

О.О. Абрагамович¹
 У.О. Абрагамович¹
 Л.В. Циганик¹
 О.В. Синенький²
 А.П. Кушина¹

¹ Львівський національний
 медичний університет
 ім. Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна
 лікарня, Львів

Ключові слова: остеопороз,
 системний червоний вовчак,
 мінеральна щільність кісткової
 тканини.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

У статті наведено огляд сучасної літератури щодо причин та патогенетичних механізмів остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак, особливостей їх лікування. Наведено клінічний випадок остеопорозу у пацієнтки із системним червоним вовчаком.

Остеопороз — розповсюджене системне захворювання скелета, яке супроводжується зниженням міцності кісткової тканини і підвищенням ризиком переломів. Термін «остеопороз» був введений у медичну термінологію ще у XIX ст. французьким патологоанатомом Jean Lobstein, який таким чином описав вікові зміни кісток. У цей же час Astley Paston Cooper, англійський хірург, припустив, що певні види переломів можуть бути зумовлені зниженням кісткової маси. Сьогодні остеопороз — одна з основних проблем охорони здоров'я внаслідок високого поширення і тяжких ускладнень, остеопоротичних переломів, які є причиною інвалідності та підвищеної смертності серед населення. Щорічно частота нових остеопоротичних переломів становить близько 9 млн, із яких 1,6 млн — переломи шийки стегна [3]. В Європі остеопороз виявляють у приблизно 6,0% чоловіків та 21,0% жінок віком 50–84 роки. В Україні у межах дослідження структурно-функціонального стану кісток у жінок віком 20–89 років остеопороз діагностовано у 13,0% жінок у віковій групі 50–59 років, у 25,0% — у групі 60–69 років, у 50,0% — у групі 70–79 років та у 53,0% — у групі 80–89 років [3]. Поширеність остеопорозу серед пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) становить від 1,4 до 68,0% [10, 12, 15, 35, 40]. Вчений Carlos García Carrasco з колегами, базуючись на численних дослідженнях мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів із СЧВ, опублікували такі статистичні дані: на рівні L_1-L_4 частота остеопорозу становить 4,0–23,0%, остеопенії — 11,0–62,0%, на рівні стегнової кістки 3,0–42,0 та 6,0–74,0% відповідно [15]. Відносний ризик виникнення остеопоротичних змін у пацієнтів із СЧВ становить 1,2 на кожен рік захворювання [4]. У ретроспективному популяційному дослідженні за участю 702 пацієток із СЧВ виявлено, що ризик виникнення симптоматичних переломів у дослідній групі вищий у 5 разів, порівняно із контрольною групою здорових жінок того

ж віку [1]. У роботі американських дослідників продемонстровано майже триразове підвищення комбінованого ризику переломів стегна та хребців у хворих на СЧВ [39].

Традиційними чинниками ризику розвитку остеопорозу визнані такі: вік, постменопаузальний статус у жінок, низький індекс маси тіла (ІМТ), тютюнокуріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність, схильність до падінь, недостатнє споживання кальцію, дефіцит вітаміну D, належність до європеїдної раси та сімейний анамнез переломів [8, 27, 34, 39]. Їх вплив на виникнення остеопорозу у пацієнтів із СЧВ вивчено у багатьох дослідженнях, які часто демонстрували суперечливі результати: в одних повідомлялося, що ризик виникнення остеопорозу вищий у пацієнтів із вовчаком білої раси [21], інші виявляли зниження МЩКТ переважно у афроамериканців [22]; серед азіатських жінок у пременопаузальний період поширеність остеопорозу була значно нижча, ніж серед жінок білої раси [18, 35]. Щодо гендерних особливостей остеопорозу у хворих на СЧВ питання залишається відкритим, оскільки переважну більшість досліджень проводили серед пацієнтів виключно жіночої статі [14, 33]. Однак є декілька публікацій, в яких подається інформація про зниження МЩКТ у чоловіків, які хворіють на СЧВ, порівняно зі здоровими. Куріння та вживання алкоголю сприяють зниженню кісткової маси у чоловіків із люпусом та виникненню у них остеопоротичних переломів [23, 29]. Американські вчені, з'ясовуючи чинники ризику зниження МЩКТ у пацієток із вовчаком, виділили п'ять особливо значущих: приналежність до кавказької раси, більша кількість вагітностей, постменопаузальний статус, високий індекс активності хвороби, вищі кумулятивні дози кортикостероїдів [21, 27]. Вчені Оксфордського університету довели актуальність традиційного чинника остеопорозу — низького ІМТ у жінок із вовчаком [8].

Відомо, що велика кількість прозапальних чинників [інсуліноподібний фактор росту, гранулоцитарно-макрофагальний фактор росту, фактор некрозу пухлин (TNF)- α/β , інтерлейкін (IL)-1 β , IL-3] регулюють дозрівання, проліферацію та диференціювання остеокластів (ОК) та остеобластів (ОБ), а також їх функцію. Однак основну роль у процесах ремоделювання кістки відіграють відкриті відносно недавно нові члени сімейства TNF: рецептор — активатор ядерного фактора карра В ліганд (RANKL), рецептор — активатор ядерного фактора карра В (RANK), остеопротегерин (OPG). RANKL, впливаючи на специфічний рецептор ОК, стимулює резорбтивну активність цих клітин. OPG, зв'язуючи RANKL, опосередковано пригнічує активність та дозрівання ОК [7, 37].

