



**Л. В. Циганик, О. О. Абрагамович,  
У. О. Абрагамович, О. Т. Романюк, С. І. Гута**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – викликана різноманітними ендогенними й екзогенними чинниками системна аутоімунна хвороба, яка характеризується мультиорганными ураженнями, зокрема кісток.

Більшість хворих, у яких діагностовано СЧВ, – жінки з гендерно-специфічними ризиками втрати кісткової маси. Крім цього, на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) впливають різноманітні чинники, асоційовані з хворобою та її лікуванням [5]. Очікувано, що в численних дослідженнях підтверджено збільшення частоти остеопорозу (ОП) та симптоматичних переломів у хворих на СЧВ порівняно з контрольною групою (КГ) здорових відповідних віку й статі [4, 5].

Вважається, що основним патогенетичним чинником у виникненні ОП у хворих на СЧВ є прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами, які в надлишку продукуються у фазі загострення хвороби, та порушення остеобластогенезу в результаті пригнічення ВМР-2-індукованої диференціації остеобластів, унаслідок чого порушуються процеси метаболізму кістки [8]. Інтенсивність ремоделювання кістки (утворення кісткової тканини та її руйнування) можна оцінити, визначивши вміст біохімічних ферментів, що утворюються внаслідок активності остеокластів чи остеобластів. Біохімічними маркерами кісткового формування є остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що вивільняється остеобластами під час утворення кісткової тканини, та  $P_1NP$  – амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу. Процес кісткової резорбції характеризує  $\beta$ -crosslaps – ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістці. Роль показників кісткового обміну як прогностичних маркерів остеопенії вивчали в багатьох дослідженнях. Зокрема, з'ясовано, що зменшення вмісту  $P_1NP$  у

сироватці крові є предиктором втрати кісткової маси впродовж наступних 12 місяців у жінок, хворих на СЧВ, у пременопаузі [7]. У результаті п'ятирічних досліджень Т. Y. Zhu та співавтори [9] виявили зв'язок між зменшенням показників МЩКТ у хворих на СЧВ, активністю хвороби та індексом ушкодження органів.

У нашому недавньому дослідженні [1] впливу окремих показників перебігу СЧВ та його лікування на МЩКТ доведено, що стан кісткової тканини не залежить від індексу активності СЧВ (ІАСЧВ). Очевидно, що виникнення ОП – тривалий процес, і навіть важке загострення не має достатнього «миттєвого» впливу, який би відразу позначився на стані кістки і міг бути оцінений за допомогою денситометрії. Тому є потреба у пошуку більш інформативних показників, які б могли відразу стати своєрідним маркером активності СЧВ та важкості ОП.

Усебічне дослідження у хворих на СЧВ залежності стану кістки, оціненої за результатами дослідження маркерів кісткового ремоделювання, від визначеного окремого параметра та сумарного ІАСЧВ дасть змогу знайти нові можливості для з'ясування патогенетичних особливостей виникнення ОП у них, а тим самим його профілактики та лікування.

**Мета дослідження.** Проаналізувати взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака.

**Матеріали й методи дослідження.** Дослідження здійснено на базі ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за жіночою статтю й наявністю пременопаузального статусу проведено

комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем (відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. та «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», рекомендацій Європейської ліги (2010) і Американської колегії ревматологів ACR (2010, 2012)) 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997). Вік хворих дослідної групи (ДГ) від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження –  $41,13 \pm 12,04$ ); середня тривалість хвороби  $10,08 \pm 0,72$  року; 100,0 % хворих уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) від 5,0 до 30,0 мг/добу (середня доза  $8,99 \pm 0,65$  мг/добу, середня курсова доза  $224,69 \pm 97,6$  г) та лікарські засоби кальцію (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з вітаміном D (добова доза 400,0 МО); середня тривалість лікування глюкокортикоїдами та комбінованими лікарськими засобами кальцію відповідала середній тривалості хвороби.

До контрольної групи (КГ) увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Для оцінки активності СЧВ використовували ІАСЧВ за С. Bombardier et al. (1992).

**Індекс активності системного червоного вовчача за С. Bombardier et al. (1992)**

Прояви СЧВ	Бали
Ураження центральної нервової системи	8x7=56 (макс)
Епілептичний напад	8
Психоз	8
Органічні мозкові синдроми	8
Порушення зору	8
Хвороби черепних нервів	8
Порушення мозкового кровообігу	8
Біль голови	8
Васкуліт	8
Артрит	4
Міозит	4
Ураження нирок	4x4=16
Циліндрурія (зернисті чи еритроцитарні циліндри)	4
Гематурія	4
Протеїнурія (>0,5 г/добу)	4
Піурія	4
Шкірний синдром	2
Алопеція	2
Виразкове ураження слизових оболонок	2
Плеврит	2
Перикардит	2
Зменшення вмісту комплементу	2
Збільшення титрів анти-ДНК	2
Лихоманка	1
Тромбоцитопенія	1
Лейкопенія	1
Усього	105

Для оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини в обох групах досліджували маркери формування кісткової тканини: остеокальцин і P<sub>1</sub>NP, а також біохімічний маркер кісткової резорбції β-crosslaps. Маркери ремоделювання кісткової тканини та antidsDNA в сироватці крові визначали методом імунохімічного аналізу за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора COBAS E 411 фірми Roche (Швейцарія) з використанням комерційного тест-набору цієї ж фірми, згідно з доданими інструкціями.

