



У. О. Абрагамович

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості ремоделювання кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини

Вступ. Остеопороз – системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням маси кістки і порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до підвищення крихкості кістки та виникнення переломів [2]. Сьогодні остеопороз – одна з пріоритетних проблем охорони здоров'я через високу поширеність та важкі ускладнення, які спричинюють інвалідність і підвищену смертність серед населення. В Європі остеопороз виявляється приблизно у 21,0 % жінок та 6,0 % чоловіків віком 50–84 роки [1]. В Україні за результатами досліджень структурно-функціонального стану кісткової тканини у жінок віком 20–89 років остеопороз виявлено у 13,0 % осіб у віковій групі 50–59 років, у 25,0 % осіб 70–79 років та у 53,0 % – 80–89 років [1].

Епідеміологічні дослідження доводять, що поширеність низької мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) більша, порівняно із загальною популяцією. Остеопенія у пацієнтів із СЧВ трапляється у 25,0–75,0 % випадків, а остеопороз – у 1,4–68,0 % [6]. У ретроспективному популяційному дослідженні 702 пацієнток із СЧВ показано, що ризик виникнення симптоматичних переломів, спричинених остеопорозом, у дослідній групі вищий у 5 разів, порівняно із контрольною групою здорових жінок такого ж віку [4]. Серед основних чинників ризику виникнення остеопорозу у пацієнтів із СЧВ зазначені вік, висока активність захворювання, тривале вживання глюкокортикоїдів, уникання інсоляції, помірна іммобілізація, спричинена артралгіями та значним порушенням загального стану [4, 5, 9].

Основним патогенетичним чинником у виникненні остеопорозу у пацієнтів із СЧВ є прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами, та порушення остеобластогенезу в результаті пригнічення BMP-2-індукованої диференціації

остеобластів. Як наслідок, порушується процес ремоделювання кістки, що забезпечується п'ятьма послідовними фазами: резорбції за участю остеобластів; реверсії – активація остеобластів; формування кістки – продукція та відкладання остеоїду остеобластами; мінералізації – формування кристалів гідроксіапатиту відкладанням кальцію та фосфору; спокою [2, 3, 7, 8].

Біохімічні маркери кісткового метаболізму: β -crossLaps – ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістці, який характеризує процес резорбції; маркери формування кісткової тканини остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що синтезується остеобластами у процесі утворення кістки, та P1NP – амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу [2]. За результатами декількох проспективних досліджень, інтенсивність втрати мінеральної щільності кісткової тканини та ризик виникнення переломів корелюють із динамікою значень біохімічних маркерів у сироватці крові в жінок у постменопаузальному періоді [1].

Отже, інформації щодо особливостей кісткового метаболізму у хворих на СЧВ недостатньо, а результати нечисленних досліджень суперечливі.

Мета дослідження. З'ясувати особливості ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів із системним червоним вовчаком залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини на основі вивчення біохімічних кісткових маркерів у сироватці крові.

Матеріал і методи дослідження. В обстеження рандомізовано 68 хворих на СЧВ зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії. Діагноз поставлено згідно з критеріями Американської колегії ревматологів

1982, 1997 рр. Усі (100,0 %) пацієнти жіночої статі віком 18–53 роки (середній вік на час обстеження $35,06 \pm 1,26$). Середня тривалість захворювання на СЧВ – $10,19 \pm 0,84$ року; усі жінки на час обстеження перебували у пременопаузальному статусі. 100,0 % пацієнтів приймали метилпреднізолон дозою від $4,0$ – $32,0$ мг/добу (середня доза $12,12 \pm 0,91$ мг/добу) та препарати кальцію (добова доза $1000,0$ мг) у комбінації з вітаміном D (добова доза $400,0$ МО).