Вважається, що основним патогенетичним чинником у виникненні остеопорозу у пацієнтів із СЧВ є прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами, однак китайськими вченими виявлено порушення остеобластогенезу внаслідок пригнічення BMP-2-індукованої диференціації ОБ через BMP/Smad сигнальний шлях [34]. Є ряд робіт, які підтверджують знижений рівень остеокальцину у сироватці крові пацієнтів із СЧВ [6, 7].

У пацієнтів із СЧВ виявлено підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (LDL) у сироватці крові [30]. Окиснення ліпопротеїдів і Т-клітинна гіперактивація спричиняють підвищення продукції RANKL та TNF, які, як відомо, стимулюють дозрівання ОК. Окрім того, LDL спричиняють негативний вплив на утворення ОБ. Це відображено у співвідношенні маркерів формування та резорбції кісткової тканини у пацієнтів із СЧВ на користь останніх [24].

Зниження рівня комплементу С4 у сироватці крові у пацієнтів із високою активністю вовчача, визнано предиктором зниження МЩКТ поперекових хребців [18].

Втрата кісткової маси у пацієнтів із СЧВ зумовлена виникненням найбільш серйозного ускладнення — люпус-нефриту, який діагностують у 60% дорослих пацієнтів та 80% — дітей [25]. Спричинені тяжкою нирковою недостатністю у пацієнтів із вовчаковим нефритом гіперфосфатемія та вторинний гіперпаратиреоїдизм зумовлюють зниження МЩКТ через каскад компенсаторних механізмів, спрямованих, перш за все, на утримання гомеостазу: підвищення резорбції кісткової тканини, зниження рівня 1,25(OH) $_2$ D у сироватці крові, зниження реабсорбції Ca тощо. Зв'язок між ренальною дисфункцією та зниженням індексу кісткової маси продемонстрований у хворих на вовчак, у яких швидкість клубочкової фільтрації не перевищувала 60 мл/хв [3]. Високий рівень креатиніну в сироватці крові у пацієнтів із вовчаком супроводжувався зниженням МЩКТ хребців поперекового відділу хребта [8]. Однак наявність тяжкої ниркової недостатності у пацієнтів із СЧВ є критерієм виключення у більшості досліджень, що стосуються остеопорозу, тому це питання не до кінця з'ясоване.

Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль у гомеостазі кісткової тканини. Вітамін D $_3$ (колекальциферол), який синтезується у шкірі чи надходить

в організм із їжею, біологічно неактивний та потребує первинного гідроксилювання у печінці за участю ферменту D-25-гідроксилази з утворенням 25(OH)D. У нирках 25(OH)D проходить повторне гідроксилювання за участю D-25-1 α -гідроксилази, внаслідок чого утворюється активна форма вітаміну D-1,25(OH) $_2$ D (кальцитріол). Останній має цілий спектр біологічних впливів на кальцієво-фосфорний обмін та кістковий метаболізм. 1,25(OH) $_2$ D стимулює всмоктування кальцію у кишках та посилює його реабсорбцію у нирках. Крім того, взаємодіючи із власним рецептором на ОБ, опосередковано через активацію лігандом ядерного фактора кВ, стимулює диференціювання незрілих моноцитів у ОБ [36].

Дефіцит вітаміну D у пацієнтів із СЧВ зумовлений багатьма причинами, зокрема униканням інсоляції, активністю захворювання, ренальною дисфункцією, лікуванням глюкокортикоїдами (ГК), наявністю антитіл до вітаміну D [8, 26, 31]. Окрім того, у пацієнтів із темною шкірою дефіцит вітаміну D може бути зумовлений недостатнім його синтезом і як наслідок — нижчим рівнем, ніж у пацієнтів із СЧВ, що мають світлу шкіру [26]. Доведено залежність між зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові та зменшенням МЩКТ поперекових хребців у хворих на вовчак — мешканців Нідерландів [12, 36]. Науковці вивчають можливу етіологічну роль дефіциту вітаміну D у виникненні та наростанні тяжкості СЧВ: *in vitro* та *ex vivo* продемонстровано здатність активного метаболіту вітаміну D пригнічувати утворення IFN, маркера активності СЧВ [25].

Ураження нирок у хворих на СЧВ зумовлює зниження рівня кальцитріолу через недостатню активність ферменту D-25-1 α -гідроксилази. У наукових публікаціях продемонстровано зв'язок між підвищеним рівнем сироваткового креатиніну та дефіцитом 1,25(OH) $_2$ D [18, 27].

Дефіцит вітаміну D викликає порушення рухової активності, що проявляється затрудненням під час вставання, порушенням ходи та координації рухів. Вчені виявили зв'язок між низькою концентрацією 1,25(OH) $_2$ D у крові та зменшенням сили розгинання у колінному суглобі пацієнтів, вік яких перевищував 65 років. Подальшими дослідженнями виявлено кореляцію між нормальним рівнем вітаміну D, більш високою м'язовою силою рук та зменшенням ризику падіння [9, 17].

