

С.В. Шевчук
Л.П. Денищук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

Науково-дослідний інститут
реабілітації інвалідів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
МОЗ України

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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

У статті проаналізовано поширеність системного остеопенічного синдрому та остеопорозу у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ), їх зв'язок із традиційними факторами ризику, перебігом та активністю захворювання. Встановлено, що мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) на рівні поперекового відділу хребта у хворих на СЧВ достовірно нижча, ніж у практично здорових осіб. Остеопенію та остеопороз реєструють у 13,8 та 6,9% практично здорових осіб, серед хворих на СЧВ — у 31,7 та 9,7% випадків, при цьому переломи хребців у останніх відзначають у 19,5%. Доведено, що зниження МЩКТ у хворих на СЧВ асоціюється не лише з репродуктивним старінням жінки, але й із тривалістю захворювання, тяжкістю органних уражень, активністю запального процесу та сумарною дозою глюкокортикоїдів, і не залежить від тютюнопаління та ожиріння.

ВСТУП

Остеопороз, як і цукровий діабет, серцево-судинні (інфаркт, інсульт) та онкологічні захворювання, належить до найважливіших соціально-медичних проблем сучасності. У зв'язку із суттєвим продовженням тривалості життя хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) на перший план виходить супутня патологія, серед якої остеопороз посідає особливе місце (Urowitz M.B. et al., 2008). У більшості наявних повідомлень зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у шийці стегна та поперековому відділі хребта у хворих на СЧВ відзначають вірогідно частіше, ніж у загальній популяції. Так, за даними R. Ramsey-Goldman та співавторів (1999), ризик атравматичних переломів у хворих на СЧВ є вірогідно вищим, ніж у популяції, та асоціюється з віком, застосуванням глюкокортикоїдів (ГК) та імундепресантів. Причини та механізми зниження МЩКТ у хворих на СЧВ складні та різноманітні та найчастіше зумовлені наявністю традиційних (стать, рухова активність, період життя, харчування) і специфічних СЧВ-зумовлених факторів ризику (Bultink I.E., 2012). Вважають, що при СЧВ розвиток остеопорозу головним чином пов'язаний із застосуванням ГК та гіперпродукцією цитокінів, які негативно впливають на кістковий метаболізм (Svenungsson E. et al., 2003; Bultink I.E. et al., 2005; Almedhed K. et al., 2007; Uppal S.S. et al., 2009). Значимість ролі останніх факторів підтверджується тим, що ступінь зниження МЩКТ у поперековому відділі хребта пацієнтів, які отримували преднізолон у високих дозах та мали високу активність запального процесу, є істотно вищим, ніж в осіб із помірною чи низькою активністю та/чи застосуванням ГК в низькій дозі (Kipen Y. et al., 1999; Jardinet D. et al.,

2000). У вітчизняній літературі нами не виявлено повідомлень про частоту остеопорозу та остеопенічного синдрому у хворих на СЧВ. Не вивченим є також вплив перебігу захворювання на формування порушень МЩКТ. Враховуючи викладене, мета дослідження — вивчити структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на СЧВ та оцінити його зв'язок із традиційними та специфічними (характерними для СЧВ) факторами ризику.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучено 41 жінку із СЧВ. Середній вік хворих становив $45,44 \pm 1,61$ року. У контрольну групу увійшли 29 практично здорових осіб відповідного віку і статі. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (American College of Rheumatology) (Hochberg M., 1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI (Bombardier C. et al., 1992). Ушкодження органів визначали за допомогою SLICC/ACR DI (Gladman D. et al., 1996). У всіх хворих оцінювали наявність традиційних факторів ризику остеопорозу: вік, сімейний анамнез переломів, постменопаузальний статус, тютюнопаління, індекс маси тіла (ІМТ). Також враховували тривалість СЧВ, прийом ГК, гідроксихлорохіну, імуносупресантів, препаратів кальцію та вітаміну D, антиостеопоротичної терапії. Для кожного хворого підрахована сумарна доза і тривалість лікування ГК.

Лабораторне обстеження включало визначення маркерів активності запального процесу (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін (ІЛ)-6). Вміст СРБ у крові визначали імуноферментним методом із вико-

ристанням стандартного набору фірми «Diagnostic Automation Inc.», США. Вміст прозапального цитокіну ІЛ-6 у плазмі крові визначали імуноферментним методом із використанням стандартного набору фірми «Calbiotech», Німеччина.