Норми базувались на референтних значеннях, вказаних виробником тест-систем у інструкції: остеокальцин (у жінок до 50 років – 11,00–43,00 нг/мл; після 50 років – 15,00–46,00 нг/мл), P<sub>1</sub>NP (у жінок від 14 років – 15–50 нг/мл, від 24 до 30 років – 22,50–120,00 нг/мл, від 30 років – 10,20–95,00 нг/мл), β-crosslaps (у жінок <0,57 нг/мл).

Для досягнення зазначеної мети зроблено три кроки. *Перший крок* присвячено дослідженню стану остеобластної функції за результатами оцінки вмісту в сироватці крові остеокальцину, P<sub>1</sub>NP та остеокластної – за результатами вмісту в сироватці крові β-crosslaps у ДГ та КГ, порівнянню їх. *Другий крок* присвячений дослідженню залежності маркерів кісткового метаболізму від активності хвороби за ІАСЧВ, *третій* – визначенню показників ІАСЧВ та їх констеляцій, які мали найбільший вплив на маркери кісткового ремоделювання.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм MS Excel і EViews. Для аналізу кількісних показників обчислювали середні значення, стандартні відхилення, а також застосовували перцентильний аналіз для оцінки розподілу значень результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження у КГ й ДГ. Проведено Т-тест для визначення достовірності різниці між середніми значеннями, обчисленими для обох груп. Для аналізу категорійних показників обчислено абсолютні та відносні значення (загальну кількість і частку), а також оцінено зв'язок між категорійними й кількісними показниками за допомогою методу точково-бісерійної кореляції. Для аналізу взаємозв'язків між кількісними показниками застосовували метод регресійного аналізу. Аналізували також чутливість і специфічність показників ІАСЧВ до маркерів кісткового ремоделювання на основі побудованих таблиць спряженості. Обчислено показники співвідношення шансів, відносного ризику та прогностичної цінності: ризик отримати змінений досліджуваний показник за наявності та відсутності симптомів, відносний ризик – ступінь ризику мати змінений показник за наявності симптомів, абсолютне й відносне зниження ризику – співвідношення ризику мати змінений показник у разі відсутності й наявності визначених симптомів, прогностичну цінність позитивного результату – прогноз імовірності отримати змінений показник за наявності симптомів, прогностичну цінність негативного результату – прогноз імовірності отримати незмінений показник за відсутності симптомів. Також досліджено коефіцієнт асоціації (підтвердженом вважався зв'язок із коефіцієнтом асоціації >0,5). Під час проведення Т-тесту для двох вибірок, при обчис-

ленні точково-бісерійної кореляції, проведенні регресійного аналізу та порівнянні часток достовірними вважали зв'язок, вплив або різницю за  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перший крок присвячений дослідженню маркерів остеобластної та остеокластної функції кісткової тканини у хворих на СЧВ (ДГ) та здорових осіб (КГ) (табл. 1).

Таблиця 1

Середні значення показників ремоделювання кісткової тканини у сироватці крові хворих дослідної групи та у здорових осіб контрольної групи

Показники	ДГ, нг/мл	КГ, нг/мл
Остеокальцин	13,42 ± 5,43*	18,3 ± 0,37
P <sub>1</sub> NP	39,86 ± 22,85	39,67 ± 11,70
β-crosslaps	0,40 ± 0,25***	0,26 ± 0,08

**Примітки:** \* –  $p < 0,001$  за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі; \*\*\* –  $p < 0,05$  за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі.

Оцінюючи маркери остеобластної функції, виявили відмінність між показниками у ДГ та КГ, які полягали в тому, що середні значення остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових осіб, і становило відповідно 13,42 ± 5,43 нг/мл ( $p < 0,001$ ) й 18,3 ± 0,37 нг/мл. Достовірної різниці між середніми значеннями P<sub>1</sub>NP у жінок із ДГ і КГ не виявлено – 39,86 ± 22,85 нг/мл ( $p > 0,05$ ) та 39,67 ± 11,70 нг/мл відповідно.

Щодо оцінки показників остеокластної функції, то за середніми значеннями β-crosslaps спостерігалася достовірна різниця між двома обстежуваними групами з більш високими показниками у хворих на СЧВ – 0,40 ± 0,25 нг/мл порівняно зі здоровими – 0,26 ± 0,08 нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Для визначення діапазону й варіантності розподілу значень маркерів остеобластної та остеокластної функцій у ДГ та КГ проведено їх перцентильний аналіз (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак і здорових осіб відповідних віку й статі за результатами перцентильного аналізу

Показники	Остеокальцин, нг/мл		P <sub>1</sub> NP, нг/мл		β-crosslaps, нг/мл	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	12,39	17,70	32,82	41,20	0,34	0,23
P <sub>5</sub>	7,51	15,22	10,34	19,53	0,11	0,15
P <sub>10</sub>	7,94	15,30	14,05	20,65	0,15	0,17
P <sub>25</sub>	9,24	15,50	24,75	34,85	0,25	0,21
P <sub>75</sub>	16,71	19,10	56,98	46,02	0,48	0,31
P <sub>90</sub>	21,04	20,12	67,20	50,72	0,71	0,38
P <sub>95</sub>	22,73	27,76	84,20	58,34	1,01	0,42

У осіб ДГ вміст остеокальцину становив 7,51–22,73 нг/мл, медіана – 12,39 нг/мл, а у здорових жінок – від 15,22 до 27,76 нг/мл, медіана – 17,70 нг/мл (рис. 1).