Лікування пацієнтів із СЧВ часто призводить до зниження рівнів 25(OH)D та 1,25(OH) $_2$ D у крові [31]. Застосування ГК та гідроксихлорохіну впливає на процес гідроксилювання 25(OH) D до 1,25(OH) $_2$ внаслідок пригнічення ферменту α -гідроксилази. У пацієнтів із СЧВ, у разі лікування яких застосовували протималарійні препарати, виявлено значно нижчий рівень колекальциферолу, порівняно із контрольною групою пацієнтів, лікувальний комплекс яких не передбачав застосування гідроксихлорохіну, однак рівень 25(OH)D в обох когортах суттєво не розрізнявся [18].

Роль метаболічних та серологічних чинників у виникненні остеопорозу у хворих на вовчак була

вивчена багатьма дослідниками [27, 31, 41]. Так, китайські вчені, досліджуючи залежність між серологічним профілем anti-Sm та anti-Ro і МЩКТ поперекового відділу хребта пацієнтів із вовчаком, повідомили, що індекс кісткової маси був вищим у пацієнтів, у яких визначався підвищений рівень anti-Sm [27]. У пацієнтів із СЧВ часто виявляють гіпергомоцистеїнемію, яка негативно впливає на МЩКТ через стимуляцію кісткової резорбції та порушення колагенових зв'язків [41].

Як відомо, після впровадження ГК у 1949 р. у клінічну практику вони і до сьогодні займають чільне місце серед протизапальних засобів. Особливо інтенсивно стероїдні препарати застосовують для лікування при ревматичних захворюваннях, зокрема СЧВ, що зумовлено їх здатністю пригнічувати різні етапи імуногенезу. ГК-індукований остеопороз — одне із серйозних ускладнень тривалого застосування гормонів. Ще у 1932 р. було доведено зв'язок між надмірним синтезом ендогенного кортизолу і остеопорозом. Японські вчені, вивчаючи вплив ГК на кісткову тканину, відзначили зниження рівня маркерів формування кістки: остеокальцину, проколагену типу N1-кінцевого телопептиду, кісткової фракції лужної фосфатази та підвищення титру маркерів резорбції: кислоти фосфатази, колагену типу N1-кінцевого телопептиду [20]. ГК впливають на кальцієво-фосфорний обмін шляхом зниження кишкової абсорбції кальцію, порушення синтезу та метаболізм вітаміну D. Окрім того, у разі тривалого прийому ГК знижується концентрація статевих гормонів (естрадіолу, тестостерону, лютеїнізувального та фолікулостимулювального гормонів), що є додатковим тригером виникнення остеопорозу. З метою вивчення впливу ГК на МЩКТ у пацієнтів із СЧВ у пременопаузальний період проведено дослідження за участю 118 жінок. У групі пацієнтів із СЧВ, які застосовували ГК, виявлено достовірне зниження МЩКТ порівняно із другою групою пацієнтів, яким не проводили лікування цими препаратами. Частота виявлення остеопорозу коливалася від 4,0 до 48,8% випадків, остеопенії — від 1,4 до 68,7% [35]. ГК впливають в основному на трабекулярні кістки та кортикальний шар хребців. У разі пролонгованого застосування спостерігається також ураження кортикального шару довгих кісток. У декількох дослідженнях продемонстровано зниження кісткової маси поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна у групі пацієнтів, які застосовували ГК [10, 20, 35]. Результати оцінки впливу ГК на виникнення остеопорозу свідчать, що втрата кісткової маси наростає з підвищенням дози стероїдних препаратів. За деякими розрахунками підвищення добової дози на кожні 10 мг підвищує ризик переломів хребців на 62,0% [10].

Американських вчені виявили пряму залежність між зниженням МЩКТ у поперековому відділі хребта пацієнтів із СЧВ і застосуванням ГК у високій дозі. У дослідженні брали участь пацієнти, які приймали від 7,5 мг преднізолону на добу [19]. Однак у подальших дослідженнях статистично достовірної різниці МЩКТ у хворих, які приймають ГК у дозі, що

не перевищує 5 мг/добу, і в осіб контрольної групи, які не мають досвіду застосування стероїдних препаратів, не отримано. Результати цього дослідження стали приводом для визначення безпечної дози ГК, які не лише не зумовлюють негативного впливу на кісткову тканину, але й захищають її завдяки зниженню активності запалення. Проте метааналіз результатів контрольованих досліджень свідчить, що навіть незначні дози стероїдних засобів спричиняли резорбцію кістки. Відзначимо, що серед осіб, які приймали ГК, переломи частіше виникали у пацієнтів із вищими показниками кісткової маси, ніж у пацієнтів, яким лікування гормональними препаратами не проводилося [11].

