

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЦИГАНИК ЛІЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.5–002.525.2–031.82-06:616.1/.4] –02:616.71–008.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ
ТА СТАНУ КІСТОК У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ
ВОВЧАК З УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ:
ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Л. В. Циганик

підпис Ініціали та прізвище дисертанта

Науковий керівник: Абрагамович Орест Остапович, доктор медичних наук,
професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Циганик Л. В. Особливості кальцієво-фосфорного обміну та стану кісток у хворих на системний червоний вовчак з ураженнями внутрішніх органів: діагностика та принципи диференційованого лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Системний червоний вовчак (СЧВ) – системна запальна хвороба, що її провокують генетичні, гормональні та імунологічні чинники. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні, хвороба залишається такою, що призводить до інвалідизації, зокрема, через збільшення крихкості кісток і виникнення низькоенергетичних переломів.

Метою дослідження було удосконалення діагностики, обґрунтування принципів та підвищення ефективності лікування хворих на СЧВ із ураженням внутрішніх органів на основі результатів характеристики виявлених у них уражень кісток, діагностованих за показниками мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), кальцієво-фосфорного обміну (КФО), маркерів кісткового метаболізму, оцінки їх особливостей залежно від основних показників перебігу хвороби й дози глюкокортикоїдів (ГК), залежності МЩКТ від клінічних критеріїв Американської колегії ревматологів (American college of rheumatology – ACR) та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

Завданнями дослідження було: з'ясувати поширеність ушкодження кісток у хворих на СЧВ із ураженням внутрішніх органів; охарактеризувати стан кісток у хворих на СЧВ за результатами оцінки МЩКТ, показниками КФО, маркерів кісткового метаболізму; дослідити особливості МЩКТ, КФО та кісткового метаболізму залежно від індексу активності СЧВ (Systemic Lupus Erythematosus

Disease activity index – SLEDAI), ушкодження, оціненого за Системою міжнародної колаборації клінік системного червоного вовчак (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC), тривалості СЧВ, кількості й тривалості загострень, середньої і сумарної дози ГК; дослідити залежність МЩКТ від клінічних критеріїв ACR та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем у хворих на СЧВ; на основі отриманої інформації про особливості ремоделювання кісткової тканини обґрунтувати принципи та з'ясувати ефективність модифікованого комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ.

Об'єкт дослідження – ушкодження кісток у хворих на СЧВ із ураженням внутрішніх органів. Предмет дослідження – МЩКТ, КФО, остеобластна та остеокластна функції кісток, клінічно-лабораторні та інструментальні показники у хворих на СЧВ, ефективність патогенетично обґрунтованого комплексного лікування хворих на СЧВ.

Для досягнення поставленої мети використовували комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень, який передбачає послідовне отримання інформації про стан кісток у хворих на СЧВ. Клінічні методи: опитування, об'єктивне обстеження (загальний огляд і за системами). Лабораторні методи: окрім рутинних, визначення загального кальцію (Calcium – Ca) у крові та сечі, неорганічного фосфору (Phosphorus – P) у крові та сечі, йонізованого Ca, паратиреоїдного гормону (ПТГ), гідроксивітаміну D, остеокальцину, N-кінцевого пропептид проколагену I типу (N-terminal propeptide of type I procollagen – P₁NP), ізомеризованого C-кінцевого телопептиду (Carboxyterminal Cross-linking Telopeptide of Bone Collagen – β -crosslaps) у крові. Інструментальні обстеження: двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА). Статистичні методи: описова статистика, t-критерій Стюдента, дисперсійний аналіз ANOVA, метод порівняння двох часток із використанням z-критерію, кореляційний (коефіцієнт кореляції К. Пірсона), перцентильний методи, метод лінійної регресії та визначення діагностичної цінності.

У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю діагнозу СЧВ, діагностованого згідно з критеріями ACR (1997) та наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»), жіночої статі й пременопаузального статусу віком від 21 до 51 року (середній вік $38,95 \pm 0,79$ р.), у дослідження залучено 123 хворих, які перебували на обстеженні та лікуванні впродовж 2012–2018 рр. у ревматологічному відділі КНП ЛОР «ЛОКЛ», що є клінічною базою ЛНМУ імені Данила Галицького. У контрольну групу ввійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Виявлено, що у 77,24 % жінок у пременопаузі, хворих на СЧВ, спостерігалось зменшення МЩКТ, з них у 18,70 % – остеопороз, у 58,54 % – остеопенія. Уражається поперековий відділ хребта (Т-критерій $(-1,40) \pm 0,10$ порівняно з контролем $(-0,76) \pm 0,23$), достовірно більша екскреція Ca із сечею ($5,50 \pm 0,29$ ммоль/24 год порівняно з контролем $3,76 \pm 0,46$ ммоль/24 год), достовірно менший вміст 25-гідроксिवітаміну D ($15,53 \pm 0,73$ нг/мл порівняно з контролем $19,62 \pm 0,46$ нг/мл), остеокальцину ($11,88 \pm 0,48$ нг/мл порівняно з контролем $18,61 \pm 0,75$ нг/мл) і достовірно більший вміст β -crosslaps у крові ($0,51 \pm 0,02$ нг/мл порівняно з контролем $0,26 \pm 0,02$ нг/мл).

Доведено, що на якість кісток достовірно негативно впливає збільшення індексу кумулятивного ушкодження SLICC ($r = -0,34$), тривалості СЧВ ($r = -0,28$), частоти ($r = -0,26$) і тривалості загострень ($r = -0,41$), середньої ($r = -0,21$) і сумарної курсової ($r = -0,22$) доз ГК. Зростання активності СЧВ за SLEDAI ($r = 0,48$), збільшення кількості ($r = 0,24$) і тривалості загострень ($r = 0,30$) та сумарної дози ГК ($r = 0,26$) призводить до збільшення вмісту Ca у сечі, а зростання індексу активності ($r = -0,31$), тривалості хвороби ($r = -0,21$) та кількості загострень ($r = -0,21$), середньої ($r = -0,21$) і сумарної курсової ($r = -0,23$) доз ГК – до зменшення вмісту 25-гідроксивітаміну D у крові ($p < 0,05$). На остеобластну функцію достовірно негативно впливає зростання активності СЧВ за SLEDAI ($r = -0,61$), тривалості хвороби ($r = -0,24$), кількості ($r = -0,38$) і тривалості загострень ($r = -0,28$), середньої ($r = -0,26$) і сумарної курсової доз ГК ($r = -0,33$), а посилення

остеокластної функції корелює з індексом активності хвороби ($r = 0,66$), збільшенням середньої ($r = 0,50$) і сумарної ($r = 0,51$) доз ГК ($p < 0,05$).

Встановлено, що МЩКТ у хворих на СЧВ залежить від клінічних критеріїв АСР (фотосенсибілізації, артриту, ураження нирок) та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем (атеросклерозу, автоімунного гепатиту, хронічного панкреатиту): частота остеопорозу у хворих із вказаними вище клінічними ознаками достовірно більша від частоти виявлення нормальної та різного ступеня зменшення МЩКТ.

У рандомізований спосіб серед 123 тематичних хворих відібрано 55 жінок віком від 35 до 51 року (середній вік $45,80 \pm 0,73$), яким, згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», після виявлення вираженої остеопенії або остеопорозу в комплексне лікування необхідно включати базисні антиостеопорозні лікарські засоби. Розпочавши з обґрунтування принципів модифікації комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ, ми взяли до уваги особливості кісткового ремоделювання, які стосуються недостатності вітаміну D, порушення остеобластної та остеокластної функцій. Із попередньою стратифікацією за вказаними показниками 55 хворих поділили на чотири групи: I – зі зменшеним вмістом вітаміну D ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями. У рандомізований спосіб сформовано дослідну групу (ДГ) з 27 хворих жінок, які отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння (ГП) із 28 хворих, курацію яких здійснювали за стандартною методикою без урахування особливостей кісткового ремоделювання, які стосуються недостатності вітаміну D, порушення остеобластної та остеокластної функцій.

Залежно від показників вмісту вітаміну D, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокласної функцій, усім хворим ДГ обґрунтовано і призначено комплексне диференційоване лікування: хворим I групи – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,00 мг/день + вітамін D 600,00 IU/день (вміст вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,0 IU/день (вміст вітаміну D 10,00–20,00 нг/л) / вітамін D 2000,0 (вміст вітаміну D $< 10,0$ нг/л); хворим II групи – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + вітамін D 600,0 IU/день (вміст вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,0 IU/день (вміст вітаміну D 10,0–20,0 нг/л) / вітамін D 2000,0 (вміст вітаміну D $< 10,0$ нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень; хворим III групи – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/день + алендронат 70,0 мг/тиждень; хворим IV групи – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/день. Хворі ГП отримували лікування за стандартною методикою без урахування особливостей кісткового ремоделювання, які стосуються недостатності вітаміну D, порушення остеобластної та остеокласної функцій.

Хворі ДГ підтвердили значне поліпшення якості життя (ЯЖ), на відміну від хворих ГП (загальна кількість балів у хворих ДГ зросла з $80,41 \pm 0,84$ балів до $110,91 \pm 3,15$ бала; $p < 0,05$). У хворих ГП зафіксовано зростання кількості балів з $81,48 \pm 2,21$ бала до $86,57 \pm 2,91$ бала, ($p > 0,05$). Згідно з отриманими результатами оцінки клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих, стандартна і модифікована лікувальні схеми дають позитивний результат (75,00 і 85,19 % хворих відповідно), проте за якісним показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алгоритму – добрий результат лікування достовірно частіше фіксували серед хворих ДГ (55,56 % проти 32,14 %).

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше з'ясовано особливості ремоделювання кісткової тканини, які полягають у недостатності вітаміну D, зниженні активності остеобластної та посиленні остеокласної функцій. Уперше доведено негативний вплив підвищення індексу ураження SLICC, тривалості хвороби, частоти й тривалості загострень, середньої і сумарної дози

ГК на якість кістки. Уперше показано достовірний прямий зв'язок між активністю СЧВ та вмістом Са у сечі й достовірний обернений зв'язок між сумарним показником активності за SLEDAI та вмістом гідроксивітаміну D у сироватці крові. Уперше визначено достовірний непрямий зв'язок між порушенням остеобластної функції та активністю СЧВ за SLEDAI, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень, середньою і сумарною курсовою дозою ГК, доведено достовірний прямий зв'язок між маркером остеокластної функції й активністю хвороби за SLEDAI, середньою і сумарною дозою ГК. Уперше виокремлено клінічні критерії ACR та патогенетично асоційовані синтропічні коморбідні ураження органів і систем, від яких залежить порушення стану кісток у жінок у пременопаузі, хворих на СЧВ: фотосенсибілізація, артрит, ураження нирок, атеросклероз, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит. Уперше обґрунтовано доцільність призначення модифікованого нами комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ з урахуванням вмісту вітаміну D, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій, доведено його ефективність.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що обґрунтовано доцільність комплексного клінічно-лабораторно-інструментального обстеження стану кісток у хворих на СЧВ, зокрема, проведення ДРА поперекового відділу хребта, з метою виявлення зменшення МЩКТ. Аргументовано необхідність оцінки стану КФО та маркерів кісткового метаболізму для призначення патогенетично обґрунтованого комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ. Виокремлені нами клінічні критерії ACR (фотосенсибілізація, артрит, ураження нирок) і патогенетично асоційовані синтропічні коморбідні ураження органів та систем (атеросклероз, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит) дають підстави думати про зменшення МЩКТ у хворих на СЧВ.

Модифікація стандартного лікувального комплексу у хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ полягає у призначенні диференційованого лікування залежно

від вмісту вітаміну D у крові, як маркера регуляції КФО, osteocalcin і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій, достовірно поліпшує ЯЖ і ефективність лікування.

Ключові слова: системний червоний вовчак, остеопороз, остеобластна функція, остеокластна функція, кістковий метаболізм, кальцієво-фосфорний обмін, osteocalcin, β -crosslaps, SLEDAI, тривалість хвороби, SLICC, глюкокортикоїди, лікування.

ABSTRACT

Tsyhanyk L. V. Characteristics of calcium-phosphorus metabolism and bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus and lesions of the internal organs: diagnostics and principles of differentiated treatment. - Qualifying scholarly paper, manuscript.

The dissertation for the academic degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in the specialty 14.01.02 – internal diseases. – The Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory disease induced by genetic, hormonal, and immunological factors. Despite significant advances in its treatment, the disease remains disabling, in particular, due to increased bone fragility and low-energy bone fractures.

The goals of the study were: to improve diagnostics, to justify principles of differentiated treatment and to improve the effectiveness of treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and lesions of the internal organs. The goals were accomplished through: the collection of data on bone mineral density (BMD) indicators, markers of calcium-phosphorus metabolism, markers of bone metabolism; the assessment of relationships between them and the key indicators of the disease progression and glucocorticoids dosage, relationships between BMD T-scores and the clinical SLE criteria of the American College of Rheumatology, relationships between

BMD T-scores and the pathogenetically associated with SLE syntropic comorbid lesions of internal organs and systems.

The objectives of the study were: to determine the prevalence of bone lesions in patients with SLE and the lesions of internal organs; to characterize the condition of bones in patients with SLE according to the results of bone mineral density scans, indicators of calcium-phosphorus metabolism, markers of bone metabolism; to study the relationships between BMD T-scores, indicators of calcium-phosphorus metabolism, markers of bone metabolism and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) scores, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index scores, the duration of SLE, the number and duration of exacerbations, the average and total dose of glucocorticoids; to study the relationships between BMD T-scores and the prevalence of the ACR clinical classification criteria for SLE, between BMD T-scores and the prevalence of the pathogenetically associated with SLE syntropic comorbid lesions of organs and systems; to justify the principles of differentiated treatment of patients with SLE and determine its effectiveness on the basis of collected data about bone remodeling.

The object of the study was bone lesions in patients with SLE and the lesions of internal organs. The subjects of the study were bone mineral density, calcium-phosphorus metabolism, osteoblast and osteoclast bone functions, clinical, laboratory and instrumental indicators in patients with SLE, the effectiveness of the pathogenetically justified comprehensive treatment of patients with SLE.

To achieve this goal, we employed a set of clinical, laboratory, and instrumental tests that involved the sequential collection of data on the condition of the bones in patients with SLE. The employed clinical methods included: surveys, objective examinations (general examination and examinations of systems). The employed laboratory methods included, in addition to routine tests, the determination of total calcium (Calcium – Ca) levels in blood and urine, inorganic phosphorus (Phosphorus – P) levels in blood and urine, ionized Ca levels, parathyroid hormone (PTH) levels, hydroxyvitamin D levels, osteocalcin levels, *N-terminal propeptide of type I procollagen* (P₁NP) levels, *isomerized C-terminal telopeptide* (carboxy-terminal cross-

linking telopeptide of type I collagen – β -crosslaps) levels in the blood. The employed instrumental examinations included dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The employed statistical methods included: descriptive statistics, Student's t-test, ANOVA (analysis of variance), z-test to compare two proportions, correlation (Pearson correlation coefficient), percentile method, linear regression, and determination of diagnostic value.

In a randomized manner, after stratification by the presence of SLE, we enrolled 123 patients (premenopausal women aged 21 to 51 years, average age 38.95 ± 0.79) into the study as a treatment group. All patients were diagnosed with SLE according to the ACR criteria (1997) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 676 of October 12, 2006 “On the Approval of Protocols for the Provision of Medical Care in the Rheumatology Specialty”. All patients were examined and received treatment at the Rheumatology Department of the Lviv Regional Clinical Hospital in 2012-2018. The department is a clinical base of the Danylo Halytsky Lviv Medical National University. The control group included 25 healthy premenopausal women of the appropriate age.

We found that 77.24% of premenopausal women with systemic lupus erythematosus had reduced bone mineral density, of which 18.70% had osteoporosis and 58.54% had osteopenia. The lumbar spine in premenopausal women with SLE was significantly more affected (the average treatment group T-score was $(-1.40) \pm 0.10$ vs. the average control group T-score $(-0.76) \pm 0.23$). The treatment group had significantly higher excretion of Ca from urine (5.50 ± 0.29 mmol/24h vs. 3.76 ± 0.46 mmol/24h in the control group), significantly lower 25-hydroxyvitamin D levels (15.53 ± 0.73 ng/mL vs. 19.62 ± 0.46 ng/mL in the control group), significantly lower osteocalcin levels (11.88 ± 0.48 ng/mL vs. 18.61 ± 0.75 ng/mL in the control group) and significantly higher β -crosslaps levels in blood (0.51 ± 0.02 ng/mL vs. 0.26 ± 0.02 ng/mL in the control group).

There were statistically significant negative correlations between bone mineral density and SLICC Damage Index score ($r = -0.34$), the duration of SLE ($r = -0.28$), frequency ($r = -0.26$) and duration of exacerbations ($r = -0.41$), the average ($r = -0.21$) and total course ($r = -0.22$) doses of glucocorticoids. Increases in SLE activity by

SLEDAI ($r = 0.48$), increases in the number ($r = 0.24$) and duration of exacerbations ($r = 0.30$), increases in the total dose of glucocorticoids ($r = 0.26$) led to an increase in the urine Ca levels. Increases in the SLE activity by SLEDAI ($r = -0.31$), disease duration ($r = -0.21$) and the number of exacerbations ($r = -0.21$), the average ($r = -0.21$) and total course ($r = -0.23$) doses of glucocorticoids led to a decrease in the blood 25-hydroxyvitamin D levels. There were statistically significant negative correlations between osteoblast function and the SLE activity by SLEDAI ($r = -0.61$), the disease duration ($r = -0.24$), the number ($r = -0.38$) and duration of exacerbations ($r = -0.28$), the average ($r = -0.26$) and total course doses of glucocorticoids ($r = -0.33$). There were also statistically significant positive correlations between osteoclast function and the SLE activity by SLEDAI ($r = 0.66$), the average ($r = 0.50$) and total ($r = 0.51$) doses of glucocorticoids.

We found a relationship between BMD in patients with SLE and the presence of ACR clinical criteria for SLE (photosensitivity, arthritis, renal disorder), BMD in patients with SLE and the pathogenetically associated with SLE syntropic comorbid lesions of organs and systems (atherosclerosis, autoimmune hepatitis, chronic pancreatitis). The prevalence of osteoporosis in patients with SLE was significantly higher than the prevalence of normal and mildly reduced BMD.

Out of all 123 patients with SLE, the study enrolled 55 patients (aged 21 to 51 years, average age 45.80 ± 0.73) that needed to be also treated by basic anti-osteoporotic drugs in accordance with the Order by the Ministry for Health of Ukraine № 676 of October 12, 2006 - «On the Approval of Protocols regarding the Provision of Care in the Rheumatology Specialty» after the detection of severe osteopenia or osteoporosis. Taking into account the identified specifics of bone remodeling that relate to vitamin D deficiency, impaired osteoblast and osteoclast functions, we determined that of the 55 patients with SLE selected in a randomized manner with the stratification by these indicators: group I – patients had reduced vitamin D levels (<30.0 ng/L), normal osteoblast and osteoclast functions, group II – patients had vitamin D deficiency (<30.0 ng/L), normal osteoblast function and intensified osteoclast function, group III – patients had vitamin D deficiency (<30.0 ng/L), weakened osteoblast function and intensified

osteoclast function, group IV – patients had vitamin D deficiency (<30.0 ng/L), weakened osteoblast function and normal osteoclast function.

Having started by justifying the principles for modification of comprehensive differentiated treatment of patients with SLE and taking into account the vitamin D levels, as a marker of calcium-phosphorus metabolism regulation, osteocalcin and β -crosslaps levels as the primary markers of osteoblast and osteoclast functions, we developed and assigned comprehensive differentiated treatment regimens to patients in each of the four groups: group I – calcium carbonate/calcium citrate, 1000 mg/day + vitamin D, 600.00 IU/day (vitamin D level ≥ 20.00 ng/L) / vitamin D, 1000.0 IU/day (vitamin D level 10.00–20.00 ng/L) / vitamin D, 2000.0 IU/day (vitamin D level <10.0 ng/L); group II – calcium carbonate/calcium citrate, 1000.0 mg/day + vitamin D 600.0 IU/day (vitamin D level ≥ 20.00 ng/L) / vitamin D, 1000.0 IU/day (vitamin D level 10.0–20.0 ng/L) / vitamin D, 2000.0 IU/day (vitamin D level <10.0 ng/L) + alendronate 70.0 mg/week; group III – a diet rich in calcium + alfacalcidol 1.0 μ g/day + alendronate 70.0 mg/week; group IV – a diet rich in calcium + alfacalcidol 1.0 μ g/day. Patients in the comparison group received standard treatment that did not take into account the specifics of their bone remodeling, i.e. vitamin D deficiency, impaired osteoblast and/or osteoclast functions.

Patients in the experimental group reported a significant improvement in QoL, in contrast to the patients in the comparison group (the average QoL score in the experimental group increased from 80.41 ± 0.84 points to 110.91 ± 3.15 points; $p < 0.05$). Patients in the comparison group reported a slight improvement (the average QoL score increased from 81.48 ± 2.21 points to 86.57 ± 2.91 points; $p > 0.05$). According to the results of the evaluation of clinical, laboratory and instrumental indicators of patients, both standard and modified treatment regimens yielded positive results (75.00% and 85.19% of patients, respectively), but the quality of conventional treatment regimen was significantly inferior to our modified algorithm – the positive treatment result was significantly more prevalent in patients of the experimental group than in patients of the comparison group (55.56% vs. 32.14%, respectively).

The scientific novelty of the study was that the characteristics of bone remodeling in patients with SLE, namely, vitamin D deficiency, reduced osteoblast function, and intensified osteoclast function were studied in detail for the first time.

For the first time, the negative effect of increases in the SLICC Damage Index scores, the disease duration, the frequency and duration of exacerbations, the average and total doses of glucocorticoids on bone mineral density was proved.

For the first time, the statistically significant positive correlation between the SLE activity and the urine calcium levels in patients with SLE was found. For the first time, the statistically significant negative correlation between the SLE activity by SLEDAI and the serum hydroxyvitamin D levels was proved.

For the first time, statistically significant negative correlations between osteoblast dysfunction and the SLE activity by SLEDAI, the disease duration, the number and duration of exacerbations, the average and total course doses of glucocorticoids were found. For the first time, the statistically significant positive correlations between osteoclast function marker and the disease activity by SLEDAI, the average and total doses of glucocorticoids were proved.

For the first time, the ACR clinical criteria for SLE and the pathogenetically associated with SLE syntropic comorbid lesions of organs and systems that predefined bone disorders in premenopausal women with SLE were determined. They were as follows: photosensitivity, arthritis, renal disorder, atherosclerosis, autoimmune hepatitis, chronic pancreatitis.

For the first time, the need for prescription of our modified comprehensive differentiated treatment to patients with SLE that took into account the vitamin D levels as a marker of calcium-phosphorus metabolism regulation, osteocalcin and β -crosslaps levels as the primary markers of osteoblast and osteoclast functions was justified. The effectiveness of differentiated treatment was proved.

The practical importance of the obtained results is that the need for the comprehensive clinical, laboratory and instrumental examinations of the bone condition in patients with SLE (in particular, DXA scans of the lumbar spine to identify possible reductions in BMD) was justified. The necessity of assessing the state of calcium-phosphorus metabolism and the markers of bone metabolism to prescribe pathogenetically justified comprehensive differentiated treatment to patients with SLE and reduced BMD was defended. The identified ACR clinical criteria for SLE

(photosensitivity, arthritis, renal disorder) and the pathogenetically associated syntropic comorbid lesions of organs and systems (atherosclerosis, autoimmune hepatitis, chronic pancreatitis) allow us to predict the reduction of BMD in patients with SLE.

The modification of standard treatment regimen for SLE patients with reduced BMD, i.e. the prescription of differentiated treatment taking into account the blood vitamin D levels as a marker of calcium-phosphorus metabolism regulation, osteocalcin and β -crosslaps levels as the primary markers of osteoblast and osteoclast dysfunctions, significantly improves QoL and treatment effectiveness.

The results of the study were implemented into the course curriculum at the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University as well as into diagnostic and treatment practices at Ukrainian healthcare institutions.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, osteoblast function, osteoclast function, bone metabolism, calcium-phosphorus metabolism, osteocalcin, β -crosslaps, SLEDAI, disease duration, SLICC, glucocorticoids, treatment.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Яковлєва РО, Чемес ВВ, Циганик ЛВ. Остеопороз, поєднаний із атеросклерозом, у хворих на цироз печінки: клініко-патогенетичні особливості, принципи діагностики та лікування (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку). *Acta medica Leopoliensia*. 2013;19(4):76–85.
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Кушина АП. Сучасні погляди на проблему остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку). *Український ревматологічний журнал*. 2014;1(55):44–50.
3. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Романюк ОТ. Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на

- системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2015;2–3(10–11):21–26.
4. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеностеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–37.
 5. Циганик ЛВ, Абрагамович ОУ, Романюк ОТ. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):24–33.
 6. Циганик ЛВ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Романюк ОТ, Гута СІ. Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака. Львівський клінічний вісник. 2018;4(24):51–60.
 7. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Guta S, Synenkyi O, Tsyhanyk L. State of the autonomic nervous system in patients with systemic lupus erythematosus. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. 2016;4:11–17.
 8. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Synenyi O, Romaniuk O. The influence of system lupus erythematosus duration upon bone remodeling with osteoporosis. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. 2015;3:9–14.
 9. Чемес ВВ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Гута СІ. Особливості кальцієвофосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит: патогенез, діагностика та принципи диференційованого лікування. Львівський клінічний вісник. 2019;1(25):51–62.
 10. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Кушина АП, Циганик ЛВ. Артеріальна гіпертензія та системний червоний вовчак: ще один

- погляд на проблему (огляд сучасної літератури та опис клінічних випадків). Український ревматологічний журнал. 2012;4(50):23-42.
11. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Romaniuk O, Guta S. Analysis of the indexes of calcium and phosphorus exchange, the markers of their regulation and index of the activity of systemic lupus erythematosus. Georgian Medical News. 2020;2(299):100-106.
 12. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Романюк ОТ. Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2020;1(29):13-20.
 13. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Стан кісток за результатами ультразвукової та рентгеностеоденситометрії у хворих на системний червоний вовчак. Нове у медицині сучасного світу: Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.; 2013 листопада 15-16; Львів. Львів; 2013. С. 73-74.
 14. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Оцінка індексу мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із різною тривалістю захворювання. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини в ХХІ ст.: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф.; 2014 січня 24-25; Одеса. Одеса; 2014. С. 102–103.
 15. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Частота подовженого коригованого інтервалу QT, його тривалість та залежність цих показників від дози глюкокортикоїдних препаратів у хворих на системний червоний вовчак. Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук: міжнар. наук.-практ. конф.; 2015 червня 5-6; Київ. Київ; 2015. С. 90–91.
 16. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак за результатами рентгеностеоденситометрії. Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього

- зарубіжжя: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф.; 2018 жовтня 5-6; Київ. Київ; 2018. С. 65–70.
17. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.; 2019 березня 1-2; Київ. Київ; 2019. С. 19–22.
 18. Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку: зб. тез; 2015 серпня 7-8; Одеса. Одеса; 2015. С. 86–87.
 19. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O, Synenkyi O. Mineral Density of Bone Tissue Evaluation Among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus With the Help of Ultrasound densitometry. Science and Technology of the Present Time: Priority Development Directions of Ukraine and Poland: International Multidisciplinary Conference; 2018 October 19-20; Republic of Poland; Wolomin, 2018. P. 54-59.
 20. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O, Guta S. Vitamin D and total score of the sledai scale: interrelation Analysis. Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic; 2019 February 22. Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv; 2019. P. 22-27.
 21. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Guta S, Romaniuk O. The Contents of β -Cross Laps in Blood and the Efficiency of Systemic Lupus Erythematosus According to Sledai: Correlation Science progress in European countries: new concepts and modern solutions: Papers of the 6th International Scientific Conference; 2019 April 19. Stuttgart, Germany; 2019. P. 190-193.
 22. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Guta SI, Romaniuk OT. The study of osteoblastic function and its dependence on SLEDAI activity of the patients suffering from systemic lupus erythematosus. Medicine under the modern conditions of integration development of European countries:

- International scientific conference; 2019 May 10-11. Lublin, Republic of Poland; 2019. P. 11-15.
23. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O. The Analysis of the Interrelation of Paratiroid Hormone Levels With 25-(OH)D and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. The 1st International scientific and practical conference "Topical issues in pharmacy and medical sciences"; 2019 October 20-22. Tokyo, Japan; 2019. P. 59-62.
 24. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Romaniuk OT. The Analysis of the Indexes of Calcium and Phosphor Interchanges and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. Abstracts of II International Scientific and Practical Conferences "Scientific Achievements of Modern Society"; 2019 October 09-11. Liverpool, England; 2019. P. 368-372.
 25. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Chemes V. Relationship between decline in bone mineral density and digestive system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. The 8th International scientific and practical conference "Topical issues of the development of modern science"; 2020 April 8-10. Sofia, Bulgaria: Publishing House "ACCENT"; 2020. P. 72-78.
 26. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Romaniuk O. Influence of certain lesions of respiratory system on bone health in patients with systemic lupus erythematosus. Modern Science: Problems And Innovations: I Міжнар. наук.-практ. конф.; 2020 квітня 5-7. Стокгольм, Швеція; 2020. С. 79–83.
 27. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O. Treatment of systemic lupus erythematosus: modern principles taking into account pathogenetically associated lesions of other organs and systems. Scientific Achievements of Modern Society: IX International Scientific and Practical Conferences. 2020 April 28-30. Liverpool, United Kingdom. Liverpool; 2020. P. 17-19.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВО- ФОСФОРНОГО ОБМІНУ І СТАН КІСТОК У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ УРАЖЕННЯМ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)	32
1.1 Сучасні погляди на причини виникнення і патогенетичні механізми виникнення остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів	32
1.2 Лабораторна та інструментальна діагностика остеопорозу, зокрема, у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів	45
1.3 Сучасні засади лікування остеопорозу та його особливості у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів	48
РОЗДІЛ 2. МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ, МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	51
2.1 Методологічні принципи	51
2.2 Методики досліджень	54
2.3 Загальна клінічна характеристика хворих	62
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ УРАЖЕННЯ КІСТОК У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ УРАЖЕННЯМ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ	68
3.1 Поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії	68
3.2 Поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів за результатами	

