

УДК 616.71-007.23:616.5-002.52

Л.П. Денищук, С.В. Шевчук

РІВЕНЬ ЕСТРАДІОЛУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК РІЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

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

Резюме. У статті наведені дані про рівень естрадіолу у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), його зіставлення з періодами репродуктивної функції, традиційними чинниками ризику, тяжкістю перебігу захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. У дослідженні обстежено 81 жінку, хвору на системний червоний вовчак різного репродуктивного віку. Середній вік хворих становив $45,11 \pm 1,03$ року. До контрольної групи увійшли 29 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Встановлено, що в жінок, хворих на СЧВ, вміст естрадіолу в 1,8 раза нижчий за такий у загальній популяції.

Концентрація естрадіолу асоціюється не лише з репродуктивним старінням жінок, але й також з активністю запального процесу і практично не залежить від сумарної дози глюкокортикоїдів, тривалості захворювання, індексу маси тіла та паління. Доведено, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на СЧВ тісно пов'язане зі зниженням рівня естрадіолу в сироватці крові.

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

Вступ. Остеопороз відноситься до найважливіших соціально-медичних проблем сучасності. У зв'язку зі суттєвим збільшенням тривалості життя хворих на СЧВ на перший план виходить супутня патологія, серед якої остеопороз посідає особливе місце [11]. Чинники, які ведуть до прискореного розвитку зниження мінеральної щільності кісткової тканини загалом і при СЧВ зокрема, значною мірою не з'ясовані. Найбільш частими (традиційними) є жіноча стать, знижена рухова активність, період життя, неповноцінне харчування тощо [9, 10]. Вважається, що при СЧВ розвиток остеопорозу головним чином пов'язаний з використанням глюкокортикоїдів (ГК) та гіперпродукцією цитокінів, які негативно впливають на кістковий метаболізм [32, 33, 41].

Накопичені за останні роки дані засвідчують, що втрата кісткової маси є результатом взаємодії імунної та кісткової систем організму людини, в регуляції якої беруть участь естрогени [44]. Механізми несприятливого впливу клімактерію на розвиток та прогресування структурно-функціональних порушень кісткової тканини при СЧВ значною мірою не з'ясовані. На сьогодні розглядаються два механізми – це опосередкована (синтез кальцитоніну, всмоктування кальцію в кишечнику, реабсорбція його в нирках, синтез паратгормону) дія естрогенів на скелет та власне безпосередня дія гормонів [2, 12, 36]. Можливість безпосереднього впливу естрогенів на кісткову тканину підтверджується наявністю специфічних рецепторів на остеоцитах, остеобластах та остеокластах, а також імунних клітинах [1, 21, 38]. Продемонстровано, що дефіцит естрогенів веде до зміщення балансу кісткового метаболізму в бік процесів його резорбції шляхом зниження активності кісткових клітин, синтезу кальцитоніну, всмоктуванню кальцію, підвищення прозапальних цитокінів тощо [12, 44]. Водночас, як

змінюється структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у хворих на СЧВ за умов гіпоестрогенії в різному репродуктивному віці не з'ясовано. Практично малодослідженим залишається зв'язок рівнів естрадіолу з іншими метаболічними чинниками захворювання, а також, як змінюється рівень цього гормону в умовах активного запального процесу.

Мета дослідження. Вивчити рівень естрадіолу у хворих на СЧВ, зіставити його з періодами репродуктивної функції, тяжкістю перебігу захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини.

Матеріал і методи. У дослідженні обстежено 81 жінку, хвору на СЧВ (основна група). Середній вік хворих становив $45,11 \pm 1,03$ року. До контрольної групи увійшли 29 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (American College of Rheumatology) [18] і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [14]. Ушкодження органів визначали за допомогою SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) [39].

У всіх пацієнтів оцінювали наявність наступних факторів ризику остеопорозу: вік, сімейний анамнез переломів, постменопаузальний статус, гінекологічні оперативні втручання, паління, індекс маси тіла (ІМТ). Також було враховано тривалість захворювання, прийом глюкокортикоїдів, гідроксихлорохіну, імуносупресантів, препаратів кальцію та вітаміну D, антиостеопоротичної терапії. Для кожного пацієнта підрахована сумарна доза та тривалість лікування глюкокортикоїдами. Критерія-

ми виключення були вагітність, лактація, первинна аменорея, гістеректомія, овариєктомія, прийом оральних контрацептивів та циклофосфаміду.

Менопаузою вважали останню самостійну менструацію, визначену ретроспективно після 12 місяців аменореї, постменопаузою – період, що настає з моменту появи останньої менструації, перименопаузою – період від появи перших клімактеричних симптомів (порушення менструального циклу, дефіцит естрогену) і до 12 місяців після останньої самостійної менструації.