Вищенаведені чинники ризику виникнення остеопорозу та симптоматичних переломів дозволяють сформулювати основні принципи профілактики цього тяжкого ускладнення. По-перше, це якісне лікування основного захворювання, що полягає у контролі активності захворювання шляхом призначення адекватних доз лікарських засобів, «ятрогенних» щодо остеопорозу. По-друге, це заходи, спрямовані на корекцію способу життя: відмова від куріння та вживання алкоголю, нормалізація маси тіла, достатня фізична активність, адекватне надходження кальцію із їжею. Потреба кальцію становить 1000 мг/добу. Пацієнтам, які приймають ГК, рекомендовано споживати 1200–1500 мг кальцію та 800–1000 МО вітаміну D на добу [16, 38]. І, по-третє, патогенетичне лікування, яке полягає у застосуванні лікарських засобів, які сповільнюють кісткову резорбцію (бісфосфонати, естрогени, модулятори естрогенових рецепторів), посилюють формування кістки (терипаратид, андрогени, анаболічні стероїди) чи мають подвійний механізм дії (α -кальцидол, солі стронцію).

Лікування пацієнтів із остеопорозом, перш за все, передбачає покращання якості життя, що означає зменшення вираженості больового синдрому, підвищення рухової активності, сповільнення втрасти МЩКТ та запобігання переломам. Бісфосфонати (алендронава, ризедронава та золедронава кислоти) є препаратами першого вибору для профілактики та лікування остеопорозу у пацієнтів, які приймають ГК [16, 38]. У більшості рандомізованих досліджень доведена ефективність бісфосфонатів у разі постменопаузального остеопорозу [9, 16, 38]. Поодинокі роботи, присвячені вивченню ефективності й безпеки препаратів цієї групи у жінок у пременопаузальний період, демонструють підвищення МЩКТ у осіб із системними захворюваннями сполучної тканини, які приймали етидронат [6].

Застосування естрогеновмісних препаратів для профілактики остеопорозу у пацієнтів із СЧВ підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень та активності захворювання, тому не може бути рекомендованим для цієї категорії хворих [13].

У хворих на вовчак жінок у постменопаузальний період без ознак активності захворювання та антифосфоліпідних антитіл може бути застосований селективний модулятор естрогенових рецепторів ралоксифен [28].

Альтернативним препаратом для лікування ГК-індукованого остеопорозу у пацієнок із менопаузальним статусом і високою активністю захворювання є дегідроепіандростерон [32].

У схемах профілактики та лікування остеопорозу у пацієнтів із системними захворюваннями застосовують нативні вітаміни (ергокальциферол та колекальциферол) та активні метаболіти вітаміну D (кальцитріол та альфакальцидол). У багатьох дослідженнях продемонстровано зниження частоти переломів на 25,0–70,0% у людей похилого віку за умови застосування ними препаратів, що містять кальцій та вітамін D. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги, слід призначати щонайменше 400 МО вітаміну D та 1000 мг кальцію усім пацієнтами, які приймають преднізолон у дозі >7,5 мг/добу впродовж ≥3 міс [5].

Багато авторів вважають більш доцільним у разі вторинного остеопорозу застосування активних метаболітів вітаміну D. Дослідження впливу α -кальцидолу на МЩКТ хребта у хворих, які тривало приймали ГК, продемонстрували перевагу активних метаболітів вітаміну D порівняно з нативною формою у комбінації з кальцієм чи у монотерапії. Застосування пацієнтами α -кальцидолу у дозі 1000 мкг та 500 мг кальцію на добу впродовж 3 років знижувало ризик переломів будь-якої локалізації майже у 2 рази порівняно із застосуванням комбінації аналогічної дози кальцію та 1000 МО нативного вітаміну D. Використання активних форм вітаміну D патогенетично обґрунтовано у разі середньотяжкої та тяжкої ниркової недостатності у хворих із люпус-нефритом [16].

Подвійний механізм дії стронцію ранелату: зменшення резорбції кістки та одночасна стимуляція остеогенезу зумовлюють його застосування як ефективного протиостеопоротичного лікарського засобу. Проведені довготривалі дослідження за участю великої когорти хворих на остеопороз продемонстрували зниження відносного та абсолютного ризику виникнення переломів тіл хребців на 41,0 та 12,0% та стегнової кістки — на 36,0 та 2,6% відповідно [3]. Однак застереження щодо призначення стронцію ранелату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, серцево-судинними ураженнями та високим ризиком венозної тромбоемболії обмежують його застосування у певній категорії хворих на СЧВ.

Цікавим напрямком лікування остеопорозу є використання моноклональних антитіл до IL-6 та інших цитокінів. Лікувальний ефект цих засобів, очевидно, зумовлений зниженням активності захворювання та безпосереднім впливом на ремоделювання кістки [6].

Моноклональні антитіла до RANKL — деносумаб — блокують взаємодію ліганду з RANK, пригнічують утворення ОБ та зменшують резорбцію трубчастих та губчастих кісток [2]. Проведені дослідження щодо ефективності препарату деносумаб у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які приймали метотрексат, продемонстрували зниження сироваткового рівня маркерів резорбції кісткової тка-

нини та підвищення МЩКТ у поперековому відділі хребта й проксимальній ділянці стегнової кістки [5]. Подібність патогенетичних механізмів системних захворювань сполучної тканини дозволяє розглядати деносумаб перспективним лікарським засобом для лікування остеопорозу у пацієнтів із СЧВ.

