

УДК 616.72-002.772

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.8 EDN: PNBXBO

**ЗНАЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРИЕМА И КУМУЛЯТИВНОЙ ДОЗЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ПОТЕРЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****© Папичев Е.В.<sup>1</sup>, Сивордова Л.Е.<sup>1</sup>, Ахвердян Ю.Р.<sup>1</sup>, Полякова Ю.В.<sup>1</sup>, Хортиева С.С.<sup>2</sup>, Заводовский Б.В.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1*Резюме*

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь между длительностью приема и кумулятивной дозой глюкокортикоидов и снижением минеральной плотности костной массы у пациенток с ревматоидным артритом.

**Материалы и методы.** В наше исследование были включены 84 пациентки с ревматоидным артритом. Путем сбора анамнеза оценивались кумулятивная доза и продолжительность терапии глюкокортикоидами. Всем пациенткам проводилось общеклиническое клинико-лабораторное исследование и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ “Statistica 12.0”.

**Результаты и их обсуждение.** Медианный возраст пациенток, включенных в исследование, составил 57,0 лет [48,1-62,8]. Остеопороз был выявлен у 49 пациенток (58,3%). На момент проведения исследования 74 пациентки продолжали регулярный прием глюкокортикоидов. Медианная кумулятивная доза глюкокортикоидов составила 9,8 г [3,7-13,5], медианная длительность приема – 35,5 мес [14-71]. Выявлена умеренная обратная корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой глюкокортикоидов и минеральной плотностью костной ткани в 1-4 поясничных позвонках ( $\rho=-0,333$ ;  $p=0,0019$ ), шейке бедра ( $\rho=-0,304$ ;  $p=0,0050$ ) и проксимальном отделе бедра ( $\rho=-0,346$ ;  $p=0,0012$ ). Выявлена слабая обратная корреляционная взаимосвязь между длительностью приема глюкокортикоидов и минеральной плотностью костной ткани в 1-4 поясничных позвонках ( $\rho=-0,263$ ;  $p=0,0157$ ), шейке бедра ( $\rho=-0,219$ ;  $p=0,0448$ ) и проксимальном отделе бедра ( $\rho=-0,277$ ;  $p=0,0106$ ).

**Заключение.** Частота остеопороза среди пациенток с ревматоидным артритом, принимавших глюкокортикоиды, составляет более 50% (58,3%). Кумулятивная доза и длительность приема глюкокортикоидов обратно коррелируют с минеральной плотностью костной ткани в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости. Кумулятивная доза глюкокортикоидов оказывает большее влияние на снижение минеральной плотности костной ткани, чем длительность их приема.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, остеопороз

**ROLE OF THE LONG GLUCOCORTICOIDS INTAKE AND CUMULATIVE DOSE OF GLUCOCORTICOIDS IN THE LOSS OF BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS****Papichev E.V.<sup>1</sup>, Sivordova L.E.<sup>1</sup>, Akhverdyan Yu.R.<sup>1</sup>, Polyakova Yu.V.<sup>1</sup>, Hortieva S.S.<sup>2</sup>, Zavadovsky B.V.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy”, 76, Zemlyachki St., 400138, Volgograd, Russia<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, 1, Pavshikhv Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the association between the duration of glucocorticoids intake and cumulative dose of glucocorticoids and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis.

**Methods and materials.** 84 women with a verified diagnosis of rheumatoid arthritis were enrolled in our study. Cumulative dose and duration of glucocorticoids intake were determined by history taking. All patients underwent standard clinical and laboratory examination and dual-energy x-ray absorptiometry. Statistical analysis was performed using the “Statistica 12.0” software package.