ультразвукової кісткової денситометрії та рентгеноденситометрії кисті	71
3.3 Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів	73
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ, КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК	76
4.1 Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак	76
4.2 Характеристика кальцієво-фосфорного обміну у хворих на системний червоний вовчак	78
4.3 Характеристика кісткового ремоделювання у хворих на системний червоний вовчак	83
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ, КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ	88
5.1 Особливості мінеральної щільності кісткової тканини залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування	88
5.2 Особливості кальцієво-фосфорного обміну залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування ...	95
5.3 Особливості ремоделювання кісткової тканини залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування	106

РОЗДІЛ 6. ЗАЛЕЖНІСТЬ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ВІД КЛІНІЧНИХ КРИТЕРІЇВ АСР І ПАТОГЕНЕТИЧНО АСОЦІЙОВАНИХ СИНТРОПІЧНИХ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК	120
РОЗДІЛ 7. ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ І ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ	135
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	144
ВИСНОВКИ	162
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	165
ДОДАТКИ	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Анти-дс-ДНК – антитіла до двохспіральної ДНК	BMP/Smad – bone morphogenetic protein/mothers against decapentaplegic homolog (транскрипційні модулятори, що опосередковують сигнали кісткових морфогенетичних білків)
БА – бронхіальна астма	BMP-2 – bone morphogenetic protein type 2 (кістковий морфогенетичний білок другого типу)
ГЕРХ – гастроезофагальна рефлюксна хвороба	Ca – кальцій
ГК – глюкокортикоїди	IL – interleukin (інтерлейкіни)
ГП – група порівняння	NF-kb – nuclear factor kappa-B (ядерний фактор)
ДГ – дослідна група	OPG – osteoprotegerin (остеопротегерин)
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота	P – phosphorus (фосфор)
ДРА – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія	P ₁ NP – procollagen type 1 amino-terminal propeptide (амінотермінальний пропептид проколагену I типу)
ЖЗ – життєздатність	RANK – receptor activator of nuclear factor kappa-B (рецептор-активатор ядерного фактора карпа B)
ЗЗ – загальне здоров'я	RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (рецептор- активатор ядерного фактора карпа B ліганд)
ІБ – інтенсивність болю	D – standart deviation (стандартне відхилення)
ІМТ – індекс маси тіла	
ІУ – індекс ушкодження	
ІХС – ішемічна хвороба серця	
КГ – контрольна група	
КФО – кальцієво-фосфорний обмін	
ЛЗ – лікарський засіб	
ЛФ – лужна фосфатаза	
МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини	
ОБ – остеобласти	
ОК – остеокласти	
ОП – остеопороз	
ОФВ – об'єм форсованого видиху	
ПЗ – психічне здоров'я	

ПТГ – паратироїдний гормон	anti-SSA – anti-H. Sjögren’s-syndrome-related antigen A (антитіла до антигену, асоційованого зі синдромом
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система	Г. Шергена)
РЕ – роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	SF-36 –36-Item Short-Form Health Survey (опитувальник для оцінки якості життя)
РФ – роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (індекс активності СЧВ)
СА – соціальна активність	SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics (міжнародна колаборація клінік системного червоного вовчака)
СЧВ – системний червоний вовчак	TNF α – total power (фактор некрозу пухлин α)
УД – ультразвукова денситометрія	VDR – Vitamin D receptor (рецептор до вітаміну D)
ФА – фізична активність	β -crosslaps – Carboxyterminal Cross-linking Telopeptide of Bone Collagen (ізомеризований С-кінцевий телопептид)
ХС ЛПНЩ – холестеролу ліпопротеїди низької щільності	
ЦД – цукровий діабет	
ЯЖ – якість життя	
ACR – American college of rheumatology (Американська колегія ревматологів)	
anti-Sm – anti-Smith antibodies (антитіла до автоантигену Smith)	

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Остеопороз (ОП) – одне з найбільш поширених системних хвороб скелета, що характеризується зменшенням маси кісткової тканини в одиниці об'єму, підвищенням крихкості кістки та зростанням ризику переломів [2]. За повідомленнями Всесвітньої організації охорони здоров'я [1], ОП посідає третє місце після хвороб системи кровообігу та цукрового діабету в рейтингу основних медико-соціальних проблем, оскільки призводить до інвалідності та підвищення смертності через ускладнення, спричинені остеопорозними переломами. Епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність низької мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) більша, ніж у загальній популяції: остеопенію діагностують у 25,0–75,0 % хворих на СЧВ, а остеопороз – у 1,4–68,0 % [3]. Ураження кістково-суглобової системи у 25,0 % хворих на СЧВ виникає упродовж перших десяти років хвороби. Частота симптоматичних переломів у хворих на вовчак у 1,2–4,7 разів вища, ніж у загальній популяції і становить 6,0–42,0 % [5]. Проблема ОП у хворих на СЧВ заслуговує на особливу увагу із огляду на декілька обставин. По-перше, як і ОП, СЧВ виникає частіше у жінок, що, очевидно, свідчить про опосередковану участь статевих гормонів у патогенезі обох хвороб. По-друге, хронічне імунне запалення у хворих на СЧВ може бути моделлю для вивчення ролі імунних медіаторів у виникненні ОП. По-третє, хворі на СЧВ переважно тривалий час приймають глюкокортикоїди (ГК), які посідають чільне місце у структурі причин та патогенетичних чинників виникнення вторинного ОП [4].

Міцність кістки, як відомо, залежить від мінеральних речовин, які представлені в основному мікрокристалами фосфату кальцію (Са). Основними регуляторами кальцієво-фосфорного обміну (КФО) є паратиреоїдний гормон (ПТГ) та вітамін D, які разом із кальцитоніном забезпечують стабільну концентрацію Са та фосфору (Р) у крові. Зацікавленість вчених у з'ясуванні зв'язків між активністю СЧВ та вітаміном D відобразилася у численних

дослідженнях із різними дизайнами та досить суперечливими результатами [6–9], натомість взаємозв'язок між показниками КФО та активністю СЧВ маловивчений і висвітлений у науковій літературі недостатньо. У 29,0-35,0 % хворих на СЧВ із переломами хребців спостерігається незмінена МЩКТ, що свідчить про те, що порушення кісткового ремоделювання випереджає структурні зміни скелету, які можна оцінити денситометром. Метаболізм кісткової тканини забезпечується різноспрямованими, але асоційованими між собою процесами: формуванням кісткової тканини остеобластами і резорбцією кістки за участю остеокластів [5]. Однак досі залишається не визначеним механізм порушення кісткового ремоделювання у хворих на СЧВ. Ключовим патогенетичним чинником виникнення ОП у хворих на СЧВ вважається посилений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами [11], однак у багатьох наукових публікаціях повідомлено, що причиною остеодefіциту у цієї категорії хворих є сповільнений біосинтез кістки, зумовлений ослабленням остеобластної функції, а низка дослідників взагалі не виявили достовірних змін кісткового метаболізму у хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ [12].

Також досі не проаналізовано залежність МЩКТ від супутнього ураження органів і систем, які беруть участь у регуляції КФО та кісткового метаболізму, і можуть таким чином здійснювати додатковий вплив на стан кісток у хворих на СЧВ.

До сьогодні залишається також невирішеною проблема ефективного лікування ушкоджень кісток у хворих на СЧВ, немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання лікарських засобів (ЛЗ) з урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника [5], огульно з метою попередження негативного впливу ГК призначаються хворим на СЧВ комбіновані лікарські засоби (ЛЗ) солей кальцію та вітаміну D без урахування ступеня дефіциту вітаміну, а для мінімізації високого ризику виникнення вторинних переломів – ЛЗ антирезорбтивної дії без урахування показників

маркерів кісткового ремоделювання, що і визначило потребу виконання цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502), співвиконавцем якої є здобувачка.

Мета дослідження. Удосконалити діагностику, обґрунтувати принципи та підвищити ефективність лікування хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів на основі результатів характеристики виявлених у них уражень кісток, діагностованих за показниками мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну, маркерів кісткового метаболізму, оцінки їх особливостей залежно від основних показників перебігу хвороби й дози глюкокортикоїдів, залежності мінеральної щільності кісткової тканини від клінічних критеріїв Американської колегії ревматологів та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів.
2. Охарактеризувати стан кісток у хворих на системний червоний вовчак за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини, показниками кальцієво-фосфорного обміну, маркерів кісткового метаболізму.
3. Дослідити особливості мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну та кісткового метаболізму залежно від Індексу активності системного червоного вовчака (Systemic Lupus Erythematosus Disease activity index - SLEDAI), ушкодження, оціненого за Системою міжнародної колаборації клінік системного червоного вовчака (Systemic Lupus International

Collaborating Clinics - SLICC), тривалості системного червоного вовчака, кількості й тривалості загострень, середньої і сумарної дози глюкокортикоїдів.

4. Дослідити залежність мінеральної щільності кісткової тканини від клінічних критеріїв Американської колегії ревматологів (American college of rheumatology – ACR) та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем у хворих на системний червоний вовчак.

5. На основі отриманої інформації про особливості ремоделювання кісткової тканини обґрунтувати принципи та з'ясувати ефективність модифікованого комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак.

Об'єкт дослідження – ушкодження кісток у хворих на СЧВ із ураженням внутрішніх органів.

Предмет дослідження – МЩКТ, КФО, остеобластна та остеокластна функції кісток, клінічно-лабораторні та інструментальні показники у хворих на СЧВ із ураженням внутрішніх органів, ефективність патогенетично обґрунтованого комплексного лікування хворих на СЧВ.

Методи дослідження. Комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень, який передбачає послідовне отримання інформації про стан кісток у хворих на СЧВ. Клінічні методи: опитування, об'єктивне обстеження (загальний огляд і за системами). Лабораторні методи: окрім рутинних, визначення загального Са у крові та сечі, неорганічного Р у крові та сечі, йонізованого Са, ПТГ, гідроксिवітаміну D, osteocalcin, N-кінцевого пропептид проколагену I типу (N-terminal propeptide of type I procollagen – P1NP), ізомеризованого C-кінцевого телопептиду (Carboxyterminal Cross-linking Telopeptide of Bone Collagen - β -crosslaps) у крові. Інструментальні обстеження: двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА). Статистичні методи: описова статистика, t-критерій Стюдента, дисперсійний аналіз ANOVA, метод порівняння двох часток із використанням z-критерію, кореляційний (коефіцієнт кореляції К. Пірсона), перцентильний методи, метод лінійної регресії та визначення діагностичної і прогностичної цінності.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше у вітчизняних дослідженнях представлено теоретичне узагальнення й нове розв'язання актуального наукового завдання удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на СЧВ завдяки характеристиці уражень кісток, діагностованих за показниками МЩКТ, КФО, маркерів кісткового метаболізму, оцінці їх особливостей залежно від основних показників перебігу хвороби й дози глюкокортикоїдів, залежності МЩКТ від клінічних критеріїв ACR та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

Уперше визначено, що поширеність ОП серед жінок у перименопаузі, хворих на СЧВ, за результатами ДРА становить 18,70 %, остеопенії – 58,54 %.

Уперше в жінок у перименопаузі, хворих на СЧВ, виявлено основну втрату кісткової тканини у поперековому відділі хребта.

Уперше з'ясовано особливості ремоделювання кісткової тканини, які полягають у недостатності вітаміну D, зниженні активності остеобластної та посиленні остеокластної функцій.

Уперше доведено негативний вплив підвищення індексу ураження SLICC, тривалості хвороби, частоти й тривалості загострень, середньої і сумарної дози ГК на якість кістки.

Уперше показано достовірний прямий зв'язок між активністю СЧВ та вмістом Са у сечі й достовірний обернений зв'язок між сумарним показником активності за SLEDAI та вмістом гідроксिवітаміну D у сироватці крові.

Уперше визначено достовірний непрямий зв'язок між порушенням остеобластної функції та активністю СЧВ за SLEDAI, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень, середньою і сумарною курсовою дозою ГК. Доведено достовірний прямий зв'язок між маркером остеокластної функції й активністю хвороби за SLEDAI, середньою і сумарною дозою ГК.

Уперше виокремлено клінічні критерії ACR та патогенетично асоційовані синтропічні коморбідні ураження органів і систем, від яких залежить порушення

стану кісток у жінок у перименопаузі, хворих на СЧВ: фотосенсибілізація, артрит, ураження нирок, атеросклероз, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит.

Уперше обґрунтовано доцільність призначення модифікованого нами комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ з урахуванням вмісту вітаміну D, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій, доведено його ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність комплексного клінічно-лабораторно-інструментального обстеження стану кісток у хворих на СЧВ, зокрема, проведення ДРА поперекового відділу хребта, з метою виявлення зменшення МЩКТ.

Аргументовано необхідність оцінки стану КФО та маркерів кісткового метаболізму для призначення патогенетично обґрунтованого комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ.

Виокремлені нами клінічні критерії ACR (фотосенсибілізація, артрит, ураження нирок) і патогенетично асоційовані синтропічні коморбідні ураження органів та систем (атеросклероз, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит) дають підстави думати про зменшення МЩКТ у хворих на СЧВ.

Модифікація стандартного лікувального комплексу у хворих на СЧВ зі зменшеною МЩКТ полягає у призначенні диференційованого лікування залежно від вмісту вітаміну D у крові, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій, достовірно поліпшує якість життя (ЯЖ) і ефективність лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес консультативної поліклініки ревматологічного та гастроентерологічного відділів Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Міського центру ревматологічних захворювань та остеопорозу 4-ї комунальної міської клінічної лікарні, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету

Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького, що підтверджено 12 актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Авторка самостійно проаналізувала сучасну літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала актуальність теми дисертаційної роботи, визначила мету й сформулювала завдання дослідження. Дисертантка безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні та лікуванні хворих, формувала дизайн дослідження, самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів, обґрунтувала висновки, розробила практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження у практику, підготувала й опублікувала у вигляді наукових статей результати досліджень, власноручно написала дисертацію й автореферат. Запозичень ідей та розробок у співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на форумах: Міжнародна науково-практична конференція «Новое в медицине современного мира» (м. Львів, 2013 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Ключові питання наукових досліджень» (м. Одеса, 2014 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 2015 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Особливості модернізації предмета досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 2015 р.). Міжнародна науково-практична конференція «Science and technology of the present time» (Wolominie, Republic of Poland, 2017 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах Близького Зарубіжжя» (м. Полтава, 2011 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Advances of Science» (Karlovy Vary, Czech Republic, 2019 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» (Stuttgart, Germany, 2019 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (м. Київ, 2019 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Medicine under the modern

condition of integration development of European countries» (Lublin, Republic of Poland, 2019 p.), Міжнародна науково-практична конференція «Scientific achievements of modern society» (Liverpool, United Kingdom, 2019 p.), Міжнародна науково-практична конференція «Topical issues in pharmacy and medical sciences» (Tokio, Japan, 2019 p.), Міжнародна науково-практична конференція «Modern Science: Problems and Innovations» (Sofia, Bulgaria, 2020 p.), Міжнародна науково-практична конференція «Topical issues of the development of modern science» (Stockholm, Sweden, 2020 p.), Міжнародна науково-практична конференція «Scientific achievements of modern society» (Liverpool, United Kingdom, 2020 p.).

Дисертаційна робота апробована 25.02.2020 р. на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 27 праць, із яких 9 статей у фахових наукових виданнях України, 3 статті у закордонних періодичних виданнях (одна з них – у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 15 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 242 сторінках комп'ютерного набору, з яких 138 сторінок займає основний зміст, і складається зі вступу, огляду літератури, загальної клінічної характеристики хворих, опису методологічних принципів та методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (206 найменувань, з яких 48 кирилицею, 158 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями, винесеними у додаток А, і 73 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВО-
ФОСФОРНОГО ОБМІНУ І СТАН КІСТОК
У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК
ІЗ УРАЖЕННЯМ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ,
ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

1.1 Сучасний погляд на причини і патогенетичні механізми виникнення остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів

Остеопороз – поширена системна хвороба скелета, яка супроводжується зниженням міцності кісткової тканини і збільшенням ризику переломів. Термін «остеопороз» був уведений у медичну термінологію у XIX ст. французьким патологоанатомом Jean Lobstein, який таким чином описав вікові зміни кісток. У цей же час англійський хірург Astley Paston Cooper припустив, що певні види переломів можуть бути зумовлені зменшенням кісткової маси. Сьогодні ОП – одна з основних проблем охорони здоров'я через високу поширеність і тяжкі ускладнення, остеопорозні переломи, які є причиною інвалідності та підвищеної смертності серед населення. Щорічно частота нових остеопорозних переломів сягає близько 9,00 млн, із яких 1,60 млн – переломи шийки стегна [25]. У Європі ОП виявляється приблизно у 6,00 % чоловіків і 21,00 % жінок віком 50–84 роки. В Україні у межах дослідження структурно-функціонального стану кісток у жінок віком 20–89 років ОП діагностовано у 13,00 % жінок у віковій групі 50–59 років, у 25,00 % – у групі 60–69 років, у 50,00 % – у групі 70–79 років та у 53,00 % – у групі 80–89 років [25]. Поширеність ОП серед хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) становить від 1,40 до 68,00 % [84, 87, 88, 106, 108, 160, 184]. Учений Carlos García Carrasco із колегами, спираючись на численні дослідження МЩКТ у хворих на СЧВ, опублікували такі статистичні відомості: на рівні поперекового відділу хребта частота ОП становить 4,00–23,00 %, на рівні шийного відділу – 1,00–10,00 %, на рівні тазу – 1,00–10,00 %.

остеопенії – 11,00–62,00 %, на рівні стегнової кістки відповідно 3,00–2,00 % і 6,00–74,00 % [106]. У ретроспективному популяційному дослідженні 702 хворих на СЧВ показано, що ризик виникнення симптоматичних переломів у дослідній групі вищий у п'ять разів, ніж у контрольній групі здорових жінок того ж віку [196]. У роботі американських дослідників продемонстровано майже триразове збільшення комбінованого ризику переломів стегна та хребців у хворих на СЧВ [87]. У хворих на СЧВ із нещодавно поставленим діагнозом ризик перелому стегна на 62,0 % вищий порівняно із загальною популяцією [136].

Традиційними чинниками ризику ОП визнано такі: вік, постменопаузальний статус у жінок, низький індекс маси тіла (ІМТ), тютюнокуріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність, схильність до падінь, недостатнє споживання кальцію (Ca), дефіцит вітаміну D, належність до європеїдної раси та сімейний анамнез переломів [70, 89, 155, 197]. Їх вплив на виникнення ОП у хворих на СЧВ був вивчений у багатьох дослідженнях, які часто демонстрували суперечливі результати: в одних повідомлялося, що ризик виникнення ОП більший у хворих на СЧВ білої раси [126], інші виявляли зменшення МЩКТ переважно у афроамериканців [133]; серед азійських жінок пременопаузального віку поширеність ОП була значно нижча, ніж серед жінок білої раси [89, 184]. Питання до гендерних особливостей ОП у хворих на СЧВ залишається відкритим, оскільки переважну більшість досліджень проводили серед хворих виключно жіночої статі [68, 69, 94, 97, 146, 160]. Однак є декілька публікацій, у яких подається інформація про зменшення МЩКТ у чоловіків, які хворіють на СЧВ, порівняно зі здоровими [135, 128, 148]. Куріння і вживання алкоголю призводить до зниження кісткової маси у чоловіків із люпусом та виникнення у них остеопорозних переломів [134, 149]. Американські вчені, з'ясовуючи чинники ризику зменшення МЩКТ у хворих на СЧВ, виділили п'ять особливо значимих: приналежність до кавказької людності, більша кількість вагітностей, постменопаузальний статус, високий індекс активності хвороби, вищі кумулятивні дози ГК [93, 97, 132, 142, 146, 200, 201]. Учені Оксфордського

університету довели актуальність традиційного чинника ОП – низького ІМТ у жінок із СЧВ [68].

Процес ремоделювання кісткової тканини постійний, динамічний і контролюється різноманітними гормональними, гуморальними та тканинними чинниками. Кістка є спеціальною формою сполучної тканини, яка складається з організованого у тривимірну структуру колагену, мікрокристалів фосфату Са та гідроксіапатитів, усередині колагенового матриксу. Білок матриксу кістки, здебільшого колаген І типу, є також головним структурним білком у сухожилках та шкірі. Основні мінерали кісткової тканини – Са і Р у кістках перебувають у двох формах: пул, що забезпечує легкий обмін між кісткою і позаклітинною рідиною, та стабільна структурна частина кістки, де солі фосфату Са відкладені у вигляді гідроксіапатиту і для їх мобілізації необхідний ПТГ[28].

Кістковий обмін залежить від двох різноскерованих і взаємозв'язаних процесів: формування кісткової тканини, яке здійснюється остеобластами (ОБ), та резорбції за участю остеокластів (ОК). ОБ – мононуклеарна клітина, походить від мезенхімальних стовбурових клітин, відіграє основну роль у модуляції кісткового метаболізму через здатність виділяти біологічно активні сполуки, які впливають на процес дозрівання ОК із клітин попередників. ОБ секретують білки кісткового матриксу, зокрема, колаген І типу, лужну фосфатазу. ОК – одноядерна клітина моноцитарно-макрофагального ряду, яка під впливом речовин, синтезованих ОБ, перетворюється на багатоядерну клітину. Між кісткою та ОК формується ізольована ділянка, яка нагадує велику лізосому. Кислі протеази, що їх виділяє ОК, руйнують колаген, низький РН сприяє розчиненню гідроксіапатиту. Продукти деградації кістки спочатку ендоцитуються, а згодом вивільняються в інтерстиційну рідину. За їх концентрацією у крові та сечі можна оцінювати швидкість резорбції кістки. У патогенезі ОП велике значення має порушення контролю над утворенням та дозріванням ОБ та ОК [20, 28].

Для СЧВ характерні різноманітні дефекти клітинного імунітету, наслідком яких є гіперпродукція Th-2-цитокінів, у тому числі інтерлейкінів (IL-4, IL-6, IL-

10), які є автокринними факторами активації В-лімфоцитів, що синтезують ядерні антитіла. Системне автоімунне запалення також пов'язане з індукцією синтезу фактора некрозу пухлин α (TNF- α). Відомо, що прозапальні чинники, а саме, інсуліноподібний фактор росту, гранулоцитарно-макрофагальний фактор росту, TNF- α , IL-1, IL-6, регулюють дозрівання, проліферацію та диференціювання ОК та ОБ, а також їх функцію. Численні дослідження доводять вплив TNF- α на кісткове ремоделювання безпосередньо через індукцію апоптозу ОБ, що супроводжується активацією ядерного фактора карра В (NF-kb), який своєю чергою, бере участь у транскрипції генів прозапальних цитокінів. Білки імунної системи, які мають протизапальний вплив (IL-4, IL-10), володіють антиостеопорозною активністю: пригнічують утворення ОК, знижують їх резорбтивну функцію, а також стимулюють проліферацію ОБ у трабекулярній кістці, що супроводжується експресією лужної фосфатази і колагену I типу [81].

Узагальнюючи вплив окремих цитокінів на ремоделювання кістки, можна зробити висновок про те, що посилення кісткової резорбції залежить не так від суттєвого збільшення одного із чинників, як від синергічної дії декількох, навіть у невеликій концентрації. Однак, основну роль у ремоделюванні кістки відіграють відкриті не так давно нові представники родини TNF- α : рецептор-активатор NF-kb ліганд (RANKL), рецептор-активатор NF-kb (RANK), остеопротегерин (OPG). RANKL, впливаючи на специфічний рецептор ОК, стимулює резорбтивну активність цих клітин. OPG, зв'язуючи RANKL, опосередковано пригнічує активність і дозрівання ОК [67]. Взаємодія RANKL-RANK-OPG відіграє важливу роль не тільки у регуляції кісткового обміну, але й у функціонуванні імунної системи на етапах дозрівання пре-В-лімфоцитів і пре-Т-лімфоцитів у тимусі та кістковому мозку, а також у процесі взаємодії дендритних клітин і Т-лімфоцитів. З'ясовано, що RANKL опосередковано стимулюють Т-клітинний імунітет, зв'язуючись із рецепторами на мембранах дендритних клітин, які представляють автоантигени Т-лімфоцитам. Активація дендритних клітин під дією RANKL призводить до сповільнення апоптозу і збільшення проліферації Т-лімфоцитів. OPG у конкурентний спосіб блокує

стимулювальний вплив RANKL на дендритні клітини [67, 81, 130]. Взаємодія RANKL/RANK індукує синтез прозапальних цитокінів (IL-6, та IL-11) і цитокінів, що підтримують проліферацію і ріст Т-лімфоцитів (IL-12, IL-15). Із літературних джерел відомо, що у дослідних мишей, яких позбавлено гена RANKL чи RANK, виникає не тільки ОП, але й тяжкий імунodefіцит. Таким чином, RANKL вважають не тільки медіатором RANKL кісткової резорбції, але й Т-клітинним імунотулювальним цитокіном [28].

Системна регуляція кісткового метаболізму реалізується за участі різних ендокринних чинників, насамперед – ПТГ та D-гормону. ПТГ здійснює двофазний ефект на формування кісткової тканини: сприяє росту ОБ, а також у разі швидкого та вираженого підвищення концентрації стимулює активність ОК, забезпечуючи позаклітинний кальцієвий гомеостаз [22].

Вітамін D₃ (холекальциферол), який синтезується у шкірі чи надходить в організм із їжею, є біологічно неактивним і потребує первинного гідроксилювання у печінці за участю ферменту D-25-гідроксилази з утворенням 25(OH)D. У нирках 25(OH)D відбувається повторне гідроксилювання за участю D-25-1 α -гідроксилази, внаслідок чого утворюється активна форма вітаміну D – 1,25(OH)₂D. Кальцитріол (1,25(OH)₂D) працює в організмі, зв'язуючись із рецепторами вітаміну D (RVD), як лігандзалежний фактор транскрипції. Так, взаємодіючи з RVD тонкої кишки, вітамін D стимулює синтез кальбідину, білка, який зв'язує і транспортує Ca²⁺ через стінку кишки у кровоносну систему. Відомо, що без участі вітаміну D лише 10,00–15,00 % Ca і 60,00 % P адсорбуються у кишці. Однак слід зазначити, що VDR є не тільки в тканинах, дотичних до гомеостазу Ca і P (кістки, шкіри, нирок, кишки), але й у інших, зокрема імунної системи [22, 172]. D-гормон (1,25(OH)₂D) також відіграє ключову роль у диференціюванні як ОБ, так і ОК, стимулюючи обидва процеси ремоделювання кісткової тканини: формування і резорбцію [95, 137].

Вважається, що основним патогенетичним чинником виникнення ОП у хворих на СЧВ є прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами. Однак китайські вчені виявили порушення остеобластогенезу в

результаті пригнічення індукції диференціації ОБ кістковими морфогенетичними білками (bone morphogenetic protein type 2, BMP 2) через сигнальний шлях BMP/Smad (bone morphogenetic protein/mothers against decapentaplegic homolog) [174]. Є низка досліджень, які підтверджують знижений рівень остеокальцину в сироватці крові хворих на СЧВ [32, 70, 76].

У хворих на СЧВ виявлено підвищений сироватковий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [153]. Окиснення ХС ЛПНЩ і Т-клітинна гіперактивація спричиняють збільшення продукції RANKL і TNF- α , які, як відомо, стимулюють дозрівання ОК. Окрім цього, ХС ЛПНЩ чинять негативний вплив на утворення ОБ. Це відображено у співвідношенні маркерів формування та резорбції кісткової тканини у хворих на СЧВ на користь останніх [153, 179].

У хворих на СЧВ виявляють генетично детермінований дефект системи комплементу. Зменшення вмісту сироваткового комплементу С4 у хворих із високою активністю СЧВ визнано предиктором зниження МЩКТ поперекових хребців [89].

У патологічний процес залучено більшість органів і систем, які беруть безпосередню участь у локальній і системній регуляції кісткового метаболізму, що може призвести до погіршення стану кісток у хворих на СЧВ [138, 154, 188]. Серед хвороб, що спричиняють розлади ремоделювання кісткової тканини, особливе місце відведено хронічній обструктивній хворобі легень та бронхіальній астмі (БА), що можна пояснити спільністю багатьох екзогенних чинників виникнення ОП і хронічних хвороб дихальної системи, подібністю патогенетичних механізмів, а також впливом лікарських засобів, які застосовуються для лікування хронічної обструктивної хвороби легень і БА. Однак у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень і БА ОП виникає також за відсутності лікування ГК. За результатами дослідження R. A. Incalzi, серед хворих на хронічну обструктивну хворобу легень зі зменшеним об'ємом форсованого видиху (ОФВ), які не отримували ГК, зниження МЩКТ діагностовано у чотири рази частіше, ніж у здорових [120]. Переломи хребців

спостерігались у 12,40 % хворих на хронічну обструктивну хворобу легень із помірним порушенням показників зовнішнього дихання (ОФВ₁ – 70,00 %). Зниження МЩКТ виявлено також у 42,80 % хворих на БА віком від 20 до 49 років, які раніше не отримували ГК [120]. Цитокіни, які посилюють функцію ОК, а саме TNF- α , IL-1, IL-6, синтезуються у великій кількості у хворих на БА, туберкульоз, муковісцидоз, саркоїдоз. Прозапальні цитокіни забезпечують зв'язок між запальним процесом у бронхолегеневій системі та кістковим ремоделюванням, що призводить до втрати кісткової маси [28].