Отже, етіологія втрати кісткової маси у пацієнтів із СЧВ є мультифакторною. Традиційні причини остеопорозу, а саме старіння, постменопаузальний статус, низький ІМТ тощо, поєднуються із чинниками, які мають безпосереднє відношення до самого захворювання: хронічним імунним запаленням, метаболічними та гормональними порушеннями, побічним впливом лікарських засобів, що необхідно враховувати у лікувально-діагностичному комплексі.

Наводимо опис клінічного випадку, який демонструє зміни стану кісткової системи у хворої на СЧВ з люпус-нефритом.

Хвора М., ІХ№ 9545/2013 р., 1987 р.н., звернулася у Львівську обласну клінічну лікарню зі скаргами на еритематозний висип на обличчі; мігруючий ниючий біль у великих суглобах верхніх та нижніх кінцівок, біль уздовж хребта, який виникає під час навантаження, довготривалого положення стоячи, триває близько 2 тиж, поступово зникає впродовж 2 міс; підвищення артеріального тиску до 160/110 мм рт. ст., періодично до 230/120 мм рт. ст., що супроводжується нудотою, блюванням, головним болем; виражену загальну слабкість.

Вважає себе хворою з грудня 2003 р., з того часу, відколи вперше з'явилися еритематозний висип на обличчі, біль у променезап'ясткових суглобах та дрібних суглобах кистей, почервоніння та набряк над цими суглобами, підвищення температури тіла до 38,0 °С, виражена слабкість. Звернулася за медичною допомогою; після дообстеження (лейкопенія, LE-клітини, анти-dsDNA, ANA-positiv) було встановлено діагноз «системний червоний вовчак». Проведене лікування (ГК, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)) дало позитивний результат. З серпня 2004 р. виникли ознаки пошкодження нирок, діагностовано люпус-нефрит, до лікування додано циклофосфамід. Погіршення стану впродовж останніх 6 міс, у зв'язку з чим постійно приймає НПЗП. Госпіталізована у ревматологічне відділення.

З анамнезу життя: перенесені захворювання у дитинстві — не пам'ятає. Оперативні втручання — не проводилися. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусний гепатит, паразитози у себе та у рідних заперечує. Гінекологічний анамнез: тривалі періоди аменореї. Шкідливих звичок не має. Ревматичні захворювання у прямих родичів — двоюрідна сестра хворіє на СЧВ. Непереносимість медикаментів не виявлена.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості; ріст 172,0 см; маса тіла 59,0 кг; індекс Кетле 19,9 кг/м²; індекс Брока 81,94, конституція — нормостенічна; сколіотичне викривлення хребта, виражений кіфоз; слизові оболонки — бліді, вологі, чисті; шкіра бліда, суха, з еритематозними висипаннями у ділянці обличчя; пастозність нижніх кінцівок. Лім-

фатичні вузли, доступні пальпації, не збільшені. ЧД 19 за 1 хв, перкуторно — ясний легеневиий звук над усіма відділами легень; аускультативно — везикулярне дихання над всією поверхнею легень; хрипів, крепітації, шуму тертя плеври немає. Тони серця ритмічні, чисті, звучні; ЧСС — 74 уд./хв; пульс — 74 уд./хв, ритмічний, задовільного наповнення; артеріальний тиск: ліва рука — 150/90 мм рт. ст., права рука — 150/90 мм рт. ст. Язик — вологий, обкладений білим нашаруванням; живіт — овальний, симетричний, пальпаторно — м'який, не болючий; нижній край печінки не виступає з-під краю реберної дуги за I. medioclavicularis. dexter; селезінка не збільшена; кишечник при пальпації еластичний; випорожнення — регулярні, кал світло-коричневий, оформлений, домішок немає. Нирки не пальпуються; симптом Пастернацького: зліва — слабопозитивний, справа — від'ємний; дизуричні прояви — відсутні. Суглоби: дефігурація, деформація — немає; обсяг рухів: активні й пасивні — збережені; хода — не порушена; сила кистей рук збережена; тонус скелетних м'язів збережений.