**Results.** Median age of the patients was 57 years [48,1-62,8]. Osteoporosis was diagnosed in 49 patients (58,3%). 74 patients were taking glucocorticoids at the time of the study. Median cumulative dose of glucocorticoids was 9,8 g [3,7-13,5], median duration of glucocorticoids intake was 35,5 months [14-71]. Moderate inverse correlation was observed between cumulative dose of glucocorticoids and bone mineral density in 1-4 lumbar vertebrae ( $\rho=-0,333$ ;  $p=0,0019$ ), femur neck ( $\rho=-0,304$ ;  $p=0,0050$ ) and proximal femur ( $\rho=-0,346$ ;  $p=0,0012$ ). Weak inverse correlation was observed between the duration of glucocorticoids intake and bone mineral density in 1-4 lumbar spines ( $\rho=-0,263$ ;  $p=0,0157$ ), femur neck ( $\rho=-0,219$ ;  $p=0,0448$ ) and proximal femur ( $\rho=-0,277$ ;  $p=0,0106$ ).

**Conclusions.** The rate of osteoporosis in women with rheumatoid arthritis and history of glucocorticoids intake is higher than 50% (58,3%). There is an inverse correlation between the cumulative dose and duration of glucocorticoids intake with bone mineral density in 1-4 lumbar vertebrae, femur neck and proximal femur. The cumulative dose of glucocorticoids has a greater effect on the reduction of bone mineral density than the duration of their administration.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, glucocorticoids, bone mineral density, BMD, osteoporosis

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются боль, отечность, эрозирование и нарушение функции суставов [3]. Высокая распространенность заболевания обуславливает большой интерес, как рядовых врачей, так и ученых к формированию оптимальных подходов к терапии. Предлагаемая в настоящий момент концепция «*treat-to-target*» нацелена на достижение ремиссии или минимально-возможной степени активности заболевания путем назначения медикаментозной терапии, в частности базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов, либо таргетных препаратов. Однако, низкая комплаентность пациентов и отсроченное наступление клинического эффекта данных препаратов обуславливают потребность больных в использовании лекарственных средств с быстрым клиническим эффектом. Основными группами препаратов, обладающих данным эффектом, выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК). Прием НПВП хоть и обладает быстрым клиническим эффектом, но он не продолжителен и не способен замедлить прогрессирование РА [5]. ГК, в свою очередь, также дают быстрый клинический эффект и, в отличие от НПВП, замедляют эрозирование суставных поверхностей. Более того, при регулярном приеме данных препаратов наблюдается регресс клинических симптомов, что и обуславливает высокую частоту их назначения [8]. По данным разных авторов, от 30 до 70% пациентов с РА регулярно принимают ГК. В то же время, данная группа препаратов обладает большим перечнем побочных эффектов на скелетномышечную, эндокринную, желудочно-кишечную, нервно-психическую, сердечно-сосудистую и иммунную системы, кожный покров и орган зрения [9]. Имеются данные, что использование пульс-терапии ГК приводит к меньшей частоте всех побочных эффектов при сопоставимой кумулятивной дозе препаратов [10]. Это обуславливает необходимость высокой настороженности врачей при назначении данной группы препаратов.

Остеопороз признается «немой» эпидемией XXI века, а его встречаемость занимает 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. Потеря костной массы и, как следствие, развитие остеопороза (ОП), является типичным осложнением не только РА, но и длительного приема ГК. Механизм потери костной массы при приеме ГК хорошо изучен и включает как ускорение костной резорбции, так и замедление костного ремоделирования. Прием ГК способствует повышению экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$  и апоптозу остеоцитов, что приводит к повышению риска остеопоротических переломов и снижению МПКТ. Замедление костного ремоделирования

обусловлено меньшей скоростью образованию остеобластов и их апоптозом [4]. Более того, наблюдаемая на фоне ГК потеря мышечной массы способствует повышению риска падений, что дополнительно увеличивает риск развития тяжелого ОП с остеопоротическими переломами. Известно, что до 50% пациентов с остеопоротическим переломом шейки бедра будут прикованы к постели и до 30% из них не проживет более одного года с момента перелома [1]. Это обуславливает необходимость своевременной профилактики, диагностики и терапии данного заболевания, не только с целью увеличения продолжительности, но и сохранения и повышения качества жизни пациентов.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между длительностью приема и кумулятивной дозой глюкокортикоидов и снижением минеральной плотности костной массы у пациенток с ревматоидным артритом.

