

group of the generally accepted treatment has been proved in complex treatment patients with reflex syndromes of lumbar osteochondrosis. A similar conclusion was done after the statistically reliable ( $P < 0,05$ ) dynamics of parameters of endogenous intoxication, lipoxydation and antioxydant systems of the protection (by the level of katalase, superoxydismutase, SH-groups, ceruloplasmine).

**Key words:** lumbar osteochondrosis, classical acupuncture, homeosyniatry, endogenous intoxication, antioxydant protection.

УДК 616.71–007.23:616.5–002.52

Надійшла 30.03.2015

С. В. ШЕВЧУК, Л. П. ДЕНИЩИЧ

## РІВЕНЬ ОСТЕОКАЛЬЦИНУ ТА ПІРИДИНОЛІНУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: ЗВ'ЯЗОК ІЗ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Відділ клінічної ревматології НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова <shev\_sv2@mail.ru>

*Наведено дані про рівень остеокальцину та піридиноліну у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), їх зіставлення із структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. Порушення метаболізму кісткової тканини виявлено у 65,8 % жінок, хворих на СЧВ. При цьому підвищення вмісту піридиноліну відмічено у 43,9 % хворих, зниження рівня остеокальцину – у 39 %. Погіршення метаболічного стану кісткової тканини асоціювалось з тяжкістю перебігу захворювання, особливо високим рівнем С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 ( $r = 0,3-0,32$ ), сумарною дозою глюкокортикоїдів і низьким індексом маси тіла. В групі хворих з ознаками пригнічення біосинтетичних та посиленням деструктивних процесів у кістковій тканині достовірно частіше виявляли осіб з остеопенією та остеопорозом.*

**Ключові слова:** остеокальцин, піридинолін, системний червоний вовчак, остеопенія, остеопороз.

**Вступ.** Проблема остеопорозу при ревматичних захворюваннях є загально-визнаною. Його частота у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) на рівні поперекового відділу хребта становить 4–42 %, остеопенія – 11–62 %, на рівні стегнової кістки – 3–42 та 6–74 % відповідно [10]. За рідким винятком [9], більшість дослідників констатують значне підвищення ризику виникнення переломів стегна та хребців у хворих на СЧВ [25]. Патологіологічні механізми розвитку остеопорозу у хворих на СЧВ надалі дискутуються. Результати досліджень останніх років свідчать, що порушення метаболізму кісткової тканини при СЧВ є відображенням хронічного імунзапального процесу, який лежить в основі патогенезу захворювання, та надмірному довготривалому використанні глюкокортикоїдів (ГК) [1, 6, 22, 24].

Нині золотим стандартом діагностики остеопорозу вважають високочутливий метод подвійної рентгенівської абсорбціометрії, який дозволяє визначати мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ, bone mineral density – BMD) в найбільш важливих ділянках скелета з точки зору ризику остеопоротичних переломів. Однак до виявлення денситометричних змін в скелеті порушується метаболічний стан кісткової тканини, що проявляється у збільшенні вмісту маркерів резорбції кістки та зниженні маркерів біосинтезу [5, 8]. Дані літератури вказують, що порушення метаболічного стану кісткової тканини асоціюється з гіперпродукуванням прозапальних цитокінів, а це супроводжується зниженням МЩКТ [5, 14, 20]. На відміну від цього, в поодиноких дослідженнях не виявлено взаємозв'язку між морфологічно зміненою кісткою та метаболічним станом кісткової тканини у хворих на СЧВ [3, 21].

**Мета дослідження** – оцінка рівнів піридиноліну та остеокальцину в сироватці крові хворих на СЧВ і порівняння їх із структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання.

**Матеріали і методи.** У дослідженні брала участь 41 жінка, хвора на СЧВ (основна група). Середній вік хворих становив ( $45,44 \pm 1,61$ ) року. До контрольної групи ввійшло 29 практично здорових відповідного віку та статі. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR [12] і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI [4]. Ушкодження органів визначали за допомогою SLICC/ACR DI [11]. У всіх хворих оцінювали традиційні фактори ризику остеопорозу: вік, сімейний анамнез переломів, постменопаузальний статус, куріння, індекс маси тіла (ІМТ). Також враховували тривалість захворювання, прийом глюкокортикоїдів (ГК), гідроксихлорохіну, імуносупресантів, препаратів кальцію та вітаміну D, антиостеопоротичної терапії. Для кожного хворого обчислювали сумарну дозу та тривалість лікування ГК.