Пацієнтці проведено низку лабораторних та інструментальних обстежень: 1) загальний аналіз крові (еритроцити $2,29 \cdot 10^{12}/л$; лейкоцити $3,0 \cdot 10^9/л$; гемоглобін 67,0 г/л; колірний показник 0,87, ШОЕ 40,0 мм/год; 2) загальний аналіз сечі (білок 3,6 г/л); 3) біохімічний аналіз крові (креатинін у сироватці крові — 168,0 мкмоль/л (ч/ж — 71–115/53–88); сечовина — 24,7 ммоль/л (N — ж/ч: до 50 років 2,6–6,4); загальний білок — 53 г/л (N — ж/ч: 64,0–83,0 г/л); холестерин загальний — 7,3 ммоль/л (N < 5,2 ммоль/л); ЛПВЩ — 1,15 ммоль (N > 1,68 ммоль/л), ЛПНЩ — 5,62 ммоль (N > 2,6 ммоль/л); іонізований кальцій — 1,19 ммоль/л (N — 1,15–1,27 ммоль/л), кальцій загальний — 2,98 ммоль/л (N — 2,3–2,75 ммоль/л); фосфор у сироватці крові — 1,53 ммоль/л (N — 0,87–1,45 ммоль/л); β -crossLaps — 1,04 нг/мл (N до 0,573нг/мл); P1NP — 105,2 нг/мл (N — 15–59 нг/мл); остеокальцин — 112,33 нг/мл (N — 11–43 нг/мл); паратгормон — 190,6 пг/мл (N — 15–65 пг/мл); вітамін D total — 5,66 нг/мл (N — 30–150 нг/мл); сечовина — 33 ммоль/л (N — 2,5–6,4 ммоль/л); калій — 4,4 ммоль/л (3,5–5,1 ммоль/л); натрій — 137,3 ммоль/л (136–145 ммоль/л); 4) біохімічний аналіз сечі (кальцій у сечі — 0,3 ммоль/24 год (N — 2,5–6,2 ммоль/24 год); фосфор у сечі — 6,3 ммоль/24 год (N — 12,9–42,0 ммоль/24 год); креатинін у сечі — 5,3 ммоль/24 год (N — 5,3–15,9 ммоль/24 год); 5) імунологічне дослідження (антитіла до двохспіральної ДНК — 83,48 МО/мл (< 25 МО/мл); 6) ультразвукове дослідження нирок (від 24.04.2013 р.): розміри в межах норми; чашечно-мискова система не розширена, не блокована; паренхіма 9–10–11 мм, негомогенна, підвищеної ехогенності в обох нирках); 7) ультразвукова денситометрія (BQI — 52,6; T-Score: –2,8; Z-Score –2,8; T-коефіцієнт — 50,1; Z-коефіцієнт 50,1); 8) рентгеноденситометрія з визначення індексів Barnett — Nordin (T-Score: –2,74; Z-Score: –1,33; T-коефіцієнт: 61,24%; Z-коефіцієнт: 76,5%); 9) рентгенографія кистей (рентгенологічні ознаки

поліостеоартрозу I ст.: епіфізарний остеопороз; звуження суглобових щілин міжфалангових суглобів; ущільнення суглобових поверхонь); 10) біопсія нирки (дифузний глобальний проліферативний та склерозивний люпус-нефрит із наявністю клітинних півмісяців у 50% клубочків, помірною тубулярною атрофією, вогнищевим інтерстиціальним фіброзом інтимальним артерioskлерозом).

З урахуванням скарг пацієнтки, інформації з анамнезу, відхилень, виявлених під час об'єктивного обстеження, в результатах лабораторних та інструментальних досліджень, встановлено клінічний діагноз: «СЧВ: хронічний прогресивний перебіг; активна фаза, активність II ст.»; з ураженням шкіри (еритема), суглобів (поліартрит із переважним ураженням променезап'ясткових суглобів, дрібних суглобів кистей, Rtg-стадія I, в ан., ФНС 0); нирок (XXH III ст.: люпус-нефрит IV-G(A/C) класу з нефротичним синдромом); гематологічними (лейкопенія); імунологічними (ANA — posit. в ан., anti-dsDNA — positiv) порушеннями; ускладнений: 1) симптоматичною артеріальною гіпертензією: II стадії (ангіопатія сітківки); із кризовим перебігом; змішаного генезу (медикаментозна + ренопаренхіматозна); II ступінь, ризик III (високий); СН I ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка; ФК I–II за NYHA; 2) анемією середнього ступеня тяжкості; 3) вторинним остеопорозом зі збереженою остеобластною функцією. ФКХ II–III».

До стандартної схеми лікування (метилпреднізолон 0,024 г/добу; азатіоприн 0,1 г/добу; дилтіазем 0,09 г 2 рази на добу; фозиноприл 0,01 г 2 рази/добу; омепразол 0,04 г/добу) додано α -кальцидол — 1000 мкг/добу, алендронову кислоту — 70 мг/тиж. Через 3 міс від початку лікування антиостеопоротичними препаратами у пацієнтки зменшилась інтенсивність болю уздовж хребта, а зв'язку чим припинено застосування НПЗП. Проведено повторне дослідження маркерів кісткового метаболізму: β -crossLaps — 0,802 нг/мл (N до 0,573нг/мл), P1NP — 79,2 нг/мл (N — 15–59 нг/мл), що є свідченням зниження резорбції кістки, а отже, і ефективності лікування.

Отже, сучасний погляд на ОП у хворих на СЧВ із констатацією факту про високу частоту виникнення системного остеопорозу та значний ризик переломів, які призводять до зниження якості та зменшення тривалості життя, дозволяє стверджувати, що ця проблема актуальна у клінічній медицині та її вирішення потребує ранньої діагностики й своєчасного лікування цього важкого ускладнення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Балабанова Р.М. (2012) Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани. Современ. ревматол., 3: 66–69.
2. Головач И.Ю. (2013) Новая цель таргетной терапии остеопороза — ингибитор RANKL деносуаб. Укр. ревматол. журн., 51(1): 13–20.
3. Коваленко В.М., Поворозюк В.В. (2010) Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Методичні рекомендації, Київ, 50 с.