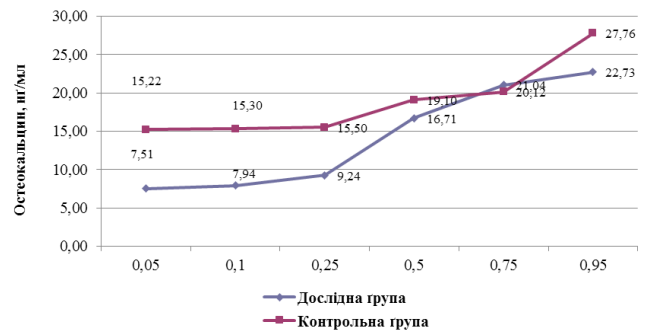
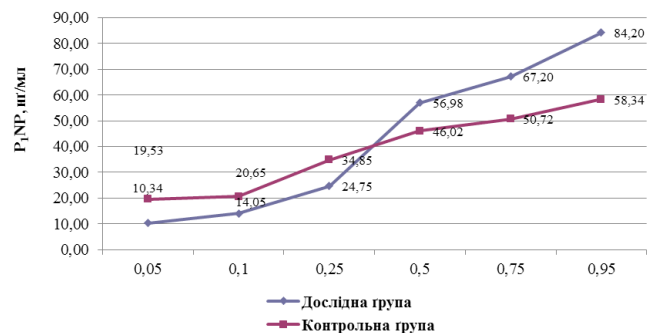


Рис. 1. Перцентильний аналіз остеокальцину.

За результатами перцентильного аналізу у хворих на СЧВ P<sub>1</sub>NP становив 10,34–84,20 нг/мл, медіана – 32,82 нг/мл, у здорових жінок – 19,53–58,34 нг/мл, медіана – 41,20 нг/мл (рис. 2).

Рис. 2. Перцентильний аналіз P<sub>1</sub>NP.

У пацієнтів ДГ β-crosslaps досягав 0,11–1,01 нг/мл (P<sub>5</sub>–P<sub>95</sub>), медіана – 0,34 нг/мл, КГ – 0,15–0,42 нг/мл (P<sub>5</sub>–P<sub>95</sub>), медіана – 0,23 нг/мл (рис. 3).

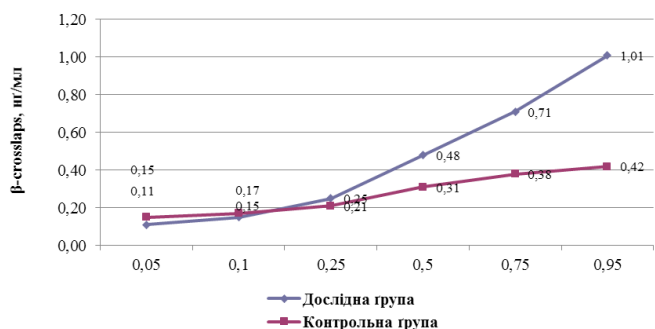


Рис. 3. Перцентильний аналіз β-crosslaps.

Для оцінки частоти розподілу отриманих результатів маркерів кісткового метаболізму у хворих ДГ та осіб КГ на основі перцентильних шкал виділено три умовні групи: з низькими (0–25), середніми (25–75), високими (75–100) показниками.

Показники остеокальцину, віднесені до низьких у КГ (15,22–15,50 нг/мл), значно перевищували показ-

**Взаємозв'язок між показниками індексу активності системного червоного вовчачка за С. Bombardier et al. (1992) та маркерами кісткового ремоделювання за методом точково-бісерійної кореляції**

Прояви СЧВ	Пацієнти, %	Остеокальцин	P <sub>1</sub> NP	β-crosslaps
<b>Ураження ЦНС</b>				
Психоз	15,7	-0,20***	-0,01	0,17
Органічні мозкові синдроми	8,6	-0,27**	-0,29**	-0,01
Біль голови	8,6	-0,14	0,11	-0,11
Васкуліт	2,0	0,19*	0,15	0,03
Артрит	77,4	0,05	-0,13	-0,09
Міозит	14,3	0,31*	0,26**	0,12
<b>Ураження нирок</b>				
Гематурія	5,7	-0,05	0,17	0,18
Протеїнурія (>0,5 г/добу)	8,6	-0,14	0,29**	0,45***
Лейкоцитурія	5,0	0,01	0,11	0,13
Шкірний синдром	24,3	-0,01	-0,15	0,14
Алопеція	40,0	-0,14	-0,32***	0,02
Виразкове ураження слизових оболонок	14,3	-0,01	0,03	0,05
Плеврит	2,0	0,09	-0,23	-0,1
Перикардит	7,4	0,94	-0,09	-0,04
Зменшення вмісту комплекменту	47,1	-0,08	-0,03	-0,31
Збільшення титрів анти-ДНК	77,8	0,01	0,04	-0,04**
Лихоманка	20,0	-0,06	0,04	-0,04
Тромбоцитопенія	16,2	-0,22***	-0,22***	0,18
Лейкопенія	12,9	-0,08	-0,22	0,36***
Сума балів		-0,21***	-0,03	0,30**

Примітки: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$ .

ники аналогічної групи й збігалися зі середніми показниками у ДГ (9,24–16,71 нг/мл), що свідчить про ослаблення остеокластної функції у хворих на СЧВ.

За результатами перцентильного аналізу, середні та високі показники P<sub>1</sub>NP у хворих ДГ (56,98–67,20 нг/мл) відповідали високим і дуже високим у осіб КГ (50,72–58,34 нг/мл).

Порівнюючи β-crosslaps за аналогічними групами показників у ДГ та КГ, вищі показники фіксували у групах зі середніми (0,250–0,480 нг/мл і 0,210–0,310 нг/мл відповідно) та високими (0,480–0,710 нг/мл і 0,310–0,380 нг/мл відповідно) показниками у хворих ДГ на СЧВ і були майже рівнозначними низькими показниками із незначно вищими показниками в осіб КГ, що дозволяє стверджувати про посилення остеокластної функції у хворих на СЧВ.