Лабораторне обстеження включало визначення маркерів активності запального процесу (швидкість зсідання еритроцитів – ШЗЕ, С-реактивний білок – СРБ, інтерлейкін-6 – ІЛ-6). Вміст СРБ в крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми «Diagnostic Automation Inc.» (США). Вміст прозапального цитокіну ІЛ-6 в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми «Calbiotech» (Німеччина). Маркери метаболізму кісткової тканини оцінювали за визначенням рівнів остеокальцину та піридинолінових зшивок імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «N-MID Osteocalcin ELISA» («Immunodiagnostic Systems Nordic A/S», Данія) та «Metra Serum PYD EIA kit» («Quidel Corporation», США).

Для виявлення компресійних переломів хребців застосовували оглядову рентгенограму грудного та поперекового відділів хребта у двох проекціях.

Зміни МЩКТ поперекового відділу хребта на рівні  $L_1-L_{IV}$  визначали методом двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DEXA) на апараті Hologic Discovery Wi (S/N 87227). Діагноз остеопорозу встановлювали при показнику  $T$ -критерію в поперекових хребцях ( $L_1-L_{IV}$ )  $-2,5$  SD або нижче. Остеопенія відповідала показником  $T$ -критерію від  $-1$  до  $-2,5$  SD.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали стандартними методами із застосуванням пакета прикладних програм Excel 7,0. Оцінювали середні значення, стандартні помилки, достовірність різниці за  $t$ -критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз.

**Таблиця 1. Персентильний аналіз вмісту остеокальцину та піридиноліну в сироватці крові у практично здорових та хворих на системний червоний вовчак**

Група	Медіана	Маркер метаболізму кісткової тканини, нг/мл						$M \pm m$
		$P_5$	$P_{10}$	$P_{25}$	$P_{75}$	$P_{90}$	$P_{95}$	
<i>Остеокальцин</i>								
Контрольна ( $n = 29$ )	16,8	13,5	14,2	15,6	18,9	22,4	23,1	$17,64 \pm 0,59$
Основна ( $n = 41$ )	14,3	9,6	9,8	12,3	15,6	18,3	18,9	$14,06 \pm 0,48^{\#}$
<i>Піридинолін</i>								
Контрольна ( $n = 29$ )	9,8	6,2	6,2	7,3	10,9	11,2	12,7	$9,31 \pm 0,42$
Основна ( $n = 41$ )	12,6	10,2	10,4	10,5	15,2	17,8	17,8	$13,1 \pm 0,40^{\#}$

<sup>#</sup> Достовірна різниця порівняно з пацієнтами з нормальним станом кісткової тканини.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз вмісту остеокальцину та піридиноліну в сироватці крові показав, що за цими показниками особи контрольної й основної груп істотно різняться. За результатами персентильного аналізу (табл. 1) встановлено, що у 95 % осіб контрольної групи рівень остеокальцину становив 13,5–23,1 нг/мл ( $P_5-P_{95}$ ), тоді як у хворих на СЧВ 95 % СІ – 9,6–18,9 нг/мл. Рівень піридиноліну в основній групі був 10,2–17,8 нг/мл, в осіб контрольної групи –

6,2–12,7 нг/мл. Оскільки в літературі не знайдено критеріїв оцінки сироваткових рівнів остеокальцину та піридиноліну, для подальшого аналізу обрано показники, які наближаються до  $P_{75}$  та  $P_{95}$  групи контролю. Оптимальним вважали рівень остеокальцину, вищий 15,6 нг/мл ( $> P_{25}$ ), гранично низьким – 15,6–13,5 нг/мл ( $P_{25}$ – $P_5$ ), низьким – нижче 13,55 нг/мл ( $< P_5$ ). Рівень піридиноліну в сироватці крові вважали оптимальним при показниках нижче 11 нг/мл ( $< P_{75}$ ), гранично високим – 11–13 нг/мл ( $P_{75}$ – $P_{95}$ ), високим – вище 13 нг/мл ( $> P_{95}$ ).

Оцінка вмісту маркерів метаболізму кісткової тканини показала, що середній рівень остеокальцину в сироватці крові практично здорових становив ( $17,64 \pm 0,59$ ) нг/мл, у хворих на СЧВ – ( $14,06 \pm 0,48$ ) нг/мл, тобто був нижчим на 20,2 %. При цьому частка осіб з низьким рівнем остеокальцину становила 24,4 % проти 72,4 % в групі контролю. Середній рівень піридиноліну в основній групі становив 13,1 нг/мл, в контрольній – 9,31 нг/мл, або був на 40,7 % нижчим. Частка осіб з високим рівнем піридиноліну в групі хворих на СЧВ становила 43,9 % і була у понад 6 разів вищою порівняно з групою практично здорових.