Середня тривалість лікування глюкокортикоїдами та комбінованими препаратами кальцію відповідала середній тривалості захворювання. Цих осіб поділено на три групи зі стратифікацією за ступенем зниження мінеральної щільності кісткової тканини. До першої групи (із остеопенією II ступеня, T-критерій – $< -1,5$, але $> -2,0$) включено 24 пацієнтки віком 24–51 рік (середній вік $36,42 \pm 2,23$). До другої групи (із остеопенією III ступеня, T-критерій $< -2,0$, але $> -2,5$) увійшли 12 осіб віком 19–46 років (середній вік $34,33 \pm 3,43$). До третьої групи (із остеопорозом, T-показник $\geq -2,5$) включено 22 жінки віком 18–53 роки (середній вік $33,18 \pm 2,42$). Обстежено 30 практично здорових жінок, віком 25–39 років (середній вік на час обстеження $30,02 \pm 1,07$) у пременопаузальному статусі, які увійшли до четвертої групи.

Для оцінки ремоделювання кісткової тканини досліджували біохімічний маркер кісткової резорбції β -crossLaps і маркери формування кісткової тканини: остеокальцин та P_1NP .

Маркери ремоделювання кісткової тканини 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 базувалися на референтних значеннях, указаних виробником тест-систем у інструкції: β -crossLaps (жінки до 55 років $< 0,573$ нг/мл), остеокальцин (жінки до 50 років – $11,0$ – $43,0$ нг/мл; після 50 років – $15,0$ – $46,0$ нг/мл), P_1NP (жінки у пременопаузі – $15,13$ – $58,59$ мкг/л).

Статистичний аналіз здійснено в програмі Statistica 6.0 (Stat Soft, США).

Для всіх пацієнтів проведено заходи щодо безпеки здоров'я, дотримання прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів.

Результати дослідження та їх обговорення. Для досягнення мети дослідження проаналізовано показники ремоделювання кісткової тканини (β -crossLaps, остеокальцин, P_1NP) у сироватці крові хворих на СЧВ залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Відповідно до отриманих результатів у пацієнтів із СЧВ ці показники значно вищі, ніж у групі практично здорових осіб, що може бути зумовлене як активністю захворювання, так і тривалим уживанням глюкокортикоїдів (див. таблицю).

Маркери ремоделювання кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із різним ступенем зниження мінеральної щільності кісткової тканини та у практично здорових осіб

№ з/п	Показники кісткового ремоделювання	I група, $M \pm m, p$	II група, $M \pm m, p$	III група, $M \pm m, p$	IV група, $M \pm m, p$
1	β -crossLaps, нг/мл	$0,23 \pm 0,015$ * ^o	$0,32 \pm 0,08$ *	$0,39 \pm 0,02$ *	$0,16 \pm 0,005$
2	Остеокальцин, нг/мл	$14,14 \pm 0,04$ * ^o	$16,98 \pm 3,34$ □	$22,47 \pm 1,21$ *	$2,14 \pm 0,08$
3	P_1NP , мкг/л	$32,49 \pm 1,76$ °	$37,96 \pm 4,89$ *	$52,53 \pm 2,75$ *	$31,44 \pm 1,98$

Примітки: * – $p < 0,001$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння з показниками IV групи; ° – $p < 0,001$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння показників I і III груп; □ – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння показників II і III груп.

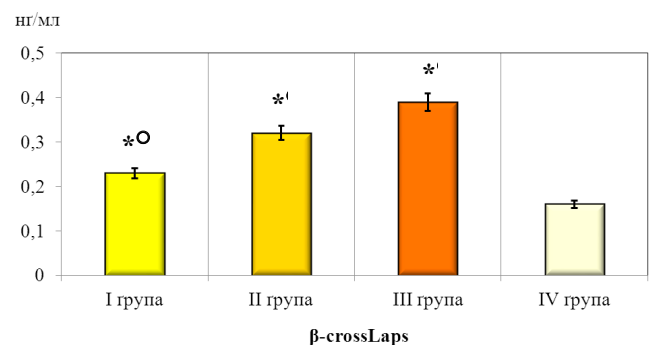


Рис. 1. Показник β -crossLaps у пацієнтів із системним червоним вовчаком та у практично здорових осіб (умовні позначення див. у таблиці).

