



**Л. В. Циганик, У. О. Абрагамович,
О. Т. Романюк**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчак та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне аутоімунне захворювання, яке виникає внаслідок порушення імунорегуляційних механізмів і характеризується мультисистемним ушкодженням.

Ураження кістково-суглобової системи у 25,0 % пацієнтів із СЧВ виникає упродовж перших 10 років захворювання. Поширеність остеопенії коливається від 4,0 до 74,0 %, а остеопорозу (ОП) – від 3,0 до 48,0 % [1, 5, 7]. Частота симптоматичних переломів у хворих на вовчак у 1,2–4,7 рази вища, ніж у загальній популяції і становить 6,0–42,0 % [5]. ОП поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки у хворих на СЧВ спостерігається відповідно у 20,0 й 10,0 % хворих на вовчак, а відносний ризик його виникнення становить 1,2 на кожний рік захворювання [6, 7]. Основні причини невтішної статистики – хронічне аутоімунне запалення і тривале лікування глюкокортикоїдами (ГК), що в поєднанні з такими традиційними тригерами ОП, як вік, куріння, зміни гормонального статусу у жінок, призводять до швидкої втрати кісткової маси. Однак питання ОП, чинників, що впливають на стан кісткової тканини у хворих на СЧВ, вивчене недостатньо.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив окремих показників перебігу системного червоного вовчак та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі ревматологічного відділення КЗ ЛОР «Львівської обласної клінічної лікарні». Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, в рандомізований спосіб обстежено 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997), із попе-

редньою стратифікацією за статтю й наявністю пременопаузального статусу. Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», рекомендацій Європейської ліги проти ревматизму (2010), Американської колегії ревматологів (2010, 2012). У дослідження залучено 123 жінки віком від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження $40,37 \pm 0,95$). Середня тривалість хвороби – $7,35 \pm 0,27$ року. Середня сумарна кількість загострень (у роках) становить $9,97 \pm 0,60$, середня сумарна тривалість загострень (у днях) – $148,80 \pm 10,24$. 100,0 % пацієнок уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) $5,0\text{--}30,0$ мг/добу (середня доза $11,04 \pm 0,46$ мг/добу, середня сумарна доза $31,40 \pm 1,92$ г) та препарати кальцію (добова доза $1000,0$ мг) у комбінації з віт. Д (добова доза $400,0$ МО). Середня тривалість лікування ГК та комбінованими препаратами кальцію відповідала середній тривалості захворювання.

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

Активність оцінювали за шкалою SLEDAI [3].

Індекс активності СЧВ SLEDAI (SLE Disease activity index)

Прояви СЧВ	Бали
Ураження центральної нервової системи	8x7=56 (макс.)
Епілептичний напад	8
Психоз	8
Органічні мозкові синдроми	8
Порушення зору	8
Захворювання 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
Зниження вмісту комплементу	2
Підвищення вмісту титрів анти-ДНК	2
Лихоманка	1
Тромбоцитопенія	1
Лейкопенія	1
Разом	105

За SLEDAI виділяють такі ступені активності: немає активності – 0 балів, низька активність – 1–5 балів, середня – 6–10 балів, висока >11–9 балів та дуже висока >20 балів.

Для оцінки важкості ураження органів у хворих на вовчак визначали індекс ушкодження SLICC/ACR Damage Index. У бальну оцінку включали всі типи ушкодження, які виникли внаслідок як самої хвороби, так і побічних дій, спричинених її лікуванням, і зберігалися понад 6 міс.

Індекс ушкодження SLICC / ACR

Показник	Бали
Органи зору	
Катаракта	1
Ураження сітківки	1
Нервова система	
Когнітивні порушення або психоз	1
Судомні напади, які вимагають лікування понад 6 міс.	1
Гостре порушення мозкового кровообігу (2 бали, якщо більше ніж один)	1/2
Черепно-мозкова чи периферійна невропатія (не враховуючи зорову)	1
Поперечний мієліт	1
Сечовидільна система	
Швидкість клубочкової фільтрації <50 мл/хв	1
Протеїнурія >3,5 г/24 год	1
Термінальна стадія ниркової недостатності (незалежно від діалізу чи трансплантації)	3