Отримані нами дані свідчать, що показники метаболічного стану кістки у жінок з СЧВ мають слабку залежність від тривалості захворювання (табл. 2). Спостерігалась лише тенденція до сповільнення процесів формування та збільшення резорбції кісткової тканини із подовженням тривалості захворювання. Слід зазначити, що куріння також викликало лише тенденцію до зниження вмісту остеокальцину і збільшення вмісту піридиноліну в сироватці крові. Разом з тим рівні піридиноліну та остеокальцину мали більш помітний зв'язок з ІМТ. У пацієнток з нормальним ІМТ рівень остеокальцину був достовірно вищим (на 31,7 %), а піридиноліну – достовірно нижчим (на 23,4 %) порівняно з хворими з низьким ІМТ (менше 20 кг/м<sup>2</sup>).

Таблиця 2. Взаємозв'язок концентрації остеокальцину та піридиноліну з традиційними факторами ризику у хворих на системний червоний вовчак ( $M \pm m$ )

Основна група ( $n = 41$ )	Маркер метаболізму кісткової тканини, нг/мл			
	остеокальцин		піридинолін	
	$M \pm m$	низький, < 13,5 нг/мл	$M \pm m$	високий, > 13 нг/мл
Залежно від тривалості захворювання				
до 5 років ( $n = 11$ )	$14,55 \pm 0,97$	5 (45,5 %)	$12,60 \pm 0,64$	4 (36,4 %)
5–10 років ( $n = 11$ )	$13,89 \pm 0,94$	3 (27,3 %)	$12,96 \pm 0,73$	5 (45,5 %)
> 10 років ( $n = 19$ )	$13,87 \pm 0,72$	8 (42,1 %)	$13,49 \pm 0,68$	9 (47,4 %)
В тому числі залежно від куріння				
не курять ( $n = 33$ )	$13,92 \pm 0,51$	13 (39,4 %)	$13,09 \pm 0,43$	14 (42,4 %)
курять ( $n = 8$ )	$14,65 \pm 0,38$	3 (37,5 %)	$13,20 \pm 1,13$	4 (50 %)
В тому числі залежно від індексу маси тіла				
ІМТ > 20 ( $n = 37$ )	$14,40 \pm 0,49$	13 (35,1 %)	$12,8 \pm 0,4$	15 (40,5 %)
ІМТ $\leq$ 20 ( $n = 4$ )	$10,93 \pm 1,36^*$	3 (75 %)*	$15,80 \pm 1,29^*$	3 (75 %)

\*Достовірна різниця між групами.

Дослідженням не встановлено достовірного зв'язку рівня остеокальцину з індексом ушкодження та сумарним показником активності запального процесу SLEDAI, хоч спостерігалась чітка тенденція до сповільнення біосинтетичних процесів у кістковій тканині (табл. 3). Водночас активність захворювання негативно впливала на рівень маркера резорбції – піридиноліну. Зокрема, в осіб з високою активністю за індексом SLEDAI та тяжкістю ушкодження внутрішніх органів рівень піридиноліну був в середньому на 15 % вищим, ніж в осіб з низькою активністю захворювання. Частка осіб з високим рівнем цього маркера деструкції достовірно підвищувалась від 30 % при низькій активності до 66 % серед хворих з високим SLEDAI.

Таблиця 3. Вміст остеокальцину та піридиноліну в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак залежно від індексу ушкодження та сумарного показника активності SLEDAI

Основна група (n = 41)	Маркер метаболізму кісткової тканини, нг/мл			
	остеокальцин		піридинолін	
	M ± m	низький, < 13,5 нг/мл	M ± m	високий, > 13 нг/мл
Індекс ушкодження, ≤ 2 бали (n = 20)	14,23 ± 0,75	7 (35 %)	12,14 ± 0,44	6 (30 %)
Індекс ушкодження, ≥ 3 бали (n = 21)	13,90 ± 0,63	9 (42,8 %)	14,04 ± 0,61*	12 (57,1 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = -0,15		r = 0,3*	
Характеристика групи за SLEDAI				
≤ 18 балів (n = 29)	14,36 ± 0,58	10 (34,5 %)	12,56 ± 0,41	10 (34,5 %)
≥ 18 балів (n = 12)	13,34 ± 0,57	6 (50 %)	14,44 ± 0,87*	8 (66,6 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = -0,22		r = 0,28	

\* Достовірна різниця між групами.