Для виявлення компресійних переломів хребців проводили рентгенографію грудного та поперекового відділів хребта у двох проекціях.

Зміни МЩКТ поперекового відділу хребта на рівні L₁-L₄ визначали методом двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DEXA) на апараті «Hologic Discovery Wi» (S/N 87227). Діагноз «остеопороз» встановлювали, якщо показник Т-критерію в поперекових хребцях (L₁-L₄) становив ≤ -2,5 SD. Остеопенія відповідала показникам Т-критерію від -1 до -2,5 SD.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм Excel 7,0. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень свідчать, що у практично здорових осіб Т-критерій у середньому становив -0,44±0,22 SD (табл. 1). У групі контролю виявлено 20,7% осіб зі зниженням Т-критерію, у 6,9% з яких виявили остеопороз. У хворих на СЧВ середні значення Т-критерію були в 2,4 раза нижчими, ніж у групі контролю. При цьому у 9,7% виявлено остеопороз, а у 31,7% — остеопенічний синдром. Дослідженням не встановлено суттєвої різниці між станом кісткової тканини, оціненим за Т-критерієм та періодом репродуктивної функції, хоча й простежувалася чітка тенденція до зниження міцності кісток із віком. Зокрема, у пізньому репродуктивному віці величина Т-критерію становила -0,84±0,58 SD, а в осіб у ранній постменопаузальний період -1,42±0,34 SD, або була нижчою на 69%. Зі зниженням репродуктивної функції відзначалося деяке збільшення осіб із остеопенічним синдромом та остеопорозом.

У хворих на СЧВ реєстрували також зниження мінеральної щільності губчастої кістки (BMD) поперекового відділу хребта порівняно із пацієнтами контрольної групи. Так, середні значення BMD у хворих на СЧВ становили 0,91±0,02 г/см², а у групі контролю — 0,99±0,02 г/см² (табл. 2). Паралельно зниженню репродуктивної функції знижувалась BMD. Середні значення останньої у жінок в пременопаузальний період становили 0,95±0,03 г/см², у постменопаузальний — 0,87±0,02 г/см², або були на 8,4% меншими.

Таблиця 2
BMD поперекового відділу хребта у хворих на СЧВ та її зв'язок із періодом їх репродуктивної функції

Група	BMD, г/см ²	BMD, п (%)	
		≥0,9 г/см ²	<0,9 г/см ²
Контрольна, n=29	0,99±0,02	22 (75,9)	7 (24,1)
Хворі на СЧВ, n=41	0,91±0,02*	24 (58,4)	17 (41,6)
Зв'язок із періодом репродуктивної функції			
Пременопаузальний період, n=22	0,95±0,03	14 (63,6)	8 (36,4)
Постменопаузальний період, n=19	0,87±0,02*	10 (52,6)	9 (47,4)
У тому числі:			
- пізній репродуктивний період, n=10	0,95±0,03	7 (70,0)	3 (30,0)
- пременопауза, n=12	0,95±0,06	7 (58,4)	5 (41,6)
- рання постменопауза, n=6	0,88±0,04	3 (50,0)	3 (50,0)
- пізня постменопауза, n=13	0,87±0,03	6 (46,1)	7 (53,8)

*Вірогідні відмінності між хворими на СЧВ у пременопаузальний та постменопаузальний періоди.

Виявлено негативний вплив тривалості захворювання на стан МЩКТ (табл. 3). Зокрема, зі збільшенням часу від дебюту захворювання вірогідно знижувались показники BMD та Т-критерій МЩКТ. Так, в осіб із тривалістю захворювання <5 років BMD становила 0,97±0,03 г/см², в осіб із тривалістю захворювання 5–10 років — 0,89±0,03 г/см², у хворих із тривалістю захворювання >10 років — 0,88±0,04 г/см² або була нижчою на 10,2%. Це підтвердило і більш значна різниця частки осіб з остеопорозом та остеопенічним синдромом: у групі із найбільшою тривалістю захворювання зниження МЩКТ у вигляді остеопенічного синдрому чи остеопорозу виявлялось в 2,8 раза частіше, ніж в осіб із найнижчою тривалістю захворювання.