Як бачимо з таблиці та рис. 1, β -crossLaps достовірно ($p < 0,001$) вищий у пацієнтів I, II і III груп, порівняно з IV групою – на $0,07$ нг/мл $\pm 0,02$, на $0,16$ нг/мл $\pm 0,08$ та на $0,23$ нг/мл $\pm 0,02$ відповідно. Також він достовірно ($p < 0,001$) вищий у пацієнтів III групи порівняно з I – на $0,17$ нг/мл $\pm 0,03$. Порівняння II і III груп хворих достовірних відмінностей за цим показником не виявило.

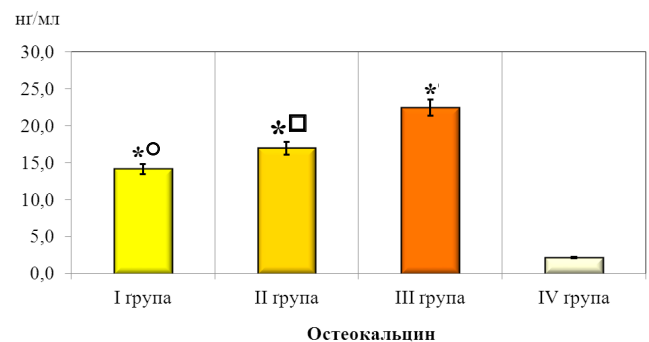


Рис. 2. Показник остеокальцину у пацієнтів із системним червоним вовчаком та у практично здорових осіб (умовні позначення див. у таблиці).

Маркер формування кістки остеокальцин (див. таблицю і рис. 2) достовірно ($p < 0,001$) вищий у пацієнтів I, II і III груп порівняно з IV – на $12,00 \pm 0,09$,

на $4,84 \pm 3,34$ та на $20,33$ нг/мл $\pm 1,21$ відповідно. У пацієнтів III групи остеокальцин достовірно вищий, ніж у пацієнтів I групи – на $8,33$ нг/мл $\pm 1,21$, $p < 0,001$ і пацієнтів II групи – на $5,49$ нг/мл $\pm 3,55$, $p < 0,05$.

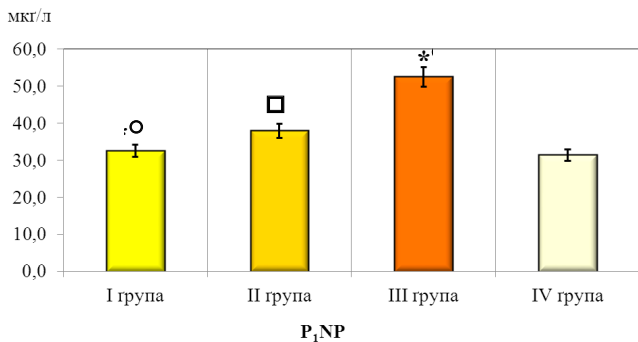


Рис. 3. Показник маркера формування кістки P₁NP у пацієнтів із системним червоним вовчаком та у практично здорових осіб (умовні позначення див. у таблиці).

Ще один маркер формування кістки – P₁NP (див. таблицю та рис. 3) – достовірно підвищений у пацієнтів III групи порівняно з I групою – на $20,04$ нг/мл $\pm 3,27$, $p < 0,001$, порівняно з II групою – на $14,57$ нг/мл $\pm 5,28$, $p < 0,05$, порівняно з IV – на $21,09$ нг/мл $\pm 3,39$, $p < 0,001$. Достовірних відмінностей між іншими групами не виявлено.

Проведений аналіз отриманих біохімічних показників кісткового метаболізму в сироватці крові хворих на СЧВ із різним ступенем зниження мінеральної щільності кісткової тканини дав змогу визначити, що у пацієнтів, які мають СЧВ у поєднанні з остеопорозом, за результатами ультразвукової денситометрії, достовірно підвищені маркери формування кісткової тканини P₁NP та остеокальцин у порівнянні як із практично здоровими особами, так і пацієнтами з СЧВ, що мають остеопенію II та III ступеня, а β -crossLaps статистично достовірно різниться лише у групах практично здорових осіб і тих, що мають остеопенію II ступеня.