Дихальна система	
Легенева гіпертензія (вибухання правого шлуночка або дзвінкий ІІ тон)	1
Легеневий фіброз (клінічно і рентгенологічно)	1
Зморщена легена (клінічно і рентгенологічно)	1
Плевральний фіброз (рентгенологічно)	1
Інфаркт легені (рентгенологічно)	1
Серцево-судинна система	
Стенокардія чи аортокоронарне шунтування	1
Інфаркт міокарда (2 бали, якщо більше ніж один)	1/2
Кардіоміопатія (дисфункція шлуночків)	1
Ураження клапанів (діастолічний чи систолічний шум >3/6)	1
Перикардит упродовж 6 міс. або перикардектомія	1
Периферійні судини	
Переміжна кульгавість упродовж 6 міс.	1
Невелика втрата тканини (пучка пальця)	1
Значна втрата тканини (пальця чи кінцівки) (2 бали, якщо більше, ніж в одному місці)	1/2
Венозний тромбоз із набряком, виразкуванням чи венозним стазом	1
Шлунково-кишковий канал	
Інфаркт, резекція кишок (нижче ніж дванадцятипала кишка), селезінки, печінки або жовчового міхура (2 бали, якщо більше, ніж в одному місці)	1/2
Мезентеріальна недостатність	1
Хронічний перитоніт	1
Стрикттури або хірургічні операції на верхній частині шлунково-кишкового каналу.	1
Кістково-м'язова система	
М'язова атрофія або слабкість	1
Деформувальний або ерозивний артрит	1
ОП з переломами або колапсом хребців (включаючи аваскулярні некрози)	1
Аваскулярний некроз (2 бали, якщо більше ніж один)	1/2
Остеомієліт	1
Шкіра	
Хронічна рубцева алопеція	1
Розповсюджене рубцювання чи панікуліт (крім волосяної частини шкіри і пучок пальців)	1
Виразкування шкіри (не враховуючи тромбоз) упродовж 6 міс.	1
Ураження статевої системи	1
Цукровий діабет	1
Малігізація, не враховуючи дисплазії (2 бали, якщо більше, ніж в одному місці)	1
Загальний бал	

Кожний параметр оцінювали 1 балом, а в деяких випадках, за умови виникнення повторних епізодів ураження упродовж 6 міс., додавали ще 1 бал. Максимально можлива кількість – 47 балів.

Для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини всім хворим проведено визначення МЩКТ за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки апаратом DXA (Stratos, Франція).

Для оцінки МЩКТ використовували Т-критерій, який обчислюється автоматично і відповідає кількості стандартних відхилень – standard deviation (SD) у різниці між середнім показником досліджуваної ділянки для осіб віком від 20 до 45 років і отриманим у обстежуваної пацієнтки результатом.

За Т-критерієм виділяють чотири категорії стану кісткової тканини (BOO3, 1994 р.):

1. Нормальний: Т-показник $\geq -1,0$ SD;
2. Знижена кісткова маса (остеопенія, преклінічний остеопороз): Т-показник $< -1,0$ SD, але $> -2,5$ SD.
 - 2.1. I ступінь – $< -1,0$ SD, але $> -1,5$ SD.
 - 2.2. II ступінь – $< -1,5$ SD, але $> -2,0$ SD.
 - 2.3. III ступінь – $< -2,0$ SD, але $> -2,5$ SD.
3. Остеопороз: Т-показник $\leq -2,5$ SD без наявності у пацієнтів переломів у анамнезі.
4. Важка форма остеопорозу: Т-показник $\geq -2,5$ SD із наявністю одного перелому чи більше в анамнезі.

Перший крок дослідження присвячений дослідженню МЩКТ за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах та порівнянню результатів. Другий крок передбачав дослідження залежності стану МЩКТ від активності захворювання за шкалою SLEDAI. Хворих на СЧВ поділили на групи за Т-критерієм за результатами ДРА: із незміненою МЩКТ, остеопенією та остеопорозом, а також за підрахунком сумарного бала шкали SLEDAI на групи: без активності, низький, середній, високий і дуже високий ступінь активності. На третьому кроці визначали взаємозв'язок між станом МЩКТ й індексом ушкодження SLICC/ACR, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, середньою та сумарною дозами глюкокортикоїдів.

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 інструментальних методів обстеження у контрольній і дослідній групах. Проведено також Т-тест для визначення достовірності різниці між середніми значеннями, обчисленими для двох груп. Для аналізу зв'язку між показниками використано метод лінійної кореляції. Зроблено попарне порівняння часток категорійних показників (наявності симптомів тощо) у п'яти групах пацієнтів (нормальна МЩКТ, остеопенія I, остеопенія II, остеопенія III, остеопороз). Належність пацієнтки до групи визначали за нижчим

значенням із двох Т-критеріїв ДРА (у ділянці поперекового відділу хребта і проксимальному відділі стегнової кістки). Під час проведення Т-тесту для двох вибірок за обчислення лінійної кореляції та порівняння часток достовірними вважаються зв'язок або різниця, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому кроці з'ясовано, що за результатами ДРА поперекового відділу хребта у 75,7 % жінок дослідної групи відбувалося зниження МЩКТ й у 32,0 % – контрольної ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 5).

Серед 123 пацієток із СЧВ виявлено: у 21 (17,0 %) – остеопороз (середнє значення Т-критерію – $(-2,99) \pm 0,64$), у 14 (11,4 %) – остеопенію III ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-2,09) \pm 0,1$), у 31 (25,2 %) – остеопенію II ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,75) \pm 0,18$), у 27 (22,0 %) – остеопенію I ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,11) \pm 0,08$), у 30 (24,4 %) – нормальну МЩКТ (середнє значення Т-критерію – $(-0,05) \pm 0,81$) (табл. 1, рис. 1,2).