Таблиця 1
Частота остеопорозу та остеопенічного синдрому у хворих на СЧВ та їх зв'язок із періодом репродуктивної функції

Група	Т-критерій	МЩКТ у поперековому відділі хребта, п (%)		
		Норма, Т-критерій +1...-1	Остеопенія, Т-критерій -1...-2,5	Остеопороз, Т-критерій <-2,5
Контрольна, n=29	-0,44±0,22	23 (79,3)	4 (13,8)	2 (6,9)
Хворі на СЧВ, n=41	-1,06±0,18*	24 (58,6)*	13 (31,7)*	4 (9,7)
Зв'язок із періодом репродуктивної функції				
Пременопаузальний період, n=22	-0,77±0,29	15 (68,2)	5 (22,7)	2 (9,1)
Постменопаузальний період, n=19	-1,38±0,19	9 (47,4)	8 (42,1)	2 (10,5)
У тому числі:				
- пізній репродуктивний період, n=10	-0,84±0,58	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
- пременопаузальний період, n=12	-0,72±0,25	10 (83,4)	1 (8,3)	1 (8,3)
- рання постменопауза, n=6	-1,42±0,34	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
- пізня постменопауза, n=13	-1,37±0,23	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)

У табл. 1–4: *вірогідні відмінності між хворими на СЧВ та пацієнтами контрольної групи.

Таблиця 3

Зв'язок BMD і Т-критерію МЦКТ у пацієнтів із СЧВ із тривалістю захворювання

Група	BMD, г/см ²	Т-критерій, SD	МЦКТ, п (%)	
			Пацієнти	
			з остео-пенією	з остео-порозом
Контрольна, n=29	0,99±0,02	-0,44±0,22	4 (13,8)	2 (6,9)
Хворі на СЧВ, n=41	0,91±0,02*	-1,06±0,18*	13 (31,7)*	4 (9,7)
Тривалість захворювання				
<5 років, n=11	0,97±0,03	-0,60±0,22	2 (18,2)	0 (0,0)
5–10 років, n=11	0,89±0,03*	-1,18±0,24	4 (36,4)	1 (9,1)
>10 років, n=19	0,88±0,04*	-1,25±0,34	7 (36,8)	3 (15,8)*

*Вірогідні відмінності стосовно пацієнтів із найменшою тривалістю захворювання.

Результати досліджень показали, що ознаки втрати кісткової маси асоціювалися з тяжкістю пєребігу захворювання — сумарним показником активності запального процесу SLEDAI та індексом ушкодження внутрішніх органів (табл. 4). Зокрема, в осіб з низькою активністю і тяжкістю ушкодження внутрішніх органів BMD виявлялася в середньому на 12% вищою, ніж така в осіб з високою активністю захворювання, а Т-критерій МЦКТ нижчим на >40%. Кількість хворих з остеопорозом також була вірогідно більшою у групі з високими значеннями SLEDAI та індексу ушкодження.

Таблиця 4

Зв'язок BMD і Т-критерію МЦКТ у хворих на СЧВ з індексом ушкодження та сумарним показником активності SLEDAI

Групи пацієнтів	BMD, г/см ²	Т-критерій, SD	МЦКТ, п (%)	
			Пацієнти	
			з остео-пенією	з остео-порозом
Контрольна група, n=29	0,99±0,02	-0,44±0,22	4 (13,8)	2 (6,9)
Хворі на СЧВ, n=41	0,91±0,02*	-1,06±0,18*	13 (31,7)*	4 (9,7)
Індекс ушкодження <2 бали, n=20	0,96±0,03	-0,79±0,29	6 (30,0)	0 (0,0)
Індекс ушкодження >3 бали, n=21	0,87±0,03*	-1,31±0,21	7 (33,3)	4 (19,0)*
У тому числі залежно від сумарного показника активності SLEDAI				
<18 балів, n=29	0,94±0,02	-0,94±0,21	8 (27,6)	0 (0,0)
≥18 балів, n=12	0,84±0,04*	-1,33±0,36	5 (41,7)	4 (33,3)*

*Вірогідні відмінності стосовно хворих із найнижчими індексом ушкодження та SLEDAI.