ОП також поширений серед осіб із хворобами серця та судин, що пов'язують із наявністю спільних чинників ризику: куріння, цукрового діабету (ЦД), гіподинамії, гіпотирозу, старшого віку [21, 48, 66, 192]. Р. А. Marcovitz зі співавторами [140] вважають, що зниження МЩКТ є предиктором виникнення серцево-судинних хвороб, особливо уражень вінцевих артерій, оскільки процес кальцифікації судин подібний до біомінералізації кісткової тканини. L. B. Tanko зі співавторами [175] виявили, що в осіб із показниками МЩКТ, які не перевищують (-2,5) стандартних відхилень (standart deviation, SD) у ділянці проксимального відділу стегна, спостерігається достовірне збільшення кардіоваскулярних подій удвічі. За наявності хоч одного компресійного перелому в анамнезі ризик кардіоваскулярних подій зростає утричі порівняно з групою осіб без переломів.

Атеросклероз і ОП мають споріднені патогенетичні механізми: ушкоджені моноцитарні клітини диференціюються у макрофагоподібні пінисті клітини в межах судинної стінки або перетворюються на ОБ. В уражених атеросклерозом артеріях є попередники ОБ, які здатні синтезувати мінеральні компоненти кісткової тканини [83]. З'ясовано, що важливі білки кісткового обміну (остеокальцин, кістковий морфогенний білок, матриксний Gla-білок, остеонектин, сіалопротейн, остеопонтин) виявляються у компонентах судинного матриксу, а в разі посилення атеросклерозу концентрація деяких суттєво збільшується. У судинному кальцифікаті також є такі елементи кісткової тканини, як солі Са, фосфати, що пов'язані з гідроксіапатитом, колаген типу I.

Доведено, що сполучна тканина кальцифікованого клапана аорти має порушену організацію еластину, ліпідні включення, фіброз, відкладення Са, макрофагальну і Т-лімфоцитарну інфільтрацію [125]. Під час клітинного й молекулярного аналізу клапанів виявляють макери остеобластогенезу, хронічного запалення, збільшення експресії остеопонтину і навіть елементи зрілої кісткової тканини [29]. V. Davutoglu зі співавторами [102] виявили підвищений ризик кальцинування мітрального клапана у хворих із ОП. А. Е. Нак зі співавторами [111] довели збільшення частоти кальцифікації аорти у жінок із низькоенергетичними переломами, виразність якої корелювала зі зниженням МЩКТ. Серед чинників, що патогенетично об'єднують ОП та ішемічну хворобу серця (ІХС), є ХС ЛПНЩ. Депонування окиснених ліпідів у субендотелії артерій спричинює їх кальцифікацію, що опосередковано призводить до зменшення мінералізації кістки. Крім цього, окиснені ХС ЛПНЩ зумовлюють збільшення експресії клітинами судинного ендотелію моноцитарного хемотаксичного фактора та макрофагального колонієстимулювального фактора, які своєю чергою є індукторами диференціювання ОБ у кальцифікованих судинах замість кісткової тканини, де процес дозрівання ОБ, навпаки, сповільнюється [23, 111].

Запалення відіграє ключову роль на всіх стадіях атерогенезу [19, 21, 23, 111, 184]. Відомо, що в атеросклеротичному ураженні судин важливу роль відіграють також прозапальні цитокіни IL-6 і TNF- α . Активація Т-клітин із виділенням цитокінів призводить до активації NF- κ B у макрофагах і ОК кісткової тканини. Кількість макрофагів позитивно корелює зі ступенем раннього кальцинозу серця і судин, а концентрація прозапальних білків обернено асоційована з МЩКТ. Доведено, що збільшений вміст OPG, з одного боку, корелює зі ступенем ОП, а з іншого – є маркером тяжкості перебігу атеросклеротичних процесів [19]. Порушення КФО, а саме зменшення вмісту Са в сироватці крові та недостатність вітаміну D, є спільним чинником виникнення ОП та васкулярного кальцинування. Із огляду на спорідненість патогенетичних механізмів атеросклерозу та ОП зроблено припущення, що бісфосфонати й

вітамін D можуть бути ефективними для того, щоб запобігти виникненню атеросклерозу у хворих на СЧВ [152]. Результати деяких досліджень свідчать, що саме від вмісту Ca у крові залежить вираженість ектопічного кальцинування аорти і клапанів серця. Нещодавні дослідження довели, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система, яка бере участь у регуляції артеріального тиску, також впливав на кістковий метаболізм, оскільки білок рецептора ангіотензину-II є в ОБ і ОК [29].

Симпатична нервова система контролює функцію ОБ через вплив на адренорецептори на поверхні клітин. Катехоламіни (адреналін, норадреналін і допамін) посилюють формування кісткової тканини, унаслідок чого збільшується вміст ВМР-2 [185]. У наукових публікаціях описано стимулювальний вплив β_1 -адренорецепторів на остеобластну функцію [82].

Часто у хворих на СЧВ діагностують різні ураження травної системи, які можуть бути додатковими чинниками виникнення остеодefіцитних станів, що зумовлено синдромами мальдигестії і мальабсорції з порушенням засвоєння мінеральних органічних речовин [13]. Крім цього, хворі на СЧВ, з метою профілактики ГК-індукованої гастропатії, тривало вживають антисекреторні лікарські засоби, переважно інгібітори протонної помпи, які визнано незалежним чинником виникнення остеопорозних переломів [177]. Одним із механізмів порушення кісткового метаболізму в разі тривалого лікування є зменшення всмоктування Ca, магнію, а також посилення кісткової резорбції. До хронічних хвороб системи травлення, які провокують ОП, відносять синдром короткої кишки, постгастрорезекційний синдром, запальні хвороби кишки, у тому числі хворобу Б. Б. Крона, неспецифічний виразковий коліт, целиакії, порушення гепатобіліарної системи, які супроводжуються холестазом, хронічний панкреатит із секреторною недостатністю, автоімунний гепатит, автоімунний цироз, первинний біліарний цироз [65, 75, 101, 139, 162, 198, 202]. Патогенез зменшення МЩКТ у хворих із супутніми ураженнями травної системи полягає у порушенні конверсії вітаміну D, унаслідок чого послаблюється абсорція Ca, P у кишці та збільшується їх екскреція із сечею. Гіпокальціємія призводить до

активації парашитоподібних залоз і вторинного гіперпаратирозу й посиленої резорбції. Асоційована із хронічним запаленням активація цитокінів, зокрема $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , спричинює посилення руйнування кісток [65, 117].

Супутні ураження ендокринної системи також провокують дезорганізацію кісткового метаболізму. Існує достовірний зв'язок між кістковою масою, ризиком виникнення переломів кісток і тривалим збільшенням вмісту тироїдних гормонів у сироватці крові, оскільки тироксин і трийодтиронін безпосередньо стимулюють резорбцію кісткової тканини [28, 157, 193, 194]. Одночасно підвищення функції щитоподібної залози зумовлює посилення процесів формування кістки, оскільки на ОБ є рецептори до тироїдних гормонів, однак це не компенсує різку активацію кісткової резорбції. Дезорганізація процесів ремоделювання у хворих із гіпертирозом прозводить до втрати кісткової маси у проксимальних відділах стегнової кістки і хребті. Послаблення функції щитоподібної залози також впливає на МЩКТ [194]. На відміну від гіпертирозу, коли спостерігається посилення кісткового обміну, у хворих зі зменшеним сироватковим вмістом тироїдних гормонів є сповільнене кісткове ремоделювання [28].

У хворих на СЧВ, які тривало вживають ГК, спостерігається порушення вуглеводного обміну [48]. Під час гістоморфологічного дослідження кісток у хворих на цукровий діабет виявляють погіршення якості кістки, зменшення кількості ОБ і їх активності, проте змін функції ОК не фіксують. Дослідження показників КФО у крові хворих на цукровий діабет показало, що вміст загального та йонізованого Са не виходить за межі референтних значень або трохи зменшений, концентрація Р у сироватці крові не змінена, проте екскреція Са і Р зі сечею посилена, що свідчить про порушення кальцієвого балансу та мінералізації кістки в організмі [143, 151]. У хворих із порушеним вуглеводним обміном виявляють також зменшення вмісту вітаміну D та збільшення концентрації ПТГ. Лабораторними маркерами остеодефіцитних станів у хворих на цукровий діабет є зменшення вмісту остеокальцину у крові [28].

Характерне для СЧВ порушення гуморального імунітету, що супроводжується гіперпродукцією різноманітних антиядерних автоантитіл, призводить до ураження внутрішніх органів, які беруть участь у кістковому метаболізмі [129]. Так, гіперпродукція антитіл до нативної дезоксирибонуклеїнової кислоти (анти-дс-ДНК) відіграє важливу роль у патогенезі ураження нирок, яке діагностують у 60,00 % дорослих і 80,00 % дітей, хворих на СЧВ [140]. Дослідження кісткової тканини на моделі СЧВ у мишей продемонструвало достовірно більшу частоту виникнення ОП за ураження нирок зі збільшеним вмістом сечовини і креатиніну та гістологічно підтвердженим люпус-нефритом. Доведено, що вже на початковій стадії гломерулонефриту створюються умови для порушення метаболізму Са, що погіршуються у разі поглиблення хронічної ниркової недостатності [71].

Спричинені тяжкою нирковою недостатністю у хворих на вовчаковий гломерулонефрит гіперфосфатемія і вторинний гіперпаратирозидизм провокують зменшення МЩКТ через каскад компенсаторних механізмів, спрямованих передусім на утримання гомеостазу: посилення резорбції кісткової тканини, зменшення вмісту вітаміну D в сироватці крові, зменшення реабсорбції Са тощо [71, 83, 127]. Зв'язок між ренальною дисфункцією та зниженням індексу кісткової маси був продемонстрований у хворих на СЧВ, у яких швидкість клубочкової фільтрації не перевищувала 60,0 мл/хв [28]. Високий рівень сироваткового креатиніну у хворих на СЧВ супроводжувався зниженням щільності кісткової маси хребців поперекового відділу хребта [68]. Однак наявність тяжкої ниркової недостатності у хворих на СЧВ є критерієм виключення у більшості досліджень, що стосуються ОП, тому це питання остаточно не з'ясоване. Ураження нирок у хворих на СЧВ призводить до зменшення вмісту кальцитріолу через недостатню активність ферменту D-25-1 α -гідроксилази. У наукових публікаціях продемонстровано зв'язок між підвищеним рівнем сироваткового креатиніну та недостатністю вітаміну D [181].

Дефіцит вітаміну D у хворих на СЧВ зумовлений багатьма причинами, зокрема униканням інсоляції, активністю хвороби, ренальною дисфункцією,

лікуванням ГК, наявністю антитіл до вітаміну D [123, 144, 166, 187]. Окрім цього, у хворих із темною шкірою дефіцит вітаміну D може бути спровокований недостатнім синтезом і, як наслідок, нижчим рівнем, ніж у світлошкірих хворих на СЧВ [148]. Доведено залежність між зменшенням вмісту 25-гідроксिवітаміну D в сироватці крові та низькою МЩКТ поперекових хребців у хворих на СЧВ, що мешкають у Нідерландах [88]. Учені вивчають можливу етіологічну роль дефіциту вітаміну D у виникненні та наростанні тяжкості СЧВ: *in vitro* та *in vivo* продемонстровано здатність активного метаболіту вітаміну D пригнічувати утворення IFN, маркера активності СЧВ [145].

Дефіцит вітаміну D викликає порушення рухової активності, що виявляється утрудненням під час вставання, порушенням ходи та координації рухів. Учені виявили зв'язок між низькою концентрацією вітаміну D у крові та зменшенням сили розгинання у колінному суглобі хворих, вік яких перевищував 65 років. Подальші дослідження підтвердили кореляцію між нормальним вмістом вітаміну D, більш високою м'язовою силою рук та зменшенням ризику падіння [118].

Лікування хворих на СЧВ часто призводить до зменшення вмісту вітаміну D у крові [103, 163, 144, 164]. Застосування ГК та гідроксихлорохіну впливає на гідроксилювання 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) до 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)2D) внаслідок пригнічення ферменту α -гідроксилази. У хворих на СЧВ, для лікування яких застосовували протималарійні препарати, виявлено значно нижчий рівень вітаміну D₃ (холекальциферолу), порівняно із контрольною групою, лікувальний комплекс яких не передбачав застосування гідроксихлорохіну, однак уміст 25-гідроксивітаміну D в обох когортах суттєво не відрізнявся [94].

Роль метаболічних і серологічних чинників у виникненні ОП у хворих на СЧВ вивчали багато дослідників [113, 146, 155, 203]. Китайські вчені, досліджуючи залежність між серологічним профілем антитіл до антигену, асоційованого зі синдромом Шегрена (anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A, anti-SSA) й антитіла до автоантигену Сміта (anti-Smith antigen, anti-Sm) і МЩКТ

поперекового відділу хребта, з'ясували, що індекс кісткової маси був вищим у хворих зі збільшеним вмістом anti-Sm [129, 146]. У хворих на СЧВ часто виявляють гіпергомоцистеїнемію, яка негативно впливає на МЩКТ через стимуляцію кісткової резорбції і порушення колагенових зв'язків [203].

Як відомо, після впровадження ГК у клінічну практику в 1949 р. вони і сьогодні посідають чільне місце серед протизапальних середників. Особливо інтенсивно стероїдні препарати застосовують для лікування ревматичних хвороб, зокрема СЧВ, що зумовлено їх здатністю пригнічувати різні етапи імуногенезу [173]. ГК-індукований ОП – одне із серйозних ускладнень тривалого вживання гормонів [53, 62, 80, 170, 176]. Ще у 1932 р. доведено зв'язок між надлишковим синтезом ендogenous кортизолу і ОП. Вивчаючи вплив ГК на кісткову тканину, японські вчені виявили зменшення вмісту маркерів формування кістки та збільшення титру маркерів резорбції [124]. ГК впливають на КФО шляхом зменшення кишкової абсорбції Ca, порушення синтезу та метаболізму вітаміну D. Окрім цього, у разі тривалого лікування ГК знижується концентрація статевих гормонів (естрадіолу, тестостерону, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів), що є додатковим тригером виникнення ОП. З метою вивчення впливу ГК на МЩКТ у хворих на СЧВ у пременопаузі провели дослідження, у яке включили 118 жінок. У групі хворих на СЧВ, які вживали ГК, фіксували виявлено достовірне зменшення МЩКТ порівняно із групою хворих, яким не призначали ці лікарські засоби. Частота виявлення ОП коливалася від 4,00 до 48,80 % випадків, остеопенії – від 1,40 до 68,70 % [156]. ГК впливають головним чином на трабекулярні кістки та кортикальний шар хребців [131, 189]. У разі пролонгованого застосування ГК спостерігається також ураження кортикального шару довгих кісток [205]. У декількох дослідженнях продемонстровано зменшення кісткової маси поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна у групі хворих, яким призначали ГК [84, 124, 189, 191]. Оцінка впливу ГК на виникнення ОП у хворих на СЧВ показала, що втрата кісткової маси наростає зі збільшенням дози стероїдних середників [96, 97] і не залежить від того, з якого віку розпочато лікування, а також тривалості хвороби

[141]. Підвищення добової дози преднізолону на кожних 10,0 мг, за деякими розрахунками, збільшує ризик переломів хребців на 62,00 % [84].

Американські вчені виявили пряму залежність між зниженням МЩКТ у поперековому відділі хребта хворих на СЧВ і великою дозою ГК. У дослідженні брали участь хворі, які вживали від 7,5 мг преднізолону на добу [122, 189]. Однак у подальших дослідженнях статистично достовірної різниці МЩКТ у хворих, які вживають ГК дозою, що не перевищує 5,0 мг/добу, та у контрольній групі осіб, які не мають досвіду вживання стероїдних препаратів, не отримано. Результати цього дослідження стали приводом для визначення «безпечної» дози ГК, яка не тільки не має негативного впливу на кісткову тканину, але й захищає її, завдяки зниженню активності запалення. Проте метааналіз результатів контрольованих досліджень свідчить, що навіть незначні дози стероїдних середників спричиняли резорбцію кістки. Серед хворих, які вживали ГК, переломи виникали у хворих із вищими показниками кісткової маси, ніж у тих, кому лікування гормональними препаратами не проводили [86].

1.2 Лабораторна та інструментальна діагностика остеопорозу, зокрема, у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів

Найбільш відомими методами неінвазивної діагностики ОП, що застосовуються в Україні, є скринінгові методи ультразвукової та рентгенівської денситометрії. За допомогою ультразвукових денситометрів можна дослідити середню швидкість проходження ультразвукової хвилі через кісткову та м'яку тканини, опосередковано охарактеризувати якість структури кістки й визначити індекс МЩКТ. Цей метод дослідження переважно застосовують як скринінговий, для стратифікації ризику виникнення ОП. Перевагами ультразвукової денситометрії є відсутність променевого навантаження, відносна доступність і низька вартість [31]. До X-променевих методів дослідження МЩКТ належать ДРА та рентгеноденситометрія кисті. За допомогою ДРА можна визначити проєкційну МЩКТ у різних ділянках скелета

(поперековому відділі хребта, стегновій кістці, периферійних ділянках). Цей метод вважають стандартом діагностики системного ОП, однак висока вартість і променеве навантаження обмежують використання цього методу для рутинної практики [79]. Рентгеностеоденситометрія кисті ґрунтується на застосуванні рентгенографії периферійних кісток скелета, метакарпальних кісток і комп'ютерної денситометрії рентгенограм. Недоліки методу – можливість оцінювати якість кісткової тканини лише обмеженої ділянки скелета і Х-променеве навантаження. Переваги методу – відносна доступність, оскільки нескладне обладнання можна встановити у будь-якій клініці з рентгенкабінетом [18].

За результатами визначення біохімічних маркерів ураження кісткової тканини укупі з обтяженим анамнезом і показниками денситометрії можна проводити ранню діагностику ОП та прогнозувати ризик переломів. Тому особливо важливим є глибоке вивчення патологічних станів, які можуть призвести до виникнення ОП.

Інтенсивність ремоделювання кістки – утворення кісткової тканини та її руйнування – можна оцінити, визначивши рівень біохімічних ферментів, що утворюються внаслідок активності ОК чи ОБ. Біохімічними маркерами кісткового формування є остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що вивільняється ОБ під час утворення кісткової тканини, та P₁NP – амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу. Процес кісткової резорбції характеризує β -crosslaps – ізомеризований С-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістці [17, 28, 72, 107, 119, 150, 158]. За результатами проспективних досліджень, поєднання збільшення вмісту маркерів резорбції чи маркерів формування у жінок у постменопаузі зі зниженою МЩКТ асоціюється з підвищенням ризику виникнення переломів у 2,0–2,5 разу [108]. L. P. Seguro зі співавторами, які визначали базовий вміст P₁NP, β -crosslaps, OPG та RANKL у крові та проводили денситометричне дослідження на початку дослідження і через 12 місяців, виявили, що у групі хворих, у яких показники МЩКТ

упродовж року спостереження знизилися, базовий рівень P_1NP був достовірно нижчим, а отже, його можна вважати незалежним фактором ризику втрати кісткової маси ($p < 0,03$) [167]. Доведено, що збільшення вмісту біохімічних маркерів свідчить у крові про вищий ризик втрати кісткової тканини у передпліччі, стегні, п'ятковій кістці, однак не дозволяє оцінити швидкість втрати кісткової тканини у хребті.

За результатами дослідження Q. Guo, включало 60 чоловіків віком 20–30 років із невеликою тривалістю хвороби, виявлено значне зменшення вмісту остеокальцину та помітне збільшення концентрації β -crosslaps у крові; негативні кореляції між остеокальцином і показниками активності хвороби за SLEDAI, анти-дс-ДНК та β -crosslaps. Також спостерігалась позитивна кореляція між остеокальцином і зменшеним вмістом комплементу C3, C4, вітаміном D, показниками МЩКТ у ділянках хребців поперекового відділу хребта (L1–L4) [109].

У дослідженні A. Sarkissian і співавторів продемонстровано зменшення вмісту остеокальцину та збільшення β -crosslaps у хворих на СЧВ, що не лікувалися, а також зв'язок маркерів кісткового метаболізму з активністю хвороби [164].

S.V. Shevchuk представив результати, за якими гальмування кісткового метаболізму у хворих на СЧВ, яке виявлялося зменшенням сироваткового вмісту остеокальцину у 39,00 % досліджуваних, було пов'язане з тяжкістю хвороби, збільшеним умістом С-реактивного білка та ІЛ-6 ($r = 0,30-0,32$), сумарною дозою ГК і низьким ІМТ [42].

Використовуючи результати біохімічних маркерів ураження кісткової тканини, можна прогнозувати ризик переломів незалежно від мінеральної щільності кісткової тканини, оскільки порушення кісткового метаболізму може виявлятися не тільки у вигляді втрати кісткової маси, яку можна виміряти методом денситометрії, але й погіршенням кісткової мікроархітектури.

1.3 Засади лікування остеопорозу та його особливості у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів

Вивчені чинники ризику виникнення ОП та симптоматичних переломів допомагають сформулювати основні принципи профілактики та лікування цього важкого ускладнення. По-перше, це якісне лікування основної хвороби, що полягає у контролі активності СЧВ завдяки призначенню адекватних доз лікарських засобів, які посилюють ОП. По-друге, це заходи, спрямовані на корекцію способу життя: відмова від куріння та вживання алкоголю, нормалізація маси тіла, достатня фізична активність, адекватне надходження Са із їжею [88, 105]. Добова потреба Са становить 1000,00 мг на день. Хворим на СЧВ, які вживають ГК, рекомендовано споживати 1200,00–1500,00 мг Са та 800,00–1000,00 IU вітаміну D на добу [15, 85]. І, по-третє, патогенетичне лікування, що полягає у призначенні лікарських засобів, які сповільнюють кісткову резорбцію (бісфосфонати, естрогени, модулятори естрогенових рецепторів), посилюють формування кістки (теріпаратид, андрогени, анаболічні стероїди) чи мають подвійний механізм дії (альфакальцидол, солі стронцію) [11, 14, 15, 16, 45, 46, 147, 152].

Лікування ОП передбачає насамперед поліпшення якості життя, що означає зменшення больового синдрому, збільшення рухової активності, сповільнення втрати щільності кісток та уникнення переломів. Бісфосфонати (алендрона, різендрона та золендрона кислоти) є середниками першого вибору для профілактики та лікування ОП у хворих, які вживають ГК [88, 121, 191]. У більшості рандомізованих досліджень доведена ефективність бісфосфонатів у разі постменопаузального ОП [12, 167]. Поодинокі дослідження, присвячені вивченню ефективності й безпеки цієї групи лікарських засобів у жінок передменопаузального віку, демонструють підвищення МЩКТ у хворих із системними хворобами сполучної тканини, які вживали етідронат [32].

Використання естрогеновмісних препаратів для лікування ОП у хворих на СЧВ підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень і активності хвороби [86]. У хворих на СЧВ жінок постменопаузального віку без ознак активності хвороби й антифосфоліпідних антитіл може бути застосований селективний модулятор естрогенових рецепторів ралоксифен [147].

Альтернативним середником для лікування ГК-індукованого ОП у хворих із менопаузальним статусом і високою активністю хвороби є дегідроепіандростерон [161].

У схемах профілактики та лікування ОП у хворих із системними хворобами застосовують як нативні вітаміни (ергокальциферол та холекальциферол), так й активні метаболіти вітаміну D (кальцитріол та альфа-кальцидол) [85, 126, 163]. За рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги, слід призначати щонайменше 400,00 Од вітаміну D та 1000,00 мг Са усім хворим, які вживають більше 7,50 мг преднізолону на добу впродовж трьох місяців і більше місяців [105].

Багато авторів вважають за доцільне в разі вторинного ОП призначати активні метаболіти вітаміну D [12, 45, 46]. Дослідження впливу альфа-кальцидолу на МЩКТ хребта у хворих, які тривало вживали ГК, продемонстрували перевагу активних метаболітів вітаміну D порівняно з його нативною формою у комбінації з Са чи у монотерапії. Призначення хворим 1000,00 мкг альфа-кальцидолу та 500,00 мг Са на добу впродовж трьох років знижувало ризик переломів будь-якої локалізації майже удвічі порівняно з застосуванням комбінації такої ж дози Са та 1000,00 МО нативного вітаміну D. Альфа-кальцидол перешкоджає втраті кісткової маси, ліквідовує мальабсорбцію Са і блокує протизапальні цитокіни, які активують резорбцію кістки [12]. Різні клінічні дослідження демонструють, що альфа-кальцидол сприяє сповільненню втрати кісткової маси, спричиненої використанням ГК [45, 46]. Результати дослідження ефективності застосування альфа-кальцидолу для профілактики ГК-індукованого ОП порівняно з плацебо показали не тільки зменшення втрати кісткової маси, й поступове її збільшення [46]. Вплив альфа-кальцидолу на

кістку реалізується поліпшенням всмоктування Са, зменшенням його екскреції із сечею, сповільнення кісткової резорбції та посиленням формування кісткової тканини через безпосередній вплив на ОБ [159].

Важливим напрямом лікування ОП є використання моноклональних антитіл до IL-6 та інших цитокінів. Лікарський ефект цих середників, очевидно, зумовлений зменшенням активності хвороби та безпосереднім впливом на ремоделювання кістки [32].

Моноклональні антитіла до RANKL (деносумаб) блокують взаємодію ліганда з RANK, пригнічують утворення ОК, зменшують резорбцію трубчастих і губчастих кісток. Дослідження ефективності деносумабу у хворих із ревматоїдним артритом, які вживали метотрексат, продемонструвало зменшення сироваткового вмісту маркерів резорбції кісткової тканини та підвищення МЩКТ у поперековому відділі хребта і проксимальній ділянці стегнової кістки [32]. Подібність патогенетичних механізмів системних хвороб сполучної тканини дає змогу розглядати деносумаб як перспективний лікарський засіб для лікування ОП у хворих на СЧВ [98, 130].

Отже, етіологія втрати кісткової маси у хворих на СЧВ є мультифакторною. Традиційні причини ОП, а саме, старіння, постменопаузальний статус, низький ІМТ, поєднуються із чинниками, які мають безпосередній стосунок до самої хвороби: хронічним імунним запаленням, метаболічними та гормональними порушеннями, побічним впливом лікарських засобів, що слід брати до уваги у лікувально-діагностичному комплексі.

Резюме. Сучасний погляд на остеопороз у хворих на системний червоний вовчак із констатацією факту про високу частоту виникнення системного остеопорозу та значний ризик переломів, які призводять до зниження якості й скорочення тривалості життя, дає змогу стверджувати, що ця проблема є актуальною у клінічній медицині і її розв'язання вимагає ранньої діагностики та своєчасного лікування цього тяжкого ускладнення.

Результати дослідження, подані у розділі 1, опубліковані в наукових працях [1, 2, 3, 5, 6, 7, 38, 41, 180, 181, 182].

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ, МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1 Методологічні принципи

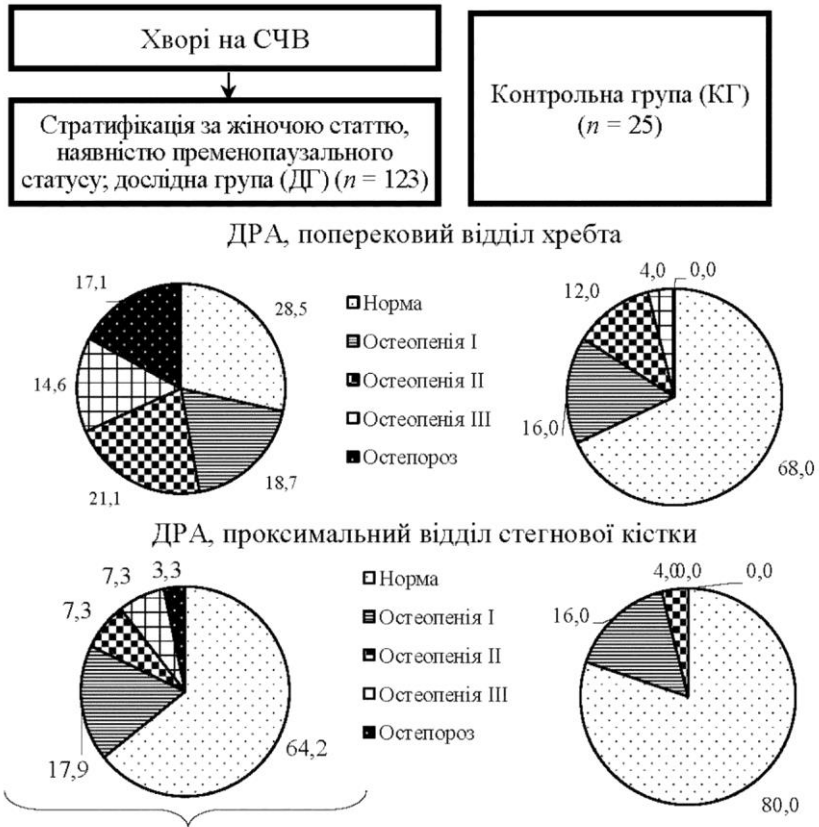
Перед початком опису методів та методик вважаємо за необхідне висвітлити методологічний ключ, в якому проводилася робота, та ті міркування, що лягли в основу аналізу й синтезу фактичного матеріалу. Дизайн дослідження подано на рисунку 2.1.

У клінічне дослідження рандомізовано 123 хворих з попередньою стратифікацією за наявністю діагнозу «СЧВ» згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (American college of rheumatology, ACR) (1997) (Додаток Б), жіночої статі й пременопаузального статусу (ДГ), котрі перебували на обстеженні та лікуванні вродовж 2012–2018 рр у ревматологічному відділенні Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (КНП ЛОР «ЛОКЛ»), що є клінічною базою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Контрольну групу (КГ) склали 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку. Перед початком дослідження від осіб ДГ та КГ отримано письмову згоду на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів.

Для оцінки ефективності лікування хворих на СЧВ поділили у рандомізований спосіб на дві групи: ДГ, до якої увійшли 27 хворих, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння (ГП) – 28 хворих, курацію яких здійснювали за стандартною методикою. Вказаний методологічний ключ та сформовані за таким принципом групи дали можливість виконати поставлені завдання дослідження і досягнути поставленої нами мети.