## Методика

В наше исследование было включено 84 пациентки с РА, верифицированном на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010. Пациентки проходили амбулаторное лечение в НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, либо стационарное в ревматологическом отделении ГУЗ ГКБ СМП №25, г. Волгограда с 2016 по 2018 гг. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы и одобрено комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского») 03.10.2017, протокол №2. Путем сбора анамнеза оценивалась терапия ГК: кумулятивная доза, продолжительность лечения и доза на момент исследования. Всем пациенткам проводилось общеклиническое клиничко-лабораторное исследование и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ «Statistica 12.0». Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и оценкой коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате  $M \pm \text{std.dev.}$  (95% ДИ), ненормальному –  $Me$  (Q1-Q3). Взаимосвязь количественных показателей, подверженных ненормальному распределению, производилась путем определения коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

## Результаты исследования

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 57,0 лет [48,1-62,8]. Ревматоидный фактор был положительным у 69 пациенток (82,1%), а антитела к циклическим цитруллинированным пептидам – у 63 (75%). Средняя степень активности, рассчитанная с помощью DAS28<sub>CRP</sub>, составила 3,70 балла [2,87-4,3]. Среди осложнений преобладало наличие остеопороза – у 49 пациенток (58,3%), реже были выявлены вторичный остеоартрит – у 14 пациенток, анемия хронического воспалительного заболевания – у 17 пациентки и аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей – у 1 пациентки. Данные о МПКТ и приеме ГК у наблюдавшихся пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Данные о МПКТ и приеме ГК у больных РА

Минеральная плотность костной ткани L1-L4, г/см <sup>2</sup> ; $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ)	1,00±0,17 (0,96-1,04)
Минеральная плотность костной ткани Neck, г/см <sup>2</sup> ; $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ)	0,84±0,15 (0,81-0,87)
Минеральная плотность костной ткани Total, г/см <sup>2</sup> ; $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ)	0,86±0,16 (0,83-0,89)
Кумулятивная доза ГК, г; $Me$ [Q1-Q3]	9,8 [3,7-13,5]
Продолжительность терапии ГК, мес; $Me$ [Q1-Q3]	35,5 [14-71]
Число пациенток принимающих ГК в настоящий момент, n (%)	74 (88,1%)
Доза ГК в настоящий момент, мг; $Me$ [Q1-Q3]	8 [4-10]

Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА. 78 пациенток (92,9%) получали базисную терапию: 47 – метотрексат, 6 – лефлуноמיד, 5 – сульфасалазин, 18 – гидроксихлорохин,

2 – генно-инженерную биологическую терапию (2 – инфликсимаб). 65 пациенток принимали ГК более 3 месяцев (здесь и далее: в дозе более 5 мг в пересчете на преднизолон). 61 пациентка периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Был проведен корреляционный анализ между кумулятивной дозой, продолжительностью приема ГК и показателями МПКТ в телах поясничных позвонков (L1-L4), шейке бедра (Neck) и проксимальном отделе бедра (Total). Данные представлены на рис. 1 и 2.