Таблиця 1

Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта

Показники	Кількість пацієток		Відсоток пацієток		Середні значення Т-критерію	
	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група
Норма	30	17	24,4	68,0	$0,05 \pm 0,81$	$-0,08 \pm 0,80$
Остеопенія I ступеня	27	4	22,0	16,0	$-1,11 \pm 0,08$	$-1,3 \pm 0,05$
Остеопенія II ступеня	31	3	25,2	12,0	$-1,75 \pm 0,18$	-1,6
Остеопенія III ступеня	14	1	11,4	4,0	$-2,09 \pm 0,10$	-2,2
Остеопенія	72	8	58,7	32,0	$-1,66 \pm 0,48$	-1,5
Остеопороз	21	0	17,0	0	$-2,99 \pm 0,64$	0-



Рис. 1. Частота остеопорозу та остеопенії за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта у дослідній та контрольній групах.

На рис. 2 відображено порівняння середніх значень Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта.

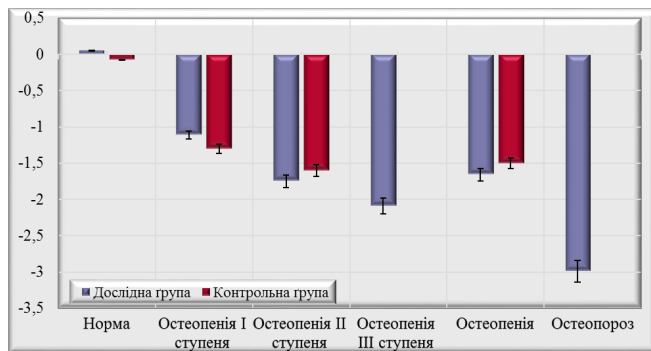


Рис. 2. Середні значення Т-критерію за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта.

У ділянці проксимального відділу стегна у 35,5 % жінок дослідної групи спостерігалось зменшення МЩКТ, що майже вдвічі перевищувало відсоток пацієнток із контрольної групи – 16,0 % ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3).

За результатами ДРА у ділянці проксимального відділу стегнової кістки виявлено: у 4 (3,3 %) жінок – ОП (середнє значення Т-критерію – $(-2,81) \pm 0,01$), у 9 (7,3 %) – остеопенію III ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-2,03) \pm 0,01$), у 9 (7,3 %) – остеопенію II ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,61) \pm 0,01$), у 22 (17,9 %) – остеопенію I ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,15) \pm 0,17$), у 79 (64,2 %) – нормальну МЩКТ (середнє значення Т-критерію) – $(-0,56) \pm 0,47$ (табл. 2, рис. 3, 4).

Таблиця 2

Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки

Показники	Кількість пацієнток		Відсоток пацієнток		Середні значення Т-критерію	
	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група
Норма	79	21	64,2	84,0	$0,56 \pm 0,47$	$0,15 \pm 0,72$
Остеопенія I ступеня	22	4	17,9	16,0	$-1,15 \pm 0,17$	$-1,2 \pm 0,24$
Остеопенія II ступеня	9	0	7,3	0	$-1,61 \pm 0,01$	0
Остеопенія III ступеня	9	0	7,3	0	$-2,03 \pm 0,01$	0
Остеопенія	40	4	32,2	16	$-1,36 \pm 0,34$	0
Остеопороз	4	0	3,3	0	$-2,81 \pm 0,01$	0



Рис. 3. Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки.

На рис. 4 відображено порівняння середніх значень Т-критерію у групах за показником МЩКТ.

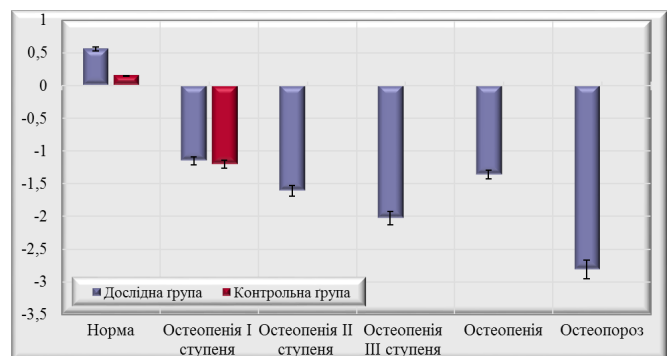


Рис. 4. Середні значення Т-критерію за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки.

Середні значення Т-критерію за результатами ДРА в ділянці поперекового відділу хребта в обох групах достовірно відрізнялися і були нижчими у пацієнток із СЧВ. За результатами ДРА у проксимальному відділі стегнової кістки середні показники Т-критерію у дослідній та контрольній групах, враховуючи середнє квадратичне відхилення, не мали достовірної різниці (табл. 3, рис. 5).

Таблиця 3

Середні значення показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах

Показники	Дослідна група	Контрольна група
Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (поперековий відділ хребта)	$-1,41 \pm 1,15^{**}$	$-0,55 \pm 0,99$
Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (стегнова кістка)	$-0,11 \pm 1,10$	$-0,06 \pm 0,83$

Примітки: * – $p < 0,001$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі; ** – $p < 0,01$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі.