Завдання 1

Поширеність ураження кісток у хворих на СЧВ



Завдання 2

Характеристика стану кістки у хворих на системний червоний вовчак за результатами оцінки МЩКТ, показників КФО, маркерів кісткового метаболізму

Етап 1

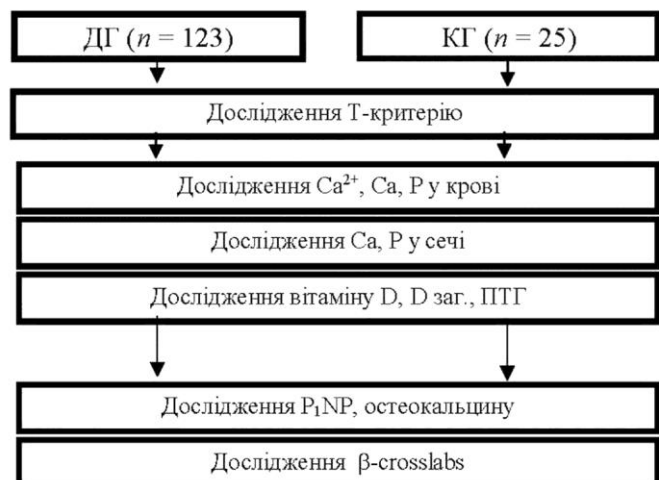
Характеристика кісткової тканини за результатами оцінки МЩКТ

Етап 2

Характеристика кісткової тканини за результатами оцінки КФО

Етап 3

Характеристика кісткової тканини за результатами оцінки маркерів кісткового метаболізму



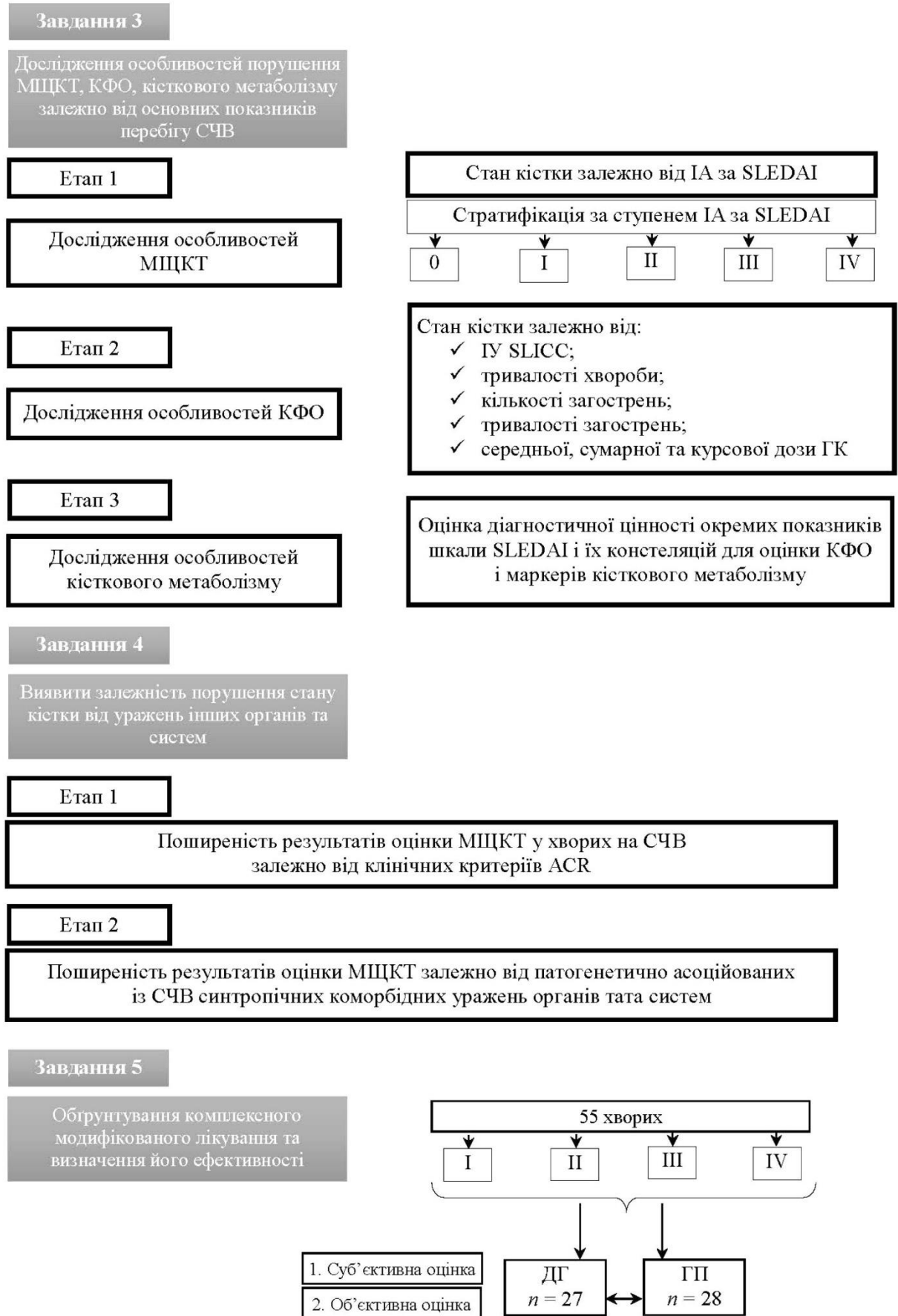


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

2.2 Методики досліджень

Проводили детальне опитування (скарги, анамнез), об'єктивне обстеження усіх хворих. Оскільки ми вивчали не лише стан кісток, а й ураження інших органів та систем, комплексне обстеження хворих проводили відповідно до вимог сьогодення (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 263 від 11.04.2014 р. та № 762 від 20.11.2015 р.).

Діагноз СЧВ поставлено з урахуванням рекомендацій та згідно з класифікаціями провідних спеціалістів на основі комплексу клінічно-лабораторно-інструментальних обстежень.

Активність СЧВ оцінювали за шкалою SLEDAI відповідно до наявності клінічних симптомів і змін лабораторних показників упродовж останніх 10 днів, що передували огляду, незалежно від ступеня їх тяжкості (Додаток Б). Усіх хворих на СЧВ стратифікували на п'ять груп, базуючись на оцінці активності СЧВ за шкалою SLEDAI: хворі з неактивним СЧВ (активність 0 ступеня за SLEDAI, 0 балів), хворі з низькою активністю СЧВ (активність I ступеня за SLEDAI, 1–5 балів), хворі з активністю середнього ступеня (активність II ступеня за SLEDAI, 6–10 балів), хворі з високою активністю СЧВ (активність III ступеня за SLEDAI, 11–19 балів), хворі з дуже високою активністю (активність IV ступеня за SLEDAI, більше 20 балів).

Для оцінки кумулятивного ушкодження органів і систем органічного та функціонального характеру, спричинені СЧВ, його лікуванням, наявністю супутніх хвороб, використовували показник індексу ушкодження (IU) запропонований групою експертів Міжнародної колаборації клінік СЧВ Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC). Цей індекс дає змогу оцінити стан 11 систем: органів зору, сечовидільної, дихальної, нервової, травної, серця, кістково-м'язової, периферійних судин, шкіри, статевої і ендокринної систем, а також імовірність малігнізації. Враховували клінічні ознаки, які не зникали

понад шість місяців. Усі параметри оцінювали відповідною кількістю балів (від 0 до 7), максимальна кількість балів – 47 (Додаток Б): пацієнти без ознак кумулятивного ушкодження органів і систем (ІУ 0 ступеня за SLICC, 0 балів), хворі з низьким кумулятивним ушкодженням органів і систем (ІУ I ступеня за SLICC, 1 бал), хворі з середнім кумулятивним ушкодженням органів і систем (ІУ II ступеня за SLICC, 2–4 бали), хворі з високим кумулятивним ушкодженням органів і систем (ІУ III ступеня за SLICC, понад 4 бали). Середній показник III SLICC у обстежених на СЧВ становив 1,46 бала.

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень внутрішніх органів проводили згідно з відповідними наказами Міністерства охорони здоров'я України, оцінюючи анкетну інформацію, скарги хворих, анамнез хвороби та життя, інформацію, отриману за допомогою комплексного об'єктивного огляду й за результатами додаткових лабораторних та інструментальних обстежень, оглядів суміжних спеціалістів.

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень органів дихальної системи проводили згідно з наказом МОЗ від 19 березня 2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”» зі змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 27 червня 2013 р. № 555, від 8 жовтня 2013 р. № 868. Із-поміж інструментальних використовували спірометрію (спірометр ALPHA Spirometer, Vitalograph, Мексика); рентгенографію органів грудної клітки (рентгенапарат «Хіромпекта-2», Chirana, Чехія, Словаччина).

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень органів системи кровообігу проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 384 від 24.05.2012 р., № 455 від 02.07.2014 р. Визначали вміст у сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ методом імунохімічного аналізу за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора

COBAS E 411 фірми Roche (Швейцарія). З-поміж інструментальних застосовували електрокардіографію (електрокардіограф Eli 230, фірма Mortara Instrument, США); ехокардіографію (за стандартною методикою на приладі Samsung H-60 (Корея) із використанням кардіологічного датчика в одновимірному, двовимірному режимах і в режимі доплер-ехокардіографії з використанням імпульсного хвильового спектрального доплера, а також кольорового доплерівського визначення кровоплину; ультразвукове обстеження судин нижніх кінцівок і гілок дуги аорти приладом Samsung H-60 (Корея) із використанням лінійного датчика LF 5-13; велоергометрію за стандартною методикою на велоергометрі Sesa (Німеччина) в положенні сидячи з реєстрацією електрокардіограми на 6-канальному апараті 6-НЕК-4-01 (Німеччина); добове моніторування артеріального тиску за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом; холтерівське моніторування за допомогою реєстратора добової електрокардіограми за Холтером ВІ6600-12, Неасо (Велика Британія) згідно зі стандартним протоколом; оцінку стану капілярів і капілярного кровоплину шляхом капіляроскопії нігтьового ложа апаратом «Капіляроскоп М-70» (IV пальця лівої руки).

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень органів системи травлення проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Гастроентерологія”» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 943 від 31.10.2013 р., № 613 від 03.09.2014 р., № 638 від 10.09.2014 р. Із-поміж інструментальних методів застосовували ультразвукове обстеження органів черевної порожнини діагностичним приладом Acuson computed sonography 128 XP/10 ART (фірми Acuson, США) згідно зі стандартним протоколом.

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень органів сечовидільної системи проводили відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 280/44 від 11.05.2011 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності “Нефрологія”». Окрім рутинних лабораторних

лабораторних обстежень, проводили аналіз сечі за Нечипоренком, Зимницьким, визначали вміст білка в добовій сечі. З-поміж інструментальних методів використовували ультразвукове обстеження органів позаочеревинного простору діагностичним приладом Acuson computed sonography 128 XP/10 ART (фірми Acuson, США) згідно зі стандартним протоколом.

Обстеження кістково-суглобової системи проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ревматологія”» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 263 від 11.04.2014 р., № 762 від 20.11.2015 р.

Для дослідження мінерального обміну визначали показники загального кальцію, йонізованого кальцію, фосфору у крові та кальцію, фосфору, креатиніну в добовій сечі за допомогою комерційного тест-набору на автоматичному біохімічному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus (фірми Roche, Швейцарія) за стандартною методикою. Кров брали у стандартні пробірки для взяття матеріалу. Сироватку, виділену після центрифугування крові, вносили у біохімічний аналізатор, за допомогою якого автоматично підраховувалася концентрація речовини кожного зразка.

Для дослідження вмісту кальцію, фосфору, креатиніну в сечі дослідний матеріал збирали впродовж доби. Після збовтування 5 мл сечі вносили у біохімічний аналізатор, за допомогою якого автоматично підраховувалася концентрація речовини кожного зразка.

Для вивчення особливостей регуляції кальцієво-фосфорного обміну визначали рівень ПТГ та 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові. Для оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини досліджували маркери формування кісткової тканини (остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що синтезується остеобластами у процесі утворення кістки, P1NP – амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу) та біохімічний маркер кісткової резорбції (β -crosslaps – ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I

типу в кістці). Маркери ремоделювання кісткової тканини (остеокальцину, P_1NP та β -crosslaps) і кальційзалежних показників (ПТГ і 25-гідроксिवітаміну D) в сироватці крові визначали методом імунохімічного аналізу за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора COBAS E 411 (фірми Roche, Швейцарія) з використанням комерційного тест-набору цієї ж фірми, згідно з доданими інструкціями. Кров брали у стандартні пробірки для взяття матеріалу. Сироватку, виділену після центрифугування крові, вносили у імунохімічний аналізатор, за допомогою якого автоматично підраховувалася концентрація аналіту кожного зразка.

Норми базувались на референтних значеннях, вказаних виробником тест-систем у інструкції: 25-гідроксिवітаміну D: 30,00–150,00 нг/мл.

З метою оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили денситометричне дослідження за допомогою ультразвукового кісткового денситометра SONOST – 2000 (OsteoSys Co., Ltd, Seoul, Корея) п'яткової кістки. Вимірювання денситометром проводили в положенні сидячи, одну ногу поміщали в позиціонер ноги денситометра.

Визначали такі ультразвукові параметри:

- швидкість поширення ультразвуку – показник, який означає швидкість проходження ультразвуку крізь кісткову тканину, вимірюється в м/с, залежить від еластичності та щільності кістки;
- широкосмугове послаблення ультразвуку – показник, який характеризує втрату інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, вимірюється в дБ/МГц, відображає не тільки щільність кістки, а й мікроархітектоніку (кількість, розміри, просторову орієнтацію трабекул) кісткової тканини;
- індекс міцності кісткової тканини – визначається на основі показників швидкості поширення ультразвуку та широкосмугового послаблення ультразвуку й відображає структурно-функціональний стан губчастої кісткової тканини обстежуваного щодо здорових дорослих людей віком до 20 років;

- Т-критерій (T-Score) – представляє індекс мінеральної щільності хворого вище нижнього середнього значення для молодого віку, виражається у стандартних одиницях девіації (standart deviation, SD);
- Z-критерій (Z-Score) – представляє індекс мінеральної щільності хворого вище або нижче очікуваного значення, що відповідає віковій популяційній нормі, виражається в одиницях девіації (SD).

Рентгеноморфометричні виміри проводили за допомогою методу рентгеностеоденситометрії кисті, який базується на комплексному застосуванні стандартизованої рентгенографії метакарпальних кісток, і комп'ютерної оцінки рентгенограм з використанням програми «APM-Остеолог». Пацієнту в положенні сидячи виконують рентгенографію кисті. Кисть розміщують упритул до пластикової опори пересувного фіксатора й фіксують за допомогою манжети з застібкою, в результаті чого її метакарпальний відділ стає чітко над віконцем приладу, паралельно східчастому клин-еталону. Виконується позиціонована рентгенографія разом із вмонтованим східчастим алюмінієвим клин-еталоном. Далі проводиться денситометрія ділянок рентгенограми в зоні проксимального та дистального епіфізів III метакарпальної кістки та на проєкції сходинок клин-еталона, а також визначаються кортикальні індекси II, III, IV, V метакарпальних кісток. Зображення на стандартизованій рентгенограмі за допомогою слайд-сканера переводиться в цифрові коди для подальшої математичної обробки та визначення оптичної щільності кісткової тканини за допомогою комп'ютерної програми. Після цього автоматично отримуємо відносні показники мінеральної насиченості кісткової тканини:

- індекс мінеральної насиченості;
- інтегральний коефіцієнт мінеральної насиченості;
- кортикальні індекси для II, III, IV, V метакарпальних кісток;
- інтегральний кортикальний індекс;
- Т-критерій (T-Score) – представляє інтегральний кортикальний індекс хворого порівняно зі середнім значенням для молодого віку, виражається у стандартних одиницях девіації (SD);

- Z-критерій (Z-Score) – представляє інтегральний кортикальний індекс хворого порівняно з середнім значенням для аналогічного віку, що відповідає віковій популяційній нормі, виражається у стандартних одиницях девіації (SD);

Спираючись на середні значення та їх стандартні відхилення найбільш показового параметра – інтегрального кортикального індексу та з огляду на рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я стосовно оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини й діагностики остеопорозу, отримуємо значення інтегрального кортикального індексу в умовних одиницях (у. о.): для остеопорозу $<0,45$ у. о., остеопенії – $0,46\text{--}0,60$ у. о. та норми $>0,60$ у. о.

З метою дослідження МЩКТ проведено ДРА поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки двоенергетичним рентгенівським абсорбціометром (Stratos, Франція).

Числовим виразом діагнозу остеопорозу є Т-критерій – кількість стандартних відхилень (SD) від показників молодих здорових дорослих (20–39 років [24].

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я за Т-критерієм виділяють чотири категорії стану кісткової тканини:

1. Нормальний: Т-показник $\geq -1,0$;
2. Знижена кісткова маса (osteopenia), преклінічний остеопороз: Т-критерій $< -1,0$ але $> -2,5$.

Ступені остеопенії: остеопенія I: Т-критерій $< -1,0$ але $> -1,4$, остеопенія II: Т-критерій $< -1,5$ але $> -1,9$, остеопенія III: Т-критерій $< -2,0$ але $> -2,4$.

3. Остеопороз: Т-показник $\geq -2,5$ без наявності переломів у анамнезі.
4. Тяжка форма остеопорозу: Т-показник $\geq -2,5$ із наявністю одного перелому чи більше в анамнезі.

Для дослідження особливостей МЩКТ, КФО та кісткового метаболізму залежно від індексу ушкодження за SLICC хворих на СЧВ поділено на групи з

низьким кумулятивним ушкодженням органів і систем (IU SLICC <2 бали) та середнім і високим кумулятивним ушкодженням (IU SLICC $\geq$ 2 бали). Для вивчення залежності структурно-функціонального стану кісток і показників кісткового ремоделювання від тривалості СЧВ виокремлено групи хворих із тривалістю хвороби до 5 років, від 5 до 10 років і більше 10 років. Для дослідження залежності МЩКТ, показників КФО і маркерів остеобластної та остеокластної функції від кількості загострень хворих поділено на групи з кількістю до п'яти загострень СЧВ та більше ніж п'ять загострень від початку хвороби; від тривалості загострень – групи хворих із загальною тривалістю загострень до 100 днів і від 100 днів. Для виявлення залежності показників МЩКТ і КФО та кісткового метаболізму від середньої дози ГК виокремлено групи хворих, які вживали ГК у середній дозі до 7,5 мг, від 7,5 мг до 15,0 мг, більше ніж 15,0 мг за добу; сумарної дози – групи хворих, які вживали ГК у сумарній дозі до 20,0 г, від 20,0 г до 30,0 г, більше ніж 30,0 г від початку хвороби.

Для з'ясування залежності МЩКТ від клінічних критеріїв АСР з метою поставити діагноз СЧВ (еритематозні висипи на вилицях «метелик», дискоїдний висип, фотосенсибілізація, виразки слизової оболонки ротової порожнини, артрит, перикардит, плеврит, ураження нирок) та патогенетично асоційованих із ним синтропічних коморбідних уражень органів і систем (геморагічний васкуліт, капілярит, синдром А. Г. М. Рейно, атеросклероз, ретикулярне ліведо, тромбоз вен, міокардит, симптоматична артеріальна гіпертензія, ІХС: стабільна стенокардія, пневмоніт, пневмосклероз, автоімунний гепатит, стеатогепатит, асептичний некроз кісток, артралгії, міалгії, автоімунний тироїдит, ожиріння, алопеція) ми дослідили поширення результатів оцінки МЩКТ поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки з урахуванням гіршого показника Т залежно від кожного з перелічених вище критеріїв.

Оцінка ефективності лікування акумулювала суб'єктивну і об'єктивну оцінку. Суб'єктивна оцінка передбачала заповнення хворими до початку та після лікування опитувальників ЯЖ – 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), де оцінювали такі групи показників: життєздатність (ЖЗ), загальне здоров'я (ЗЗ),

інтенсивність болю (ІБ), роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності (РЕ), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ), соціальна активність (СА), фізична активність (ФА) та психічне здоров'я (ПЗ). Об'єктивна оцінка передбачала оцінку дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування за такими критеріями: 1) відмінний результат – одужання; 2) добрий результат – значне поліпшення, більшість показників нормалізувалися; 3) задовільний результат – незначне поліпшення, деякі показники поліпшилися; 4) поганий результат – без поліпшення; 5) дуже поганий результат – погіршення чи смерть.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EViews (Quantitative Micro Software) та Excel (Microsoft) із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, t-критерію Стюдента, z-критерію для порівняння двох часток, кореляційного (коефіцієнт кореляції К. Пірсона), перцентильного аналізу, методів лінійної регресії та визначення показників діагностичної цінності. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Отже, проведене нами дослідження за вказаними методиками дало змогу досягнути поставленої мети дослідження.

2.3 Загальна клінічна характеристика хворих

У дослідженні взяло участь 123 хворих на СЧВ, які обстежувалися та лікувалися у ревматологічному відділенні Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Загальну клінічну характеристику хворих подано в таблицях А.2.1–А.2.4 та на рисунках 2.2–2.5.

Відповідно до другої класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, на час огляду переважали особи молодого віку (81 особа, 65,85 %) та ще 42 жінки були середнього віку (34,15 %) (табл. А.2.1, рис. 2.2).

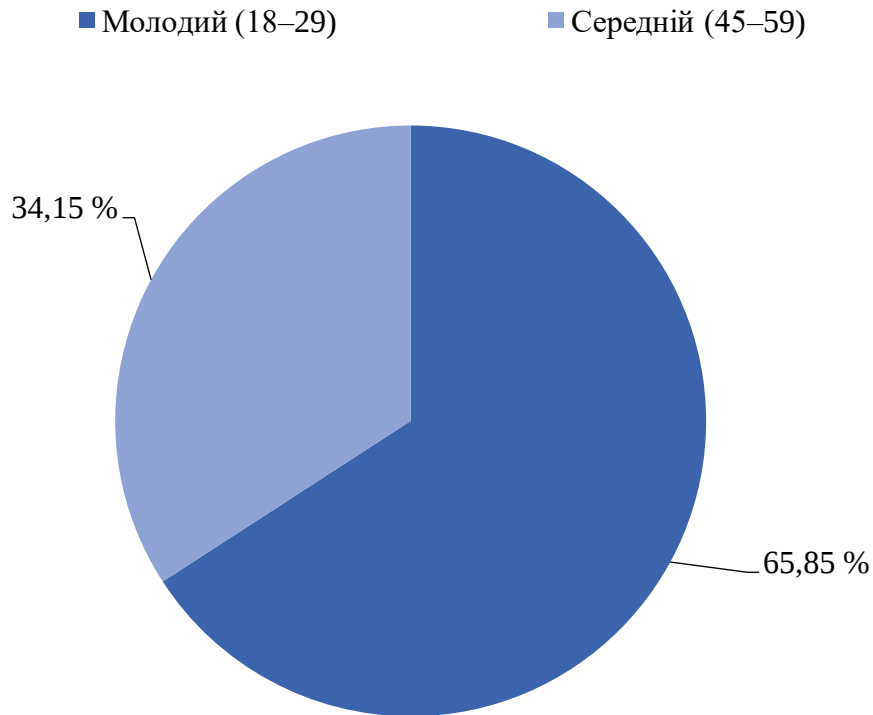


Рисунок 2.2 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від віку на момент огляду.

Оцінку соціального статусу наведено в таблиці А.2.2 та на рисунку 2.3. Виявлено 58 жінок з інвалідністю 3-ї групи (47,15 %), 29 з інвалідністю 2-ї групи (23,58 %), 8 робітниць і таку ж кількість жінок, що не працюють (6,50 %), 7 студенток (5,69 %), 6 жінок з інвалідністю 1-ї групи (4,88 %), 5 службовок (4,07 %), 2 пенсіонерки (1,63 %).

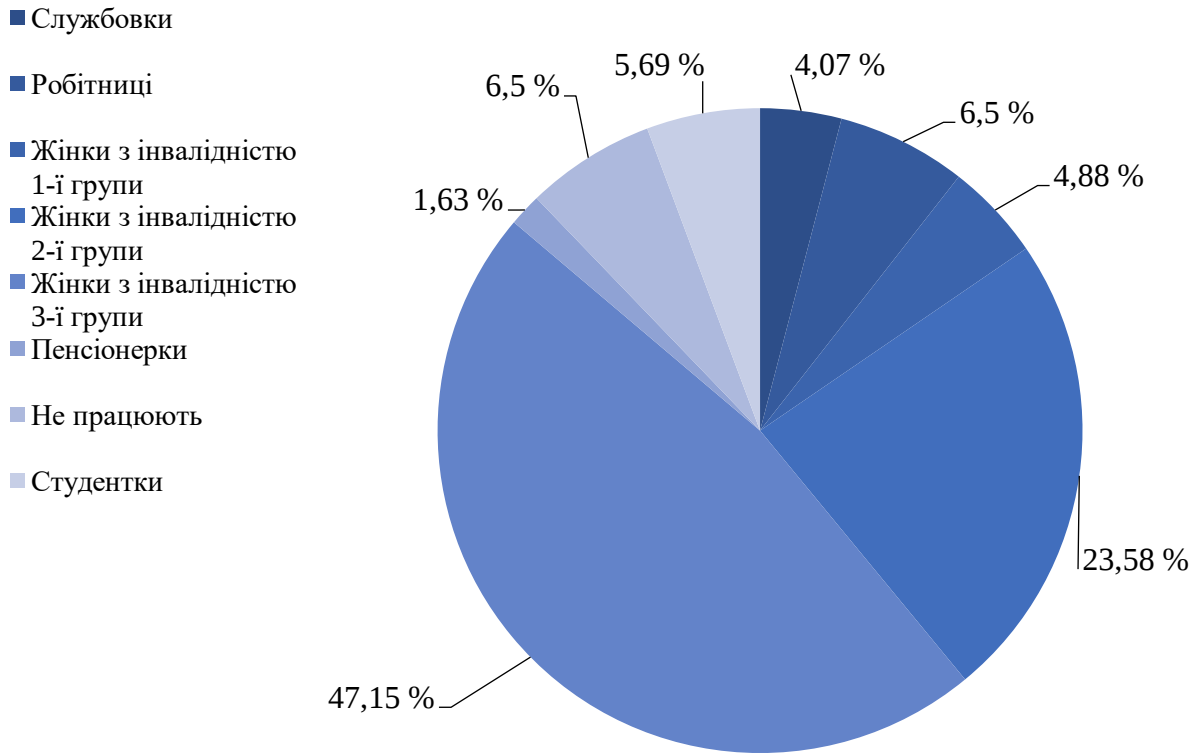


Рисунок 2.3 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак за соціальним станом.

Характеристику обстежених на СЧВ залежно від активності за шкалою SLEDAI наведено в таблиці А.2.3 та на рисунку 2.4. Виявлено 46 хворих із високим ступенем активності СЧВ за шкалою SLEDAI (37,40 %), 39 хворих із середнім ступенем активності (31,71 %), 21 хвору з низькою активністю СЧВ (17,07 %), 13 хворих із дуже високим ступенем активності (10,57 %), 4 хворих із неактивним СЧВ (3,25 %).

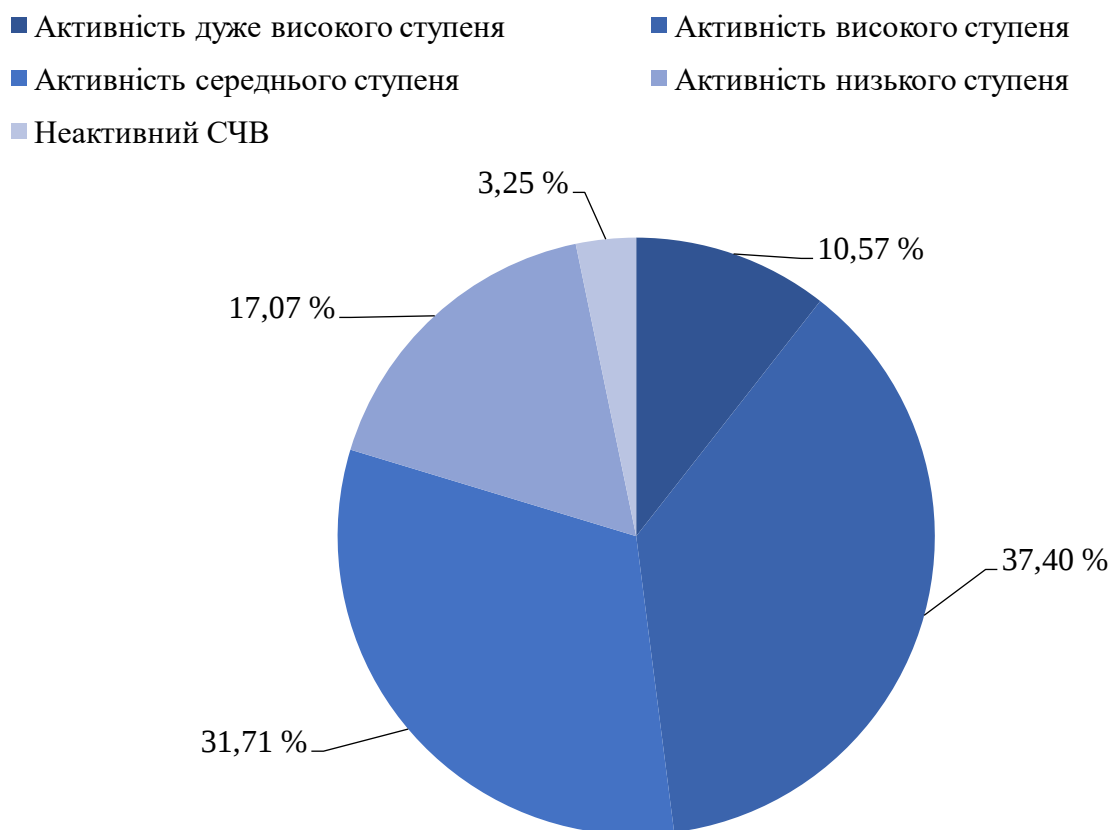


Рисунок 2.4 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від активності за шкалою SLEDAI.