У хворих на СЧВ підвищення вмісту медіаторів запалення в сироватці крові, зокрема ІЛ-6 та СРБ, негативно впливало на метаболічний стан кісткової тканини (табл. 4). Так, у хворих з високим рівнем ІЛ-6 (20 нг/л) вміст остеокальцину був нижчим (4,5–21 %), ніж у хворих з гранично високим (12,5–20 нг/л) та оптимальним (< 12,5 нг/л) рівнями ІЛ-6. Частка осіб з низьким рівнем остеокальцину достовірно збільшувалась від 27,3 % в останній групі до 63,6 % серед хворих з високим рівнем ІЛ-6. Підвищення вмісту ІЛ-6 також асоціювалось з посиленням деструктивних процесів у кістковій тканині, про що свідчить більш високий вміст піридиноліну в сироватці крові хворих з аберантним рівнем цитокіну. Схожі асоціації виявлені і за рівнем СРБ. Результатами кореляційного аналізу також підтверджено тісні асоціативні взаємозв'язки між концентрацією ІЛ-6 (r = 0,3, -0,31) та СРБ (r = 0,32, -0,26) відповідно і рівнем остеокальцину та піридиноліну.

Таблиця 4. Вміст остеокальцину в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак залежно від рівня інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка

Основна група (n = 41)	Маркер метаболізму кісткової тканини, нг/мл			
	остеокальцин		піридинолін	
	M ± m	низький, < 13,5 нг/мл	M ± m	високий, > 13 нг/мл
Оптимальний, ІЛ-6 < 12,5 нг/л (n = 11)	15,07 ± 1,07	3 (27,3 %)	11,31 ± 0,39	2 (18,2 %)
Гранично високий, ІЛ-6 12,5–20 нг/л (n = 19)	14,42 ± 0,63	6 (31,6 %)	14,09 ± 0,60*	11 (57,9 %)*
Високий, ІЛ-6 > 20 нг/л (n = 11)	12,42 ± 0,84*	7 (63,6 %)*	13,23 ± 0,81*	5 (45,5 %)
Коефіцієнт кореляції	r = -0,30*; P < 0,01		r = -0,31*; P < 0,01	
Характеристика групи за СРБ				
оптимальний рівень, < 7,2 нг/л (n = 10)	15,14 ± 0,98	2 (20 %)	12,22 ± 0,77	2 (20 %)
гранично високий рівень, 7,2–11,8 нг/л (n = 20)	14,89 ± 0,63	5 (25 %)	13,09 ± 0,58	10 (50 %)*
високий рівень, > 11,8 нг/л (n = 11)	11,57 ± 0,66*	9 (81,8 %)*	13,96 ± 0,80	6 (54,5 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = -0,32*; P < 0,01		r = -0,26	

# Достовірне значення коефіцієнта кореляції.

\* Достовірна різниця щодо хворих з оптимальним рівнем маркерів запалення.

Аналіз показників метаболізму кісткової тканини залежно від добової та сумарної доз ГК показав (табл. 5), що їх використання достовірно більш тісно асоціюється з посиленням деструктивних процесів у кістках і менш тісно, але також достовірно впливає на біосинтетичні процеси. Слід відзначити, що зміни вмісту остеокальцину та піридиноліну при підвищенні сумарної дози ГК в межах 20–70 г

були менш суттєвими, тоді як при високих сумарних дозах ГК (більше 70 г) вони значно посилювались. Відсоток пацієнтів з низьким рівнем остеокальцину та високим піридиноліну серед хворих, які отримували високу сумарну дозу ГК, досягав 63, тоді як серед хворих, які приймали помірну та низьку дозу ГК, знижувався відповідно до 35 та 18 % і до 28 та 25,6 %. Результати кореляційного аналізу підтвердили, що збільшення вмісту піридиноліну та зниження остеокальцину опосередковане негативною дією глюкокортикоїдної терапії.

**Таблиця 5. Вміст остеокальцину та піридиноліну в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак залежно від дози глюкокортикоїдів**

Основна група (n=41)	Маркер метаболізму кісткової тканини, нг/мл			
	остеокальцин		піридинолін	
	M ± m	низький, < 13,5 нг/мл	M ± m	високий, > 13,0 нг/мл
Доза МП, мг/доба				
≤ 8 (n = 24)	15,02 ± 0,57	7 (29,2 %)	12,85 ± 0,48	9 (37,5 %)
8–16 (n = 9)	13,29 ± 1,01	4 (44,4 %)	13,13 ± 0,87	5 (55,6 %)
> 16 (n = 8)	12,04 ± 1,11*	5 (62,5 %)*	13,86 ± 1,21	4 (50 %)
Характеристика групи за сумарною дозою ГК, г				
< 20 (n = 16)	14,72 ± 0,65	3 (18,7 %)	12,21 ± 0,50	4 (25 %)
20–70 (n = 14)	14,67 ± 0,84	5 (35,7 %)	13,23 ± 0,78	4 (28,6 %)
> 70 (n = 11)	12,32 ± 0,89*	7 (63,6 %)*	14,28 ± 0,79*	7 (63,6 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = -0,34 <sup>#</sup>		r = 0,36 <sup>#</sup>	

<sup>#</sup> Достовірне значення коефіцієнта кореляції.