Для виконання *другого кроку* – вивчення взаємозв'язку між маркерами кісткового метаболізму та ІАСЧВ використано метод лінійної кореляції.

За результатами дослідження (табл. 3), сумарний показник активності за ІАСЧВ обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові ( $r = (-0,21)$ ,  $p < 0,05$ ), а зростання показника активності за ІАСЧВ негативно впливає на маркер формування кісткової тканини, а саме – зі зростанням активності за ІАСЧВ на 1 бал вміст остеокальцину в сироватці крові зменшується на 0,19 нг/мл.

Зафіксовано достовірний прямий зв'язок між ІАСЧВ та β-crosslaps (0,30;  $p < 0,01$ ). Зростання активності СЧВ за ІАСЧВ на 1 бал призводить до збільшення вмісту β-crosslaps у сироватці крові на 0,010 нг/мл, а тому можна стверджувати, що в разі посилення активності хвороби інтенсивніше руйнується кісткова тканина.

Таблиця 3

**Взаємозв'язок між сумарним балом індексу активності системного червоного вовчачка за С. Bombardier et al. (1992) та маркерами кісткового ремоделювання**

Показник	Остеокальцин	P <sub>1</sub> NP	β-crosslaps
Сума балів	-0,21***	-0,03	0,30**

Примітки: \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$ .

*Третій крок* присвячено визначенню показників за ІАСЧВ та їх констеляцій, які мали найбільший вплив на маркери кісткового ремоделювання (табл. 4).

За результатами дослідження, у пацієнтів, у яких одним із проявів СЧВ є психоз, достовірно менший вміст у сироватці крові остеокальцину, тобто виявлено обернену залежність між наявністю психозу, як симптому СЧВ, та маркером остеобластної функції кісткової тканини – остеокальцином ( $r = (-0,20)$ ,  $p < 0,05$ ).

Хворі на СЧВ із переважним ураженням нервової системи, яке виявляється органічними мозковими симптомами, мають також достовірно менший вміст у сироватці крові остеокальцину та P<sub>1</sub>NP, оскільки спостерігається обернений зв'язок між наявністю цієї ознаки та маркерами формування кісткової тканини ( $r = (-0,27)$ ,  $p < 0,01$  та  $(-0,29)$ ,  $p < 0,01$  відповідно).

У пацієнтів із васкулітом, діагнованим у 2,0 % жінок із ДГ, очікуємо більший вміст у сироватці крові остеокальцину ( $r = 0,19$ ,  $p < 0,05$ ).

Міозит, який виявлено у 14,3 % хворих на СЧВ, асоціювався з двома досліджуваними біохімічними маркерами кісткоутворення: остеокальцином ( $r = 0,31$ ,

$p < 0,001$ ) і  $P_1NP$  ( $r = 0,26, p < 0,01$ ), тобто у хворих із міозитом показники обох маркерів остеобластної функції були достовірно більшими.

Наявність протеїнурії, яка спостерігалася у 8,6 % хворих на СЧВ, прямо залежить від показників як кісткоутворення, а саме  $P_1NP$  ( $r = 0,29, p < 0,01$ ), так і резорбції кісткової тканини –  $\beta$ -crosslaps ( $r = 0,45, p < 0,001$ ).

У хворих на СЧВ, одним із проявів якого була алопеція, виявлено порушення остеобластної функції. Алопеція спостерігалася у 40,0 % хворих на СЧВ і корелювала з  $P_1NP$  ( $r = (-0,32), p < 0,001$ ).

Зменшення кількості тромбоцитів у сироватці крові у 16,2 % хворих на СЧВ асоційоване із показниками остеобластної функції кісткової тканини – остеокальцином ( $r = (-0,22), p < 0,05$ ) і  $P_1NP$  ( $r = (-0,22), p < 0,05$ ).

Існує пряма залежність між лейкопенією, яка на момент обстеження була виявлена у 12,9 % жінок ДІ, та маркером руйнування кісткової тканини ( $r = 0,36, p < 0,01$ ).

У хворих зі збільшеним вмістом antidsDNA спостерігається посилене руйнування кісткової тканини в результаті збільшення вмісту в сироватці крові  $\beta$ -crosslaps – маркера резорбції кісткової тканини.

Отже, показники ремоделювання кісткової тканини у хворих на СЧВ відрізнялися від аналогічних показників здорових людей, а саме: вміст маркера формування кісткової тканини – остеокальцину – менший, а резорбції –  $\beta$ -crosslaps – більший, що збігається з результатами дослідження J. Vogaczewicz et al. [3].

Визначено також показники ІАСЧВ, які мають найвищу специфічність, чутливість і коефіцієнт асоціації з маркерами кісткового ремоделювання (табл. 5).

Для остеокальцину такими показниками є органічні мозкові синдроми (чутливість 19,0 %, специфічність 97,0 %, точність 0,63, коефіцієнт асоціації 0,77) і тромбоцитопенія (чутливість 26,0 %, специфічність 96,0 %, точність 0,65, коефіцієнт асоціації 0,83). Малий вміст у сироватці крові остеокальцину у 7 разів частіше фіксували у пацієнтів із органічними мозковими синдромами та у 10 разів – із тромбоцитопенією. Наявність органічних мозкових синдромів і тромбоцитопенії у 84,0 і 86,0 % випадків відповідно свідчить про зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину, а їх відсутність у 61,0 % – про незмінений маркер формування кістки.