За ступенем кумулятивного ушкодження органів і систем хворі розподілилися таким чином (табл. А.2.4, рис. 2.5): 27 хворих без ознак кумулятивного ушкодження органів та систем (21,95 %), 40 – із низьким кумулятивним ушкодженням органів і систем (32,52 %), 54 – із середнім кумулятивним ушкодженням органів і систем (43,90 %), 2 – із високим кумулятивним ушкодженням органів і систем (1,63 %).

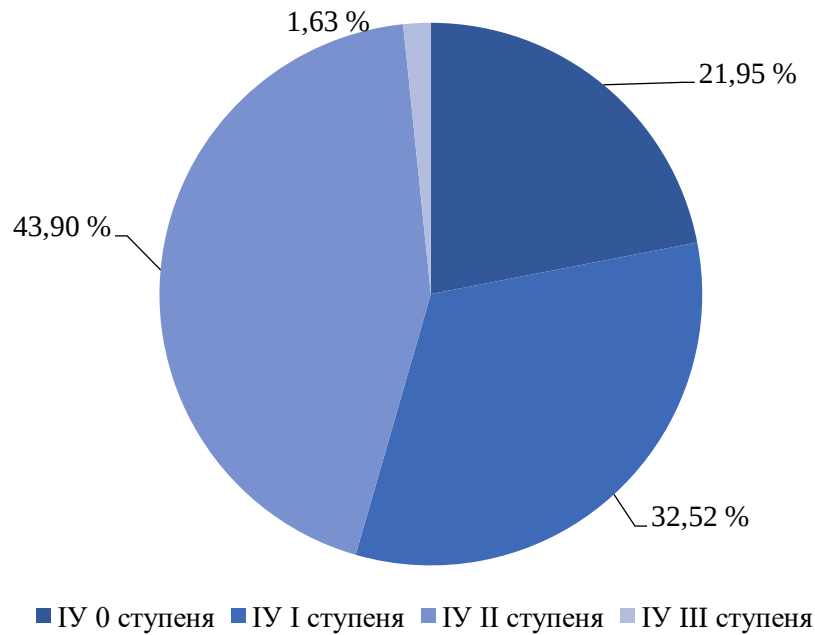


Рисунок 2.5 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від ІІ SLICC.

Для оцінки загострення використовували індекс загострення національної шкали безпечності вживання естрогенів за наявності СЧВ (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SLEDAI Flare index, SFI) (Додаток Б).

Виявлено 29 хворих із тривалістю СЧВ до 5 років (23,58 %), 50 хворих із тривалістю від 5 до 10 років (40,65 %), 44 хворих із тривалістю недуги більше ніж 10 років (35,77 %). Середня тривалість хвороби $9,52 \pm 0,52$ років.

За кількістю загострень хворі розподілилися таким чином: у 38 хворих зафіксовано менше ніж 5 загострень (30,89 %), у 85 – 5 загострень і більше від початку хвороби (69,11 %). Середня загальна кількість загострень – $10,34 \pm 0,61$. За тривалістю загострень хворі розподілилися таким чином: у 48 хворих зафіксовано менше, ніж п'ять загострень (37,40 %), у 75 – п'ять та більше загострень від початку хвороби (60,98 %). Загальна тривалість загострень – $152,05 \pm 10,70$.

Усі хворі отримували ГК (100,00 %) у перерахунку на преднізолон від 5,0 до 30,0 мг/добу (середня доза $10,89 \pm 0,84$ мг/добу, середня доза $31,50 \pm 2,07$ г)

та ЛЗ Са (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з вітаміном D (добова доза 400,0 МО). 19 хворих отримували ГК, середня доза не перевищувала 7,5 мг (15,45 %), 70 хворих – від 7,5 до 15,0 мг (53,91 %), 34 хворих – 15,0 мг і більше (30,89 %). За сумарною дозою ГК, яку застосовували від початку СЧВ, хворі розподілилися таким чином: 37 вживали ГК сумарною дозою до 20,0 г (30,08 %), 30 – від 20,0 до 30,0 г (24,39 %), 56 – 30,0 г і більше (45,53 %).

Резюме. Серед обстежених хворих із СЧВ переважали жінки молодого віку (65,85 %), найбільше з них мали інвалідність 3-ї групи (47,15 %), високий ступінь активності за шкалою SLEDAI (37,40 %), середній кумулятивний ІУ органів і тканин за SLICC (43,90 %), тривалість хвороби від 5 до 10 років (40,65 %) і отримували ГК середньою дозою від 7,5 до 15,0 мг на добу, сумарна доза більше ніж 30 г (45,53 %).

Результати, подані у розділі 2, опубліковані в наукових працях [4, 5, 6, 7, 8, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 49, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 180, 181, 182].

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ УШКОДЖЕННЯ КІСТОК У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ УРАЖЕННЯМ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

3.1 Поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії

Виконання першого завдання ми поділили на декілька етапів. На першому етапі в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за статтю і наявністю пременопаузального статусу у дослідження включено 123 хворих ревматологічного відділення КНП ЛОР «ЛОКЛ» у період з 2012 по 2018 рр. з діагнозом СЧВ. Детально вивчено їхні скарги, анамнез, результати клінічного огляду, лабораторних та інструментальних обстежень. До КГ увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Другий етап присвячений дослідженню структурно-функціонального стану кісткової тканини шляхом визначення МЩКТ за ДРА поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки у ДГ і КГ.

Ми з'ясували, що за результатами ДРА поперекового відділу хребта серед жінок ДГ у 88 (71,54 %) фіксували зниження МЩКТ і лише в 8 (32,00 %) у КГ ($p < 0,001$). ОП виявлено у 21 хворої ДГ (17,07 %), жодного випадку ОП серед осіб КГ не було. Остеопенія III ступеня спостерігалася у 18 хворих на СЧВ (14,63 %) та у однієї жінки КГ (4,00 %) ($p > 0,05$). У 26 хворих на СЧВ (21,14 %) й у 3 жінок КГ (12,00 %) виявлено остеопенія II ступеню ($p > 0,05$). Остеопенію I ступеня зафіксовано у 23 хворих на СЧВ (18,70 %) та у 4 здорових жінок (16,00 %) ($p > 0,05$). Нормальна МЩКТ спостерігалася у 35 жінок ДГ (28,46 %) та у 17 осіб КГ (68,00 %) ($p < 0,001$) (табл. А.3.1, рис. 3.1).

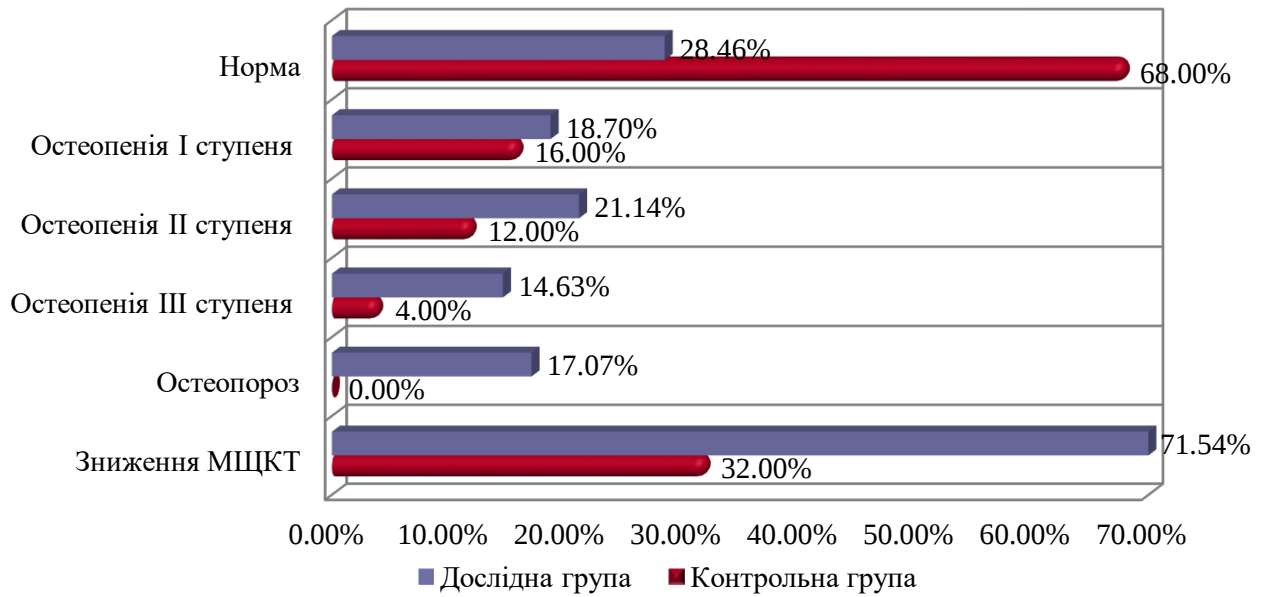


Рисунок 3.1 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта у дослідній і контрольній групах.

У ділянці проксимального відділу стегна у 44 жінок ДГ (35,78 %) та 5 осіб КГ (20,00 %) спостерігали зниження МЩКТ ($p > 0,05$). У чотирьох хворих ДГ (3,25 %) у ділянці проксимального відділу стегнової кістки виявлено ОП, у дев'яти хворих на СЧВ (7,32 %) жінок остеопенію III ступеня. Жодного випадку ОП та остеопенії III ступеня у КГ не зафіксовано. У дев'яти жінок із СЧВ (7,32 %) та однієї здорової жінки (4,00 %) виявлено остеопенію II ступеня ($p > 0,05$). Остеопенія I ступеня спостерігалася у 22 хворих на СЧВ (17,89 %) та у 4 жінок КГ (16,00 %) ($p > 0,05$). Збережена МЩКТ спостерігалася у 79 хворих на СЧВ (64,23 %) та у 20 жінок КГ (80,00 %) ($p > 0,05$) (табл. А.3.2, рис. 3.2).

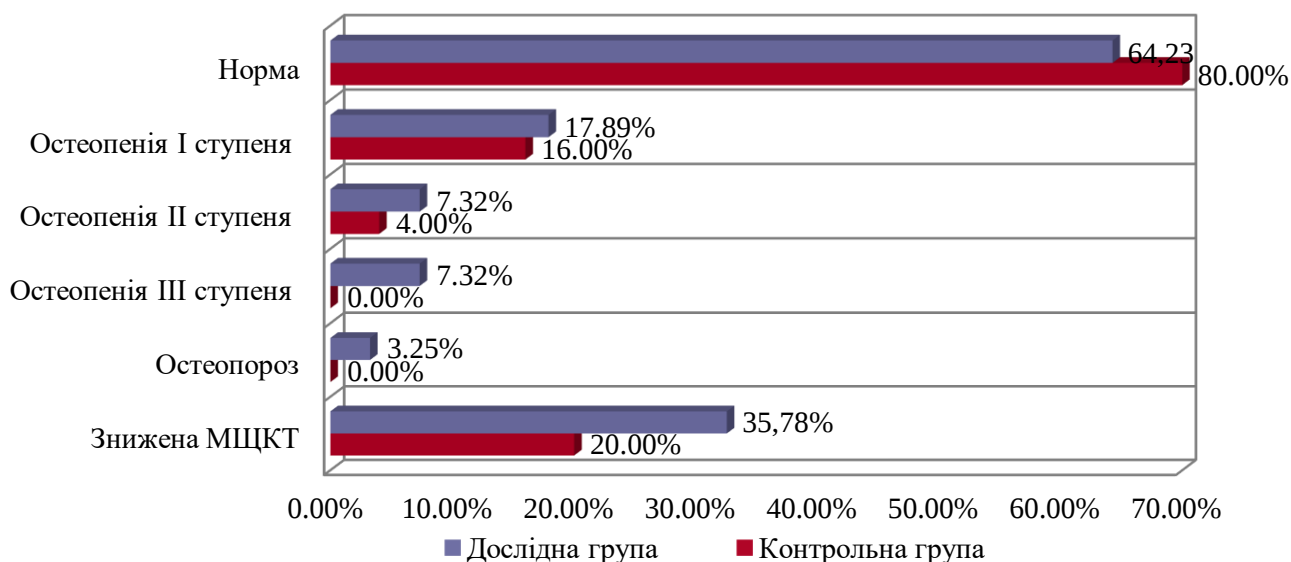


Рисунок 3.2 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки у дослідній і контрольній групах.

Базуючись на оцінці МЩКТ за результатами ДРА поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки з урахуванням результату гіршого показника Т-критерію, ознаки остеодefіциту фіксували у 95 хворих на СЧВ (77,24 %) і 8 здорових жінок (32,00 %) ($p < 0,001$). ОП виявлено у 23 хворих ДГ (18,70 %), жодного випадку ОП серед осіб КГ не було. Остеопенію зафіксовано у 72 жінок ДГ (58,54 %) та у 8 осіб КГ (32,00 %). Зокрема, остеопенія III ступеня спостерігалася у 21 хворої на СЧВ (17,07 %) та у однієї жінки КГ (4,00 %) ($p > 0,05$). У 26 хворих на СЧВ (21,14 %) і 3 жінок КГ (12,00 %) виявлено остеопенію II ступеня ($p > 0,05$). Остеопенію I ступеня зафіксовано у 25 хворих на СЧВ (20,33 %) та у 4 здорових жінок (16,00 %) ($p > 0,05$). Нормальна МЩКТ спостерігалася у 28 жінок ДГ (22,76 %) та у 17 осіб КГ (68,00 %) ($p < 0,001$) (табл. А.3.3, рис. 3.3).

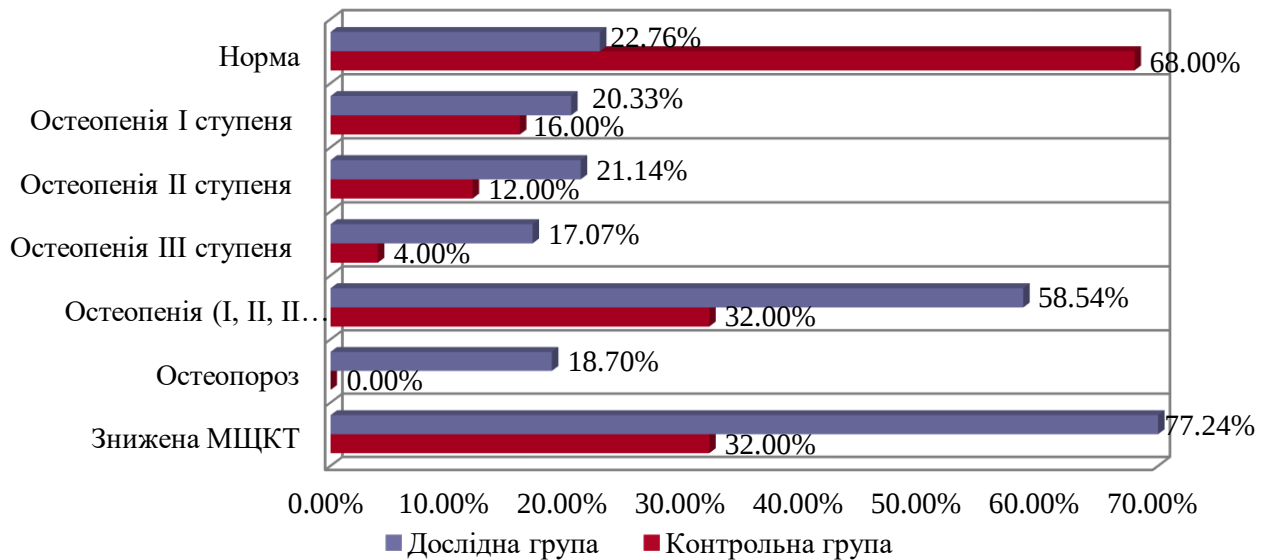


Рисунок 3.3 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки з урахуванням гіршого показника Т-критерію.

3.2 Поширеність ушкодження кісток у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів за результатами ультразвукової кісткової денситометрії та рентгеностеоденситометрії кисті

Третій етап виконання завдання, присвячений порівняльній оцінці МЩКТ за результатами скринінгових методів – ультразвукової та рентгеностеоденситометрії і «золотого стандарту» ДРА складався із трьох послідовних кроків. На першому кроці проводили дослідження МЩКТ за допомогою ультразвукової кісткової денситометрії і методу рентгеностеоденситометрії.

Зниження МЩКТ за результатами УД спостерігалось у 115 хворих на СЧВ (93,50 %) та 17 здорових жінок 68,00 % ($p < 0,001$). ОП виявлено у 30 хворих ДГ (24,39 %). Остеопенія III ступеня спостерігалась у 29 хворих на СЧВ (23,58 %). Серед осіб КТ жодного випадку ОП та остеопенії III ступеня не зафіксовано. У

33 хворих на СЧВ (26,83 %) і трьох жінок КГ (12,00 %) виявлено остеопенію II ступеня ($p > 0,05$), остеопенію I ступеня – у 23 хворих на СЧВ (18,70 %) та у 14 здорових жінок (56,00 %) ($p < 0,05$). Нормальна МЩКТ спостерігалася у восьми жінок ДГ (6,50 %) та такої ж кількості осіб КГ (32,00 %) ($p < 0,001$) (табл. А.3.4, рис. 3.4).

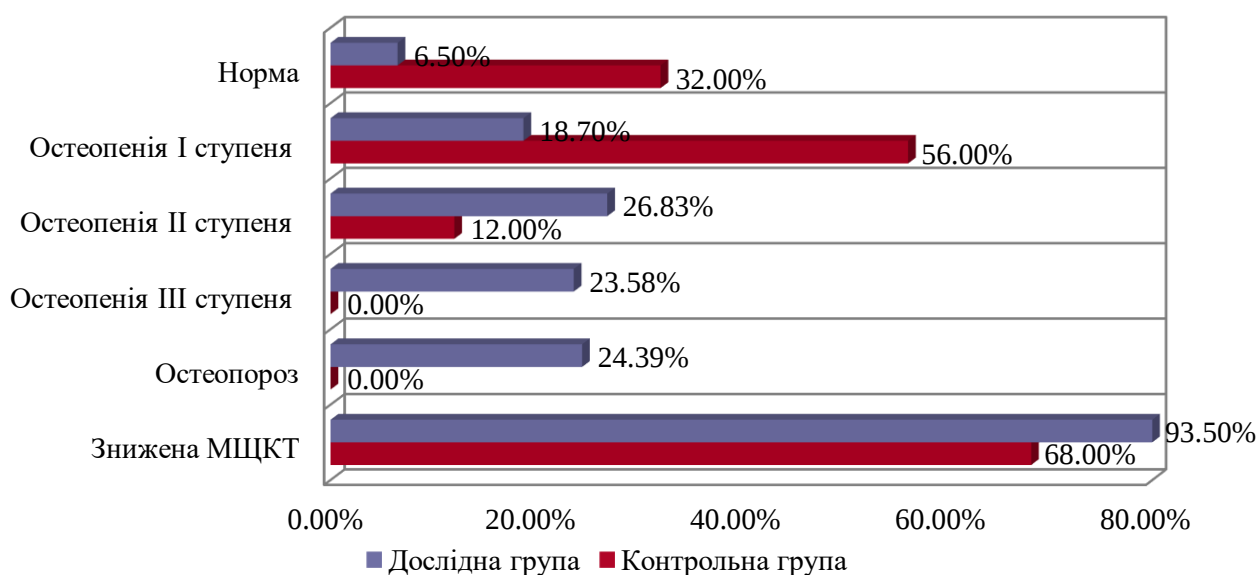


Рисунок 3.4 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами ультразвукової денситометрії у дослідній та контрольній групах.

За результатами рентгеноостеоденситометрії кисті зменшення МЩКТ виявлено у 114 хворих на СЧВ (92,68 %) і 16 здорових жінок (64,00 %) ($p < 0,001$). ОП фіксували у 59 хворих ДГ (47,97 %), жодного випадку ОП серед осіб КГ не було. Остеопенія III ступеня спостерігалася у 43 хворих на СЧВ (34,96 %). Серед здорових жінок остеопенію III ступеня не виявлено. У шести хворих на СЧВ (4,88 %) та однієї жінки із КГ (4,00 %) виявлено остеопенію II ступеня ($p > 0,05$). Остеопенію I ступеня – у 6 хворих на СЧВ (4,88 %) та у 15 здорових жінок (60,00 %) ($p > 0,05$). Нормальна МЩКТ спостерігалася у 9 жінок ДГ (7,32 %) та у 9 осіб КГ (36,00 %) ($p < 0,001$) (табл. А.3.5, рис. 3.5).

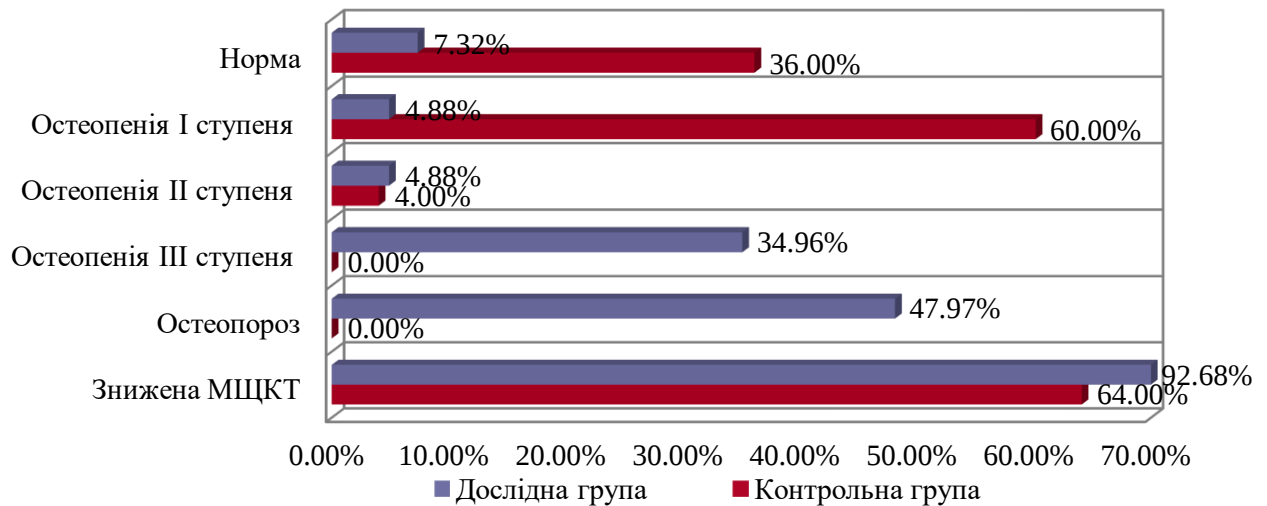


Рисунок 3.5 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами рентгеностеоденситометрії у дослідній та контрольній групах.

3.3 Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеностеоденситометрії та двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів

На другому кроці третього етапу, присвяченого порівняльній оцінці МЩКТ за результатами скринінгових методів, якими є ультразвукова й рентгеностеоденситометрія, та «золотого стандарту» ДРА, ми аналізували кореляційні зв'язки між результатами оцінки МЩКТ за вказаними трьома методами дослідження. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між показниками Т-критерію, отриманими за результатами ультразвукової денситометрії п'яткової кістки та ДРА в ділянках поперекового відділу хребта ($r = 0,72$, $p < 0,001$) і проксимального відділу стегнової кістки ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Виявлено пряму залежність між результатами оцінки МЩКТ за методом рентгеностеоденситометрії кисті та ДРА у ділянках поперекового відділу хребта ($r = 0,56$, $p < 0,001$) і проксимального відділу стегнової кістки ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Порівняння показників МЩКТ за результатами ультразвукової денситометрії

п'яркової кістки та рентгеноденситометрії кисті показало прямиий кореляційний зв'язок ($r = 0,70$, $p < 0,001$).

Третій крок третього етапу присвячений з'ясуванню показників діагностичної цінності методів рентгеноденситометрії кисті та ультразвукової денситометрії п'яркової кістки у визначенні системного остеопорозу. Достовірну вірогідність діагнозу визначали за допомогою чутливості (істинно позитивна пропорція), специфічності (істинно негативна пропорція) і точності (частка правильно поставленого діагнозу на основі інформації про позитивний чи негативний результат). За цими показниками визначено співвідношення шансів – число, що показує наскільки відсутність або наявність певного результату асоційовані з наявністю чи відсутністю конкретної хвороби у статистичній групі, та коефіцієнт асоціації (чи контингенції), що характеризує наскільки тісний стохастичний зв'язок між якісними ознаками. Вважаючи що ділянки поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки найбільш уразливі за системного остеопорозу, а метод ДРА найбільш достовірний із наведених вище для виявлення хвороби, результати оцінки МЩКТ за ДРА у цих ділянках взяли за стандарт. Отримано результати, які співзвучні з показниками інших досліджень і підтверджують статус ультразвукової денситометрії та рентгеноденситометрії як радше скринінгових.

За допомогою ультразвукової денситометрії п'яркової кістки, як і рентгеноденситометрії кисті, виявлено 89,00 % хворих зі зниженою МЩКТ за результатами ДРА в ділянці поперекового відділу хребта, і 100,00 % – у ділянці проксимального відділу стегнової кістки (чутливість – 89,00 і 100,00 % відповідно). Метод ультразвукової денситометрії показав більшу специфічність порівняно з рентгеноденситометрією: виявлено 57,00 % хворих із-поміж тих, що мають нормальну МЩКТ за результатами ДРА в ділянці поперекового відділу хребта, і 31,00 % – проксимального відділу стегнової кістки (специфічність – 57,00 і 31,00 % відповідно). За результатами рентгеноденситометрії виявлено 29,00 % хворих із-поміж тих, що мають

нормальну МЩКТ за результатами ДРА у ділянці поперекового відділу хребта, і 21,00 % – у ділянці проксимального відділу стегнової кістки (специфічність – 29,00 і 21,00 % відповідно).

Резюме. Відсоток жінок зі зменшеною мінеральною щільністю кісткової тканини був достовірно більшим у дослідній групі, порівняно з контрольною, за результатами ДРА у поперековому відділі хребта – 71,54 і 32,00 % ($p < 0,001$), проксимальній ділянці стегнової кістки – 35,78 і 20,00 % ($p < 0,001$), відповідно. Порівняння результатів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак, визначених скринінговими методами УД, рентгеностеоденситометрії, а також із використанням «золотого стандарту», яким є ДРА, підтверджує високу чутливість скринінгових методів інструментальної діагностики остеопорозу. Тому обґрунтовано можна вважати за доцільне застосовувати у клінічній практиці як альтернативу дороговартісної із променевим навантаженням ДРА.

Результати, подані у розділі 3, опубліковані в наукових працях [4, 6, 7, 8, 37, 38, 39, 40, 59].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ, КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

4.1 Характеристика мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак

Виконання другого завдання ми поділили на декілька етапів, перший із яких, присвячений характеристиці МЩКТ за результатами ДРА у хворих на СЧВ і здорових жінок, передбачав дослідження середнього значення Т-критерію у кожній групі загалом, а також відповідно до ступенів зниження МЩКТ. У ДГ за результатами ДРА у поперековому відділі хребта середнє значення Т-критерію сягало $(-1,40) \pm 0,10$, що було достовірно менше, ніж у жінок КГ $(-0,76) \pm 0,23$ ($p < 0,05$). За результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки у хворих на СЧВ середнє значення Т-критерію становило $(-0,61) \pm 0,08$, у здорових жінок – $(-0,29) \pm 0,21$ ($p > 0,05$) (табл. А.4.1, рис 4.1).

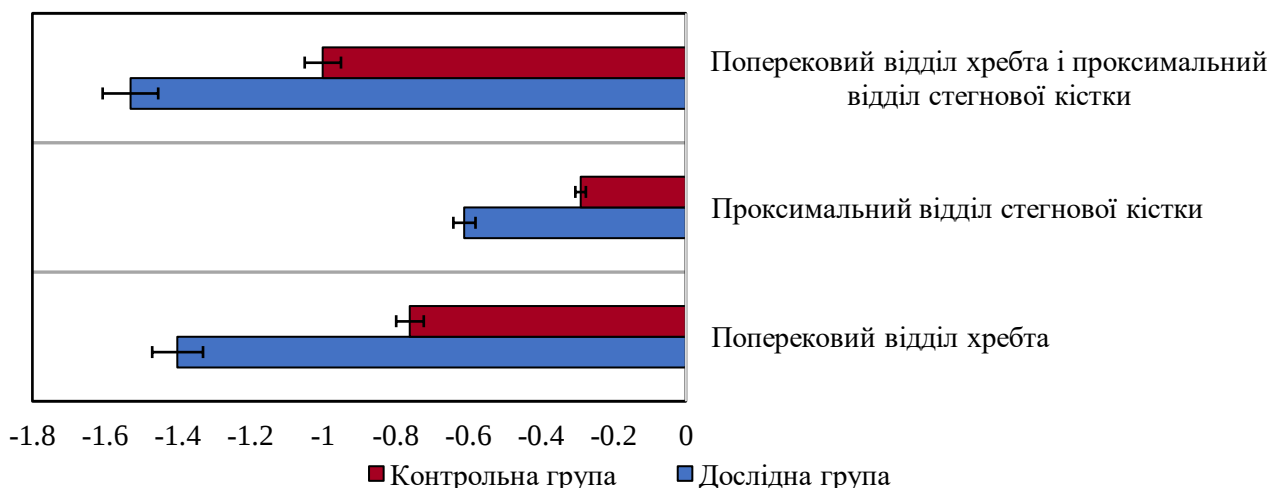


Рисунок 4.1 – Середнє значення показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у контрольній і дослідній групах.

Результати діапазону розподілу значень Т-критерію за допомогою перцентильного аналізу показали суттєві відмінності між ДГ і КГ (табл. А.4.2). У жінок ДГ Т-критерій за результатами ДРА поперекового відділу хребта був у діапазоні $(-2,86) - 0,63$, а КГ – $(-1,3) - 1,38$; медіана – $(-1,51)$ і $(-1,30)$ відповідно (рис. 4.2).