\* Достовірна різниця щодо хворих, які отримували низьку дозу ГК.

**Таблиця 6. Зв'язок метаболічного стану кістки з показниками мінеральної щільності тканини у хворих на системний червоний вовчак (n = 41)**

Показник	Хворі з нормальними маркерами кісткового метаболізму (n = 14)	Хворі із зміненими маркерами кісткового метаболізму (n = 27)
Рівень остеокальцину, нг/мл	15,99 ± 0,54	13,06 ± 0,59*
Рівень піридиноліну, нг/мл	11,06 ± 0,25	14,18 ± 0,49*
T-критерій	-0,50 ± 0,38	-1,34 ± 0,17*
BMD, г/см <sup>2</sup>	0,99 ± 0,04	0,88 ± 0,02*
Кількість осіб з остеопенією	4 (28,6 %)	9 (33,3 %)
Кількість осіб з остеопорозом	0	4 (14,8 %)*
Переломи	2 (14,3 %)	6 (22,2 %)
Рівень СРБ	8,45 ± 0,55	10,22 ± 0,46*
Рівень ІЛ-6	14,18 ± 1,03	17,16 ± 0,87*
Індекс ушкодження	1,93 ± 0,47	2,67 ± 0,28
SLEDAI	12,36 ± 1,42	16,63 ± 1,34*
Сумарна доза ГК	24,10 ± 4,82	57,20 ± 9,15*
Індекс маси тіла	28,20 ± 1,14	25,70 ± 1,21

\* Достовірна різниця щодо пацієнтів з нормальними маркерами кісткового метаболізму.

Наприкінці дослідження оцінювали зв'язок між змінами метаболічного стану кістки з порушенням МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта (табл. 6). Для цього всіх хворих розподілено на дві групи. До I увійшло 14 (34,1 %) хворих з незміненими маркерами кісткового метаболізму (нормальний рівень піридиноліну та остеокальцину). До II групи – 27 (65,9 %) хворих із зниженим рівнем остеокальцину, підвищеним піридиноліну та їх поєднанням. Встановлено, що у хворих із зміненими маркерами кісткового метаболізму відмічали достовірно більш

низькі показники МЩКТ. Так, у хворих із зміненими маркерами кісткового метаболізму величина *T*-критерію поперекового відділу хребта була в 2,68 раза нижчою, ніж в групі з нормальними маркерами кісткового метаболізму. В цій групі середні значення ВМД були на 12,5 % вищими, ніж в групі хворих з ознаками втрати кісткової тканини. У хворих з ознаками пригнічення біосинтетичних та посиленням деструктивних процесів у кістковій тканині достовірно частіше (в 1,68 раза) виявляли осіб з остеопенічним синдромом та остеопорозом, а також пацієнтів з переломами. Крім того, встановлено, що у хворих, у яких мали місце зміни кісткового метаболізму, відмічали достовірно вищі рівні СРБ, ІЛ-6, SLEDAI, вищу сумарну дозу ГК порівняно з хворими, у яких виявлено нормальні маркери кісткового метаболізму.

Таким чином, проведене вперше в Україні дослідження метаболічного стану кісткової тканини у хворих на СЧВ показало, що практично у половини (43,9 %) з них виявлено посилення деструктивних процесів у кістках, а у 39 % хворих – порушення біосинтетичних процесів. Отримані результати узгоджуються з даними ряду праць, в яких вказано, що домінуючим у розвитку остеопорозу у хворих на СЧВ є процеси кісткової резорбції, а не пригнічення процесів біосинтезу [5, 16, 23]. За даними J. Teichmann [23], збільшення резорбції кістки при СЧВ не супроводжувалось очікуваним компенсаторним збільшенням маркерів біосинтезу кістки.

Розвиток системного остеопорозу характеризується взаємодією багатьох традиційних, метаболічних та генетичних чинників, які до значної міри визначають темпи прогресування структурно-функціональних змін кісткової тканини. Рівень маркерів метаболізму кісткової тканини суттєво не залежав від тривалості захворювання та куріння. Відсутність такого зв'язку констатували й інші дослідники [13]. Водночас деякі автори вказують на прямо пропорційну залежність низьких значень ІМТ від зниженого рівня остеокальцину в сироватці крові хворих на СЧВ [17].