Лабораторне обстеження включало визначення маркерів активності запального процесу (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6)). Вміст С-реактивного білка в крові визначали імуноферментним методом із використанням стандартного набору фірми “Diagnostic Automation Inc.”, США. Вміст прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 у плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми “Calbiotech”, Німеччина. Оцінку вмісту естрадіолу проводили в лютеїнову фазу (20-22 день менструального циклу) імуноферментним методом із використанням комерційного набору “Estradiol ELISA” (“DRG”, Німеччина).

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

Зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта на рівні L₁-L₄ та проксимального відділу стегна визначали мето-

дом двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DEXA) на апараті Hologic Discovery Wi (S/N 872-27). Діагноз остеопорозу встановлювали, якщо показник Т-критерію в поперекових хребцях (L₁-L₄) та стегні складав – 2,5 SD (Standard deviation) або менше. Остеопенія відповідала показникам Т-критерію від -1 до -2,5 SD.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювався за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм Excel 7,0. Основні характеристики включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартну похибку середньої величини (m), відносні величини (абс., %), рівень статистичної значущості (p). Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин застосовували критерій Стюдента (t), для відносних величин - критерій Хі-квадрат Пірсона (c²), у тому числі з поправкою Йейтса. Для оцінки взаємозв'язку між показниками використовували коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r). Використовувалися три рівні статистичної значущості результатів дослідження – p<0,05, p<0,01, p<0,001.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз рівнів естрадіолу в сироватці крові показав, що за цим показником особи контрольної групи та хворі на СЧВ істотно відрізняються (табл. 1). За результатами перцентильного аналізу встановлено, що в 95 % осіб контрольної групи рівень естрадіолу знаходився в діапазоні 21,3-273,5 пг/мл (P₅-P₉₅), у той час у хворих на СЧВ 95 % становив 8,6-158 пг/мл. У хворих на СЧВ реєструвалися більш низькі значення медіани, ніж у контрольній

Таблиця 1

Перцентильний аналіз рівнів естрадіолу в сироватці крові у практично здорових осіб та хворих на системний червоний вовчак

Група	Медіана	Естрадіол, пг/мл					
		P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Контроль, n=29	67,9	21,3	29,9	51,3	176,1	248,3	273,5
Хворі на СЧВ, n=81	43,8	8,6	10,2	21,3	85	155,2	158

Таблиця 2

Вміст естрадіолу в сироватці крові жінок, хворих на системний червоний вовчак, залежно від періоду їх репродуктивної функції (M±m)

Періоди репродуктивної функції жінок	Естрадіол, пг/мл	
	Хворі на СЧВ, n=81	Контрольна група, n=29
Середнє значення, пг/мл	59,9±5,60 [#]	110,2±15,8
Доменопаузний період	79,8±7,76	155,1±15,7
Постменопаузний період	33,9±5,55 [§]	48,4±4,43 [§]
У тому числі:		
Пізній репродуктивний період	102,8±12,8	180,8±14,7
Перименопауза	63,7±8,59*	97,5±17,6*
Рання постменопауза	53,4±13,2*	60,5±3,1*
Пізня постменопауза	23,7±3,60*	32,8±4,9*

Примітка. 1. Знаком * позначені достовірні відмінності стосовно пізнього репродуктивного періоду. 2. Знаком [§] позначені достовірні відмінності стосовно доменопаузного періоду. 3. Знаком [#] позначені достовірні відмінності стосовно контрольної групи

Таблиця 3

Вік та «стаж» системного червоного вовчака в обстежених жінок до- та постменопаузного віку з високими та низькими рівнями естрадіолу (M±m)

Групи хворих		Вміст естрадіолу в сироватці крові	Вік хворих, роки	Тривалість СЧВ, роки
Доменопаузний період	1	Вище 50 пг/мл, n=30	38,7±1,42	8,70±1,04
	2	Менше 50 пг/мл, n=16	42,1±1,52	12,5±1,98
Постменопаузний період	3	Вище 20 пг/мл, n=21	52,6±1,07	17,9±2,42
	4	Менше 20 пг/мл, n=14	54,9±1,44	13,4±3,28

Таблиця 4

Активність запального процесу (SLEDAI, рівні СРБ та ІЛ-6) у обстежених жінок до- та постменопаузного віку з високими та низькими рівнями естрадіолу (M±m)

Групи хворих	Вміст естрадіолу в сироватці крові	SLEDAI, бали	СРБ, нг/л	ІЛ-6, нг/л
Доменопаузний період	Вище 50 пг/мл, n=30	15,6±1,43	9,38±0,43	15,2±0,80
	Менше 50 пг/мл, n=16	17,8±1,83	11,2±0,61*	17,9±1,09*
Постменопаузний період	Вище 20 пг/мл, n=21	13,8±1,40	8,69±0,60	14,42±0,96
	Менше 20 пг/мл, n=14	15,7±1,55	10,53±0,71 [#]	18,10±1,38 [#]

Примітка. 1. Знаком * позначені достовірні відмінності стосовно групи хворих із вмістом естрадіолу вище 50 пг/мл. 2. Знаком [#] позначені достовірні відмінності стосовно групи хворих із вмістом естрадіолу вище 20 пг/мл