Беручи до уваги найвищі показники чутливості та специфічності, визначали констеляцію симптомів, найбільш асоційованих зі зменшенням вмісту в сироватці крові остеокальцину. Власне, 65,0 % пацієнтів із поєднанням таких симптомів СЧВ, як психоз, органічні мозкові синдроми, біль голови, тромбоцитопенія, лейкопенія, мають зменшений вміст остеокальцину в сироватці крові, а 77,0 % із незміненим маркером формування кісткової тканини не мають вказаних вище симптомів (чутливість 65,0 %, специфічність 78,0 %, точність 0,72, коефіцієнт асоціації 0,74). Наявність поєднання перелічених вище сим-

птомів у 69,0 % випадків свідчить про малий вміст остеокальцину, а відсутність цих симптомів у 74,0 % – про нормальні показники формування кісткової тканини. Зменшення вмісту в сироватці крові маркера утворення кістки в 6 разів частіше трапляється у пацієнтів із одночасною наявністю психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії, лейкопенії.

Таблиця 5

Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992) для характеристики остеокальцину

Показники	Органічні мозкові синдроми	Тромбоцитопенія	Констеляція: психоз, органічні мозкові синдроми, біль голови, тромбоцитопенія, лейкопенія
Чутливість	0,19	0,26	0,65
Специфічність	0,97	0,97	0,78
Співвідношення шансів	7,85	10,5	6,67
Точність	0,63	0,65	0,73
Коефіцієнт асоціації	0,77	0,82	0,74
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за наявності симптомів	0,83	0,86	0,69
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за відсутності симптомів	0,38	0,38	0,25
Відносний ризик	2,14	2,26	2,74
Абсолютне зменшення ризику	0,44	0,48	0,44
Відносне зменшення ризику	0,53	0,59	0,63
Прогностична цінність позитивного результату	0,83	0,87	0,69
Прогностична цінність негативного результату	0,61	0,62	0,75

Для  $\beta$ -crosslaps (табл. 6) зафіксовано найбільший коефіцієнт асоціації із наявністю виразок слизових оболонок і протеїнурії. Так, у 23,0 % хворих на СЧВ, у яких були виразки слизових оболонок, виявлено збільшений  $\beta$ -crosslaps. Утричі рідше збільшений вміст у сироватці крові  $\beta$ -crosslaps спостерігали у хворих на СЧВ, у яких не було виразок слизових (чутливість 23,0 %, специфічність

92,0 %, точність 80,0 %, коефіцієнт асоціації 0,59). Наявність виразок слизової оболонки у 41,0 % випадків свідчить про збільшений вміст у сироватці крові  $\beta$ -crosslaps, а їх відсутність у 84,0 % – нормальний показник кісткової резорбції. 47,0 % пацієнтів із підвищеним показником маркера руйнування кісткової тканини мали протеїнурію, а у 95,0 % пацієнтів із нормальним  $\beta$ -crosslaps протеїнурії не було. Таким чином, підвищений показник маркера деструкції кістки у 20 разів частіше трапляється у хворих із протеїнурією, ніж без неї. Ризик мати збільшений вміст у сироватці крові  $\beta$ -crosslaps у 6 разів більший для хворих із протеїнурією. Наявність протеїнурії у 71,0 % випадків свідчить про збільшення вмісту в сироватці крові маркера кісткової резорбції, а відсутність білка в сечі у 89,0 % – що  $\beta$ -crosslaps у межах референтних значень (чутливість – 47,0 %, специфічність 95,0 %, точність 0,87, коефіцієнт асоціації 0,91).

Визначено також констеляцію показників, найбільш асоційованих зі збільшенням вмісту в сироватці крові маркера кісткового руйнування. Біль голови, протеїнурія та виразки слизових оболонок спостерігалися у 76,0 % пацієнтів зі збільшеним вмістом у сироватці крові  $\beta$ -crosslaps, а 82,0 % хворих із нормальними показниками кісткової резорбції такого поєднання показників не мали (чутливість 76,0 %, специфічність 82,0 %, точність 81,0 %, коефіцієнт асоціації 0,88). Поєднання виразок слизових, болю голови, протеїнурії у хворих на СЧВ допомагає правильно передбачити зміни  $\beta$ -crosslaps у 81,0 %. Збільшений вміст у сироватці крові маркера кісткової деструкції у 15 разів частіше фіксували у хворих із поєднанням наведених вище симптомів (співвідношення шансів – 15,6). Прогностична цінність результату, тобто наявність збільшеного вмісту в сироватці крові маркера кісткової деструкції у хворих із виразками слизових, болем голови, протеїнурією становить 50,0 %, а відсутність цих трьох симптомів у 93,0 % свідчить, що вміст у сироватці крові  $\beta$ -crosslaps є в межах референтних показників.

Вплив активності імунотоксичного запалення на показники кісткового ремоделювання, виявлений за результатами нашого дослідження, відзначено також в працях інших науковців [2, 5, 6]. Зокрема, Q. Guo [6] продемонстрував негативну кореляцію між показниками активності хвороби та вмістом у сироватці крові остеокальцину, а також прямий взаємозв'язок між antidsDNA і  $\beta$ -crosslaps, що вказує на те, що зі зростанням активності СЧВ порушуються процеси кісткового ремоделювання, а саме: ослаблюється остеобластна й посилюється остеокластна функція кісткової тканини, що згодом призводить до втрати МЩКТ, а збільшення кількості й тривалості загострень – до ОП [8]. Патогенетичною основою виникнення ОП у хворих на СЧВ можна вважати хронічний аутоімунний запальний процес, який зумовлений дисфункцією Т-лімфоцитів і гіперпродукцією прозапаль-

них чинників (інсуліноподібний фактор росту, гранулоцитарно-макрофагальний фактор росту, фактор некрозу пухлин- $\alpha/\beta$ , інтерлейкіни (IL 1, IL 6, IL 17)) та інших цитокінів, які найбільше впливають на дозрівання, проліферацію, диференціювання остеобластів і остеокластів, а також їх функцію.