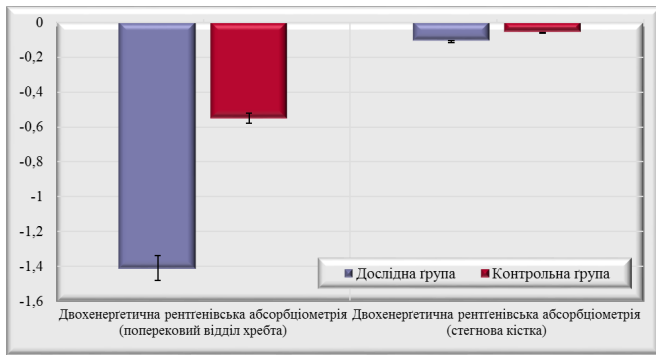


Рис. 5. Середні значення показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах.

Діапазон розподілу значень Т-критерію визначали за допомогою перцентильного аналізу, за результатами якого спостерігаються суттєві відмінності між дослідною та контрольною групами (табл. 4).

Таблиця 4

Перцентильний аналіз показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії

Показники	Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (поперековий відділ хребта)		Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (стегнова кістка)	
	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група
Медіана	-1,50	-0,77	0,10	-0,26
P ₅	-3,62	-1,6	-2,02	-1,08
P ₁₀	-2,51	-1,6	-1,60	-1,01
P ₂₅	-2,0	-1,3	-1,05	-0,80
P ₇₅	-0,95	-0,3	0,70	0,60
P ₉₀	0,36	1,01	1,14	0,96
P ₉₅	0,62	1,24	1,21	1,08

У жінок дослідної групи Т-критерій за результатами ДРА поперекового відділу хребта містився у діапазоні (-3,62)–(-0,7), а контрольної – (0,62)–1,24 (P₅–P₉₅); медіана – (-1,5) і (-0,7) відповідно (рис. 6).

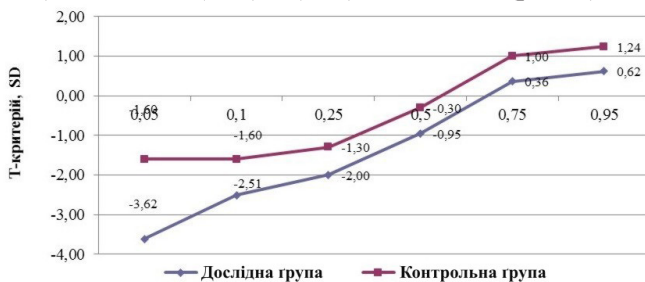


Рис. 6. Показники Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта.

Хоч ми й не виявили достовірної різниці між середніми значеннями Т-критерію за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки у представників дослідної і контрольної груп, за оцінкою перцентильного розподілу простежуються суттєві відмінності в обох вибірках. Так, у хворих на вовчак Т-критерій був у діапазоні (-2,02)–(-1,21), у здорових – (-1,08)–1,08; медіана -0,1 й (-0,3) відповідно (рис. 7).

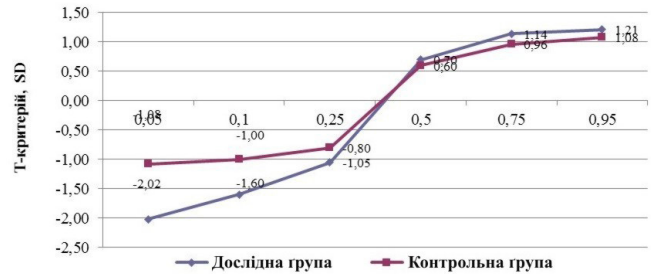


Рис. 7. Показники Т-критерію за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки.

За допомогою перцентильного аналізу визначено умовні сегменти, які дають змогу оцінити досліджувані показники як дуже низькі (<P₅), низькі (P₅–P₂₅), середні (P₅₀–P₇₅), високі (P₇₅–P₉₅) і дуже високі (>P₉₅).

Значення Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта, які відповідають певним перцентильям, у жінок дослідної і контрольної груп суттєво відрізняються. Так, низькі й дуже низькі показники МЩКТ у контрольній групі – (-1,6)–(-1,41) відповідали середнім у дослідній – (-2,0)–(-0,95).

Така ж ситуація спостерігалася за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки, а саме – значення Т-критерію, які належали до низького сегменту в контрольній групі – (-1,08)–(-0,80), відповідали середнім значенням у дослідній – (-1,05)–(-0,70), однак за середніми значеннями показників МЩКТ в обох групах достовірної різниці не виявлено.

Таким чином, за допомогою перцентильного аналізу визначено, що показники Т-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною.

Для виконання другого кроку, а саме – вивчення взаємозв'язку між станом МЩКТ й активністю захворювання, хворих на вовчак поділено на групи за гіршим показником Т-критерію, оціненим ДРА в обох досліджуваних ділянках. Хворих на СЧВ поділено на групи за сумарним балом SLEDAI. У двох хворих на момент огляду індекс SLEDAI відповідав 0, і їх віднесено до групи пацієнток без активності. До групи з легким ступенем активності ввійшли 16 пацієнток, у яких індекс SLEDAI не перевищував 4 бали. До групи з середнім ступенем активності віднесено 55 пацієнток, у яких ступінь активності хвороби становив 5–10 балів. Група із важким ступенем активності налічувала 45 хворих на СЧВ, індекс SLEDAI у яких був у діапазоні 10–19 балів. До групи з дуже високим ступенем активності віднесено

решту 10 хворих, індекс активності яких і перевищував 20 балів.