Одним з несприятливих патогенетичних чинників метаболізму кісткової тканини є системний запальний процес. Нами встановлено, що процес деструкції кісткової тканини та зниження біосинтетичних процесів асоціюються із збільшенням рівнів прозапальних медіаторів СРБ та ІЛ-6. Так, підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 у жінок із СЧВ супроводжувалось достовірним збільшенням концентрації піридиноліну та зниженням остеокальцину в сироватці крові. Також було відмічено, що більшу кількість жінок з аберантним рівнем остеокальцину та піридиноліну спостерігали саме в групі з високим рівнем маркерів запального процесу. Отримані дані узгоджуються з результатами деяких досліджень, в яких було показано зв'язок між рівнем прозапальних медіаторів та посиленням ознак кісткової деструкції у хворих на СЧВ [5, 15]. Водночас є повідомлення, в яких не підтверджується взаємозв'язок між метаболічним станом кістки із сумарним показником активності SLEDAI у дітей та підлітків із СЧВ [2].

Ряд авторів вказують на втрату кісткової маси під впливом терапії ГК [2, 18, 19]. При цьому процес формування кісткової тканини сповільнюється відразу після початку прийому ГК, тісно залежить від дози та тривалості лікування цими препаратами [2, 18]. Механізм полягає в тому, що ГК пригнічують активність остеобластів, порушуючи їх диференціювання, прискорюють апоптоз остеобластів та остеоцитів, гальмують дію місцевих факторів росту кісткової тканини (ІФР-1, ТФР- $\beta$ ) [7]. За даними S. Minisola [19], зниження вмісту маркерів синтезу (особливо остеокальцину) відмічалось у сироватці крові осіб, які отримували ГК, рівень маркерів резорбції кісткової тканини при цьому підвищувався або взагалі не змінювався. Це підтверджують й інші автори, які виявили негативну кореляцію між вмістом остеокальцину та лікуванням ГК хворих на СЧВ [2, 16]. Проведений нами аналіз зв'язку остеокальцину та піридиноліну з дозою ГК свідчить, що пригнічення процесу біосинтезу кісткової тканини й активація кісткової деструкції асоціюються із збільшенням сумарної та добової доз ГК. Додаткове підтвердження патогенетичного зв'язку між використанням ГК з патологічним ремодельованням кісткової тканини отримано при кореляційному аналізі. Встановлено, що між

сумарною дозою ГК та рівнем остеокальцину в сироватці крові існує зворотний кореляційний зв'язок, а між дозою ГК та піридиноліном – прямий достовірний ( $r = -0,34$ ,  $r = 0,36$  відповідно).

Під час аналізу також встановлено, що в осіб із змінами маркерів кісткового метаболізму порівняно з пацієнтами без них відмічали достовірно нижчі показники МЩКТ, достовірно частіше виявляли осіб з остеопенічним синдромом, остеопорозом, переломами. Також показано, що у хворих, у яких мали місце зміни кісткового метаболізму, спостерігали достовірно вищі рівні СРБ, ІЛ-6, SLEDAI, була вищою сумарна доза ГК порівняно з хворими з нормальними маркерами кісткового метаболізму. Отже, ми вважаємо, що серед причин порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на СЧВ переважають метаболічні зміни, які в кінцевому результаті призводять до розвитку системного остеопорозу та переломів кісток.

**Висновки.** 1. Порушення метаболізму кісткової тканини виявлено у 65,8 % жінок, хворих на СЧВ. При цьому підвищення вмісту маркера кісткової резорбції піридиноліну відмічено у 43,9 % хворих, зниження рівня маркера біосинтезу кісткової тканини остеокальцину – у 39 % осіб. 2. Погіршення стану кісткової тканини асоціювалось з тяжкістю перебігу захворювання, особливо високими рівнями СРБ та ІЛ-6 ( $r = 0,3-0,32$ ) та низьким ІМТ і суттєво не залежало від віку, тривалості захворювання й куріння. Виявлені зміни були більш глибокими у хворих, які отримували високу сумарну дозу ГК. 3. В групі хворих з ознаками пригнічення біосинтетичних та посиленням деструктивних процесів у кістковій тканині достовірно частіше виявляли осіб з остеопенічним синдромом та остеопорозом, а також з переломами.