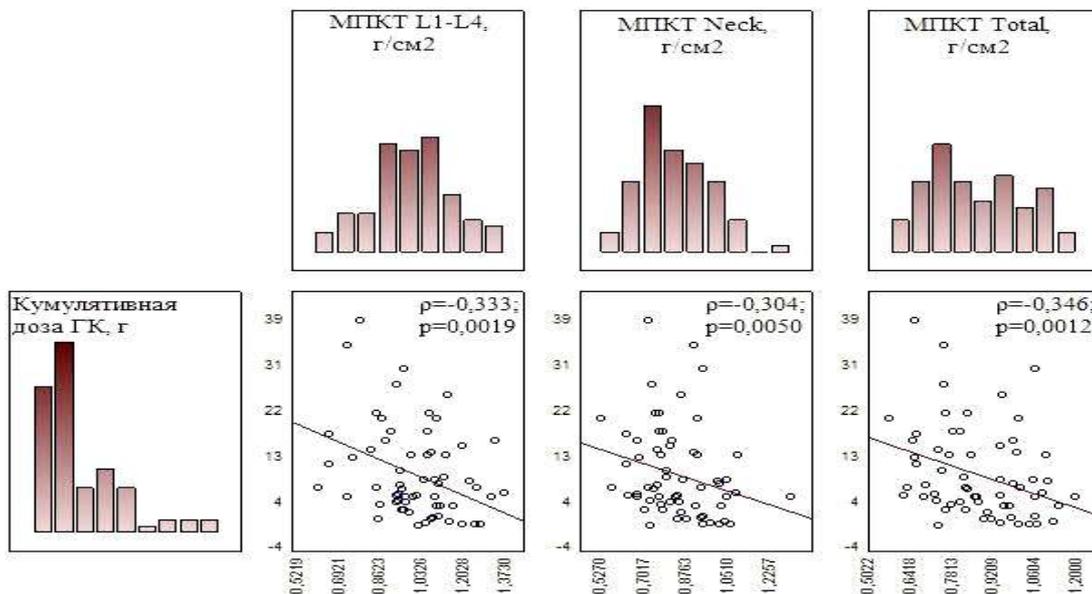


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой ГК и МПКТ поясничных позвонков, шейки и проксимального отдела бедра

Как видно из рисунков, имеется обратная корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой ГК умеренной силы и продолжительностью приема ГК слабой силы с МПКТ по всем изучаемым зонам. Таким образом, кумулятивная доза ГК имеет большее значение в снижении МПКТ, чем суммарная длительность приема данной группы препаратов.

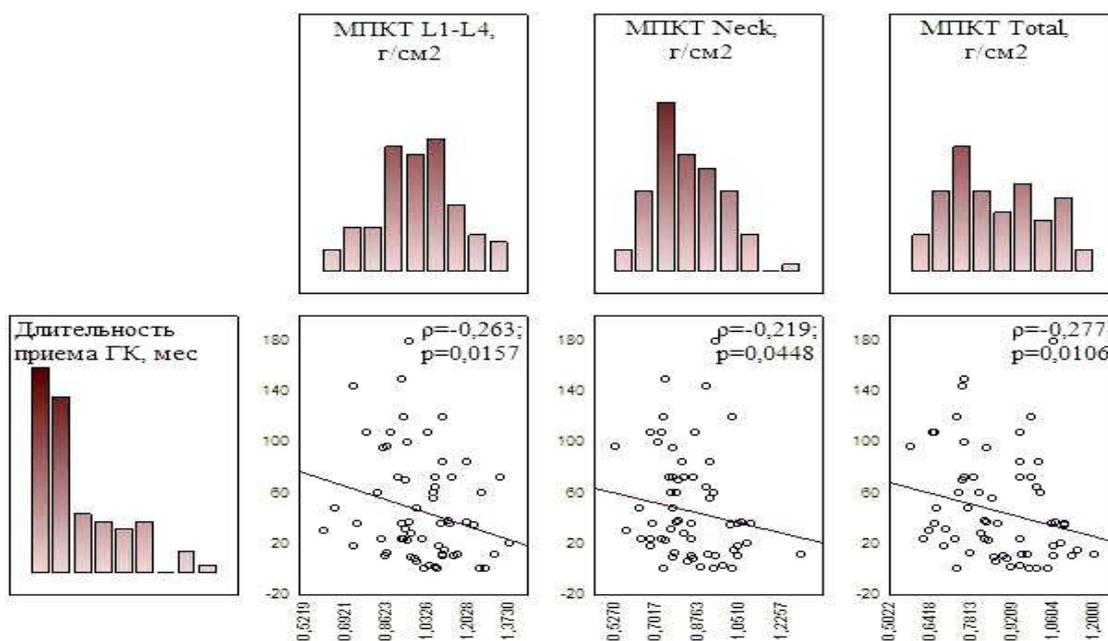


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между длительностью приема ГК и МПКТ поясничных позвонков, шейки и проксимального отдела бедра