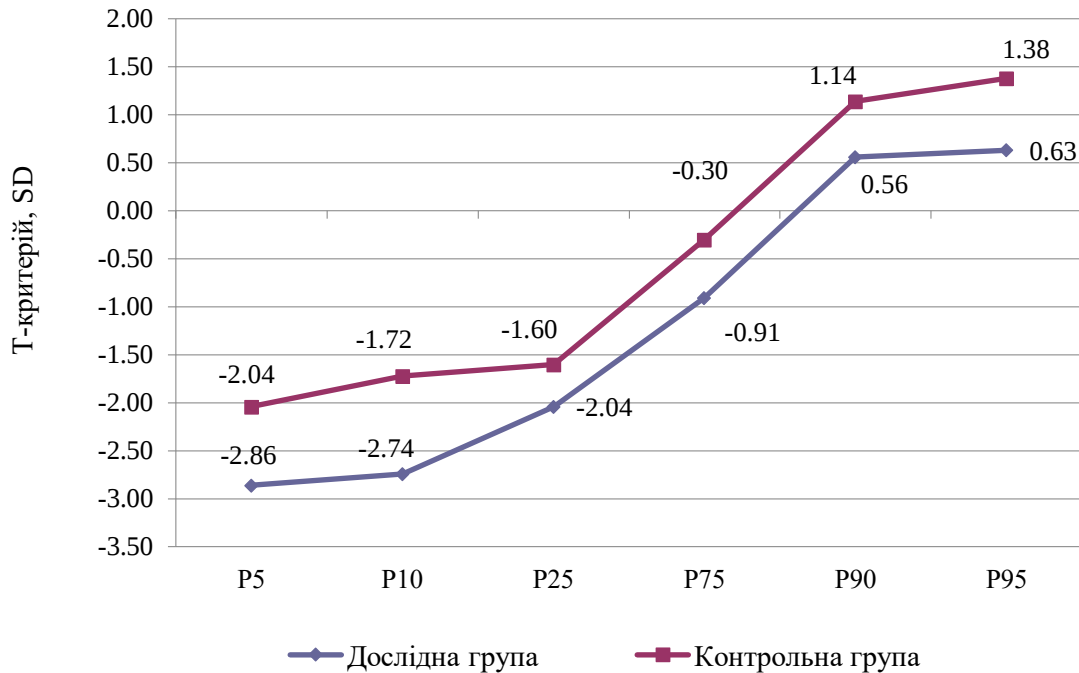


Рисунок 4.2 – Перцентильний розподіл показників Т-критерію за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта у дослідній і контрольній групах.

Хоч ми й не виявили достовірної різниці між середніми значеннями Т-критерію за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки у ДГ і КГ, за оцінкою перцентильного розподілу простежуються суттєві відмінності в обох групах. Так, у хворих на СЧВ Т-критерій був у діапазоні $(-2,12) - 0,97$), у здорових – $(-0,08) - 1,36$); медіана $(-0,78)$ й $(-0,80)$ відповідно (рис. 4.3).

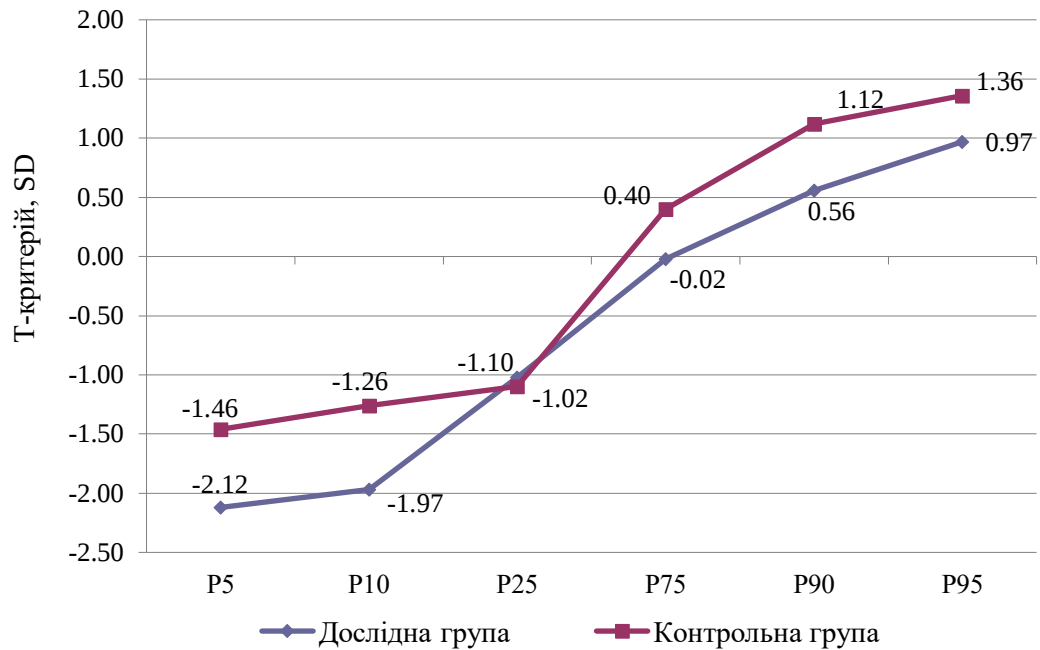


Рисунок 4.3 – Перцентильний розподіл показників Т-критерію за результатами двох енергетичної рентгенівської абсорбціометрії проксимального відділу стегнової кістки у дослідній і контрольній групах.

Для оцінки частоти розподілу отриманих результатів маркерів кісткового метаболізму у ДГ і КГ на основі перцентильних шкал виокремлено три умовні групи: з низькими (0–25 %), середніми (25–75 %) та високими (75–100 %) показниками. За допомогою перцентильного аналізу визначено, що показники Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки у ДГ були нижчими у своїх сегментах, ніж у КГ (див. табл. А.4.2).

4.2 Характеристика кальцієво-фосфорного обміну у хворих на системний червоний вовчак

Другий етап присвячений дослідженню вмісту загального Са, йонізованого Са, Р у крові та Са, Р у добовій сечі, ПТГ і 25-гідроксिवітаміну D у хворих на СЧВ і здорових жінок (табл. А.4.3, рис. 4.4).

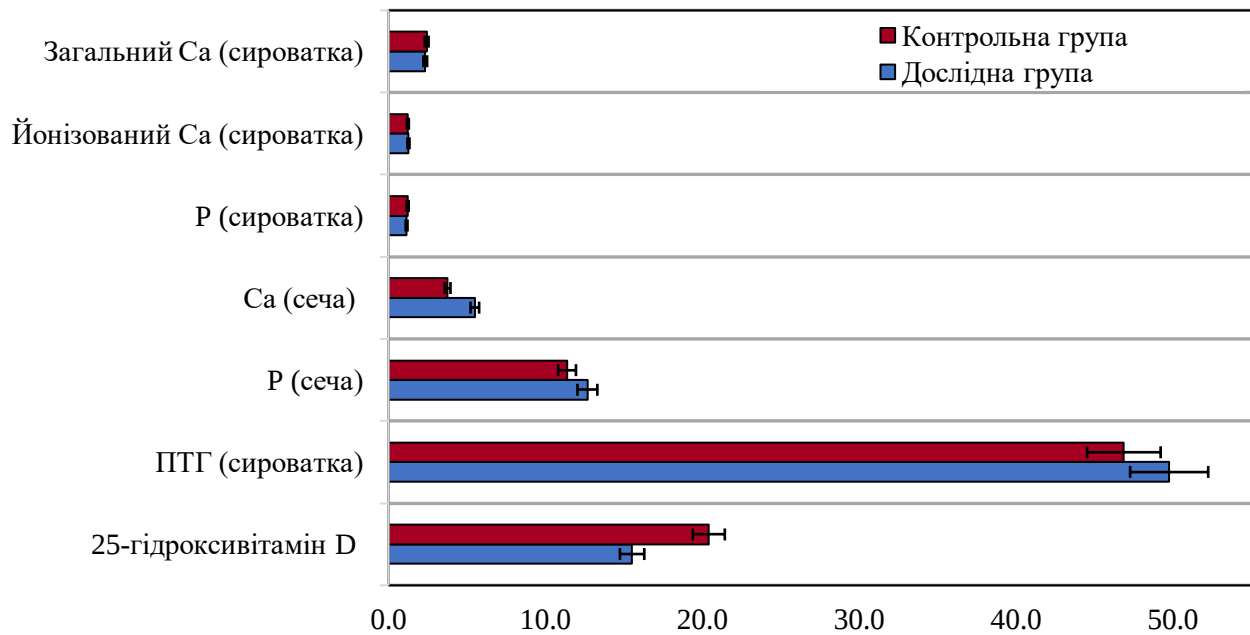


Рисунок 4.4 – Середні значення показників кальцієво-фосфорного обміну та маркерів його регуляції у дослідній та контрольній групах.

За середніми значеннями досліджувані показники КФО крові у ДГ і КГ достовірно не відрізнялися: загальний Ca крові $2,34 \pm 0,03$ ммоль/л проти $2,43 \pm 0,04$ ммоль/л, $p > 0,05$, йонізований Ca крові $1,27 \pm 0,02$ ммоль/л проти $1,23 \pm 0,06$ ммоль/л, $p > 0,05$, P крові $1,15 \pm 0,10$ ммоль/л проти $1,22 \pm 0,08$ ммоль/л ммоль/24 год, $p > 0,05$. Також не було достовірних відмінностей за середніми значеннями P сечі у ДГ і КГ: $12,68 \pm 0,69$ проти $11,38 \pm 0,87$ ммоль/24 год, $p > 0,05$. Проте Ca сечі був вищим у хворих на СЧВ ($5,50 \pm 0,29$ ммоль/24 год) порівняно зі здоровими ($3,76 \pm 0,46$ ммоль/24 год), $p < 0,05$. Щодо маркерів регуляції мінерального обміну кісткової тканини, на відміну від ПТГ, середні значення якого достовірно не відрізнялися між ДГ і КГ ($49,78 \pm 3,37$ проти $46,89 \pm 4,50$ пг/мл), вміст 25-гідроксिवітаміну D був достовірно нижчим у хворих на СЧВ – $15,53 \pm 0,73$ нг/мл, порівняно зі здоровими – $19,62 \pm 0,46$ нг/мл, $p < 0,05$ (див. табл. А.4.3).

Для визначення діапазону та варіантності розподілу загального Ca крові у ДГ і КГ проведено перцентильний аналіз. У осіб ДГ рівень загального Ca сироватки був у діапазоні від 2,12 до 2,86 ммоль/л, медіана – 2,32 ммоль/л, а у

здорових жінок – від 2,11 до 2,74 ммоль/л, медіана – 2,42 ммоль/л (див. табл. А.4.4).

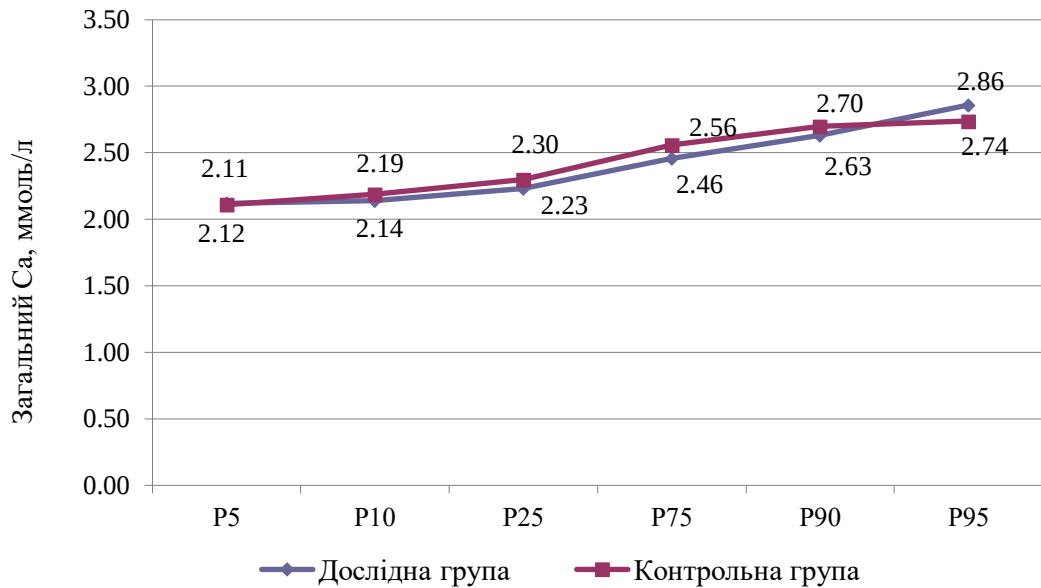


Рисунок 4.5 – Перцентильний розподіл показників загального Са крові у дослідній і контрольній групах.

У осіб ДГ вміст йонізованого Са крові становив 1,06–2,02 ммоль/л, медіана – 1,23 ммоль/л, у здорових жінок – від 1,15 до 1,96 ммоль/л, медіана – 1,22 ммоль/л (рис. 4.6).

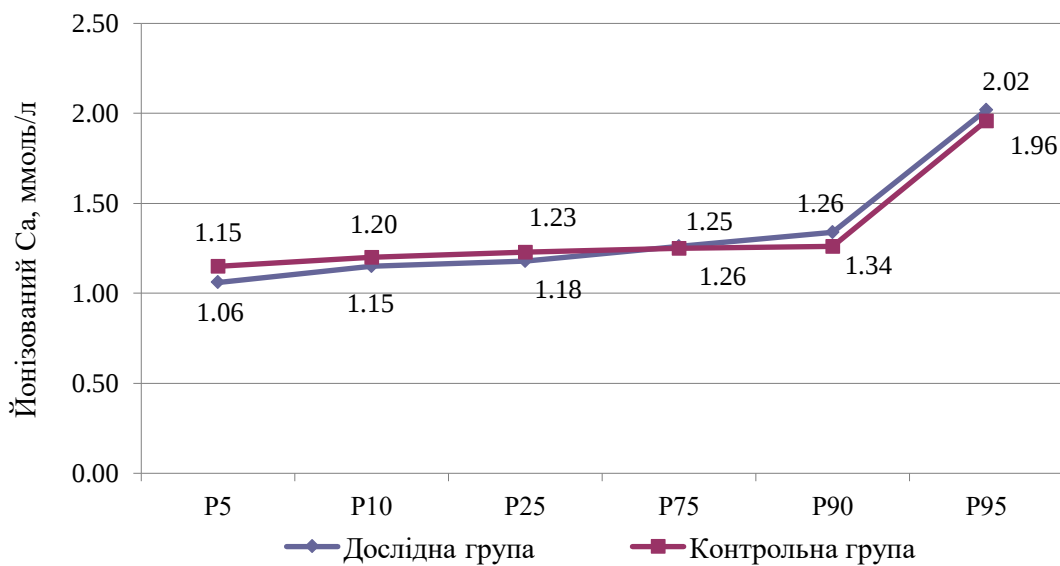


Рисунок 4.6 – Перцентильний розподіл показників йонізованого Са крові у дослідній і контрольній групах.

За результатами перцентильного аналізу виявлено, що у осіб ДГ рівень Р сироватки був у діапазоні від 0,55 до 1,53 ммоль/л, медіана – 1,11 ммоль/л, а у здорових жінок – від 0,85 до 1,67 ммоль/л, медіана – 1,16 ммоль/л (рис. 4.7).

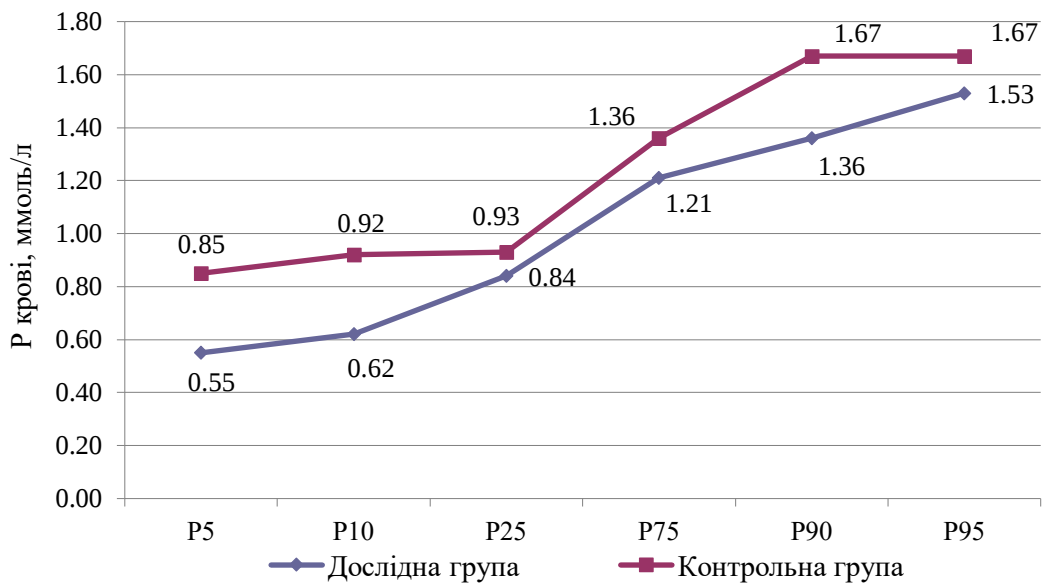


Рисунок 4.7 – Перцентильний розподіл показників Р крові у дослідній і контрольній групах.

У осіб ДГ рівень Са сечі був у діапазоні від 1,11 до 11,00 ммоль/24 год, медіана – 5,09 ммоль/24 год, у здорових жінок – від 1,26 до 8,47 ммоль/24 год, медіана – 3,13 ммоль/24 год (див. табл. А.4.5, рис. 4.8).

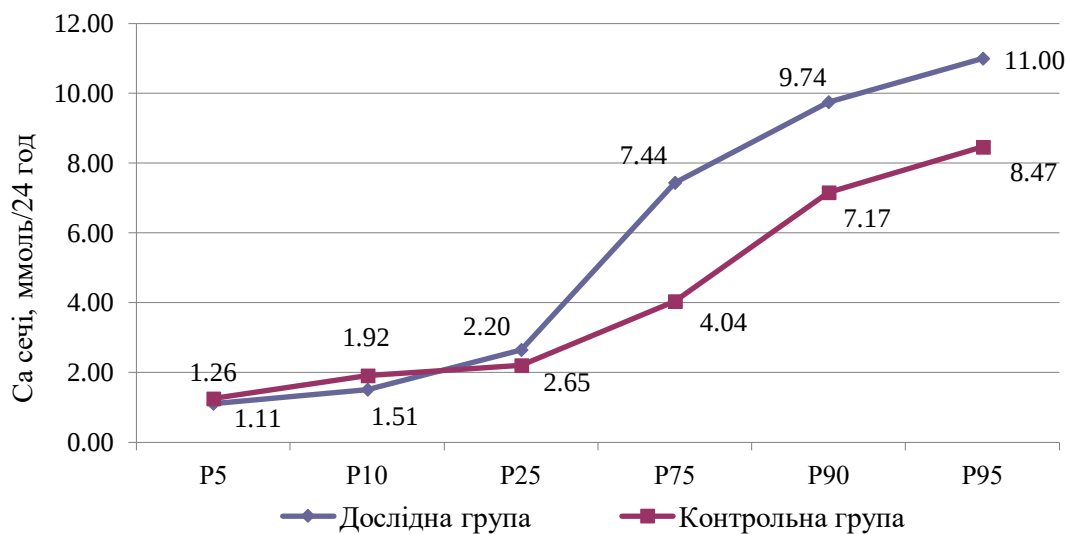


Рисунок 4.8 – Перцентильний розподіл показників Са сечі у дослідній і контрольній групах.

У осіб ДГ вміст Р у сечі становив 2,59–24,90 ммоль/24 год, медіана – 11,55 ммоль/24 год, у здорових жінок – від 6,85 до 17,79 ммоль/24 год, медіана – 11,33 ммоль/24 год (див. табл. А.4.5, рис. 4.9).

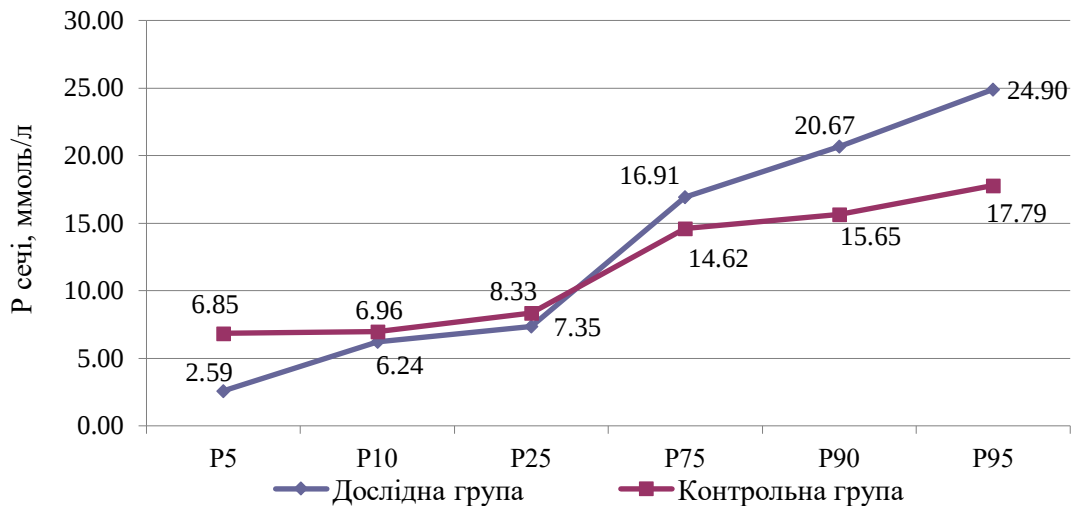


Рисунок 4.9 – Перцентильний розподіл показників Р сечі у дослідній і контрольній групах.

З метою визначення діапазону й варіантності розподілу значень ПТГ та 25-гідроксिवітаміну D у ДГ та КГ проведено їх перцентильний аналіз (див. табл. А.4.7). У осіб ДГ рівень ПТГ був у діапазоні від 17,53 до 99,50 нг/мл, медіана – 38,39 нг/мл, у здорових жінок – від 22,19 до 93,89 нг/мл, медіана – 41,40 нг/мл (див. табл. А.4.6, рис. 4.10).

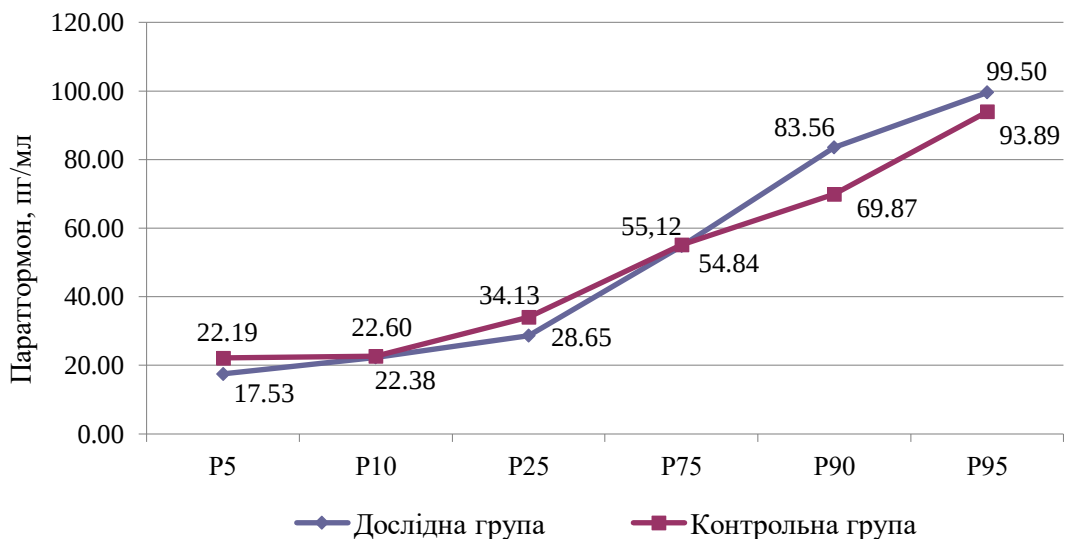


Рисунок 4.10 – Перцентильний розподіл показників паратгормону крові у дослідній і контрольній групах.

У осіб ДГ рівень 25-гідроксिवітаміну D фіксували в діапазоні від 5,67 до 30,57 нг/мл, медіану – 13,56 нг/мл, у здорових жінок – від 7,34 до 43,31 нг/мл, медіану – 18,88 нг/мл (рис. 4.11).

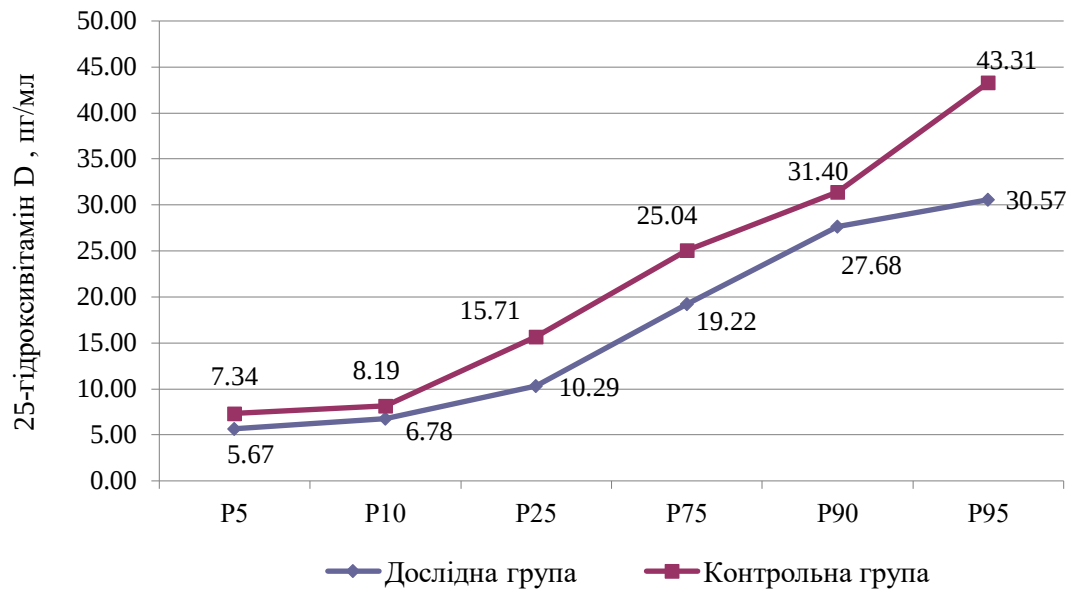


Рисунок 4.11 – Перцентильний розподіл показників 25-гідроксिवітаміну D крові у дослідній і контрольній групах.

4.3 Характеристика ремоделювання кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак

Третій етап другого завдання присвячений дослідженню маркерів остеобластної та остеокластної функцій кісткової тканини у хворих на СЧВ (ДГ) та здорових осіб (КГ) (табл. А.4.7).

Оцінюючи маркери остеобластної функції, ми виявили відмінність між показниками у ДГ і КГ. Середнє значення остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових осіб, і становило відповідно $11,88 \pm 0,48$ нг/мл та $18,61 \pm 0,75$ нг/мл ($p < 0,001$). Достовірної різниці між середніми значеннями P₁NP у жінок із ДГ і КГ не зафіксовано – $41,67 \pm 2,13$ нг/мл і $39,67 \pm 2,34$ нг/мл ($p > 0,05$) відповідно (див. табл. А.4.7, рис. 4.12).

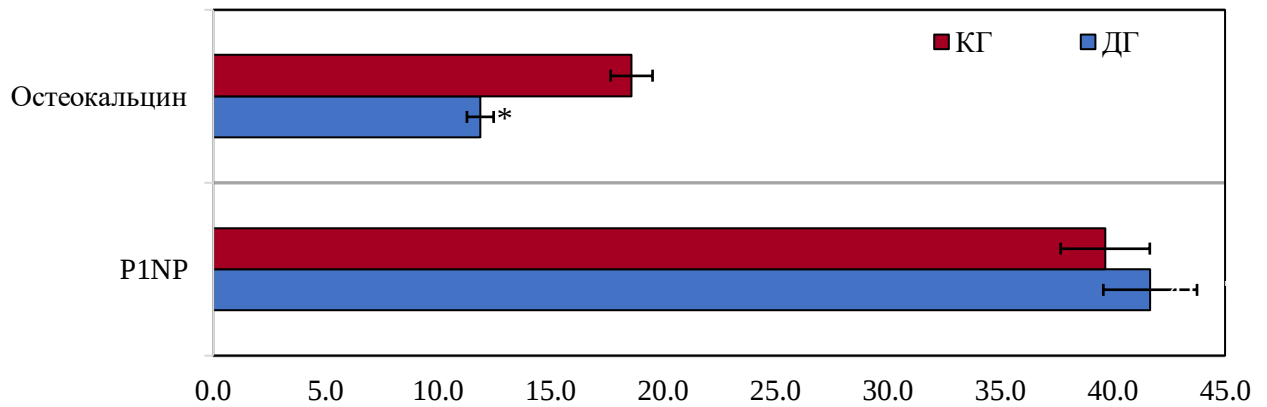


Рисунок 4.12 – Середні значення показників остеобластної функції у дослідній і контрольній групах.

Щодо оцінки показників остеокластної функції, то за середніми значеннями β -crosslaps спостерігалася достовірна різниця між двома обстежуваними групами з більш високими показниками у хворих на СЧВ ($0,51 \pm 0,02$ нг/мл) порівняно зі здоровими ($0,26 \pm 0,02$ нг/мл), $p < 0,001$ (див. табл. А.4.7, рис. 4.13).