Зростання вмісту ІЛ-6 та СРП у сироватці крові у хворих на СЧВ достовірно асоціювалось зі зниженням МЦКТ, формуванням остеопенічного синдрому та остеопорозу (табл. 5). Так, у хворих із оптимальним рівнем ІЛ-6 середні рівні Т-показника становили -0,50±0,46 SD, а в осіб із високим рівнем ІЛ-6 вони були в 3,4 раза нижчими. Результати ранжирування підтвердили, що серед пацієнтів із високими рівнями ІЛ-6 та СРП достовірно більше осіб з ознаками остеопенічного синдрому та остеопорозу.

Встановлено, що підвищення дози ГК (добової та сумарної) є негативною детермінантою МЦКТ (табл. 6). Так, у хворих із низькою сумарною дозою ГК середні значення Т-критерію станови-

ли 0,42±0,33 SD, в той час як у хворих з високою та дуже високою дозою ГК ці значення були достовірно нижчими в 3, 1–3,9 раза відповідно. Аналіз показника BMD свідчить, що BMD поперекового відділу хребта у хворих із відносно низькою дозою ГК була достовірно вищою (на 12 та 16%), ніж у хворих із високою та дуже високою сумарною дозою ГК. В обох випадках простежувалося збільшення кількості хворих з остеопенією та остеопорозом.

Таблиця 5

Показники МЦКТ залежно від рівня СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові у хворих на СЧВ

Показник	BMD, г/см ²	Т-критерій, SD	МЦКТ, п (%)	
			Пацієнти	
			з остео-пенією	з остео-порозом
Рівень ІЛ-6				
- оптимальний (<12,5 нг/л), n=11	0,97±0,06	-0,50±0,46	2 (18,2)	0 (0,0)
- гранично високий (12,5–20,0 нг/л), n=19	0,92±0,02	-0,99±0,20	5 (26,3)	1 (5,3)
- високий (>20,0 нг/л), n=11	0,84±0,04*	-1,73±0,28*	6 (54,5)*	3 (27,3)*
Рівень СРБ				
- оптимальний (<7,2 нг/л), n=10	0,96±0,06	-0,55±0,53	4 (40,0)	0
- гранично високий (7,2–11,8 нг/л), n=20	0,94±0,02	-0,88±0,17	5 (25,0)	0
- високий (>11,8 нг/л), n=11	0,82±0,03*	-1,84±0,27*	4 (36,4)	4 (36,4)*

*Вірогідні відмінності стосовно хворих із найнижчими рівнями ІЛ-6 та СРБ.

Таблиця 6

Показники МЦКТ залежно від застосування ГК

Показник	BMD, г/см ²	Т-критерій, SD	МЦКТ, п (%)	
			Пацієнти	
			з остео-пенією	з остео-порозом
ГК				
Хворі, які отримують метилпреднізолон в дозі				
<8 мг/добу, n=24	0,94±0,03	-0,89±0,25	6 (25,0)	1 (4,2)
8–16 мг/добу, n=9	0,92±0,03	-1,13±0,38	3 (33,3)	1 (11,1)
>16 мг/добу, n=8	0,84±0,04*	-1,46±0,33	4 (50,0)	2 (25,0)
Сумарна доза ГК				
<20 г, n=16	0,99±0,04	-0,42±0,33	3 (18,7)	0 (0,0)
20–70 г, n=14	0,88±0,02*	-1,30±0,18*	6 (42,8)	1 (7,1)
>70 г, n=11	0,85±0,04*	-1,67±0,31*	4 (36,4)	3 (27,3)*

*Вірогідні відмінності стосовно хворих, які отримують метилпреднізолон у дозі <8 мг/добу; *вірогідні відмінності стосовно хворих із найнижчою сумарною дозою ГК.

З урахуванням того, що тютюнопаління та низький ІМТ є факторами ризику розвитку остеопорозу, нами зроблено спробу проаналізувати зміну МЦКТ у хворих на СЧВ з урахуванням цих чинників (табл. 7). Суттєвої різниці змін BMD та Т-критерію у пацієнтів залежно від тютюнопаління та надмірної маси тіла не виявлено.