## Обсуждение результатов исследования

По данным литературы, встречаемость ОП в группе пациентов с РА составляет от 32% до 45% [2]. В нашей работе встречаемость ОП составила 58,3%, что, вероятно, обусловлено включением только пациенток, принимавших ГК. Кроме того, выявленная обратная корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой, длительностью приема ГК и показателем МПКТ в поясничных позвонках, шейке и проксимальном отделе бедра дополнительно подчеркивают важность контроля за костным обменом у данной категории пациенток. Они имеют относительно более высокий риск низкоэнергетических переломов и, в качестве скрининга, у них должен регулярно оцениваться 10-летний абсолютный риск основных остеопоретических переломов и перелома проксимального отдела бедра с помощью электронного калькулятора FRAX® [6] общедоступного на сайте <http://www.sheec.ac.uk/FRAX>. Прием пероральных ГК в любой дозе более 3 месяцев повышает риск как основных остеопоретических переломов, так и перелома проксимального отдела бедра. Также, имеется дозозависимый эффект ГК в повышении риска переломов [7]. Из клинических методов обследования необходимы: динамическая оценка роста (снижение роста на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет и снижение роста на 2 см и более за 1-3 года наблюдения позволяют предположить наличие остеопоретического перелома), определение высоты между реберными дугами и гребнями подвздошных костей (меньше ширины 2-х пальцев позволяет заподозрить наличие остеопоретического перелома в поясничном отделе позвоночника), определение расстояния от стены до затылка (расстояние равное или более 5 см свидетельствуют об очень высоком риске наличия перелома грудных позвонков). Своевременная оценка данных показателей, ограничение применения ГК и регулярная рентгеновская остеоденситометрия способны снизить бремя ОП и ОП переломов среди пациенток с РА и повысить качество и продолжительность жизни.

## Выводы

1. Частота остеопороза среди пациенток с ревматоидным артритом, принимавших глюкокортикоиды, составляет 58,3%.
2. Кумулятивная доза и длительность приема глюкокортикоидов обратно коррелируют с минеральной плотностью костной ткани в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости.
3. Кумулятивная доза ГК оказывает большее влияние на снижение минеральной плотности костной ткани, чем длительность их приема.

## Литература (references)

1. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Ганерт О.А. и др. Исход остеопоретического перелома проксимального отдела бедра // Клиническая геронтология. – 2014. – №3-4. – С. 3-8. [Ershova O.B., Belova K.Ju., Ganert O.A. i dr. *Klinicheskaja gerontologija*. Clinical gerontology. – 2014. – N3-4. – P. 3-8. (in Russian)]
2. Королик О.Д., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е. и др. Роль центра профилактики повторных переломов в повышении приверженности к терапии пациентов с тяжелым остеопорозом // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №6. – С. 137. [Korolik O.D., Poljakova Ju.V., Sivordova L.E. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2020. - N6. – P. 137. (In Russian)]
3. Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatology international*. – 2021. – V. 41. – P. 863-877.
4. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – V.379, N26. – P. 2547-2556.
5. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis // *Arthritis research & therapy*. – 2013. – V.2. – P. 2.
6. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds // *Osteoporosis international*. – 2001. – V.12. – P. 989-995.
7. Kanis J.A., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids // *Osteoporosis international*. – 2011. – V.22, N3. – P. 809-816.

8. Kirwan J. R., Bijlsma J.W., Boers M. et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis // Cochrane database of systematic reviews. – 2007. – N1.
9. Oray M., Samra K.A., Ebrahimiadib N. et al. Long-term side effects of glucocorticoids // Expert opinion on drug safety. – 2016. – V.15, N4. – P. 457-465.
10. J. van de Vlekkert, J.E. Hoogendijk, R.J. de Haan et al. Dexa Myositis Trial. Oral dexamethasone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial // Neuromuscular disorders. – 2010. – V.20, N6. – P. 382-389.

### Информация об авторах

*Папичев Евгений Васильевич* – младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: E\_papichev@mail.ru

*Сивордова Лариса Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Seeword@mail.ru

*Ахвердян Юрий Рубенович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Doctor\_2001@mail.ru

*Полякова Юлия Васильевна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Jpolyakova@yandex.ru

*Хортиева Светлана Степановна* – доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и военно-полевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: svetlanakhortieva@yandex.ru

*Заводовский Борис Валерьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, заместитель директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: rebma@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.