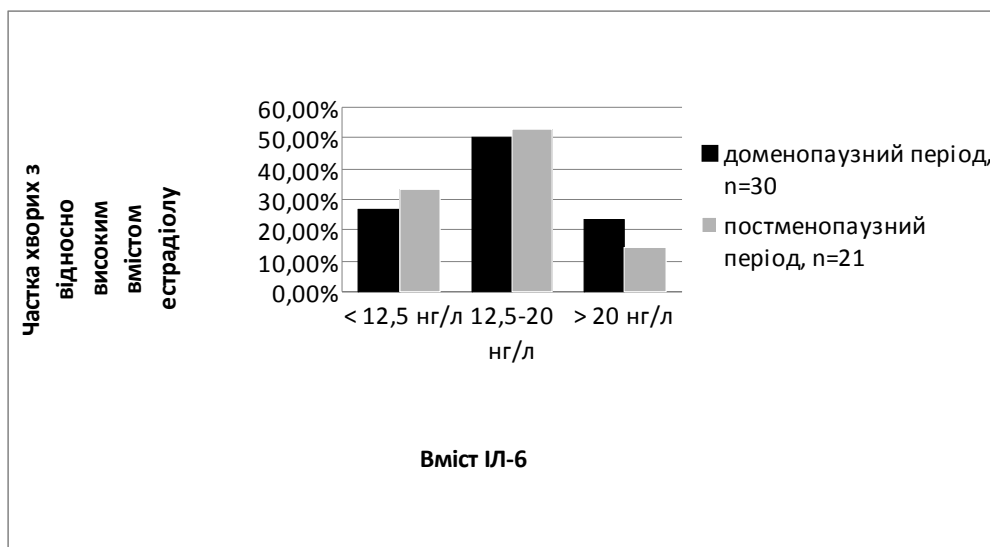


Рис. Активність захворювання у хворих на системний червоний вовчак до- та постменопаузного віку з відносно високим вмістом естрадіолу

групі (43,8 проти 67,9 пг/мл). У групі контролю вміст естрадіолу в середньому становив 110,2±15,8 пг/мл. У хворих на СЧВ вміст естрадіолу достовірно був в 1,83 раза нижчим за такий у контролі і дорівнював 59,9±5,6 пг/мл.

Рівень естрадіолу прогресивно знижувався в міру репродуктивного старіння жінок. Так, у жінок, хворих на СЧВ, у постменопаузі середній вміст цього гормону дорівнював 33,9±5,55 пг/мл, тоді як у доменопаузному періоді – 79,8±7,76 пг/мл (вірогідно нижчий у 2,35 раза). Більше того, у жінок, хворих на СЧВ перименопаузного, раннього та пізнього постменопаузного віку вміст естрадіолу був в 1,6, 1,9 та 4,3 раза, відповідно, нижчим від такого у жінок пізнього репродуктивного періоду (табл. 2).

Вплив віку та тривалість захворювання на рівень естрадіолу оцінено в наступній частині дослідження. Як видно з таблиці 3, у групах жінок доменопаузного віку з відносно високим (більше 50 пг/мл) та відносно низьким (менше 50 пг/мл) вмістом естрадіолу вік обстежених мало відрізнявся, і становив відповідно 38,7±1,42 та 42,1±1,52 року. Тривалість захворювання складала 8,7±1,04 та 12,5±1,98 року. Подібним чином були сформовані групи жінок постменопаузного віку з відносно високим (більше 20 пг/мл) та відносно низьким (менше 20 пг/мл) вмістом естрадіолу в сироватці крові. Тривалість захворювання у постменопаузних жінок з високим та низьким вмістом естрадіолу відрізнялась і становила відповідно 17,9±2,42 та 13,4±3,28 року, а середній

Таблиця 5

Зв'язок рівнів естрадіолу в обстежених жінок до- та постменопаузного віку з палінням, індексом маси тіла та глюкокортикоїдним навантаженням ($M \pm m$)

Групи хворих	Вміст естрадіолу в сироватці крові	ІМТ, кг/м ²	Сумарна доза ГК, г	Частота паління, n
Доменопаузний період	Вище 50 пг/мл, n=30	26,45±0,83	39,3±5,94	3 (10,0 %)
	Менше 50 пг/мл, n=16	23,77±1,38	47,9±8,33	2 (12,5 %)
Постменопаузний період	Вище 20 пг/мл, n=21	28,9±1,67	48,2±5,14	3 (15,0 %)
	Менше 20 пг/мл, n=14	29,1±1,88	47,4±13,9	1 (7,1 %)

Таблиця 6

Кореляційні зв'язки показників особливостей перебігу захворювання та рівнем естрадіолу у до- та постменопаузних жінок, хворих на системний червоний вовчак