Результати кореляційного аналізу виявили додаткові підтвердження того, що зниження МЦКТ опосередковане негативною дією притаманному СЧВ активному запальному процесу з вираженою цитокінемією та застосуванням ГК. Свідченням цього є достовірні зв'язки рівнів СРП, ІЛ-6, сумарної дози ГК (r=-0,36, r=-0,34, r=-0,47 відповідно). Дещо мен-

шим, проте достовірним, він був із тривалістю захворювання ($r=-0,31$). Не встановлено взаємозв'язку показників МЩКТ з віком хворих, тютюнопалінням, ожирінням, індексом ушкодження та сумарним показником активності захворювання (табл. 8).

Таблиця 7
Зв'язок BMD і Т-критерію МЩКТ у хворих на СЧВ з ожирінням і тютюнопалінням

Показник	BMD, г/см ²	Т-критерій, SD	МЩКТ, n (%)	
			з остеопенією	з остеопорозом
Не палять, n=24	0,90±0,02	-1,16±0,17	11 (33,3)	3 (9,1)
Палять, n=8	0,98±0,04	-0,63±0,56	2 (25,0)	1 (12,5)
IMT <30 кг/м ² , n=30	0,90±0,02	-1,17±0,16	10 (33,3)	3 (10,0)
IMT >30 кг/м ² , n=11	0,96±0,06	-0,75±0,52	3 (27,3)	1 (9,1)

Таблиця 8
Коефіцієнти кореляції показників МЩКТ із традиційними факторами ризику та перебігом захворювання у хворих на СЧВ

Показник	BMD, г/см ²	Т-критерій
Вік хворих, років	-0,23	-0,21
Тривалість захворювання, років	-0,31*	-0,33*
Тютюнопаління	0,17	-0,12
Ожиріння	0,20	-0,16
Індекс ушкодження, балів	-0,23	-0,26
SLEDAI, балів	-0,26	-0,21
Рівень СРБ	-0,32*	-0,36*
Рівень ІЛ-6	-0,30*	-0,34*
Сумарна доза ГК	-0,45*	-0,47*

*Достовірні значення коефіцієнта кореляції.

У наступній частині дослідження нами проаналізовано, якою мірою перебіг захворювання міг відобразитися на рентгенологічних змінах у хребті у хворих на СЧВ (табл. 9). Встановлено, що зниженню міцності кісток та виникненню переломів вірогідно сприяють середні значення тривалості захворювання (16,9±3,81 року), сумарна доза ГК (84,3±22,1 г), низька МЩКТ у поперековому відділі хребта (0,83±0,05 г/см²) та низькі значення Т-критерію (-1,83±0,87 SD). Чіткої різниці за віком хворих, тютюнопалінням та ожирінням не виявлено. Індекс ушкодження, активність захворювання та рівні прозапальних цитокінів практично не відрізнялися в обох групах.

Таблиця 9
Порівняльна характеристика хворих на СЧВ залежно від наявності чи відсутності рентгенологічних переломів хребців

Показник	Хворі	
	без переломів, n=33	з переломами, n=8
Вік хворих, років	44,7±1,69	48,4±4,50
Тривалість захворювання, років	9,64±1,41	16,9±3,81*
Тютюнопаління	6 (18,2%)	2 (25,0%)
Ожиріння	8 (24,2%)	3 (37,5%)
Індекс ушкодження, балів	2,30±0,30	2,88±0,61
SLEDAI, балів	14,91±1,23	16,0±2,13
Рівень СРБ	9,49±0,41	10,13±1,03
Рівень ІЛ-6	15,84±0,77	17,40±1,71
Сумарна доза ГК, г	36,6±5,43	84,3±22,1*
BMD, г/см ²	0,93±0,02	0,83±0,05*
Т-критерій поперекового відділу хребта	-0,87±0,20	-1,83±0,87*

*Достовірні відмінності стосовно хворих без переломів.

