный обмен, сердечно-сосудистую, мышечную систему, кожу и др. ткани [23] должны настораживать врачей и обуславливают необходимость в полном информировании пациентов о рисках, которые несет прием ГК. Следует отметить, что уровень 25(ОН)Д в обеих группах пациенток не различался в зависимости от наличия остеопороза или остеопоретических переломов. Это можно объяснить как разобщением взаимосвязи между концентрацией витамина Д и парат-гормоном при ревматических заболеваниях [24], так и большей ролью полиморфизма гена витамина Д в нарушении костного обмена при данных патологиях [25]. Дальнейшее изучение ассоциации конституциональных, анамнестических и клинико-лабораторных факторов с остеопорозом может способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения данного состояния.

Заключение

Встречаемость остеопороза была выше среди пациенток в постменопаузальном периоде. Длительность приема ГК и кумулятивная доза ГК ассоциированы с наличием остеопороза у пациенток как в постменопаузальном, так и в пременопаузальном периоде. В постменопаузальном периоде низкий ИМТ ассоциировался с наличием остеопороза. В пременопаузальном периоде остеопороз и остеопоретические переломы были чаще среди пациенток с большей длительностью РА, кумулятивной дозой ГК и меньшей МПКТ во всех исследуемых зонах.

Литература / References

1. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clinical Medicine (London, England)*. 2015;15(Suppl 6):s92. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-6-s92
2. Raisz LG Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;(115):3318-3325. DOI: 10.1172/JCI27071

3. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2006;32(4):617-629. DOI: 10.1016/j.rdc.2006.08.003
4. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *British Medical Bulletin*. 2020;133(1):105-117. DOI: 10.1093/bmb/ldaa005
5. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):13-17. [Dydykina IS, Alekseeva LI Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnostics, risk factors, fractures, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13-17. (In Russian)] DOI: 10.14412/1995-4484-2011-1454
6. Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International*. 2017;28(10):2801-2812. DOI: 10.1007/s00198-017-4170-5
7. Yang DH, Yang MY. The Role of Macrophage in the Pathogenesis of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Science*. 2019;20(9):2093. DOI: 10.3390/ijms20092093
8. Lee SG, Park YE, Park SH, Kim TK, Choi HJ, Lee SJ, Kim SI, Lee SH, Kim GT, Lee JW, Lee JH, Baek SH. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15(3):289-96. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x
9. Berardicurti O, Ruscitti P, Pavlych V, Conforti A, Giacomelli R, Cipriani P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;13(6):593-604. DOI: 10.1080/17512433.2020.1772055.
10. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporosis international*. 2012;23(2):581-587. DOI: 10.1007/s00198-011-1584-3.
11. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3361. DOI: 10.3390/jcm9103361.
12. Заводовский БВ, Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Ахвердян ЮР, Папичев ЕВ. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):61-68. [Zavodovsky BV, Sivordova LE, Polyakova YuV, Akhverdyan YR, Papichev EV. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(5):61-68. (In Russian)] DOI: 10.26442/0403660.2020.05.000589
13. World Health Organization et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. – World Health Organization, 1994.

14. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Торопцова НВ, Алексеева ЛИ, Бирюкова ЕВ, Гребенникова ТА, Дзеранова ЛК, Древал AV, Загородний НВ, Ильин АВ, Крюкова ИВ, Лесняк ОМ, Мамедова ЕО, Никитинская ОА, Пигарова ЕА, Родионова СС, Скрипникова ИА, Тарбаева НВ, Фарба ЛЯ, Цориев ТТ, Чернова ТО, Юренева СВ, Якушевская ОВ, Дедов ИИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(6):392-426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, Grebennikova TA, Dzeranova LK, Dreval AV, Zagorodniy NV, Ilyin AV, Kryukova IV, Lesnyak OM, Mamedova EO, Nikitinskaya OA, Pigarova EA, Rodionova SS, Skripnikova IA, Tarbaeva NV, Farba LY, Tsoriev TT, Chernova TO, Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Dedov II. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinologii*. 2017;63(6):392-426. (In Russian)] DOI: 10.14341/probl2017636392-426

15. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006;9(1):4-14. DOI: 10.1016/j.jocd.2006.05.002

16. Genant H, Wu C, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993;8(9):1137-1148. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915

17. Ахвердян ЮР, Заводовский БВ, Полякова ЮВ, Сивордова ЛЕ, Папичев ЕВ. Диагностическая ценность определения концентраций маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом. *Якутский медицинский журнал*. 2020;3(71):39-41. [Akhverdyan YR, Zavodovsky BV, Polyakova YV, Sivordova LE, Papichev EV. Diagnostic value of determination of concentrations of bone remodeling markers in blood serums of patients with rheumatoid arthritis. *Yakut Medical Journal*. 2020;3(71):39-41. (In Russian)] DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.10

18. Zanker CL, Cooke CB. Energy balance, bone turnover, and skeletal health in physically active individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004;36(8):1372-1381. DOI: 10.1249/01.mss.0000135978.80362.aa

19. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(8):437-447. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0

20. Shigdel R, Osima M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Zebaze R, Björnerem Å. Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures. *Bone*. 2015;(81):1-6. DOI: 10.1016/j.bone.2015.06.016

21. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Westedt ML, Van paassen HC, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Bone metabolism in rheumatoid arthritis; relation to disease

activity, *Rheumatology*. 1993;32(5):387-391. DOI: 10.1093/rheumatology/32.5.387

22. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(14):1725-1737. DOI: 10.1080/14656566.2020.1787381

23. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(4):457-65. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743

24. Sainaghi PP, Bellan M, Antonini G, Bellomo G, Pirisi M. Unsuppressed parathyroid hormone in patients with autoimmune/inflammatory rheumatic diseases: implications for vitamin D supplementation. *Rheumatology*. 2011;50(12):2290-2296. DOI: 10.1093/rheumatology/ker314

25. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis—role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology*. 2009;48(4):342-346. DOI: 10.1093/rheumatology/ken473

Сведения об авторах

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник, научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел: +7-988-021-78-80; e-mail: E_papichev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>

Полякова Юлия Васильевна, научный сотрудник, к.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел: +7-8442-78-90-98; e-mail: jpolyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Ахвердян Юрий Рубенович, старший научный сотрудник, к.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел: +7-8442-78-90-98; e-mail: doctor_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Сивордова Лариса Евгеньевна, ведущий научный сотрудник, к.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел: +7-8442-78-90-98; e-mail: seeword@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел: +7-8442-78-90-98; e-mail: pebma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Author information

Eygeniy V. Papichev, junior researcher, A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +7-988-021-78-80; e-mail: E_papichev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>

Julia V. Polyakova, researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +7-8442-78-90-98; e-mail: jpolyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Yuri R. Akhverdyan, senior researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +7-8442-78-90-98; e-mail: doctor_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Larisa E. Sivordova, leading researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +7-8442-78-90-98; e-mail: seeword@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Boris V. Zavodovsky, Dr.Med.Sci., Professor, head of the laboratory for treatment and prevention of joint diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +7-8442-78-90-98; e-mail: pebma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Дата поступления 19.01.2022
Дата рецензирования 12.03.2022
Принята к печати 29.03.2022

Received 19 January 2022
Revision Received 12 March 2022
Accepted 29 March 2022