Таблиця 6

Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчачка за С. Bombardier et al. (1992) для характеристики  $\beta$ -crosslaps

Показники	Виразки слизової оболонки	Протеїнурія	Констеляція: біль голови, протеїнурія і виразки слизових оболонок
Чутливість	0,23	0,47	0,76
Специфічність	0,95	0,96	0,82
Співвідношення шансів	3,88	20,45	15,6
Точність	0,8	0,86	0,82
Коефіцієнт асоціації	0,60	0,91	0,88
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за наявності симптомів	0,42	0,71	0,5
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за відсутності симптомів	0,16	0,11	0,06
Відносний ризик	2,68	6,56	8,30
Абсолютне зменшення ризику	0,26	0,61	0,44
Відносне зменшення ризику	0,42	0,85	0,88
Прогностична цінність позитивного результату	0,42	0,71	0,5
Прогностична цінність негативного результату	0,85	0,89	0,94

**Висновки.** Дослідивши взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання з індексом активності системного червоного вовчачка за С. Bombardier et al. (1992), ми з'ясували, що середні значення вмісту в сироватці крові остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових ( $13,42 \pm 5,43$ ;  $p < 0,05$  та  $18,3 \pm 0,37$ ;  $p < 0,05$  відповідно), а  $\beta$ -crosslaps – достовірно більшим ( $0,40 \pm 0,25$   $p < 0,05$  та відповідно  $0,26 \pm 0,08$ ), що свідчить про переважання у хворих на системний червоний вовчак процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки.

Сумарний показник за шкалою індексу активності системного червоного вовчачка обернено корелює зі вмістом остеокальцину в сироватці крові ( $r = (-0,21)$ ,

$p < 0,05$ ), зростання індексу на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл, а також достовірно прямо корелює зі вмістом  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові (0,30,  $p < 0,01$ ), зростання індексу на 1 бал призводить до збільшення вмісту  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові на 0,01 нг/мл, що свідчить про те, що з посиленням активності хвороби послаблюється остеобластогенез та інтенсифікується остеокластогенез.

Існує кореляція між маркерами кісткового ремоделювання як із окремими показниками індексу активності системного червоного вовчак (у пацієнтів із такими проявами хвороби як психоз спостерігається порушена остеобластна функція у вигляді достовірного зменшення вмісту в сироватці крові остеокальцину; алопеція – P<sub>1</sub>NP, а органічні мозкові синдроми,

міозит, тромбоцитопенія, протеїнурія – остеокальцину та P<sub>1</sub>NP); у хворих із лейкопенією, протеїнурією, підвищенням титру antidsDNA порушення остеокластної функції виявляється як збільшення вмісту  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові), так і констеляціями показників, які мають найвищий коефіцієнт асоціації із маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії із остеокальцином; болю голови, протеїнурії та виразок слизових оболонок – із  $\beta$ -crosslaps). Це дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

### Список літератури

1. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Романюк ОТ. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчак та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):24–33 (Tsyhanyk L, Abrahamovych U, Romaniuk O. The analysis of the effect of systemic lupus erythematosus selected indicators and its treatment on bone mineral density. Lviv Clinical Bulletin. 2018;3(23):24-33). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.024>
2. Шевчук СВ, Денищич ЛП, Маринич ЛІ. Рівень С-кінцевого телопептиду колагену і типу в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак: зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал. 2017;67(1):39–43 (Shevchuk SV, Denyschych LP, Marynych LI. The level of C-terminal telopeptide of type I collagen in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship with course of the disease and structural and functional state of bone tissue. Ukrainian Rheumatological Journal. 2017;67(1):39-43). (Ukrainian).
3. Bogaczewicz J, Karczmarewicz E, Pludowski P, Zabek J, Kowalski J, Lukaszewicz J et al. Feasibility of measurement of bone turnover markers in female patients with systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol. 2015;55(2):133-139. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.004>
4. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):426-432. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000290>
5. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000098. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000098>
6. Guo Q, Fan P, Luo J, Wu S, Sun H, He L et al. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young male adults recently diagnosed with systemic lupus erythematosus in China. Lupus. 2017;26(3):289-293. <https://doi.org/10.1177/0961203316664596>
7. Seguro LP, Casella CB, Caparbo VF, Oliveira RM, Bonfa A, Bonfa E et al. Lower P1NP serum levels: a predictive marker of bone loss after 1 year follow-up in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. Osteoporos Int. 2015;26(2):459-467. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2860-9>
8. Tang Y, Xie H, Chen J, Geng L, Chen H, Li X et al. Activated NF- $\kappa$ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. Stem Cells Dev. 2013;22(4):668-678. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0226>
9. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. J Rheumatol. 2014;41(10):1990-1997. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131190>

Стаття надійшла до редакції журналу 13.08.2018 р.

## Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчак

Л. В. Циганик, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, О. Т. Романюк, С. І. Гута

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – системна аутоімунна хвороба, яка характеризується мультиорганними ураженнями, зокрема кісток. Виникнення остеопорозу (ОП) – тривалий процес, і навіть важке загострення не має достатнього «миттєвого» впливу, який одразу б позначився на стані кістки і міг би бути оцінений за допомогою денситометрії. Тому потрібно шукати більш інформативні показники, які могли б одразу стати своєрідним маркером активності СЧВ та важкості ОП.