Таким чином, результати вперше проведеного в українській популяції хворих на СЧВ дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекового відділу хребта на рівні L₁-L₄ методом DEXA свідчать, що фактично лише у 58,6% хворих на СЧВ реєстрували нормальні значення Т-критерію МЩКТ, у 31,7% — виявлено остеопенію, у 9,7% — остеопороз. Серед практично здорових осіб остеопороз діагностовано у 6,9%, остеопенію — 13,8%, а нормальні значення Т-критерію — у 79,3% обстежених. Дані літератури також свідчать про високу частоту остеопорозу та остеопенічного синдрому серед хворих на СЧВ. Так, остеопороз серед хворих на СЧВ виявлено у межах від 1,4 до 68% осіб, остеопенію — у 25–74% випадків (Kalla A. et al., 1993; Boyanov M. et al., 2003; Uaratanawong S. et al., 2003; Mok C. et al., 2005). Відмінність результатів досліджень, на нашу думку, можна пояснити різницею у віці, статі, расовій приналежності, тяжкості захворювання та особливостях лікування обстежуваних груп пацієнтів.

Одним із несприятливих факторів впливу на стан кісткової тканини у жінок є зниження продукції статевих гормонів, що виникає у процесі репродуктивного старіння (Riggs B.L. et al., 1998; Mok C.C. et al., 2005; Mendoza-Pinto C., 2009). Результати деяких досліджень свідчать, що менопауза є незалежним чинником ризику остеопорозу у пацієнтів із СЧВ (Lakshminarayanan S. et al., 2001; Mok C.C. et al., 2005). Зокрема, за даними С.С. Мок та співавторів (2005), при обстеженні 34 жінок у постменопаузальний період віком у середньому 52,9 року остеопенію в поперековому відділі хребта виявлено у 33%, остеопороз — у 42% обстежених, а у жінок із СЧВ у пременопаузальний період остеопенію виявлено у 40% хворих, остеопороз — у 5% пацієнтів (Mendoza-Pinto C. et al., 2009). У проведених нами дослідженнях не встановлено вірогідного асоціативного зв'язку між репродуктивним періодом, з одного боку, та зниженням МЩКТ — з іншого, хоча простежувалася стійка тенденція до зниження BMD водночас зі зниженням репродуктивної функції. На нашу думку, це можна пояснити збільшенням осіб із високою активністю захворювання саме серед обстежених жінок у пізній репродуктивний чи пременопаузальний період. Нами не виявлено зв'язку між зниженням МЩКТ та ожирінням і тютюнопалінням.

Встановлено негативний вплив тривалості захворювання на стан МЩКТ. Зокрема, серед осіб із тривалістю захворювання <5 років не було жодного пацієнта, який відповідав критеріям остеопорозу, а у групі з тривалістю захворювання >10 років таких було 15,6%. Подібні результати отримано в інших дослідженнях (Becker A. et al., 2001).

Ще одним патогенетичним чинником несприятливого впливу на стан кісткової тканини у хворих на СЧВ є системний запальний процес. У літературі повідомляється, що надлишок прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6 та фактор некрозу пухлини-α) в сироватці крові індукує остеокластогенез шляхом посилення диференціювання остеокластів, сприяючи збільшенню синтезу RANKL та окремих простагландинів,

які виявляють резорбтивну активність (Bhattoa H.P. et al., 2002; Lee S.H. et al., 2008). Однак існуючі уявлення стосовно цього питання є досить суперечливими. За даними окремих авторів (Pineau C.A. et al., 2004; Garcia-Carrasco M., 2009), зниження МЩКТ у хворих на СЧВ не пов'язане з активністю запального процесу, тоді як переважна частина науковців дійшли висновку, що одним із предикторів розвитку остеопорозу є індекс ушкодження внутрішніх органів (Becker A. et al., 2001; Lakshminarayanan S. et al., 2001; Pineau C.A. et al., 2004) та висока активність захворювання (Zhu T.Y. et al., 2014).

Проведені нами дослідження свідчать, що процес зниження МЩКТ у жінок із СЧВ асоціюється зі зростанням рівнів прозапальних медіаторів СРП, ІЛ-6 та індексу ушкодження внутрішніх органів. Зокрема, BMD у жінок із рівнем ІЛ-6 < 12,5 нг/л була на 15% більшою, ніж у жінок із рівнем ІЛ-6 > 20 нг/л.