Висновки. Таким чином, у пацієнтів із системним червоним вовчаком є особливості ремоделювання кісток залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини, які полягають у тому, що за наявності остеопорозу, діагностованого ультразвуковою денситометрією, ремоделювання відбувається внаслідок достовірного порушення як остеобластної, так і остеокластної функцій, за наявності остеопенії III ступеня – остеобластної функції.

Список літератури

1. Коваленко В. М. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді : метод. рекомендації / В. М. Коваленко, В. В. Поворознюк. – К., 2010. – 50 с.
2. Національний підручник з ревматології / за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – К. : МОПОН, 2013. – С. 524–529.
3. Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through down regulating Smad signaling / Y. Tang, H. Xie, J. Chen [et al.] // Stem. Cells Dev. – 2013. – Vol. 22, N 4. – P. 668–678.
4. Bultink I. E. M. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus / Irene E. M. Bultink // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2012. – Vol. 64, N 1. – P. 2–8.
5. Chugh P. K. Management of women with systemic lupus erythematosus / P. K. Chugh // Maturitas. – 2013. – Vol. 75, N 3. – P. 207–214.
6. Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus / M. García-Carrasco, C. Mendoza-Pinto, R. O. Escarcega [et al.] // IMAJ. – 2009. – Vol. 11. – P. 486–491.
7. Oxidized low density lipoprotein enhanced RANKL expression in human osteoblast-like cells. Involvement of ERK, NF κ B and NFAT / C. Maziere, V. Salle, C. Gomila, J. C. Maziere // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1832, N 10. – P. 1756–1764.
8. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease / T. Wada, T. Nakashima, N. Hiroshi, J. M. Penninger // Trends. Mol. Med. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 17–25.
9. Warriner A. H. Prevention and treatment of bone changes associated with exposure to glucocorticoids / A. H. Warriner, K. G. Saag // Curr. Osteoporos Rep. – 2013. – Vol. 11, N 4. – P. 341–347.

Стаття надійшла до редакції журналу 21 жовтня 2014 р.

Особливості ремоделювання кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини

У. О. Абрагамович

Проаналізовано показники ремоделювання кісткової тканини (β -crossLaps, P₁NP, остеокальцин) у сироватці крові хворих на СЧВ залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Отримані результати показали, що ці показники значно вищі у пацієнтів із СЧВ порівняно з групою практично здоро-

вих осіб, що може бути зумовлене як активністю захворювання, так і тривалим уживанням глюкокортикоїдів.

На основі отриманих результатів зроблено висновок, що у пацієнтів із системним червоним вовчаком є особливості ремоделювання кісток залежно від ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини, які полягають у тому, що за наявності остеопорозу, діагностованого ультразвуковою денситометрією, ремоделювання відбувається внаслідок достовірного порушення як остеобластної, так і остеокластної функцій, за наявності остеопенії III ступеня – остеобластної функції.

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

Bone Tissue Remodeling Features in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Depending on the Degree of Bone Tissue Mineral Density Reduction

U. Abrahamovych

There were analyzed the indicators of bone tissue remodeling (β -crossLaps, P₁NP, osteocalcin) in the serum of the patients with SLE, depending on the degree of bone tissue mineral density reduction. The received results have shown, that these indices are significantly higher in patients with SLE compared to the group of healthy individuals that may be caused by both – disease activity and long-term reception of steroids.

Based on the received results, it was concluded, that in patients with systemic lupus erythematosus there are bone remodeling features depending on the degree of bone tissue mineral density reduction, namely, – in case of osteoporosis, diagnosed by ultrasound densitometry, remodeling is caused by the significant disorders of osteoblasts and osteoclasts functions, in case of 3rd degree osteopenia – of osteoblasts function.

Keywords: systemic lupus erythematosus, markers of bone tissue remodeling, bone mineral density.