#### Список літератури

1. *Almehed K., Forsblad d'Elia H., Kvist G.* et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1185–1190.
2. *Baker-LePain J. C., Nakamura M. C., Shepherd J.* et al. Assessment of bone remodelling in childhood-onset systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50. – P. 611–619.
3. *Becker A., Fischer R., Scherbaum W. A.* et al. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage // *Lupus*. – 2001. – Vol. 10. – P. 809–814.
4. *Bombardier C., Gladman D. D., Urowitz M. B.* et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35, N 6. – P. 630–640.
5. *Borba V. Z., Vieira J. G., Kasamatsu T.* et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus // *Osteoporos Int.* – 2009. – Vol. 20. – P. 427–433.
6. *Bultink I. E., Lems W. F., Kostense P. J.* et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 2044–2050.
7. *Canalis E., Mazziotti G., Giustina A.* et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1319–1328.
8. *Christenson R. H.* Biochemical markers of bone metabolism: an overview // *Clin. Biochemistry*. – 1997. – Vol. 30. – P. 573–593.
9. *Dhillon V. B., Davies M. C., Hall M. L.* et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry // *Ann. Rheum. Dis.* – 1990. – Vol. 49. – P. 624–626.
10. *Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Escarcega R. O.* et al. Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus // *IMAJ*. – 2009. – Vol. 11. – P. 486–491.
11. *Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C.* et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 363–369.
12. *Hochberg M. C.* Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1725–1734.
13. *Hwang Y. C., Kang M., Cho I. J.* et al. Association between the circulating total osteocalcin level and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study // *J. Atheroscler Thromb.* – 2015. – Vol. 22. – P. 136–143.

14. Kipen Y., Will R., Strauss B.J. et al. Urinary excretion of the pyridinium cross-links of collagen in systemic lupus erythematosus patients // Clin. Rheumatol. – 1998. – Vol. 17. – P. 271–276.
15. Korczowska I., Olewicz-Gawlik A., Hrycaj P. et al. The effect of long-term glucocorticoids on bone metabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption // Yale J. Biol. Med. – 2003. – Vol. 76. – P. 45–54.
16. Lai C. C., Chen W. S., Chang D. M. et al. Increased serum fibroblast growth factor-23 and decreased bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus under treatment with cyclosporine and steroid but not steroid only // Lupus. – 2015. – Vol. 10. – P. 809–814.
17. Lucey A.J., Paschos G. K., Thorsdottir I. et al. Young overweight and obese women with lower circulating osteocalcin concentrations exhibit higher insulin resistance and concentrations of C-reactive protein // Nutr. Res. – 2013. – Vol. 33. – P. 67–75.
18. Masaki H., Miki T. Biochemical markers of bone in steroid (glucocorticoid)-induced osteoporosis (GIOP) // Clin. Calcium. – 2006. – Vol. 16. – P. 1823–1832.
19. Minisola S., Del Fiacco R., Piemonte S. et al. Biochemical markers in glucocorticoid-induced osteoporosis // J. Endocrinol. Invest. – 2008. – Vol. 31. – P. 28–32.
20. Straburzyńska-Lupa A., Nowak A., Romanowski W. et al. A study of the link between bone turnover markers and bone mineral density with inflammation and body mass in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis // J. Bone Miner. Metab. – 2013. – Vol. 31. – P. 169–176.
21. Sun Y.-N., Feng K.-Y., He L. et al. Prevalence and Possible Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Untreated Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus // Biomed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015:510514. – doi: 10.1155/2015/510514.
22. Svenungsson E., Fei G. Z., Jensen-Urstad K. et al. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease // Lupus. – 2003. – Vol. 12. – P. 454–461.
23. Teichmann J., Lange U., Stracke H. et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis // Rheumatol. Int. – 1999. – Vol. 18. – P. 137–140.
24. Uppal S. S., Hayat S. J., Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study // Lupus. – 2009. – Vol. 18. – P. 690–697.
25. Weiss R.J., Wick M. C., Ackermann P. W. et al. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases: a case-control study with 53,108 patients with fracture // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 2247–2250.

УРОВЕНЬ ОСТЕОКАЛЬЦИНА И ПИРИДИНОЛИНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ  
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: СВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ  
СОСТОЯНИЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ И ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С. В. Шевчук, Л. П. Денищук (Винница)

Приведены данные об уровне остеокальцина и пиридинолина у больных системной красной волчанкой (СКВ), их сравнение со структурно-функциональным состоянием костной ткани и течением заболевания. Нарушение метаболизма костной ткани обнаружено у 65,8 % женщин, больных СКВ. При этом повышение содержания пиридинолина отмечено у 43,9 % больных, снижение уровня остеокальцина – у 39 %. Ухудшение метаболического состояния костной ткани ассоциировалось с тяжестью течения заболевания, особенно с высокими уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 ( $r = 0,3-0,32$ ), суммарной дозой глюкокортикоидов и низким индексом массы тела. В группе больных с признаками угнетения биосинтетических и усилением деструктивных процессов в костной ткани достоверно чаще выявляли лиц с остеопенией и остеопорозом.