Проаналізовано взаємозв'язок стану МЩКТ з активністю захворювання на основі середнього значення сумарного бала SLEDAI у кожній із груп хворих, поділених за Т-критерієм (рис. 8, 9).

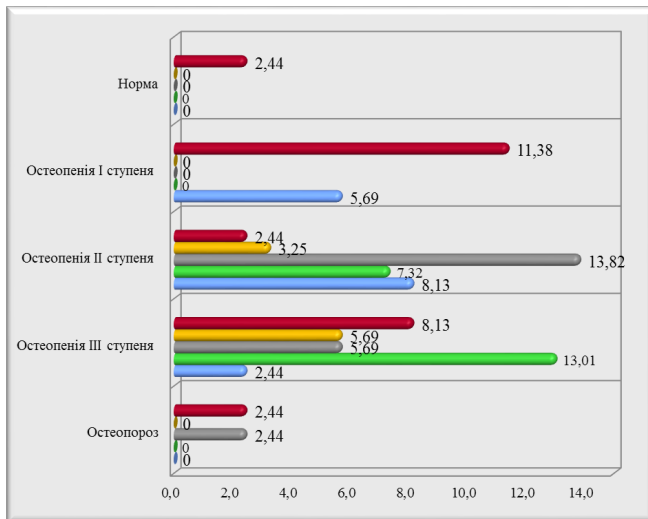


Рис. 8. Активність системного червоного вовчак у групах, поділених за Т-критерієм.

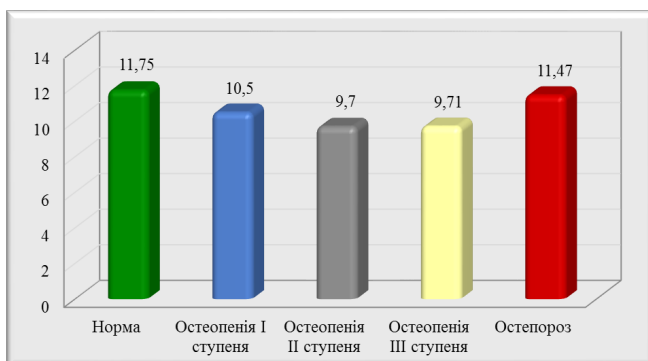


Рис. 9. Сумарний бал шкали SLEDAI у групах, поділених за Т-критерієм.

За результатами дослідження ми не отримали статистичної достовірності різниці між групами, що дає змогу стверджувати відсутність взаємозв'язку між активністю СЧВ і станом МЩКТ.

Третій крок передбачав з'ясування наявності взаємозв'язку між станом МЩКТ й індексом ураження органів (SLICC/ACR). Індекс SLICC у дослідній групі розподілений від мінімального (0) до максимального (5): у 43 обстежених із дослідної групи індекс ушкодження органів становив 0 балів, у 32 хворих на вовчак було по 1 балу, у 23 жінок показник SLICC налічував по 2 бали; ще у 4 осіб цей показник відповідав 4 балам і стільки ж пацієнток мали максимальних 5 балів.

Результати кореляційного аналізу показали, що між МЩКТ й індексом ураження SLICC існує достовірний зв'язок ($r = (-0,340)$, $p < 0,001$).

Далі, відповідно до завдання третього кроку, проаналізовано кореляційні зв'язки між такими показниками, як тривалість хвороби, середні сумарні кількість і тривалість загострень.

Зафіксовано обернений зв'язок між станом МЩКТ і тривалістю хвороби ($r = (-0,36)$, $p < 0,01$), сумарною кількістю ($r = (-0,49)$, $p < 0,001$) і сумарною тривалістю загострень ($r = (-0,56)$, $p < 0,001$).

Подібні асоціації виявлено і за результатами аналізу взаємозв'язку між станом МЩКТ і лікуванням ГК, яке вимірювалося середньою дозою ($r = (-0,59)$, $p < 0,001$) і сумарною дозою ($r = (-0,52)$, $p < 0,001$).

Отже, показники МЩКТ були достовірно нижчими у пацієнток із СЧВ за результатами ДРА поперекового відділу хребта порівняно з контрольною групою, що збігається з іншими дослідженнями [5, 6]. Не виявлено достовірної різниці між дослідною і контрольною групами за оцінкою Т-критерію у проксимальній ділянці стегнової кістки за результатами ДРА. Більш виражене зниження кісткової маси у пацієнток із СЧВ у ділянці поперекового відділу хребта, ймовірно, можна пояснити активнішою втратою трабекулярної тканини, метаболічно більш активної порівняно з кортикальною кістковою тканиною стегна через призначення більших доз ГК, очевидно, в разі активного запального процесу.