4. Котельников Г.П., Булгакова С.В. (2010) Остеопороз: руководство. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 512 с.
5. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. (2012) Деносуаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза. *Соврем. ревматол.*, 3: 68–73.
6. Седавкина Н.В., Решетняк Т.М. (2009) Остеопороз при системной красной волчанке. *Соврем. ревматол.*, 4: 59–66.
7. Almedhed K. (2008) Osteoporosis in SLE. Sweden, Goteborg, 53 p.
8. Almedhed K., Forsblad d'Elia H., Kvist G. et al. (2007) Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatology (Oxford)*, 46(7): 1185–1190.
9. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 356(18): 1809–1822.
10. Boyanov M., Robeva R., Popivanov P. (2003) Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 22: 318–323.
11. Bultink I.E., Baden M., Lems W.F. (2013) Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert. Opin. Pharmacother. Expert. Opin. Pharmacother.*, 14(2): 185–197.
12. Bultink I.E., Lems W.F., Kostense P.J. et al. (2005) Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis-Rheum.*, 54: 2044–2050.
13. Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y. et al. (2005) The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 142: 953–962.
14. Chugh P.K. (2013) Management of women with systemic lupus erythematosus. *Maturitas*, 75(3): 207–214.
15. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Escarcega R.O. et al. (2009) Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ*, 11: 486–491.
16. Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K. et al. (2010) American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 62(11): 1515–1526.
17. Huisman A.M., White K.P., Algra A. et al. (2001) Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J. Rheumatol.*, 28(11): 2535–2539.
18. Irene E.M. Bultink (2012) Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 64(1): 2–8.
19. Jardinet D., Lefebvre C., Depresseux G. et al. (2000) Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology (Oxford)*, 39: 389–392.
20. Kaneko K., Kawai S. (2011) Mechanisms and therapeutics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 34(3): 138–148.
21. Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M. et al. (2001) Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 28: 102–108.
22. Lee C., Almagor O., Dunlop D.D. et al. (2007) Association between African American race/ethnicity and low bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 57: 585–592.
23. Lems W.F., Geusens P.P. (2008) Osteoporosis in men. *N. Engl. J. Med.*, 359(8): 868.
24. Maziere C., Salle V., Gomila C. et al. (2013) Oxidized low density lipoprotein enhanced RANKL expression in human osteoblast-like cells. Involvement of ERK, NFκB and NFAT. *Biochim. Biophys. Acta*, 1832(10): 1756–1764.
25. Mok C.C. (2012) Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *Int. J. Womens Health*, 4: 213–222.
26. Mok C.C. (2013) Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 9(5): 453–463.
27. Mok C.C., Mak A., Ma K.M. (2005) Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14: 106–112.
28. Mok C.C., To C.H., Mak A. et al. (2005) Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot randomized controlled study. *Arthritis Rheum.*, 52: 3997–4002.
29. Mok C.C., Ying S.K., To C.H. et al. (2008) Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Bone*, 43: 327–331.
30. Olusi S.O., George S. (2011) Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vasc. Health Risk Manag.*, 7: 75–80.
31. Pakpoor J., Pakpoor J. (2013) Vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus: cause or consequence? *Oman Med. J.*, 28(4): 295.
32. Sanchez-Guerrero J., Fragoso-Loyo H.E., Neuwelt C.M. et al. (2008) Effects of prasterone on bone mineral density in women with active systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J. Rheumatol.*, 35: 1567–1575.
33. Souto M.I., Coelho A., Guo C. et al. (2012) The prevalence of low bone mineral density in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with the disease damage index and other associated factors. *J. Clin. Densitom.*, 15(3): 320–327.
34. Tang Y., Xie H., Chen J. et al. (2013) Activated NF-κB in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through down regulating Smad signaling. *Stem. Cells Dev.*, 22(4): 668–678.
35. Uaratanawong S., Deesomchoke U., Lertmaharit S. et al. (2003) Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 30: 2365–2368.
36. Wacker M., Holick M.F. (2013) Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1): 111–148.
37. Wada T., Nakashima T., Hiroshi N. et al. (2006) RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends. Mol. Med.*, 12(1): 17–25.
38. Warriner A.H., Saag K.G. (2013) Prevention and treatment of bone changes associated with exposure to glucocorticoids. *Curr. Osteoporos Rep.*, 11(4): 341–347.
39. Weiss R.J., Wick M.C., Ackermann P.W. et al. (2010) Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases: a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J. Rheumatol.*, 37: 2247–2250.
40. Yeap S.S., Othman A.Z., Zain A.A. et al. (2012) Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int. J. Rheum. Dis.*, 15(1): 17–24.
41. Zhu K., Beilby J., Dick I.M. et al. (2009) The effects of homocysteine and MTHFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women. *Osteoporos. Int.*, 20: 1183–1191.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ
НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОПОРОЗА
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)**

**О.О. Абрагамович, У.О. Абрагамович,
Л.В. Циганик, О.В. Синенький,
А.П. Кушина**

Резюме. В статье представлен обзор современной литературы о причинах и патогенетических механизмах остеопороза у больных системной красной волчанкой, особенностях их лечения. Представлен клинический случай остеопороза у пациентки с системной красной волчанкой.