Відомо, що тривале застосування ГК є вагомим чинником, що визначає стан кісткової тканини в осіб із ревматичними захворюваннями. Дослідження останніх років чітко вказують на те, що безпечної дози ГК для кісткової тканини не існує. Втрата кісткової маси (5–15% упродовж 1 року лікування) починається дуже швидко (упродовж 6–12 міс) і прогресує впродовж усього терміну лікування. Після початку лікування ГК не лише відбувається зниження МЩКТ, але й також суттєво зростає ризик переломів. ГК знижують абсорбцію кальцію в кишечнику та реабсорбцію в нирках, гальмують активність остеобластів, порушуючи їх диференціювання, прискорюють апоптоз остеобластів та остеоцитів, пригнічують дію місцевих факторів росту кісткової тканини (інсуліноподібний фактор росту-1, трансформуючий фактор росту- β), ведуть до гіпогонадизму і навіть підвищують ризик виникнення міопатій (Boyanov M. et al., 2003; Steinbuch M. et al., 2004; Mok S.C. et al., 2005; Canalis E. et al., 2007).

Проведений нами аналіз зв'язку МЩКТ із ГК-навантаженням свідчить, що процес втрати кісткової маси асоціюється з підвищенням сумарної та добової дози ГК. Про тісний зв'язок зниження кісткової маси із застосуванням ГК свідчить також наявність вірогідних коефіцієнтів кореляції (зворотна залежність) між показником BMD та Т-критерієм, з одного боку, та сумарною дозою ГК — з іншого (–0,45, –0,47). Тісний зв'язок між МЩКТ і застосуванням ГК продемонстровано і в інших дослідженнях (Becker A. et al., 2001; Boyanov M. et al., 2003; Mok S.C. et al., 2005).

У наступній частині роботи нами оцінено частоту (дані клініки, рентгенологічного дослідження) переломів у хворих на СЧВ, а також їх зв'язок із перебігом захворювання. Встановлено, що у 19,5% пацієнтів із СЧВ — переломи хребта. Отримані нами дані щодо значного поширення переломів у хворих на СЧВ узгоджуються з результатами низки робіт. Так, у нещодавніх дослідженнях K. Almedhed та співавторів (2010) та I. Bultink та співавторів (2005) продемонстровано, що у хворих на СЧВ обох статей висока (29 та 20% відповідно) частота переломів хребців. З'ясована досить тісна залежність наяв-

ності переломів хребців у жінок із СЧВ від тривалості захворювання, сумарної дози ГК та зниження показника МЩКТ, що практично не асоціюється з віком пацієнта, тютюнопалінням, ожирінням, індексом ушкодження внутрішніх органів та активністю захворювання. Заслужують на увагу дані I.E. Bultink та співавторів (2005), які показали, що переломи хребта виникають не лише в осіб зі зниженою МЩКТ (відсутність зв'язку між BMD та переломами), а асоціюються із застосуванням метилпреднізолону та чоловічою статтю.

Таким чином, у хворих на СЧВ із високою частотою виявляють зниження структурно-функціонального стану кісткової тканини. Прогресуюче зниження МЩКТ, що виникає не лише у процесі репродуктивного старіння жінки, асоціюється з цілою низкою (тривалість захворювання, високі рівні маркерів запалення, застосування ГК) факторів ризику остеопорозу.

ВИСНОВКИ

1. Остеопороз виявляють у 9,7%, остеопенію — у 31,7% жінок, хворих на СЧВ. Зниження МЩКТ асоціюється не лише з репродуктивним старінням жінки, але й із тривалістю захворювання, тяжкістю органних уражень, активністю запального процесу та сумарною дозою ГК, і не залежить від тютюнопаління та ожиріння.

2. Переломи хребців відзначають у 19,5% хворих на СЧВ. Їх наявність асоціюється із тривалістю захворювання, сумарною дозою ГК та зниженням показника МЩКТ і практично не має зв'язку з віком, тютюнопалінням, ожирінням, індексом ушкодження внутрішніх органів та активністю захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- 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.
- Becker A., Fischer R., Scherbaum W.A. et al.** (2001) Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus*, 10(11): 809–814.
- Bhattoa H.P., Bettembuk P., Balogh A. et al.** (2002) Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 21(2): 135–141.
- Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al.** (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.*, 35(6): 630–640.
- Boyanov M., Robeva R., Popivanov P.** (2003) Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 22(4–5): 318–323.
- 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.*, 52(7): 2044–2050.
- Bultink I.E.** (2012) Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.*, 64(1): 2–8.
- Canalis E., Mazziotti G., Giustina A. et al.** (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.*, 18(10): 1319–1328.
- García-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Escarcega R.O. et al.** (2009) Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ*, 11(8): 486–491.
- Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al.** (1996) The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collab-

orating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 39(3): 363–369.