**Ключевые слова:** остеокальцин, пиридинолин, системная красная волчанка, остеопения, остеопороз.

THE LEVELS OF OSTEOCALCIN AND PYRIDINOLINE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS: THE RELATIONSHIP WITH STRUCTURAL  
AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE AND COURSE OF THE DISEASE

S. V. Shevchuk, L. P. Denyschych (Vinnytsya, Ukraine)

Department of Rheumatology of Scientific and Research Institute  
of Invalid Rehabilitation of Vinnytsia M. I. Pyrogov

The article presents data on levels of osteocalcin and pyridinoline in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), their comparison with structural and functional state of bone tissue and

course of the disease. Bone metabolism derangements were found in 65.8 % of women with SLE. Herewith, the increase of pyridinoline content was observed in 43.9 % of patients, the reduction of osteocalcin – in 39 % of individuals. The deterioration of bone metabolism was associated with the severity of the disease, especially high levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) ( $r = 0,3-0,32$ ), cumulative dose of glucocorticoids (GC) and low body mass index (BMI). Among patients with signs of biosynthetic inhibition and increasing of destructive processes in bone tissue were more often met people with osteopenia and osteoporosis.

**Key words:** osteocalcin, pyridinoline, systemic lupus erythematosus, osteopenia, osteoporosis.

УДК [616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

Надійшла 03.03.2015

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА, М. О. ОЛІЙНИК

## РОЛЬ ОСТЕОКАЛЬЦИНУ В ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Харківський національний медичний університет <l.zhuravlyova@mail.ru>

*Вивчали вплив остеокальцину на перебіг остеоартрозу (ОА), цукрового діабету типу 2 (ЦД 2) та при їх поєднанні. Встановлені достовірні негативні кореляційні зв'язки між рівнем остеокальцину, показниками вуглеводного обміну та клініко-рентгенологічними змінами у хворих на ОА, ЦД 2 і значне підвищення їх при поєднанні ОА й ЦД 2. Відмічено, що зниження рівня остеокальцину у хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2, а також негативний кореляційний зв'язок його з показниками вуглеводного обміну і рентгенологічними змінами, з більш вираженим больовим синдромом при ОА можуть свідчити, що недостатність вироблення остеокальцину призводить до більш тяжких змін в перебігу ОА на фоні ЦД 2.*

**Ключові слова:** остеоартроз, цукровий діабет типу 2, остеокальцин.

Остеоартроз (ОА) є одним з найчастіших захворювань суглобів, а також однією з основних причин втрати працездатності та інвалідності [3]. ОА найчастіше виявляють в осіб середнього та похилого віку. Він призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих, а також характеризується хронічним прогресуючим перебігом з періодичними загостреннями і больовим синдромом різного ступеня вираженості [3]. У багатьох дослідженнях виявлено, що у хворих на ОА значно вищий ризик розвитку коморбідних захворювань, ніж у тих, хто не хворіє на ОА [5]. Як правило, практично не спостерігають пацієнтів з первинним ОА, у яких немає супутніх соматичних захворювань. За даними Th. Rosemann та співавт., серед осіб з ОА цукровий діабет типу 2 (ЦД 2) зустрічається у 17 % [10]. Проте недостатньо даних про вплив ЦД 2 на розвиток та прогресування ОА.

Останнім часом увага дослідників спрямована на вивчення ролі субхондральної кістки (СХК) в патофізіології ОА. У багатьох дослідженнях, проведених останнім десятиріччям, було показано, що розвиток субхондрального остеосклерозу і формування остеофітів часто відбувається раніше, ніж виникають зміни в суглобовому хрящі і подальше звуження суглобової щілини [9]. Встановлено, що прискорення метаболічних процесів у СХК при ОА [8] призводить до неповноцінної мінералізації кістки та зниження її біомеханічних властивостей [11]. Активний процес ремоделювання СХК супроводжується судинною інвазією в глибокі шари суглобового хряща, з незворотною деградацією матриксу хряща, ремоделювання якого погіршує його механічні якості, що посилює пружинно-пластичні властивості СХК. Посилення локального синтезу інтерлейкінів (ІЛ) 1, 6, 17 і фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) також прискорює остеокластогенез і кісткову резорбцію [4]. Значно впливає на обмінні процеси в кістковій тканині ряд метаболічних