**Мета.** Проаналізувати взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчачка.

**Матеріали й методи.** Дослідження здійснено на базі ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за жіночою статтю та наявністю пременопаузального статусу проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997), – дослідна група (ДГ). Вік хворих ДГ від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження  $41,13 \pm 12,04$ ); середня тривалість хвороби  $10,08 \pm 0,72$  року; 100,0 % хворих уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) 5,0–30,0 мг/добу (середня доза  $8,99 \pm 0,65$  мг/добу, середня курсова доза  $224,69 \pm 97,6$  г) та лікарські засоби кальцію (1000,0 мг/добу в комбінації з вітаміном D – 400,0 МО на добу). Середня тривалість лікування глюкокортикостероїдами та комбінованими лікарськими засобами кальцію відповідала середній тривалості хвороби.

До КГ увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку. Для оцінки активності СЧВ використовували індекс активності СЧВ (ІАСЧВ) за С. Bombardier et al. (1992).

Для оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини в обох групах досліджували маркери формування кісткової тканини: остеокальцин і  $P_1NP$ , а також біохімічний маркер кісткової резорбції  $\beta$ -crosslaps.

**Результати.** Виявлено відмінність між показниками у хворих ДГ та здоровими КГ. Середні значення остеокальцину у групі хворих було достовірно меншим, ніж у здорових осіб і становило відповідно  $13,42 \pm 5,43$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) й  $18,3 \pm 0,37$  нг/мл. Достовірної різниці між середніми значеннями  $P_1NP$  у жінок із ДГ і КГ не було –  $39,86 \pm 22,85$  нг/мл ( $p > 0,05$ ) і  $39,67 \pm 11,70$  нг/мл відповідно. За середніми значеннями  $\beta$ -crosslaps спостерігали достовірну різницю між двома обстежуваними групами з вищими показниками у хворих на СЧВ –  $0,40 \pm 0,25$  нг/мл, порівняно зі здоровими –  $0,26 \pm 0,08$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

За допомогою перцентильного аналізу виявлено, що в осіб ДГ вміст остеокальцину становив 7,51–22,73 нг/мл, медіана – 12,39 нг/мл, а у здорових жінок – від 15,22 до 27,76 нг/мл, медіана – 17,70 нг/мл,  $P_1NP$  – 10,34–84,20 нг/мл, медіана – 32,82 нг/мл у хворих на СЧВ і 19,53–58,34 нг/мл, медіана – 41,20 нг/мл у здорових жінок. У ДГ  $\beta$ -crosslaps досягав 0,11–1,01 нг/мл (P5–P95), медіана – 0,34 нг/мл, а в КГ – 0,15–0,42 нг/мл (P5–P95), медіана – 0,23 нг/мл.

Сумарний показник активності за ІАСЧВ обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові ( $r = (-0,21), p < 0,05$ ), а зростання показника активності за ІАСЧВ негативно впливає на маркер формування кісткової тканини, а саме – зростання показника на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл.

Також зафіксовано достовірний прямий зв'язок між ІАСЧВ та  $\beta$ -crosslaps ( $0,30; p < 0,01$ ). У разі зростання активності СЧВ за ІАСЧВ на 1 вміст  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові збільшується на 0,010 нг/мл, а тому можна стверджувати, що посилення активності хвороби призводить до інтенсивного руйнування кістки.

Виявлено кореляцію між маркерами кісткового ремоделювання із окремими показниками індексу активності системного червоного вовчачка. У хворих із проявами психозу спостерігається порушена остеобластна функція у вигляді достовірного зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові, із алопецією –  $P_1NP$ , а з органічними мозковими синдромами (міозит, тромбоцитопенія, протеїнурія) – остеокальцину та  $P_1NP$ . У хворих із лейкопенією, протеїнурією, підвищенням титру antidsDNA порушення остеокластної функції виявляється збільшенням вмісту  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові. Зафіксовано також кореляцію цих маркерів із констеляціями показників, які мають найвищий коефіцієнт асоціації з маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії – із остеокальцином; болю голови, протеїнурії та виразок слизових оболонок – із  $\beta$ -crosslaps), що дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

**Висновки.** Результати дослідження взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання з індексом активності системного червоного вовчачка за С. Bombardier et al. (1992) показали, що вміст остеокальцину в сироватці крові у хворих був достовірно меншим, а  $\beta$ -crosslaps – достовірно більшим, ніж у здорових осіб, що свідчить про переважання у хворих на системний червоний вовчак процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки.

Сумарний показник за шкалою індексу активності системного червоного вовчачка обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові (зростання індексу на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл), а також достовірно прямо корелює із вмістом  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові (зростання індексу на 1 бал призводить до збільшення вмісту  $\beta$ -crosslaps у сироватці крові на 0,01 нг/мл), що свідчить про те, що з посиленням активності хвороби послаблюється остеобластогенез та інтенсифікується остеокластогенез.

Є кореляція між маркерами кісткового ремоделювання як із окремими показниками індексу активності системного червоного вовчачка, так і з констеляціями показників, які мають найвищий коефіцієнт



асоціації з маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії – із остеокальцином; болю голови, протеїнурії і виразок слизових оболонок – із  $\beta$ -crosslaps), що дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, остеопороз, остеокальцин,  $\beta$ -crosslaps.