Ключевые слова: остеопороз, системная красная волчанка, минеральная плотность костной ткани.

**CURRENT VIEW ON THE PROBLEM
OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS
WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
(LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE
PRESENTATION)**

**O.O. Abragamovych, U.O. Abragamovych,
L.V. Tsyganyk, O.V. Sunenkiy, A.P. Kushina**

Summary. *The article provides a review of the current literature on the etiology and of pathogenic mechanisms of osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and features of its*

treatment. The article reports the clinical case of osteoporosis in patients with SLE.

Key words: osteoporosis, systemic lupus erythematosus, bone mineral density.

Адреса для листування:

Абрагамович Орест Остапович
79010, Львів, вул. Некрасова, 4
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького,
кафедра внутрішньої медицини № 1

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ефективен ли витамин D
в профилактике заболеваний?**

Подготовил В.Г. Безшейко

В январе 2014 г. опубликованы сразу две работы, посвященные влиянию витамина D на различные соматические заболевания. В первой из них группа ученых под руководством доктора медицины Альберто Асчеро (Alberto Ascherio) из Гарвардской школы общественного здравоохранения (Harvard School of Public Health) выявила корреляцию между его уровнем и прогрессированием рассеянного склероза (РС).

Ранее, в 2006 г., эта исследовательская группа уже сообщала о повышении риска развития этого заболевания при низком уровне витамина D. В новом исследовании приняли участие лица с уже диагностированным РС. Всем 465 пациентам, прошедшим процедуру рандомизации, периодически измеряли уровень витамина D в исходный период, на 6-, 12- и 24-м месяце исследования. Наблюдение за их состоянием как клиническое, так и при помощи нейровизуализации проводили в течение 5 лет.

Согласно результатам, высокий исходный уровень 25(ОН)D был предиктором низкой активности РС и замедлением его прогрессии. Повышение уровня витамина D на 50 нмоль/л в плазме крови в течение первых 12 мес было ассоциировано со снижением частоты возникновения новых очагов разрушения миелина и рецидива на 57% ($p < 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно), уменьшением ежегодного прироста объема очагов в T2-режиме на 25% ($p < 0,001$) и ежегодной утратой объема мозга на 0,41% ($p = 0,07$) в интервале между 12-м и 60-м месяцем наблюдения.

Это же повышение витамина D на 12-м месяце исследования также было предиктором меньшей утраты трудоспособности, оцененной по шкале Expanded Disability Status Scale (-0,17 балла; $p = 0,004$) на протяжении последующих 4 лет.

Как отмечают исследователи, эти результаты, а также данные ранее опубликованных эпидемиологических исследований позволяют сделать вывод, что уровень 25(ОН)D в плазме крови оказывает прямое влияние на патологические процессы при РС. В поддержку этой идеи приводят данные научных работ с использованием добавок, содержащих витамин D, в которых подобная профилактика достоверно снижала риск РС.

Вторая работа, проведенная под руководством доктора Марка Болланда (Mark Bolland), сконцентрирована на оценке влияния приема витамина D с/без добавления кальция на риск инфаркта миокарда, инсульта, рака и перелома бедренной кости. Как показали результаты, дополнительный прием витамина не оказал значимого эффекта в отношении этих конечных точек.

М. Болланд отмечает, что дефицит витамина D связан с переломами, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями и раком, однако целесообразность приема добавок с витамином D остается под вопросом. Позитивный эффект на различные исходы продемонстрировали лишь несколько научных работ, однако в большинстве из них такого эффекта не выявили. Кроме того, в части работ получили противоположные результаты в отношении переломов, согласно которым прием этих добавок повышал риск переломов бедра.

В новом метаанализе, кроме вышеперечисленных исходов, также оценивали влияние витамина D на смертность. Лишь по последнему пункту ученые не смогли дать однозначный ответ. Классический анализ данных показал достоверное снижение риска смерти (относительный риск 0,96; 95% доверительный интервал 0,93–1,00; $p = 0,04$), однако в секвентильном (последовательном) анализе, в котором размер общей выборки составил 60% оптимального, эффект витамина D находился на границе статистической значимости.

Таким образом, полученные данные ставят под сомнение целесообразность приема витамина D с целью профилактики инфаркта миокарда, инсульта, рака и перелома бедренной кости при отсутствии его дефицита.

Ascherio A., Munger K.L., White R. et al. (2014) Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.*, 20 January [published ahead of print].

Bolland M.J., Grey A., Gamble G.D., Reid I.R. (2014) The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *The Lancet*, 24 January [published ahead of print].

Busko M. (2014) Future trials unlikely to support vitamin D supplementation. *Medscape*, 24 January (www.medscape.com/viewarticle/819670).

Hughes S. (2014) Low vitamin D predicts progression in MS. *Medscape*, 24 January (www.medscape.com/viewarticle/819678).