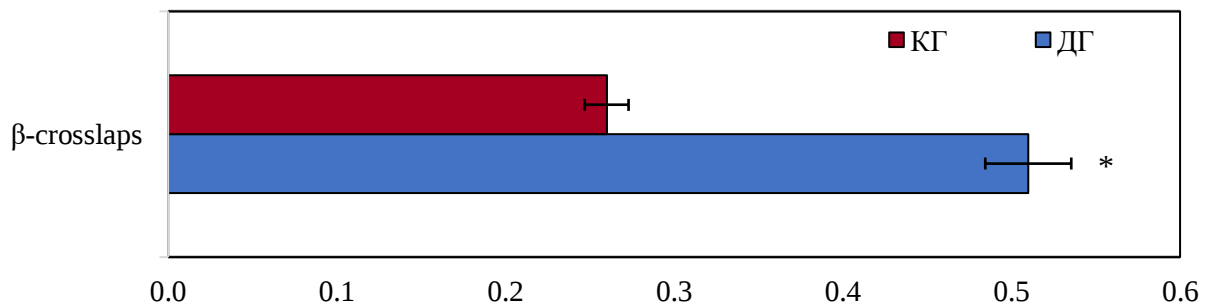


Рисунок 4.13 – Середні значення показників остеокластної функції у дослідній та контрольній групах.

Для визначення діапазону й варіантності розподілу значень маркерів остеобласної та остеокластної функцій у ДГ та КГ проведено їх перцентильний аналіз (табл. А.4.8). У осіб ДГ вміст остеокальцину становив 3,01–22,48 нг/мл, медіана – 9,89 нг/мл, у здорових жінок – від 15,37 до 25,90 нг/мл, медіана – 17,70 нг/мл (рис. 4.14).

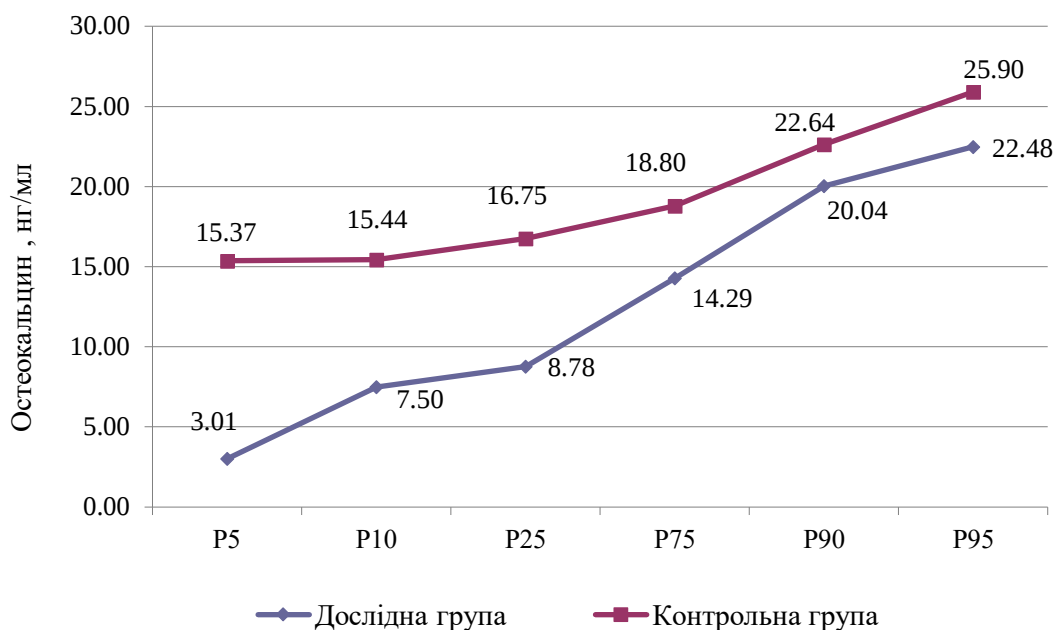


Рисунок 4.14 – Перцентильний розподіл показників остеокальцину в дослідній і контрольній групах.

За результатами перцентильного аналізу у хворих на СЧВ P_1NP становив 14,01–87,17 нг/мл, медіана – 32,63 нг/мл, у здорових жінок – 19,53–58,34 нг/мл, медіана – 41,20 нг/мл (рис. 4.15).

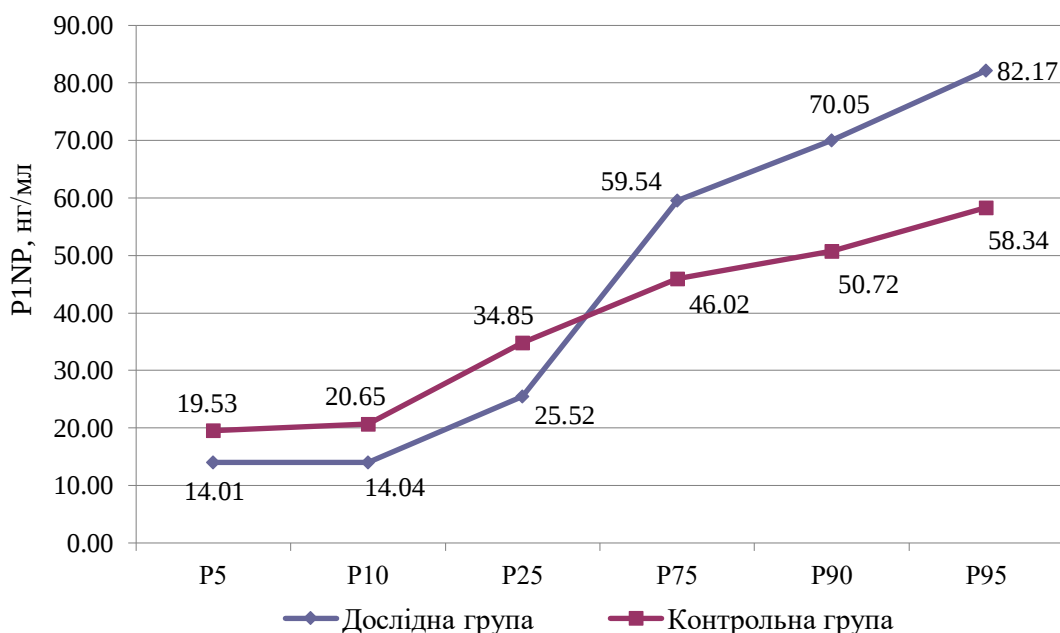


Рисунок 4.15 – Перцентильний розподіл показників P_1NP у дослідній і контрольній групах.

У хворих ДГ β -crosslaps досягав 0,15–0,99 нг/мл (P5–P95), медіана – 0,48 нг/мл, у жінок КГ – 0,13–0,42 нг/мл (P₅–P₉₅), медіана – 0,24 нг/мл (рис. 4.16).

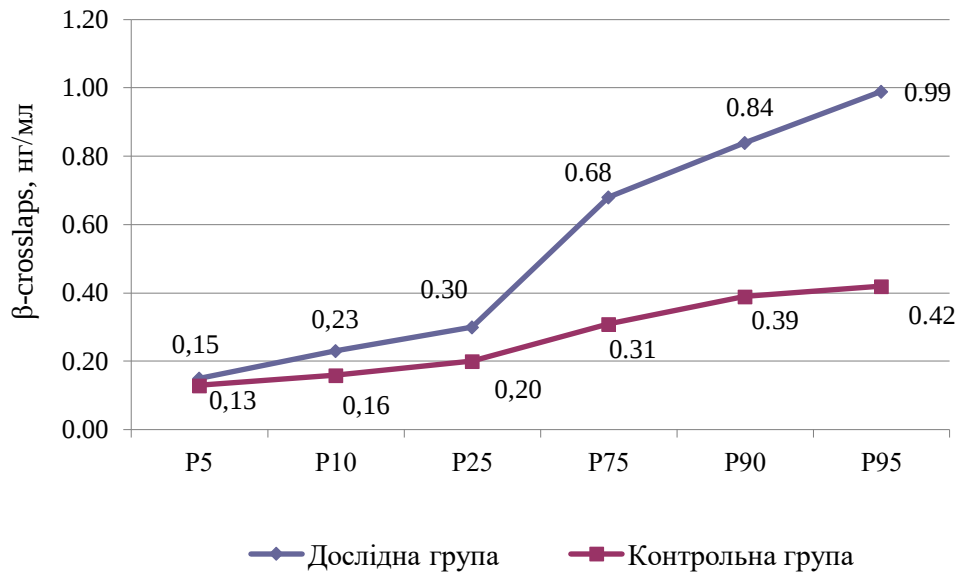


Рисунок 4.16 – Перцентильний розподіл показників β -crosslaps у дослідній і контрольній групах.

Показники osteocalcinu, віднесені до низьких у КГ (15,37–15,44 нг/мл), значно перевищували показники аналогічного сегменту у ДГ та були дещо більшими, ніж середні показники у хворих на СЧВ (8,78–14,29 нг/мл).

За результатами перцентильного аналізу середні та високі показники P₁NP у хворих ДГ (25,52–59,54 нг/мл) відповідали високим і дуже високим у осіб КГ (50,72–58,34 нг/мл).

Порівнюючи β -crosslaps за аналогічними групами показників у ДГ і КГ, ми з'ясували, що більші значення показників фіксували в усіх трьох сегментах у хворих на СЧВ.

Резюме. Середні значення Т-критерію у поперековому відділі хребта достовірно менші у хворих на СЧВ, на відміну від проксимального відділу стегнової кістки, де достовірної різниці між двома групами не спостерігалось. Отже, можемо стверджувати, що у хворих на СЧВ порушення стану кістки більш виражене саме у поперековому відділі хребта. Показники Т-критерію у ДГ були нижчими у своїх сегментах порівняно з КГ за результатами оцінки мінеральної

щільності кісткової тканини в обох досліджуваних ділянках, що вказує на сильніше порушення стану кістки у хворих на СЧВ. За середніми значеннями досліджувані показники КФО у ДГ і КГ достовірно не відрізнялися, за винятком Са сечі, який був вищим у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими. Щодо маркерів регуляції мінерального обміну кісткової тканини, то на відміну від ПТГ, середні значення якого достовірно не відрізнялися між ДГ і КГ, вміст 25-гідроксिवітаміну D був достовірно меншим у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими. Середнє значення вмісту в сироватці крові остеокальцину у хворих було достовірно меншим, ніж у здорових, а β -crosslaps – достовірно більшим, що свідчить про переважання у хворих на СЧВ процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки.

Результати, подані у розділі 4, опубліковані в наукових працях [4, 5, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ, КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ

5.1 Особливості мінеральної щільності кісткової тканини залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування

Виконання третього завдання, яке полягало у з'ясуванні залежності стану кісток у хворих на СЧВ з ураженням внутрішніх органів від окремих показників перебігу хвороби, відбувалося у три етапи. Для виконання першого етапу, присвяченого вивченню особливостей МЩКТ залежно від активності та тяжкості СЧВ, хворих поділено на групи за сумарним балом SLEDAI: нульова активність (0), низький (I), середній (II), високий (III) і дуже високий (IV) ступені активності. Чотирьох хворих, у яких на момент огляду індекс SLEDAI відповідав 0, віднесено до групи нульової активності. У групі з низьким ступенем активності з індексом SLEDAI, що не перевищував 4 бали, опинилася 21 хвора. До групи з середнім ступенем активності увійшли 39 хворих, у яких ступінь активності хвороби становив 6–10 балів. Група із високим ступенем активності налічувала 46 хворих на СЧВ, індекс SLEDAI у яких був у діапазоні 11–19 балів. До групи з дуже високим ступенем активності потрапили решта 13 хворих, індекс активності яких перевищував 20 балів. Методом дисперсійного аналізу ANOVA оцінено статистично значущу різницю між значенням МЩКТ за гіршим показником Т-критерію, оціненим ДРА в обох досліджуваних ділянках, у всіх групах, поділених за індексом SLEDAI (табл. А.5.1, рис 5.1).

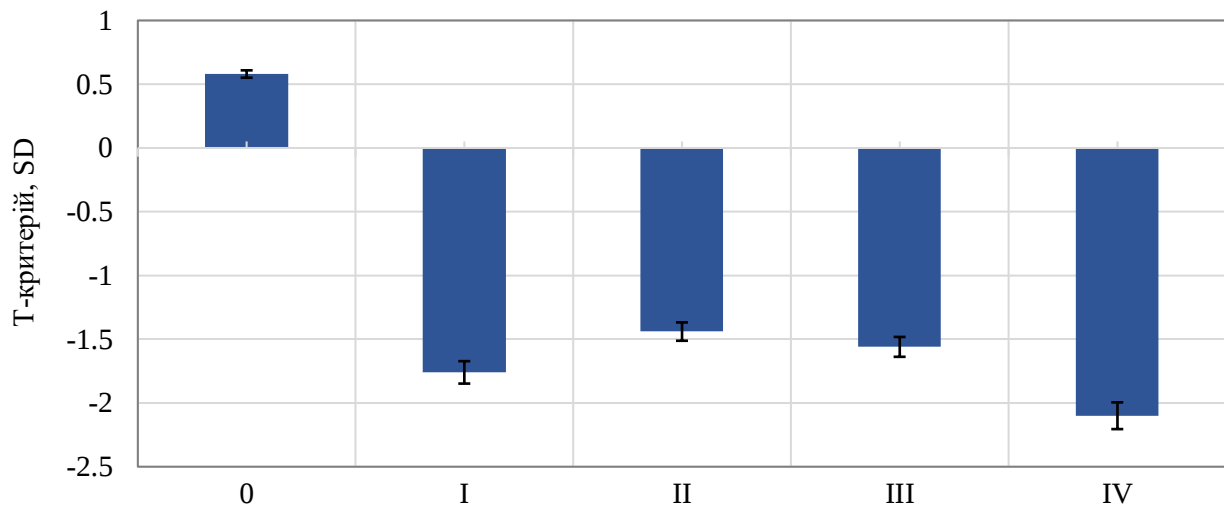


Рисунок 5.1 – Т-критерій у групах, поділених за активністю системного червоного вовчака за SLEDAI.

Визначено статистично значущу різницю між Т-критерієм у всіх групах хворих на СЧВ ($p < 0,05$), однак, як бачимо з рисунка 5.1, не спостерігається чіткої тенденції до зростання чи зменшення МЦКТ залежно від активності. У хворих в неактивній фазі СЧВ Т-критерій становив $0,58 \pm 0,03$ SD, з I ступенем активності – $(-1,76) \pm 0,32$ SD, з II ступенем активності – $(-1,44) \pm 0,12$ SD, з III ступенем активності – $(-1,56) \pm 0,14$ SD, IV ступенем активності – $(-2,10) \pm 0,72$ SD. Під час попарного порівняння середнього значення Т-критерію у групах виявлено статистично значущу різницю між групою у неактивній фазі та активністю I ($p < 0,01$), II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$), IV ($p < 0,001$) ступенів ($p < 0,001$). Між показниками Т-критерію у групах хворих із активністю II і III ($p > 0,05$), II і IV ($p > 0,05$), II і V ($p > 0,05$) ступенів за SLEDAI достовірної різниці не спостерігалось. Порівнюючи середнє значення Т-критерію у групах хворих із активністю середнього та високого ступенів, достовірної відмінності не виявили ($p > 0,05$). У хворих на СЧВ із II ступенем активності показник МЦКТ був достовірно меншим порівняно з групою хворих із IV ступенем активності ($p > 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками Т-критерію у групах хворих із III і IV ступенями активності не зафіксовано ($p > 0,05$).

Для з'ясування зв'язку між активністю хвороби та станом кісток проведено кореляційний аналіз середніх значень МЩКТ і SLEDAI, результати якого свідчать про відсутність такої асоціації ($r = (-0,14)$, $p > 0,05$).

На першому етапі визначали також зв'язок між станом МЩКТ й ІУ SLICC, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень СЧВ, середньою та сумарною дозами ГК, які є важливими показниками хвороби, що можуть мати вплив на кісткову тканину.

У групі хворих на СЧВ із низьким кумулятивним ураженням органів і систем (ІУ SLICC < 2 бали) середнє значення Т-критерію було достовірно більшим, ніж у групі з середнім і високим кумулятивним ураженням $((-1,20) \pm 0,12 \text{ SD}$ проти $(-1,93) \pm 0,13 \text{ SD}$, $p < 0,001$) (табл. А.5.2). Результати кореляційного аналізу показали, що між МЩКТ й ІУ SLICC існує достовірний зв'язок ($r = (-0,34)$, $p < 0,001$), а саме – за умови зростання ІУ SLICC на 1 бал Т-критерій зменшиться на $0,31 \text{ SD}$ (рис. 5.2).

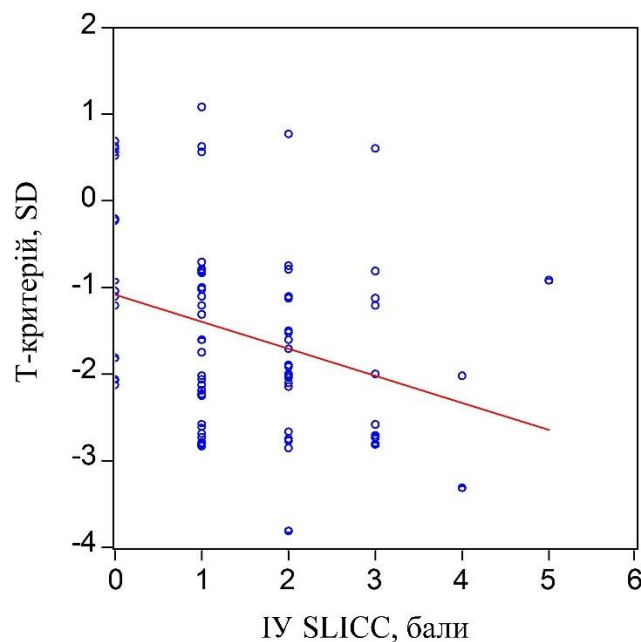


Рисунок 5.2 – Зв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини та індексом ушкодження SLICC.

Відповідно до інформації, поданої у таблиці А.5.3, між МЩКТ та тривалістю СЧВ існує статистично підтверджений зв'язок: середнє значення Т-

критерію у групі хворих із меншою тривалістю СЧВ було достовірно більшим ($(-1,10) \pm 0,23$) порівняно з групами із тривалістю від 5 до 10 років ($(-1,59) \pm 0,12$, $p < 0,05$) і більше ніж 10 років ($(-2,06) \pm 0,09$, $p < 0,001$). Зафіксовано обернений зв'язок між станом МЩКТ і тривалістю хвороби ($r = (-0,28)$, $p < 0,01$). З'ясовано також, що збільшення тривалості СЧВ на один рік призводить до зменшення одиниці оцінювання МЩКТ на 0,05 SD (рис. 5.3).

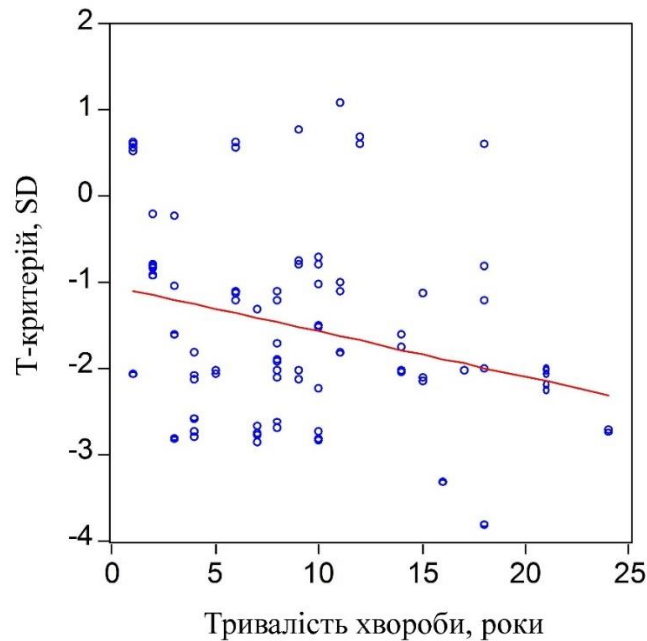


Рисунок 5.3 – Зв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини і тривалістю системного червоного вовчака.

У групі хворих на СЧВ із меншою кількістю загострень (менше п'яти від початку хвороби) середнє значення Т-критерію достовірно більше, ніж у хворих із більшою кількістю загострень ($(-0,89) \pm 0,15$ проти $(-1,82) \pm 0,11$, $p < 0,001$) (табл. А.5.4). Виявлено непряний зв'язок із сумарною кількістю загострень ($r = (-0,26)$, $p < 0,01$), а саме – за умови зростання сумарної кількості загострень на один випадок Т-критерій зменшується на 0,04 SD (рис. 5.4).

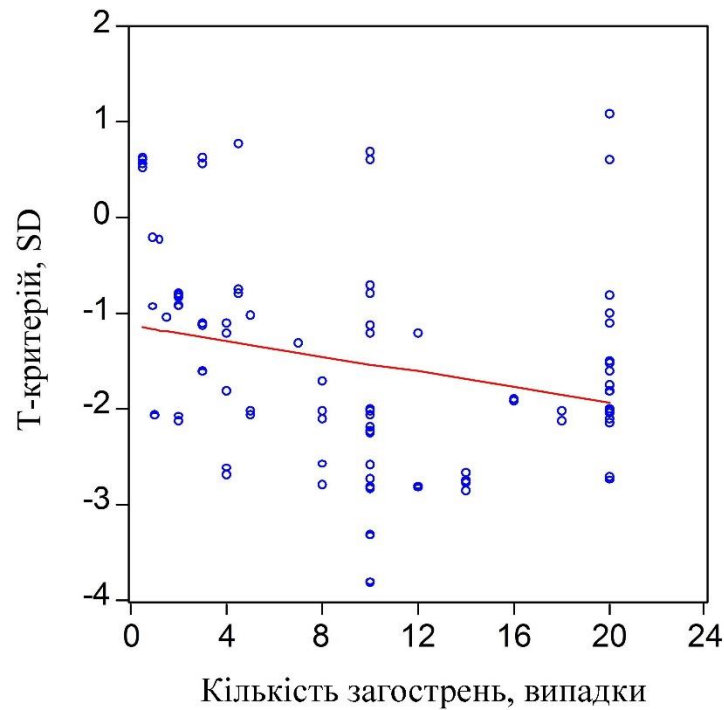


Рисунок 5.4 – Зв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини і кількістю загострень.

У хворих із меншою сумарною тривалістю загострень (до 100 днів) спостерігається більший показник Т-критерію МЩКТ, ніж у хворих, у яких сумарна тривалість загострень СЧВ перевищує 100 днів $((-0,96) \pm 0,12$ проти $(-1,90) \pm 0,12$, $p < 0,001$) (табл. А.5.5). Виявлено непряний зв'язок із сумарною тривалістю загострень ($r = (-0,41, p < 0,001)$) (рис. 5.5).

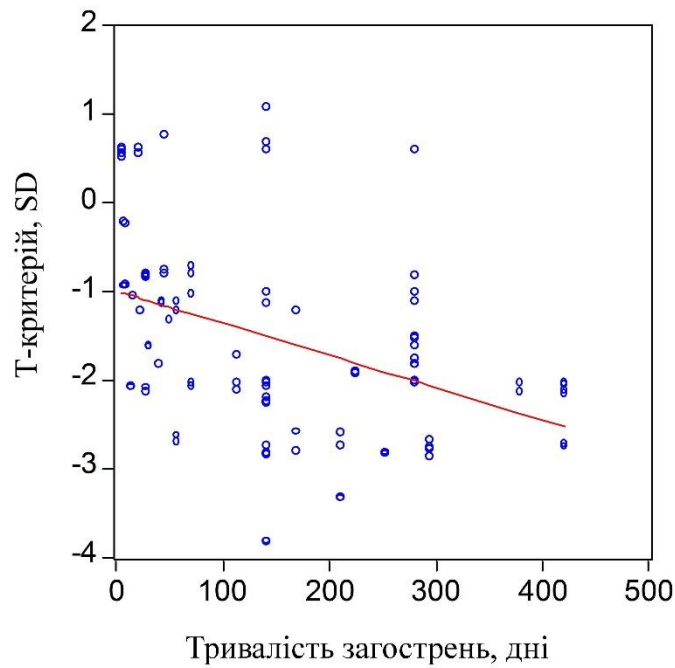


Рисунок 5.5 – Зв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини і тривалістю загострень.

У хворих із низькою середньою дозою середнє значення Т-критерію становило $(-0,78) \pm 0,22$, що достовірно більше, ніж у хворих, які потребували середньої $((-1,66) \pm 0,12, p < 0,01)$ і високої доз $((-1,68) \pm 0,20, p < 0,01)$, проте між двома останніми групами хворих статистично достовірних відмінностей не спостерігали ($p > 0,05$) (табл. А.5.6). За результатами кореляційного аналізу між станом МЩКТ і лікуванням ГК, яке вимірювалося середньою дозою ГК, існує статистично підтверджений обернений зв'язок ($r = (-0,21), p < 0,05$). Відповідно за умови збільшення середньої дози ГК на 1 мг, Т-критерій зменшиться на 0,01 SD (рис. 5.6).

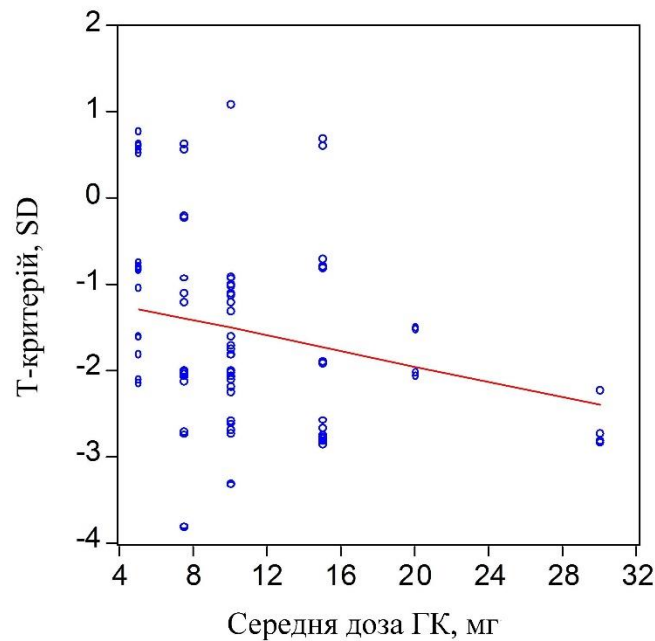


Рисунок 5.6 – Зв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини та середньою дозою глюкокортикоїдів.

Подібні асоціації показав аналіз зв'язку між станом МЩКТ і сумарною дозою. Відповідно до інформації, поданої у таблиці А.5.7, у хворих, що вживали найменшу сумарну дозу ГК, Т-критерій був достовірно більшим порівняно з тими, що вживали середню $((-0,97) \pm 0,16$ проти $(-2,14) \pm 0,16$, $p < 0,001$) і високу $((-0,97) \pm 0,16$ проти $(-1,60) \pm 0,20$, $p < 0,001$) сумарні дози ГК. Зафіксовано також достовірну відмінність за середнім значенням Т-критерію між групами хворих, які вживали середню і високу сумарну дози ГК ($p < 0,001$). Між МЩКТ і сумарною дозою існує достовірний обернений зв'язок ($r = (-0,22)$, $p < 0,05$), а збільшення сумарної дози на 1 г призводить до зменшення МЩКТ на 0,04 SD (рис. 5.7).

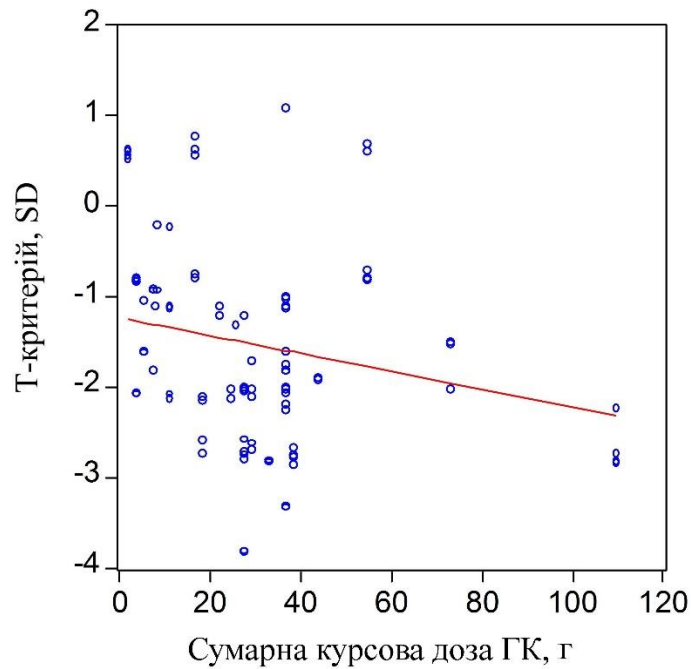


Рисунок 5.7 – Зв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини та сумарною дозою глюкокортикоїдів.

5.2 Особливості кальцієво-фосфорного обміну залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування

Другий етап присвячено аналізу зв'язків показників КФО та його регуляції, значення яких достовірно відрізнялися у ДГ і КГ, у хворих на СЧВ із індексом активності за SLEDAI, IY SLICC, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень, середньою та сумарною дозами ГК.

Відповідно до інформації, поданої у таблиці А.5.1 і на рис. 5.8, виявлено статистично значущу різницю за вмістом Са у сечі в усіх групах хворих, поділених за індексом активності СЧВ ($p < 0,05$).