Такі результати збігаються з результатами досліджень інших авторів [4], зокрема S. H. Wang і співавторів [14], які виявили, що в дослідній групі ризик переломів був вищим в усіх ділянках порівняно з контрольною, але найбільш виражений у поперековій ділянці хребта. S. Ekblom-Kullberg і співавтори [8] показали, що коефіцієнт ризику будь-якого перелому у пацієнток із СЧВ порівняно з контролем становив 1,8, а переломи у хребті були більш поширені, ніж у контрольній групі, з коефіцієнтом шансів 2,0 і 5,1 відповідно. Однак, зважаючи на те що в одного із трьох обстежених пацієнток із вертебральними переломами фіксували нормальну МЩКТ, причина переломів у хворих на вовчак є багатофакторною, оскільки якість кістки визначається, окрім мінералізації, ще й самою архітектурою кістки, акумуляцією мікроушкоджень, роботою білків кісткової матриці й вимагає глибшого вивчення [13].

Із огляду на те що СЧВ є захворюванням із флюктуційним перебігом, яке характеризується фазами загострення і ремісії, важко оцінити вплив активності захворювання на МЩКТ у, так би мовити, поперечному розрізі. Крім цього, дослідження з різним дизайном, у яких аналізують показники активності – чи то клінічні, чи то лабораторні (інтерлейкін, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин), або їх поєднання у вигляді індексу активності за SLEDAI, можуть мати різні висновки щодо впливу активності на стан кістки [1, 12, 15]. Для оцінки впливу активності на МЩКТ ми обрали як динамічний «концентрований» показник активності – індекс SLEDAI, що характеризує стан хворого на момент обстеження і змінюється залежно від перебігу хвороби та лікуван-

ня, так і показники «розтерміновані в часі», такі як кількість і тривалість загострень. У першому випадку ми не знайшли кореляції між показником SLEDAI і станом МЦКТ, ймовірно тому, що загострення, яке триває обмежений час, має також обмежений вплив на стан кістки, тоді як кількість і тривалість таких впливів є вагомішими чинниками у виникненні й погіршенні ОП. У дослідженні Т. У. Zhu [15] також продемонстровано залежність між загостреннями та збільшенням втрати кісткової тканини СЧВ.

А. Векер [2], вивчаючи вплив важкості перебігу СЧВ на стан кістки, показав обернену залежність МЦКТ від тривалості хвороби, індексу незворотних уражень органів за SLICC/ACR. Активність, яку визначали за SLAM-2, і важкість СЧВ не були основними факторами ризику виникнення ОП, на відміну від тривалості хвороби та індексу незворотних ушкоджень, що найбільше підходять для прогнозування стану МЦКТ.

Перехресні дослідження щодо впливу використання ГК свідчать про суперечливі результати, адже існує велика різниця у дозах (середній і сукупній), часовій експозиції тощо, які частково можуть пояснити розбіжності у висновках. Із огляду на те що ГК часто застосовують для лікування загострень СЧВ, логічно припустити, що вони чинять подвійний вплив на кісткову масу – через індукцію резорбції кістки та опосередковано протекторну дію через зменшення активності запалення. Два великих проспективних дослідження показали, що втрата МЦКТ більш виражена у пацієнтів, які щоденно вживають ГК, дозою, що перевищує 7,5 мг у перерахунку на преднізолон [10, 11], а застосування меншої дози не пов'язане із втратою кісткової маси. У дослідженні А. Векер [2] не знайдено кореляції між станом МЦКТ і поточною

дозою ГК, однак такий зв'язок існує із сумарною дозою. Дослідження *in vivo* показали, що застосування ГК призводить до сповільнення кісткового метаболізму через пригнічення функції остеобластів, індукцію апоптозу в остеобласті, а також впливає на геометрію кістки, уповільнюючи формування кісткової тканини на періостальних поверхнях [9].

Висновки. Аналіз впливу на мінеральну щільність кісткової тканини окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування показав, що: 1) відсоток жінок зі зменшеною мінеральною щільністю кісткової тканини був достовірно вищим у дослідній групі за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у поперековому відділі хребта – 75,7 % і проксимальній ділянці стегнової кістки – 35,5 % порівняно з контрольною – 32,0 і 16,0 % відповідно; середні значення Т-критерію у поперековому відділі хребта достовірно нижчі у хворих на системний червоний вовчак порівняно з контролем – $(-1,41) \pm 1,15$ та $(-0,55) \pm 0,99$ відповідно, на відміну від проксимального відділу стегнової кістки, де достовірної різниці у двох групах не спостерігали – $(-0,11) \pm 1,10$ та $(-0,06) \pm 0,83$ відповідно; показники Т-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини в обох досліджуваних ділянках; 2) немає достовірної кореляції між станом мінеральної щільності кісткової тканини й активністю хвороби за шкалою SLEDAI; 3) спостерігається зворотний взаємозв'язок стану мінеральної щільності кісткової тканини з індексом уражень органів за SLICC/ACR, тривалістю хвороби, сумарними кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, сумарної дози глюкокортикоїдів.

Список літератури

1. Almed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients: extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1185-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem105>
2. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus*. 2001;10(11):809-14. <https://doi.org/10.1177/096120330101001108>
3. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>
4. Bultink IE, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000069. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000069>
5. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):2-8. <https://doi.org/10.1002/acr.20568>
6. 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>
7. Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, Gladman D, Touma Z. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(4):365-72. <https://doi.org/10.1177/0961203316664597>
8. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2013;42:390-93. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.775331>
9. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF et al. Six year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2013;24(6):1827-33. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2157-9>
10. Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Houssiau FA. 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)*. 2000;39(4):389-92. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.4.389>

11. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(2):310-17.
12. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28(1):102-8.
13. Li EK, Tam LS, Griffith JF, Zhu TY, Li TK, Li M et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36:1646–52. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081337>
14. Wang SH, Chang YS, Liu CJ, Lai CC, Chen WS, Chen TJ et al. Association of systemic lupus erythematosus with a higher risk of cervical but not trochanteric hip fracture: a nationwide population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1674-81.
15. 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):1990-97. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131190>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.09.2018 р.

Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини

Л. В. Циганик, У. О. Абрагамович, О. Т. Романюк

Вступ. У 25,0 % хворих на СЧВ ураження кістково-суглобової системи настає упродовж перших 10 років захворювання. Поширеність остеопенії коливається від 4,0 до 74,0 %, а остеопорозу (ОП) – від 3,0 до 48,0 %. Основні причини невтішної статистики – хронічне автоімунне запалення і тривале лікування глюкокортикоїдами (ГК), які в поєднанні з такими традиційними тригерами ОП, як вік, куріння, зміни гормонального статусу у жінок, призводять до швидкої втрати кісткової маси. Однак питання ОП, чинників, що впливають на стан кісткової тканини у хворих на СЧВ, вивчені недостатньо.

Мета. Проаналізувати вплив окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 123 жінки віком від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження – $40,37 \pm 0,95$). Середня тривалість хвороби $7,35 \pm 0,27$. Середня сумарна кількість загострень (у роках) $9,97 \pm 0,60$, середня сумарна тривалість загострень (у днях) – $148,80 \pm 10,24$. 100,0 % пацієнток уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) 5,0–30,0 мг/добу (середня доза $11,04 \pm 0,46$ мг/добу, середня сумарна доза $31,40 \pm 1,92$ г); середня тривалість лікування ГК відповідала середній тривалості захворювання. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Перший крок дослідження присвячений визначенню МЩКТ за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах та порівнянню результатів. Другий крок передбачав дослідження залежності стану МЩКТ від активності захворювання за шкалою SLEDAI. Хворих на СЧВ поділили на групи за Т-критерієм за результатами ДРА на групу з незміненою МЩКТ, остеопенією та остеопорозом, а також за підрахунком сумарного бала шкали SLEDAI на групи: без активності, низький, середній, високий і дуже високий ступінь активності. На третьому кроці визначали взаємозв'язок між станом МЩКТ й індексом ушкодження SLICC/ACR, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, середньою та сумарною дозами глюкокортикоїдів.

Результати. За результатами ДРА поперекового відділу хребта у 75,7 % жінок дослідної групи відбувалося зниження МЩКТ й лише у 32,0 % – контрольної ($p < 0,001$). У ділянці проксимального відділу стегна у 35,5 % жінок дослідної групи спостерігалось зменшення МЩКТ, що майже вдвічі перевищувало відсоток пацієнток контрольної групи – 16,0 % ($p < 0,05$). Середні значення Т-критерію за результатами ДРА у ділянці поперекового відділу хребта в обох групах достовірно відрізнялися і були нижчими у хворих на СЧВ. У проксимальному відділі стегнової кістки середні показники Т-критерію у дослідній і контрольній групах не мали достовірної різниці. За оцінкою перцентильного розподілу у хворих на вовчак Т-критерій був у діапазоні $(-2,02)$ – $(-1,21)$, у здорових $(-1,08)$ – $(-0,8)$; медіана $-0,1$ і $(-0,3)$ відповідно. Не виявлено статистичної достовірності різниці між групами, поділеними за Т-критерієм, а тому можна стверджувати, що між активністю СЧВ і станом МЩКТ немає взаємозв'язку. Результати кореляційного аналізу підтвердили наявність достовірного зв'язку ($r = (-0,34)$, $p < 0,001$) між МЩКТ й індексом ураження SLICC. Виявлено обернений зв'язок між станом МЩКТ і тривалістю хвороби ($r = (-0,36)$, $p < 0,01$), сумарною кількістю загострень ($r = (-0,49)$, $p < 0,001$) і сумарною тривалістю загострень ($r = (-0,56)$, $p < 0,001$).

Подібні асоціації підтверджено результатами аналізу взаємозв'язку між станом МЩКТ і лікуванням ГК, яке вимірювалося середньою ($r = (-0,59)$, $p < 0,001$) і сумарною ($r = (-0,52)$, $p < 0,001$) дозами.

Висновки. Вивчивши вплив на мінеральну щільність кісткової тканини окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування, ми виявили, що: 1) відсоток жінок зі зменшеною мінераль-

ною щільністю кісткової тканини був достовірно вищим у дослідній групі за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у поперековому відділі хребта – 75,7 % і проксимальній ділянці стегнової кістки – 35,5 % порівняно з контрольною – 32,0 % і 16,0 % відповідно; середні значення Т-критерію у поперековому відділі хребта достовірно нижчі у хворих на системний червоний вовчак порівняно з контролем – $(-1,41) \pm 1,15$ і $(-0,55) \pm 0,99$ відповідно, на відміну від проксимального відділу стегнової кістки, де достовірної різниці у двох групах не спостерігалось – $(-0,11) \pm 1,10$ та $(-0,06) \pm 0,83$ відповідно; показники Т-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини в обох досліджуваних ділянках; 2) немає достовірної кореляції між станом мінеральної щільності кісткової тканини й активністю хвороби за шкалою SLEDAI; 3) спостерігається зворотний взаємозв'язок стану мінеральної щільності кісткової тканини з індексом уражень органів за SLICC/ACR, тривалістю хвороби, сумарними кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, сумарною дозою глюкокортикоїдів.