Показники	Естрадіол, пг/мл	
	Доменопаузний період, n=46	Постменопаузний період, n=35
Вік хворих, роки	-0,32*	-0,35
Тривалість СЧВ, роки	-0,06	-0,09
SLEDAI, бали	-0,18	-0,21
СРБ, нг/л	-0,30	-0,36*
ІЛ-6, нг/л	-0,34*	-0,37*
ІМТ, кг/м ²	0,10	0,07
Сумарна доза ГК, г	-0,19	-0,10
Паління	0,02	0,09

Примітка. Знаком * позначені вірогідні кореляційні зв'язки

Таблиця 7

Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у жінок, хворих на системний червоний вовчак, залежно від періоду їх репродуктивної функції ($M \pm m$)

Групи хворих	Поперековий відділ хребта, n=81			стегно, n=54		
	T-критерій	остеопороз, n/%	BMD, г/см ²	T-критерій	остеопороз, n/%	BMD, г/см ²
1 Доменопаузний період, n=53/32	-0,90±0,15	4 (7,5%)	0,93±0,02	-0,77±0,18	2 (6,3%)	0,93±0,03
2 Постменопаузний період, n=38/22	-1,36±0,18 [#]	6 (15,8%)	0,87±0,02 [#]	-1,08±0,18	3 (13,6%)	0,91±0,03
У тому числі жінки, хворі на СЧВ:						
3 Пізній репродуктивний період, n=24/13	-0,76±0,18	2 (8,3%)	0,95±0,02	-0,12±0,19	0	1,02±0,03
4 Перименопауза, n=29/19	-1,14±0,24	2 (6,8%)	0,90±0,03	-1,39±0,21*	2 (10,5%)	0,86±0,04*
5 Рання постменопауза, n=13/8	-1,28±0,19*	2 (15,4%)	0,87±0,03*	-0,54±0,32	1 (12,5%)	0,99±0,04
6 Пізня постменопауза, n=25/14	-1,26±0,26	4 (16,0%)	0,88±0,03*	-1,16±0,20*	2 (14,3%)	0,89±0,04*

Примітка. 1. Знаком * позначені достовірні відмінності стосовно пізнього репродуктивного періоду. 2. Знаком [#] позначені достовірні відмінності стосовно доменопаузного періоду

вік пацієнток складав 52,6±1,07 та 54,9±1,44 року відповідно.

З'ясувалось, що у жінок, хворих на СЧВ, рівень естрадіолу в сироватці крові виявляв тісну залежність від виразності запальної реакції (табл. 4). Так, концентрація СРБ та ІЛ-6 у пацієнтів з низьким рівнем естрадіолу в доменопаузному періоді була вірогідно (на 19,4 % та 18,0 % відповідно) вищою, ніж у жінок із високим рівнем естрадіолу. У постменопаузному періоді зв'язок між рівнем естрадіолу та вира-

зністю запальної реакції була ще більш помітною. Зокрема, рівні СРБ та ІЛ-6 у жінок із відносно високим вмістом естрадіолу були відповідно на 21,0 та 25,0 % більшими від таких у жінок із низьким вмістом естрадіолу. Сумарний показник активності запального процесу SLEDAI у пацієнтів із рівнем естрадіолу нижче 20 пг/мл був на 13,0 % вищим від такого в осіб із рівнем естрадіолу більше 20 пг/мл.

Незважаючи на виявлену нами обернену залежність рівнів естрадіолу від активності запаль-

Таблиця 8

Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у до- та постменопаузних жінок, хворих на системний червоний вовчак, залежно від рівня естрадіолу (M±m)

Показники	Доменопаузний період		Постменопаузний період	
	Вище 50 пг/мл, n=30	Менше 50 пг/мл, n=16	Вище 20 пг/мл, n=21	Нижче 20 пг/мл, n=14
	1	2	3	4
Поперековий відділ хребта, n=81				
Т-критерій	-0,75±0,21	-1,60±0,37*	-1,12±0,26	-1,56±0,33
BMD, г/см ²	0,95±0,02	0,86±0,03*	0,90±0,03	0,87±0,04
Стегно, n=54				
Т-критерій	-0,58±0,22	-1,61±0,32*	-1,02±0,23	-1,70±0,27*
BMD, г/см ²	0,94±0,03	0,84±0,06	0,97±0,04	0,84±0,05*
Число осіб з переломами в анамнезі, n=13	3 (10,0%)	5 (31,3%)*	2 (9,5%)	3 (21,4%)

Примітка. Знаком * позначені достовірні відмінності стосовно групи порівняння

ного процесу, існувала частка пацієнтів, в яких відносно високі рівні естрадіолу поєднувалися з виразним запальним процесом (рис.). При цьому основну частку осіб до- та постменопаузного віку (77 та 86 %, відповідно) складали хворі з помірною чи високою активністю запального процесу. Відносно високі рівні естрадіолу, які асоціювалися з більшими органічними ураженнями та вищою активністю захворювання, зареєстровані у 23,0 % та 14,0 % жінок у до- та постменопаузі відповідно.