Hochberg M.C. (1997) Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 40(9): 1725–1734.

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(4): 389–392.

Kalla A.A., Kataar A.B., Jessop S.J. et al. (1993) Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 36(12): 1726–1734.

Kipen Y., Briganti E., Strauss B. et al. (1999) Three year follow-up of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 26(2): 310–317.

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(1): 102–108.

Lee S.H., Kim T.S., Choi Y. et al. (2008) Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep.*, 41(7): 495–510.

Mendoza-Pinto C., García-Carrasco M., Sandoval-Cruz H. et al. (2009) Risk factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.*, 28(1): 65–70.

Mok C.C., Mak A., Ma K.M. (2005) Bone mineral density in post-menopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14(2): 106–112.

Pineau C.A., Urowitz M.B., Fortin P.J. et al. (2004) Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*, 13(6): 436–441.

Ramsey-Goldman R., Dunn J.E., Huang C.F. et al. (1999) Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum.*, 42(5): 882–890.

Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. (1998) A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone Miner. Res.*, 13(5): 763–773.

Steinbuch M., Youket T.E., Cohen S. (2004) Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.*, 15(4): 323–328.

Svenungsson E., Fei G.Z., Jensen-Urstad K. et al. (2003) TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus*, 12(6): 454–461.

Uaratanawong S., Deesomchoke U., Lertmaharit S. et al. (2003) Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 30(11): 2365–2368.

Uppal S.S., Hayat S.J., Raghupathy R. (2009) Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus*, 18(8): 690–697.

Urowitz M.B., Gladman D.D., Tom B.D. et al. (2008) Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 35(11): 2152–2158.

Zhu T.Y., Griffith J.F., Au S.K. et al. (2014) Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. *J. Rheumatol.*, 41(10): 1190–1197.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНОЇ ТКАНИ У БОЛЬНИХ СИСТЕМНОЇ КРАСНОЇ ВОЛЧАНКОЇ

С.В. Шевчук, Л.П. Денищук

Резюме. В статтю проаналізовані розповсющеність системного остеопенічного

синдрому і остеопорозу у больних системної червоної волчанкою (СКВ), їх зв'язь з традиційними факторами ризику, течією і активністю захворювання. Установлено, що мінеральна густина костної тканини (МПКТ) на рівні поперекового відділу хребта у больних СКВ достовірно нижче, ніж у практично здорових осіб. Остеопенію і остеопороз реєструють у 13,8 і 6,9% практично здорових осіб, серед больних СКВ — в 31,7 і 9,7% випадків, при цьому переломи позвонків у останніх відзначають в 19,5%. Доведено, що зниження МПКТ у больних СКВ асоціюється не тільки з репродуктивним старінням жінки, але і з тривалістю захворювання, тяжкістю органних уражень, активністю запального процесу і сумарною дозою глюкокортикоїдів, але не залежить від куріння і ожиріння.

Ключові слова: остеопороз, мінеральна густина костної тканини, системна червона волчанка.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S.V. Shevchuk, L.P. Denyshchuk

Summary. This paper examines the prevalence of systemic osteopenic syndrome and osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), their relationship with traditional risk factors, the course of disease and its activity. It is established that bone mineral density (BMD) at the lumbar spine in SLE patients is significantly lower than in healthy individuals. Osteopenia and osteoporosis are registered in 13.8 and 6.9% of healthy individuals, among SLE patients — in 31.7 and 9.7% of cases, herewith, the vertebral fractures of the last group of individuals occur in 19.5%. It is proved that decrease of bone mineral density in patients with SLE is associated not only with reproductive women's aging, but also with the duration of disease, severity of organ damage, inflammatory activity and total dose of glucocorticoids, but no correlation was found with smoking or obesity.

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

Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович
21 100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104
НДІ реабілітації інвалідів ВМУ
ім. М.І. Пирогова,
відділ клінічної ревматології
E-mail: shev_sv2@mail.ru