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

The Analysis of the Effect of Systemic Lupus Erythematosus Selected Indicators and Its Treatment on Bone Mineral Density

L. Tsyhanyk, U. Abrahamovych, O. Romaniuk

Introduction. The lesions of the bone and joint system start to appear during the first ten years of disease in 25.0 % of patients with SLE. The prevalence of osteopenia ranges from 4.0 to 74.0 % and the prevalence of osteoporosis - from 3.0 to 48.0 %. The main reasons for such disappointing statistics are chronic autoimmune inflammation and prolonged treatment with glucocorticoids (GCs), which coupled with traditional osteoporosis triggers like age, smoking, changes in hormone levels, lead to the rapid loss of bone mass. However, the issue of osteoporosis and factors affecting the condition of bone tissue in patients with SLE has not been studied sufficiently.

The aim of the study. The objective is to analyze the effect of SLE selected indicators and its treatment on bone mineral density.

Materials and methods. The study involved 123 women aged 21 to 51 years (average age at the time of the survey - 40.37 ± 0.95). The average duration of the disease was 7.35 ± 0.27 . The average total amount of exacerbations (in years) was 9.97 ± 0.60 , the average total duration of exacerbations (in days) was 148.80 ± 10.24 . 100.0 % of patients received methylprednisolone at the daily dose of (based on prednisolone) 5.0 - 30.0 mg (average daily dose was 11.04 ± 0.46 mg, average total dose was 31.40 ± 1.92 g). The average duration of GC treatment was consistent with the average duration of the disease. The control group included 25 practically healthy premenopausal women of the corresponding age.

To achieve the stated objective, the first step was to determine bone mineral density by means of dual energy X-ray absorptiometry in treatment and control groups and compare the obtained results. The second step was to study the relationship between bone mineral density and the disease activity according to the the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) score. Patients with SLE were divided into groups according to their T-scores (a group with unaffected bone mineral density, a group with osteopenia and osteoporosis) and according to the SLEDAI scores (groups: no activity, mild activity, moderate activity, high activity, very high activity). The third step was to determine the relationships between bone mineral density scores and the SLICC / ACR Damage Index scores, the duration of the disease, the number and duration of exacerbations, the average and total doses of glucocorticoids.

Results. According to the results of lumbar spine DXA scans among the women of the treatment group, 75.7 % of them had decreased bone mineral density. However, only 32.0 % of women in the control group had decreased bone mineral density ($p < 0.001$). According to the results of proximal femur DXA scans among the women of the treatment group, 35.5 % of them had decreased bone mineral density. However, only 16.0 % of women in the control group had decreased bone mineral density ($p < 0.05$) The average T-scores obtained due to lumbar spine DXA scans in both groups were significantly different and were lower in patients with SLE. The average T-scores obtained due to proximal femur DXA scans in both groups did not have a significant difference. According to percentile distribution, T-scores in treatment group was in the range $(-2.02) - (-1.21)$, in control group $(-1,08) - (-1,08)$; the medians were -0.1 and (-0.3) respectively. According to the results of our study, there is no statistical validity of the difference between groups divided by T-scores, which suggests that there is no relationship between the activity of SLE and the state of bone mineral density. The analysis of the correlation between bone mineral density scores and SLICC/ACR Damage Index scores reveals that there is a reliable association ($r = (- 3.40)$, $p < 0.001$). An inverse relationship was found between bone mineral density and the duration of disease ($r = (-0.36)$, $p < 0.01$), the total number of exacerbations ($r = (- 0.49)$, $p < 0.001$) and the total duration of exacerbations ($r = (- 0.56)$, $p < 0.001$).

Similar associations were also revealed by the results of analysis of relationship between bone mineral density and GC treatment, which was measured by the average dose ($r = -0.59$), $p < 0.001$) and the total dose ($r = -0.52$), $p < 0.001$).

Conclusions. The analysis of the effect of SLE selected indicators and its treatment on bone mineral density revealed that: 1) the percentage of women with decreased bone mineral density was significantly higher in the treatment group than in the control group (lumbar spine DXA scans - 75.7 % (35.5 %), proximal femur DXA scans - 35.5 % (16.0 %), respectively), and the average T-scores for lumbar spine scans were significantly lower in patients with SLE than in the control group - $(-1.41) \pm 1.15$ and $(-0.55) \pm 0.99$, respectively. 2) there is no reliable correlation between bone mineral density and the disease activity according to SLEDAI; 3) there is an inverse relationship between the bone mineral density and SLICC / ACR Damage Index, the duration of disease, the total number and duration of SLE exacerbations, as well as the total dose of glucocorticoids.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, bone mineral density.