Рівень естрадіолу в сироватці крові хворих на СЧВ суттєво не залежав від індексу маси тіла (табл. 5). Паління також не мало зв'язку з формуванням гіпоестрогенії як у до-, так і в постменопаузному періоді. З'ясувалось, що концентрація естрадіолу виявляла деяку залежність від сумарної дози ГК. Так, у доменопаузному періоді сумарна доза ГК у осіб із низькими рівнями естрадіолу була на 21,0 % більшою від такої у жінок із відносно високими рівнями естрадіолу. Однак у постменопаузальних жінок не простежувалося чіткого взаємозв'язку вмісту естрадіолу з глюкокортикоїдним навантаженням.

Додаткове підтвердження зв'язку між показниками, що відображають активність захворювання та рівнем естрадіолу в сироватці крові ми отримали при проведенні кореляційного аналізу (табл. 6). Встановлено, що у жінок, хворих на СЧВ доменопаузного віку встановлювався обернений вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу в сироватці крові та концентрацією ІЛ-6 ($r=-0,34$). Після менопаузи рівень естрадіолу виявляв найвищу негативну залежність із вмістом у сироватці крові СРБ та ІЛ-6 (-0,36 та -0,37 відповідно). У той же час не зареєстровано вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом естрадіолу та активністю захворювання за шкалою SLEDAI, IMT, тривалістю захворювання, сумарною дозою ГК, а також палінням. Тісний зв'язок між рівнями естрадіолу з віком хворих підтверджується і кореляційним

аналізом. У групі хворих доменопаузного віку він був вірогідним (-0,32).

У наступній частині дослідження ми проаналізували зв'язок між репродуктивним віком жінки та структурно-функціональним станом кісткової тканини (табл. 7). Встановлено, що показники структурно-функціонального стану кістки у жінок, хворих на системний червоний вовчак, виявляють певну залежність від репродуктивного віку. Зокрема, у жінок постменопаузного віку Т-критерій поперекового відділу хребта, а також BMD (bone mineral density) були вірогідно меншими, ніж у осіб доменопаузного віку, Т-критерій стегна, BMD – виявляли тенденцію до зменшення. Слід зауважити, що вивчені нами структурно-функціональні показники кісткової тканини (Т-критерій, BMD) поперекового відділу хребта та стегна у жінок раннього та пізнього постменопаузного віку були вірогідно нижчими порівняно з такими в осіб репродуктивного періоду.

Формування гіпоестрогенії асоціювалося з погіршенням структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на СЧВ (табл. 8). Зокрема, у пацієнтів доменопаузного віку з низьким рівнем естрадіолу Т-критерій та BMD поперекового відділу хребта були вірогідно нижчими від таких у жінок з високим рівнем естрадіолу. У постменопаузному періоді тенденція до зниження Т-критерію та BMD була подібною. Зокрема, у жінок із рівнем естрадіолу менше 20 пг/мл реєструвався на 39,0 % та 66,0 % нижчий Т-критерій у ділянці попереку та стегна, ніж у жінок із рівнем естрадіолу більше 20 пг/мл. У жінок доменопаузного віку виявлено чіткий взаємозв'язок між зниженням вмісту естрадіолу та появою остеопоротичних переломів. У постменопаузних жінок із низьким рівнем естрадіолу можна відзначити лише тенденцію до збільшення частки осіб із переломами.

Таким чином, у дослідженні встановлено, що у хворих на СЧВ вміст естрадіолу майже вдвічі нижчий за такий у групі контролю і дорівнює

59,9±5,6 пг/мл проти 110,2±15,8 пг/мл. За окремим винятком [15, 23, 35], дані літератури також вказують на зниження вмісту естрадіолу у хворих на СЧВ порівняно з особами контрольної групи [28, 37]. Основними причинами гіпоестрогенії (порушення гонадної активності) у хворих на СЧВ є активність запального процесу, автоімунний оофорит, гіперпролактинемія, порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, глюкокортикоїдне та цитостатичне навантаження [5, 20, 25]. Водночас гіперестрогенію у хворих на СЧВ пов'язують із накопиченням високоактивного метаболіту 16 α -гідроксіестрону [22] та зниженням вмісту 2-гідроксіестрону [30] у таких випадках рівень естрадіолу може бути як підвищений [15, 23, 35], так і знижений [28, 37].

Дослідженням встановлено, що рівень естрадіолу прогресивно знижувався із репродуктивним старінням жінок. Зокрема, якщо в постменопаузі середній вміст цього гормону дорівнював 33,9±5,55 пг/мл, то в доменопаузному періоді – 79,8±7,76 пг/мл, водночас рівень цього гормону суттєво не залежав від тривалості захворювання, паління та індексу маси тіла.