## Analysis of Markers of Bone Remodeling and Systemic Lupus Erythematosus Activity Index Interconnections

L. Tsyhanyk, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, O. Romanyuk, S. Guta

**Introduction.** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune systemic disease, which is characterized by multiple organ disorders, in particular - bones. The development of osteoporosis (OP) is an extended process and even the complicated aggravation does not have enough «instant» effect, which could be marked on the bone state and could have been tested via densitometry. Therefore, there is a necessity for research of much more important indicators. It became at once a peculiar marker of SLE activity and OP necessity.

**The aim of the study.** To analyze the interconnections between bone remodeling markers and Systemic Lupus Erythematosus activity index.

**Materials and methods.** In the randomized way, with the preliminary stratification by female gender and premenopausal status presence 123 patients, diagnosed with SLE according to American Rheumatologist Union (1997) (experimental group (EG)) were included into the study and were provided with the complex clinically laboratory and instrumental examination of all organs and systems. The age of the patients of EG was from 21 to 51 years (the average age on the examination moment -  $41.13 \pm 12.04$  years); the average illness duration was  $10.08 \pm 0.72$  years; 100.0 % of the patients took methylprednisolone in a dose (in recalculation on prednisolone) from 5.0 to 30.0 mg/day (the average dose –  $8.99 \pm 0.65$  mg/day, the average course dose –  $224.69 \pm 97.6$  g) and calcium supplements in a daily dose of 1000.0 mg in a combination with vitamin D in a daily dose 400.00 MO. There were 25 particularly healthy premenopausal women of the appropriate age in the control group (CG).

It was used SLEAI of C. Bombardier et al. (1992) was used to measure the activity of the disease. In both groups we have investigated the levels of osteocalcin,  $P_1NP$  and  $\beta$ -crosslaps to measure the remodeling speed.

**Results.** The average osteocalcin content in patients of both groups was significantly lower in comparison with healthy ones -  $13.42 \pm 5.43$  ng/ml ( $p < 0.001$ ) and  $18.3 \pm 0.37$  ng/ml accordingly. Regarding the average  $\beta$ -crosslaps level, a significant difference between both examined groups was noticed. Higher level of it was found in SLE patients –  $0.40 \pm 0.25$  ng/ml, and  $0.26 \pm 0.08$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) in healthy individuals.

Because of the percentile analysis, we have discovered that there was osteocalcin level in a range 7.51-22.73 ng/ml, median – 12.39 ng/ml in EG people and 15.22-27.76 ng/ml, median – 17.70 ng/ml in healthy women.  $P_1NP$  level was in a range 10.34-84.20 ng/ml, median – 32.82 ng/ml in SLE people and 19.53-58.34 ng/ml, median – 41.20 ng/ml in healthy women.  $\beta$ -crosslaps content was in a range 0.11-1.01 ng/ml (P5-P95), median – 0.34 ng/ml, and 0.15-0.42 ng/ml (P5-P95), median – 0.23 ng/ml in controls.

Increase of total activity indicator, according to SLEAI, negatively influences the bone tissue formation marker, - SLEAI activity increase by 1 point causes osteocalcin content decrease in blood serum by 0.19 ng/ml.

SLE activity increase, according to SLEAI, by 1 point causes  $\beta$ -crosslaps level in blood serum increase by 0.010 ng/ml, that is why we confirm that the increase of illness activity can cause bone fracture.

The correlation between the bone remodeling markers and some parameters of SLEAI was discovered. The patients with psychosis manifestations were observed to have the disorders of the osteoblastic function because of the osteocalcin level decrease in blood serum; with alopecia –  $P_1NP$ , with organic brain syndromes (myositis, thrombocytopenia, proteinuria) – osteocalcin and  $P_1NP$ . Leukopenia, proteinuria, high anti-dsDNA, osteoclastic function disorders are associated with  $\beta$ -crosslaps level increase in blood serum. We have also discovered the correlation between the bone remodeling markers and constellation of the indices, which have the highest coefficient of association with bone metabolism markers (combination of psychosis, organic brain syndromes, headache, thrombocytopenia, leukopenia with osteocalcin; headache, proteinuria, mucous membranes ulcerations with  $\beta$ -crosslaps), which let us highlight the risk groups on the presence of bone remodeling disorders and to determine the correct examination tactics and treatment of SLE accordingly.

**Conclusions.** Researching the interconnections between bone remodeling markers and SLEAI by C. Bombardier et al. (1992), we can state that the average osteocalcin content in blood serum was much lower in experimental

group and  $\beta$ -crosslaps was higher in comparison with the healthy group. It shows us that bone resorption predominates over the bone formation processes in SLE patients. The increase of total activity indicator, according to SLEAI, negatively influences the bone tissue formation marker, - SLEAI activity increase by 1 point causes osteocalcin content decrease in blood serum by 0.19 ng/ml.

SLE activity increase according to SLEAI by 1 point causes  $\beta$ -crosslaps level in blood serum increase by 0.010 ng/ml, that is why we confirm that the increase of illness activity can cause bone fracture. There is a correlation between bone remodeling markers with particular Systemic Lupus Erythematosus activity index and indicators constellation, which have the highest associated coefficient with bone metabolism markers. There are the correlations between the combination of psychosis, organic brain syndromes, headache, thrombocytopenia, leukopenia with osteocalcin; headache, proteinuria, mucous membranes ulcer with  $\beta$ -crosslaps, which let us highlight the risk groups on the presence of bone remodeling disorders and determine the correct examination tactics and treatment of SLE accordingly.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, osteoporosis, osteocalcin,  $\beta$ -crosslaps.