Отримані нами дані однозначно демонструють тісний зв'язок між активністю запального процесу, з одного боку, та концентрацією естрадіолу з іншого. Так, кількість СРБ та ІЛ-6 у пацієнтів із низьким рівнем естрадіолу в доменопаузному періоді виявився вірогідно (на 19,4 % та 18,0 % відповідно) вищим, ніж у жінок із високим рівнем естрадіолу. У постменопаузному періоді така залежність була ще більш помітною. Кореляційний аналіз дав додаткові докази залежності концентрації естрадіолу у хворих на СЧВ від інтенсивності запальної реакції, оскільки між рівнем естрадіолу та маркерами запалення встановлюються вірогідні кореляційні зв'язки. Дані літератури щодо зв'язку концентрації естрадіолу із запальною реакцією суперечливі. Повідомляється, що естрогени, навіть у низькій концентрації стимулюють гуморальну імунну відповідь, підвищуючи продукцію ІЛ-4, -6, -10 Т-хелперами 2-го типу [38]. У нашому дослідженні існувало 23,0 % та 14,0 % жінок у до- та постменопаузі, відповідно, у яких високі рівні естрадіолу поєднувалися з більшими органічними ураженнями та вищою активністю захворювання.

Існують наукові праці, в яких вказується на те, що естрогени здатні провокувати цитокінові зрушення лише на ранніх етапах захворювання, не будучи залученими згодом [15]. Водночас існує і зворотний зв'язок активності захворювання з гонадною функцією у хворих на СЧВ, оскільки порушення менструального циклу в них трапляються найчастіше на висоті загострень захворювання [28, 29].

Ми з'ясували, що сироватковий рівень естрадіолу в жінок, хворих на системний червоний вовчак, практично не залежав від глюкокортикоїдного навантаження. Лише жінки в репродуктивному віці з відносно низьким рівнем естрадіолу мали на 21,0 % вищу сумарну дозу ГК. Наші результати

цілком узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких показано, що 60,0 % жінок, хворих на системний червоний вовчак, що не отримували ГК, мають низькі рівні естрадіолу [28]. За іншими даними, надмірне та довготривале використання глюкокортикоїдів депресивно впливає на концентрацію в сироватці естрадіолу [43] та асоціюється з порушеннями менструального циклу [20].

Отримані нами дані засвідчили, що структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок, хворих на системний червоний вовчак, виявляє певну залежність від репродуктивного віку. Так, Т-критерій та ВМД поперекового відділу хребта та стегна вірогідно зменшувалися зі вга-санням репродуктивної функції. Гіпоестрогенія асоціювалася також із суттєвим зростанням кількості переломів в анамнезі, на що вказує вірогідне збільшення кількості остеопоротичних переломів у пацієнок доменопаузного віку з відносно низьким рівнем естрадіолу, порівняно з таким у пацієнтів із нормальним рівнем естрадіолу. У постменопаузних жінок із низьким рівнем естрадіолу можна відзначити лише тенденцію до збільшення частки осіб із переломами. Зв'язок менопаузи з погіршенням структурно-функціонального стану кісткової тканини у жінок, хворих на системний червоний вовчак, був продемонстрований і в інших роботах [8, 16, 26, 31, 40]. Так, у жінок із менопаузою реєструвалося зростання кількості остеопоротичних переломів [34]. Однак були й такі, які не відзначили зв'язку між вмістом естрадіолу та змінами МЩКТ у хворих на СЧВ [7, 40].

Результати нещодавніх досліджень засвідчили, що статеві гормони і, зокрема, дефіцит естрогенів, причетні до прискореної втрати кісткової маси і є найважливішим чинником ризику розвитку постменопаузного та інволюційного остеопору [19, 24, 44]. Встановлено, що естрадіол, зв'язуючись зі своїми рецепторами [4], індукує апоптоз остеокластів та пригнічує загибель остеобластів, а також бере участь у кальцієвому гомеостазі [42, 36]. Дефіцит естрогену лежить в основі цитокінової стимуляції системи RANKL/RANK/OPG, і як наслідок – активації остеокластогенезу [42].

Таким чином, у хворих на СЧВ має місце суттєве (в 1,8 раза) зниження рівнів естрадіолу, порівняно з контрольною групою. Гормональний дисбаланс (гіпоестрогенія) у хворих на СЧВ зумовлений не лише репродуктивним старінням жінки, але й активністю запального процесу, і практично не залежить від ГК навантаження, тривалості захворювання та інших метаболічних чинників захворювання. З'ясувалось також, що процес менопаузального переходу (прогресуюча гіпоестрогенія) асоціюється з цілою низкою прогностично небажаних структурно-функціональних змін кісткової тканини.

Висновки

1. У жінок, хворих на системний червоний вовчак вміст естрадіолу в 1,8 раза нижчий за такий у загальній популяції. Концентрація естрадіолу асоціюється не лише з репродуктивним ста-

рінням жінок, але й також з активністю запально-го процесу і практично не залежить від сумарної дози глюкокортикоїдів, тривалості захворювання, індексу маси тіла та паління.

2. Погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини (Т-критерій та BMD) тісно пов'язані зі зниженням рівня естрадіолу в сироватці крові (коефіцієнти кореляції $r=0,29$, $0,31$ у жінок доменопаузного віку та $r=0,33$, $0,36$ у жінок постменопаузного віку).

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові дослідження будуть спрямовані на вивчення місця естрадіолу серед інших метаболічних факторів ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини на основі однофакторного дисперсійного та багатфакторного лінійного регресійного аналізу.

Література

- Илловайская И.А. Влияние эстрогенов на функциональное состояние иммунной системы женщины / И.А. Илловайская, Д.С. Михайлова, Е.А. Репина // Иммунология. – 2011. – № 2. – С. 109-112.
- Поворознюк В.В. Менопауза и остеопороз / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева // Репродукт. эндокринология. – 2012. – № 2. – С. 40-47.
- Шабанова С.Ш. Нейроэндокринология и аутоиммунитет – современные аспекты / С.Ш. Шабанова, З.С. Алекберова // Науч.-практ. ревматол. – 2010. – № 1. – С. 24-31.
- Ascenzi P. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health / P. Ascenzi, A. Vocedi, M. Marino // Mol Aspects Med. – 2006. – № 27. – P. 299-402.
- Blanco-Favela F. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power / F. Blanco-Favela, G. Quintal-Alvarez, A. Leños-Miranda // J. Rheumatol. – 1999. – № 26. – P. 55-59.
- Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy / T.P. Van Staa, R.F. Laan, I.P. Barton [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 3224-3229.
- Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus / K. Redlich, S. Ziegler, H. P. Kiener [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – № 59. – P. 308-310.
- Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus / H. P. Bhattoa, P. Bettembuk, A. Balogh [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2002. – № 21. – P. 135-141.
- Bultink I.E. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus / I.E. Bultink // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. – № 64. – P. 2-8.
- Bultink I. E. Systemic lupus erythematosus and fractures / I. E. Bultink, W. F. Lems // RMD Open. – 2015. – № 15. – 1 (Suppl 1): e000069. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000069. eCollection 2015.
- Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus / M.B. Urowitz, D.D. Gladman, B.D. Tom [et al.] // J. Rheumatol. – 2008. – № 35. – P. 2152-2158.
- Compston J. E. Sex steroids and bone / J.E. Compston // Physiol Rev. – 2001. – № 81. – P. 419-447.
- Cutolo M. Estrogen metabolism and autoimmunity / M. Cutolo, A. Sulli, R. H. Straub // Autoimmun Rev. – 2012. – № 11 (6-7): A460-4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.014. Epub 2011 Dec 2.
- Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE / C. Bombardier, D.D. Gladman, M.B. Urowitz [et al.] // Arthritis Rheum. – 1992. – № 35. – P. 630-640.
- Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients / D.Verthelyi, M. Petri, M. Ylamus, D.M. Klinman // Lupus. – 2001. – № 10. – P. 352-358.
- Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. / S. Lakshminarayanan, S. Walsh, M. Mohanraj, N. Rothfield // J. Rheumatol. – 2001. – № 28. – P. 102-108.
- Gladman D. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus / D. Gladman, E. Ginzler, C. Goldsmi // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 39. – P. 363-369.
- Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / M.C. Hochberg // Arthritis Rheum. – 1997. – № 40. – P. 1725-1734.
- Holm J.P. Time trends in osteoporosis risk factor profiles: a comparative analysis of risk factors, comorbidities, and medications over twelve years / J.P. Holm, L. Hyldstrup, J.B. Jensen // Endocrine. – 2016. - doi 10.1007/s12020-016-0987-5.
- Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea / C.A. Silva, M.E. Deen, M.V. Febrônio [et al.] // Rheumatol. Int. – 2011. – № 31. – P. 1037-1043.
- Krum S.A. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone / S.A.Krum // J. Cell. Biochem. – 2011. – № 2. – P. 401-408.
- Lahita R.G. Sex steroids and SLE: Metabolism of androgens to estrogens [editorial] / R.G. Lahita // Lupus. – 1992. – № 1. – P. 125-127.
- McMurray R.W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis / R.W. McMurray, W. May // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 2100-2110.
- McNamara L.M. Perspective on post-menopausal osteoporosis: establishing an interdisciplinary understanding of the sequence of events from the molecular level to whole bone fractures / L.M. McNamara // J. R. Soc. Interface. – 2010. – № 7. – P. 353-372.
- Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus / P.B. Medeiros, M.V. Febrônio, E. Bonfá [et al.] // Lupus. – 2009. – № 18. – P. 38-43.
- Mok C.C. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus / C.C. Mok, A. Mak, K.M. Ma // Lupus. – 2005. – № 14. – P. 106-112.
- Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density / C.A. Pineau, M.B. Urowitz, P.J. Fortin [et al.] // Lupus. – 2004. – № 13. – P. 436-441.
- Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus / S.S. Shabanova, L.P. Ananieva, Z.S. Alekberova [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2008. – № 26. – P. 436-441.
- Pasoto S.G. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations / S.G. Pasoto, B.B. Mendonca, E. Bonfa // Lupus. – 2002. – № 11. – P. 175-180.
- Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have increased renal excretion of mitogenic estrogens in relation to endogenous antiestrogens / C. Weidler, P. Härle, J. Schedel [et al.] // J. Rheumatol. – 2004. – № 31. – P. 489-494.
- Pineau C.A. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated

- with reduced bone density / C.A. Pineau, M.B. Urowitz, P.J. Fortin // *Lupus*. – 2004. – № 13 (6). – P. 436-441.
32. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report / K. Almedhed, D.H. Forsblad, G. Kvist [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – № 46. – P. 1185-1190.
 33. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus / I.E. Bultink, W.F. Lems, P.J. Kostense et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 54. – P. 2044-2050.
 34. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy / M.L. Rentero, E. Amigo, N. Chozas [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2015. – № 16. - doi: 10.1186/s12891-015-0733-9.
 35. Relationship between vitamin D, IFN- γ , and E2 levels in systemic lupus erythematosus / V. Kokic, D. Kaliterna Martinovic, M. Radic [et al.] // *Lupus*. – 2016. – № 25. – P. 282-288.
 36. Riggs B.L. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men / B.L. Riggs, S. Khosla, L.J. Melton // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – № 13. – P. 763-773.
 37. Sex hormones in chronic systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical and biological parameters / J.A. Muñoz, A. Gil, J.M. López-Dupla [et al.] // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 1994. – № 145. – P. 459-463.
 38. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation / R.H. Straub // *Endocr. Rev.* – 2007. – № 28. – P. 521-574.
 39. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus / D. Gladman, E. Ginzler, C. Goldsmith [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1996. – № 39. – P. 363-369.
 40. The prevalence of low bone mineral density in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with the disease damage index and other associated factors / M.I. Souto, A. Coelho, C. Guo [et al.] // *J. Clin. Densitom.* – 2012. – № 15. – P. 320-327.
 41. Uppal S.S. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study / S.S. Uppal, S.J. Hayat, R. Raghupathy // *Lupus*. – № 18. – 2009. – P. 690-697.
 42. Weitzmann M.N. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale / M.N. Weitzmann, R. Pacifici // *J Clin Invest.* – 2006. – № 116. – P. 1186-1194.
 43. Witorsch R.J. Effects of elevated glucocorticoids on reproduction and development: relevance to endocrine disruptor screening / R.J. Witorsch // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2016. – № 46. – P. 420-436.
 44. Zhao R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective / R. Zhao // *Int. J. Med. Sci.* – 2012. – № 9. – P. 825-832.

УРОВЕНЬ ЭСТРАДИОЛА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ РАЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ

Л.П. Денищич, С.В. Шевчук

Резюме. В статье приведены данные об уровне эстрадиола у больных системной красной волчанкой (СКВ), его сопоставление с периодами репродуктивной функции, традиционными факторами риска, тяжестью течения заболевания и структурно-функциональным состоянием костной ткани. В исследовании обследовано 81 женщину, больную системной красной волчанкой разного репродуктивного возраста. Средний возраст больных составил $45,11 \pm 1,03$ лет. В контрольную группу вошли 29 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Установлено, что у женщин, больных СКВ, содержание эстрадиола в 1,8 раза ниже такового в общей популяции. Концентрация эстрадиола ассоциируется не только с репродуктивным старением женщин, но также с активностью воспалительного процесса и практически не зависит от суммарной дозы глюкокортикоидов, длительности заболевания, индекса массы тела и курения. Доказано, что снижение минеральной плотности костной ткани у больных СКВ тесно связано со снижением уровня эстрадиола в сыворотке крови.

Ключевые слова: эстрадиол, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, системная красная волчанка.

THE LEVEL OF ESTRADIOL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS OF DIFFERENT REPRODUCTIVE AGE: THE RELATIONSHIP BETWEEN THE COURSE OF THE DISEASE AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE BONE TISSUE

L.P. Denyschych, S.V. Shevchuk

Abstract. The article presents data on the level of estradiol in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its comparison with periods of reproductive function, traditional risk factors, course of the disease, structural and functional state of the bone tissue. We have examined 81 female SLE patients of various reproductive age. The mean age of patients was $45,11 \pm 1,03$ years. The control group included 29 healthy age- and sex-matched individuals. It is established that the level of estradiol in SLE patients is by 1.8 times significantly lower than in healthy individuals. It is proved that reduced estradiol concentration is associated not only with reproductive women's aging, but also with the inflammatory activity, but there is no correlation with cumulative dose of glucocorticoids, disease duration, BMI and smoking was found. Research has shown, that bone loss in SLE patients is associated with estrogen deficiency.

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

Pyrohov Scientific Research Institute for Rehabilitation of Disabled People (Vinnytsya)

Рецензент – проф. О.И. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 49-56

Надійшла до редакції 21.09.2016 року