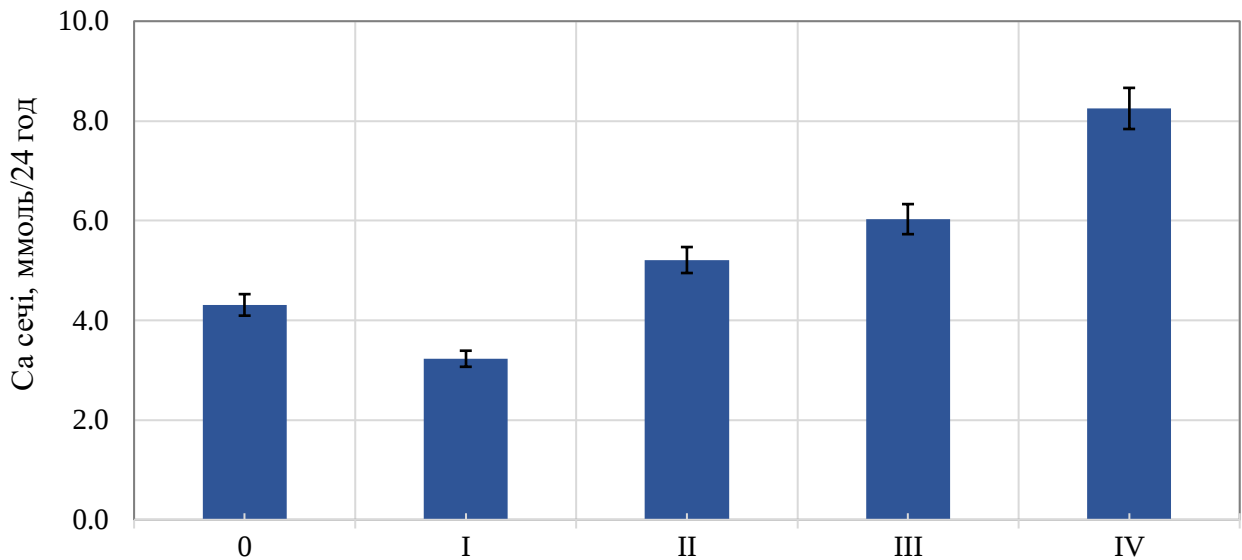


Рисунок 5.8 – Ca сечі у групах, поділених за активністю системного червоного вовчка за SLEDAI.

У групі хворих у неактивній фазі СЧВ вміст Ca сечі становив $4,31 \pm 0,01$ ммоль/24 год, що достовірно менше, ніж у групі хворих із найвищою активністю за SLEDAI ($8,25 \pm 0,32$ ммоль/24 год, $p < 0,001$). Уміст Ca у групі хворих із I ступенем активності ($3,24 \pm 0,23$ ммоль/24 год) достовірно менший, ніж у групі хворих із II ($5,29 \pm 0,33$ ммоль/24 год, $p < 0,001$), III ($6,03 \pm 0,60$ ммоль/24 год, $p < 0,01$), IV ступенями активності ($3,24 \pm 0,23$ ммоль/24 год проти $8,25 \pm 0,32$ ммоль/24 год, $p < 0,001$). Виявлено також достовірні відмінності за вмістом Ca у сечі між групами хворих із II і IV ступенями активності ($5,29 \pm 0,33$ ммоль/24 год проти $8,25 \pm 0,32$ ммоль/24 год, $p < 0,001$). Зафіксовано достовірний зв'язок між активністю за SLEDAI та Ca у сечі ($r = 0,48$, $p < 0,001$), а саме – зростання активності SLEDAI на 1 бал призводить до збільшення вмісту Ca у сечі на $0,20$ нг/мл, що вказує на те, що в разі збільшення активності хвороби посилюється екскреція Ca в нирках (рис. 5.9).

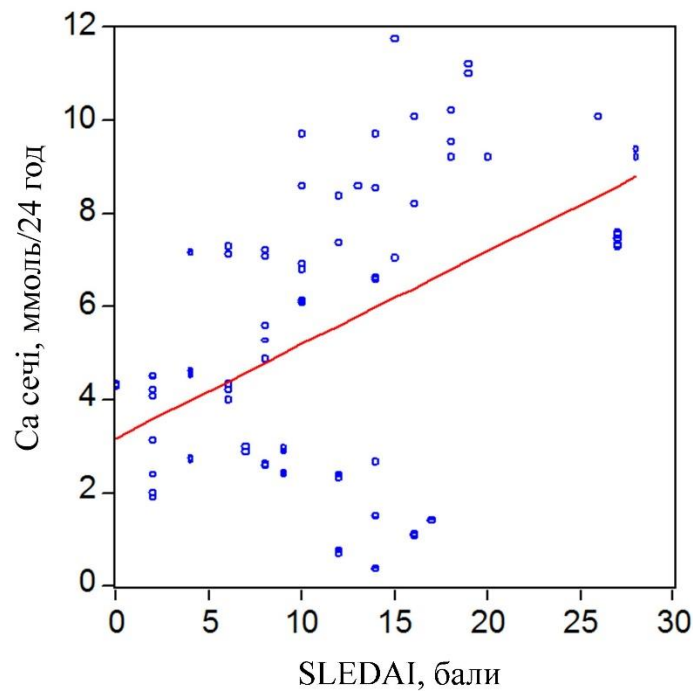


Рисунок 5.9 – Зв'язок між вмістом Са у сечі та SLEDAI.

Визначено статистично значущу різницю за вмістом 25-гідроксिवітаміну D у досліджуваних групах ($p < 0,05$). Середнє значення показника у групі хворих на СЧВ у неактивній фазі становило $30,53 \pm 0,02$ нг/мл, з I ступенем активності – $22,93 \pm 2,25$ нг/мл, II ступенем – $14,49 \pm 0,99$ нг/мл, III ступенем – $12,81 \pm 0,62$ нг/мл, IV ступенем – $11,67 \pm 1,38$ нг/мл. Уміст 25-гідроксिवітаміну D у крові у групі хворих на СЧВ у неактивній фазі був достовірно більшим, ніж у хворих із II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$) і IV ($p < 0,001$) ступенями активності. Також виявлено достовірні відмінності за вмістом 25-гідроксивітаміну D у крові між групами хворих із I і II ($p < 0,001$), I і III ($p < 0,001$), I і IV ($p < 0,001$) ступенями активності (див. табл. А.5.1, рис. 5.10).

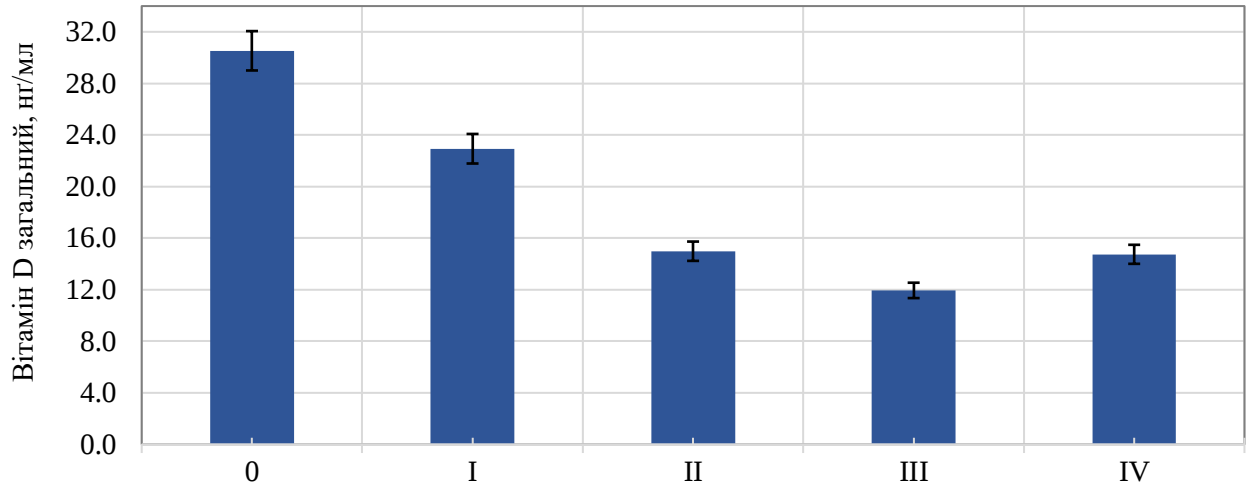


Рисунок 5.10 – 25-гідроксिवітамін D у групах, поділених за активністю системного червоного вовчака за SLEDAI.

Результатами вивчення зв'язку між маркером регуляції КФО та сумарним показником активності за SLEDAI показали обернену кореляцію останнього з умістом у сироватці крові 25-гідроксिवітаміну D ($r = (-0,31)$, $p < 0,001$) і негативний вплив зростання показника активності за SLEDAI на показник регуляції кісткової тканини, а саме – зростання активності за SLEDAI на 1 бал призводить до зменшення вмісту в сироватці крові 25-гідроксिवітаміну D на 0,42 нг/мл (рис. 5.11).

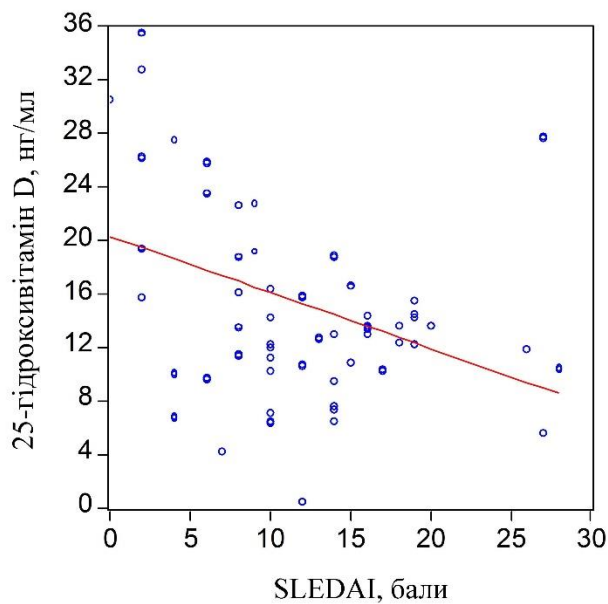


Рисунок 5.11 – Зв'язок між 25-гідроксिवітаміном D і SLEDAI.

Ми визначали також показники шкали SLEDAI та їх констеляцій, які мали найбільший зв'язок із вмістом Са у сечі та 25-гідроксивітаміну D у крові. Використовуючи показники діагностичної цінності: чутливості (істинно позитивна пропорція – ймовірність того, що досліджуваний показник буде змінений, якщо є один симптом або констеляція декількох симптомів), специфічності (істинно негативна пропорція – ймовірність того, що досліджуваний показник буде незмінений якщо симптому немає) й точності (частка правильного результату на основі інформації про специфічність і чутливість), визначали достовірну вірогідність порушення КФО за результатами Са сечі та 25-гідроксивітаміну D. Відповідно до інформації, поданої у таблиці А.5.8, між підвищеним вмістом Са у сечі та ураженням нервової системи не виявлено підтверджених зв'язків. У 41 хворої з артритом вміст Са у сечі збільшений, у 18 – в нормі. Зафіксовано підтверджений прямий зв'язок між зміненим Са у сечі й артритом (чутливість 70,69 % специфічність 72,31 %, точність 68,29 %, коефіцієнт асоціації 0,86). Також виявлено прямий зв'язок між міозитом та збільшеним Са у сечі. У 23 хворих із міозитом фіксували вміст Са у сечі поза референтними значеннями і в 4 – у межах норми (чутливість 39,66 % специфічність 93,85 %, точність 68,29 %, коефіцієнт асоціації 0,82).

Відповідно до проведених обчислень між протеїнурією, гематурією та збільшеним Са у сечі зафіксовано підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,93 і 0,85) із 48,28%-ю чутливістю, 96,92%-ю специфічністю і 73,98%-ю точністю у разі гематурії та із 44,83%-ю чутливістю, 93,85%-ю специфічністю і 70,73%-ю точністю у хворих із протеїнурією. Симптом лейкоцитурії спостерігався у 16 жінок зі збільшеним вмістом Са у сечі та у 2 – із нормальним. Зв'язок лейкоцитурії зі збільшеним Са у сечі статистично підтверджений (чутливість 27,59 % специфічність 96,92 %, точність 64,23 %, коефіцієнт асоціації 0,85). Серед хворих, у яких з'явилися нові еритематозні висипання, у 42 фіксували збільшений Са у сечі, у 34 – у нормі (чутливість 72,41 %, специфічність 47,69 %, точність 59,35 %, коефіцієнт асоціації 0,41). Алопеція спостерігалася у 11 хворих зі збільшеним Са у сечі, у 22 із нормальним вмістом

Са в сечі (чутливість 18,97 %, специфічність 66,15 %, точність 43,90 %, коефіцієнт асоціації 0,41).

Між шкірним синдромом, алопецією та збільшеним вмістом Са у сечі зв'язку не виявлено. У хворих із виразками ротової порожнини з однаковою частотою спостерігався збільшений і нормальний вміст Са у сечі (коефіцієнт асоціації 0,06), а отже, зв'язок не підтверджено. У 100,00 % хворих із плевритом був нормальний вміст Са у сечі (чутливість 0,00 %, специфічність 84,62 %, точність 44,72 %). Перикардит діагностовано у невеликої кількості хворих, у половини з яких вміст Са у сечі був збільшений (чутливість 3,45 %, специфічність 96,61 %, точність 50,43 %, коефіцієнт асоціації 0,00). Отже, між плевритом, перикардитом і збільшеною концентрацією Са в сечі достовірного зв'язку не виявлено. Останній клінічний показник SLEDAI, а саме лихоманка, також не має достовірного зв'язку із порушенням вмісту Са в сечі (чутливість 6,67 %, специфічність 87,30 %, точність 47,97 %, коефіцієнт асоціації (-0,34)). Між такими лабораторними показниками шкали SLEDAI, як зменшення вмісту комплементу (чутливість 94,29 %, специфічність 68,42 %, точність 80,82 %, коефіцієнт асоціації 0,95), збільшення титрів анти-дс-ДНК (чутливість 89,29 % специфічність 31,75 %, точність 58,82 %, коефіцієнт асоціації 0,59), тромбоцитопенія (чутливість 21,15 %, специфічність 96,72 %, точність 61,95 %, коефіцієнт асоціації 0,78) і лейкопенія (чутливість 41,38 %, специфічність 96,92 %, точність 70,73 %, коефіцієнт асоціації 0,91) та збільшеним вмістом Са в сечі існує достовірний зв'язок.

Враховуючи найвищі показники чутливості та специфічності, ми визначили констеляцію симптомів, найбільш асоційованих зі збільшенням вмісту Са в сечі: міозит, гематурія та протеїнурія (чутливість 77,59 %, специфічність 90,77 %, точність 84,55 %, коефіцієнт асоціації 0,94).

За результатами нашого дослідження у всіх хворих на СЧВ, що мали хоча б один із симптомів зі шкали SLEDAI, вміст 25-гідроксिवітаміну D був зменшений, що продемонстровано у найвищих показниках специфічності, однак підтверджений зв'язок зафіксовано з новими висипаннями (чутливість 67,26 %, специфічність 96,72 %, точність 81,99 %, коефіцієнт асоціації 0,91).

специфічність 100,0 %, точність 69,92 %, коефіцієнт асоціації 1, коефіцієнт контингенції 0,38), зменшенням вмісту компоненту (чутливість 69,23 %, специфічність 100,0 %, точність 72,60 %, коефіцієнт асоціації 1, коефіцієнт контингенції 0,44), збільшенням титрів анти-дс-ДНК (чутливість 79,82 %, специфічність 40,0 %, точність 76,46 %, коефіцієнт асоціації 0,5), що дає право стверджувати, що саме ці три показники шкали SLEDAI є клінічно-лабораторними маркерами дефіциту 25-гідроксिवітаміну D у хворих на СЧВ (чутливість 97,34 %, специфічність 100,00 %, точність 97,56 %, коефіцієнт асоціації 1,0, коефіцієнт контингенції 0,87) (табл. А.5.9).

Другий крок також передбачав з'ясування наявності зв'язку між показниками КФО та окремими показниками перебігу СЧВ: ІУ SLICC, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень, середньою та сумарною дозами ГК. У групі хворих на СЧВ із низьким кумулятивним ушкодженням органів і систем (ІУ SLICC < 2 бали) середнє значення Са сечі було достовірно меншим, ніж у групі зі середнім і високим кумулятивним ушкодженням (ІУ SLICC > 2 бали) ($4,90 \pm 0,42$ ммоль/24 год проти $6,21 \pm 0,36$ ммоль/24 год, $p < 0,05$). Уміст 25-гідроксिवітаміну D у зазначених групах достовірно не відрізнявся ($15,23 \pm 0,98$ ммоль/24 год проти $15,88 \pm 0,99$ ммоль/24 год, $p > 0,05$). Методом лінійної кореляції не зафіксовано зв'язку між вмістом Са у сечі та ІУ SLICC ($r = (-0,16)$, $p > 0,05$). Не виявлено також залежності концентрації 25-гідроксिवітаміну D у крові від ІУ SLICC ($r = (-0,03)$, $p > 0,05$).

Відповідно до інформації, поданої у таблиці А.5.3, вміст Са в сечі у групі хворих із найменшою тривалістю СЧВ становив $4,82 \pm 0,50$ ммоль/24 год, із тривалістю від 5 до 10 років – $6,06 \pm 0,45$ ммоль/24 год, більше ніж 10 років – $5,31 \pm 0,52$ ммоль/24 год. Достовірної різниці за вмістом Са в сечі у зазначених групах не виявлено ($p > 0,05$). Середнє значення 25-гідроксिवітаміну D у крові хворих із найбільшою тривалістю СЧВ ($12,77 \pm 0,87$ нг/мл) було достовірно меншим, ніж у групах хворих із тривалістю хвороби до 5 років ($16,93 \pm 1,71$ нг/мл, $p < 0,05$) і від 5 до 10 років ($17,14 \pm 1,24$ нг/мл, $p < 0,01$). Зафіксовано обернений зв'язок між умістом 25-гідроксивітаміну D у крові та тривалістю

хвороби ($r = (-0,21)$, $p < 0,05$), а саме – зі збільшенням тривалості хвороби на 1 рік вміст 25-гідроксिवітаміну D у крові зменшується на 0,29 нг/мл (рис. 5.12).

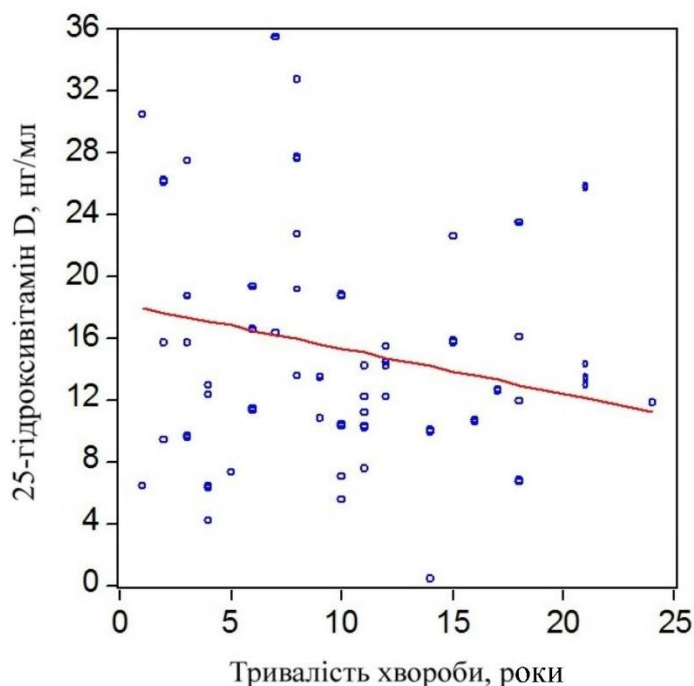


Рисунок 5.12 – Зв'язок між 25-гідроксивітаміном D та тривалістю системного червоного вовчака.

У групі хворих на СЧВ із меншою кількістю загострень середнє значення Са сечі було достовірно меншим, ніж у групі, в якій налічувалося більш ніж п'ять загострень від початку хвороби ($4,55 \pm 0,45$ проти $6,03 \pm 0,37$, $p < 0,05$) (див. табл. А.5.4). Виявлено прямий зв'язок між показником Са в сечі та сумарною кількістю загострень ($r = 0,24$, $p < 0,05$), а саме – за умови збільшення кількості загострень на один випадок уміст Са в сечі зростає на 0,11 ммоль/24 год. Спостерігалася також достовірна різниця між умістом 25-гідроксивітаміну D в зазначених групах із більшим значенням показника у хворих із меншою кількістю загострень ($18,82 \pm 1,66$ нг/мл проти $14,29 \pm 0,83$ нг/мл, $p < 0,01$). Виявлено, що вміст 25-гідроксивітаміну D обернено корелює із кількістю загострень СЧВ ($r = (-0,21)$, $p < 0,05$), тобто кожне наступне загострення призведе до зменшення вмісту 25-гідроксивітаміну D на 0,26 нг/мл (рис. 5.13, рис. 5.14).

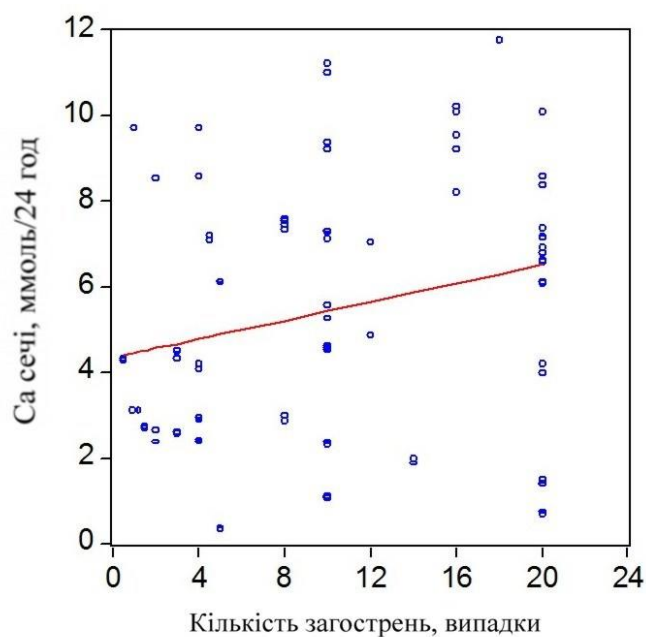


Рисунок 5.13 – Зв'язок між умістом Са в сечі та кількістю загострень.

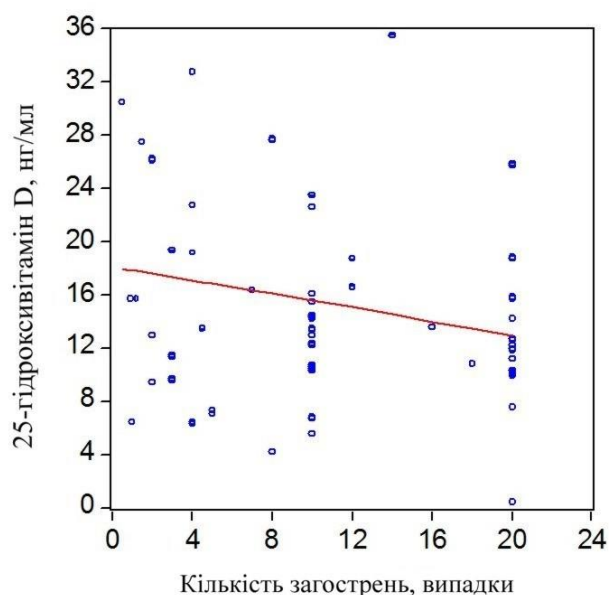


Рисунок 5.14 – Зв'язок між умістом 25-гідроксивітаміну D у крові та кількістю загострень.

У хворих із меншою сумарною тривалістю загострень (до 100 днів) спостерігається менший показник Са сечі, ніж у хворих, у яких сумарна тривалість загострень СЧВ перевищує 100 днів ($4,48 \pm 0,39$ ммоль/24 проти $6,09 \pm 0,38$ ммоль/24, $p < 0,01$) і більший вміст 25-гідроксивітаміну D у крові ($16,88 \pm 0,19$ нг/мл проти $14,66 \pm 0,92$ нг/мл, $p > 0,05$). З'ясовано, що вміст Са у сечі корелює із тривалістю загострень ($r = 0,30$, $p < 0,01$), а саме за умови збільшення

тривалості загострення на один день уміст Са в сечі збільшується на 0,04 ммоль/24 год. Достовірного зв'язку між умістом 25-гідроксिवітаміну D у крові та сумарною тривалістю загострень не виявлено $r = (-0,11)$, $p > 0,05$).

Найбільший вміст Са у сечі спостерігався у хворих, які вживали ГК дозою, що перевищувала 15,0 мг/добу ($6,73 \pm 0,56$). Середнє значення Са сечі у групі хворих на СЧВ, лікування яких передбачало застосування середньої дози ГК, становило $4,98 \pm 0,38$ ммоль/24, що було достовірно менше, ніж у хворих, які вживали високу дозу ГК ($p < 0,01$). Показник Са сечі у хворих, які вживали низьку дозу ГК становив $5,08 \pm 0,56$ ммоль/24. Між умістом Са у сечі та середньою дозою ГК достовірного зв'язку не спостерігали ($r = 0,18$, $p > 0,05$).

Уміст 25-гідроксिवітаміну D в сироватці крові у хворих, які вживали низьку дозу ГК, був достовірно вищим, ніж у тих, що вживали середню ($20,36 \pm 2,06$ ммоль/24 проти $14,47 \pm 0,85$ ммоль/24, $p < 0,01$) та високу ($20,36 \pm 2,06$ ммоль/24 проти $15,00 \pm 1,51$ ммоль/24, $p < 0,05$) дози. Доведено статистично підтверджений обернений зв'язок між умістом 25-гідроксिवітаміну D та середньою дозою ГК ($r = (-0,21)$, $p < 0,05$). Констатовано, що збільшення середньої дози ГК на 1,0 мг призведе до зменшення вмісту 25-гідроксिवітаміну D у крові на 0,08 нг/мл (рис. 5.15).

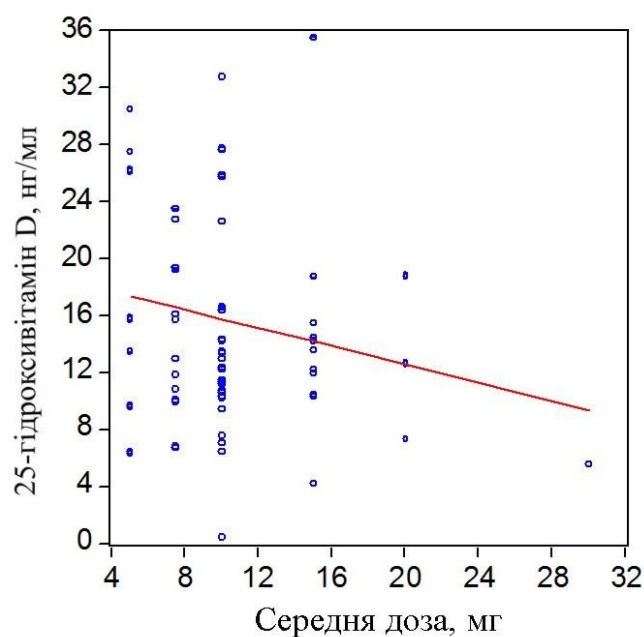


Рисунок 5.15 – Зв'язок між умістом 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові та середньою дозою глюкокортикоїдів.

У групі хворих, які вживали найменшу сумарну дозу ГК, показник Са сечі був достовірно меншим, ніж у тих, хто вживав середню дозу ГК ($4,96 \pm 0,44$ ммоль/24 год проти $6,51 \pm 0,57$ ммоль/24 год, $p < 0,05$). Статистично підтвердженої різниці за середнім значенням Са у сечі з хворими, які приймали високу сумарну дозу ГК, не виявлено ($4,96 \pm 0,44$ ммоль/24 год проти $5,38 \pm 0,46$ ммоль/24 год, $p > 0,05$). За результатами кореляційного аналізу між умістом Са в сечі та лікуванням ГК, яке вимірювалося сумарною дозою ГК, існує статистично підтверджений зв'язок ($r = 0,26$, $p < 0,05$), зі збільшенням сумарної дози ГК уміст Са в сечі збільшується на $0,03$ ммоль/24 год (рис. 5.16).

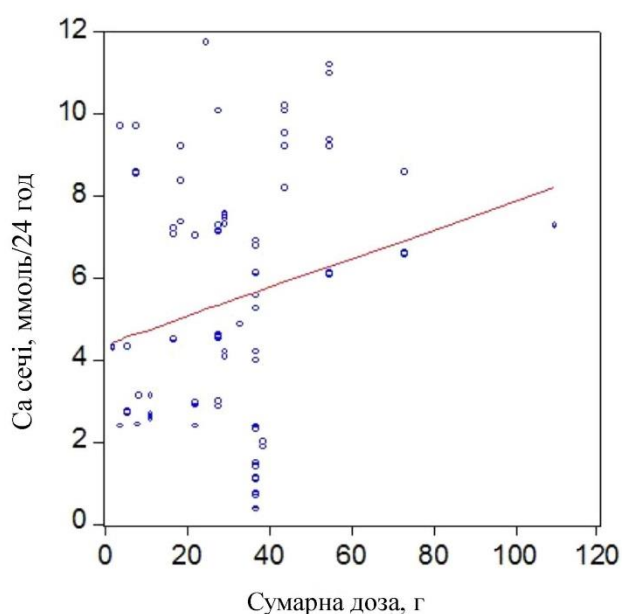


Рисунок 5.16 – Зв'язок між умістом Са в сечі та сумарною дозою глюкокортикоїдів.

Середнє значення 25-гідроксिवітаміну D у хворих, для лікування яких застосовували найменшу сумарну дозу ГК, становило $16,88 \pm 1,30$ нг/мл, середня сумарна доза ГК – $16,53 \pm 1,55$ нг/мл, висока сумарна доза ГК – $14,09 \pm 1,07$ нг/мл. Між групами хворих, яким призначали низьку, середню і високу сумарні дози, статистично підтвердженої різниці не виявлено. Проте фіксували обернену кореляцію між умістом 25-гідроксिवітаміну D у крові та сумарною дозою ($r = -0,23$, $p > 0,05$). Статистично обчислено, що збільшення сумарної дози ГК на $1,0$ г

приведе до зменшення вмісту 25-гідроксिवітаміну D у крові на 0,32 нг/мл (рис. 5.17).

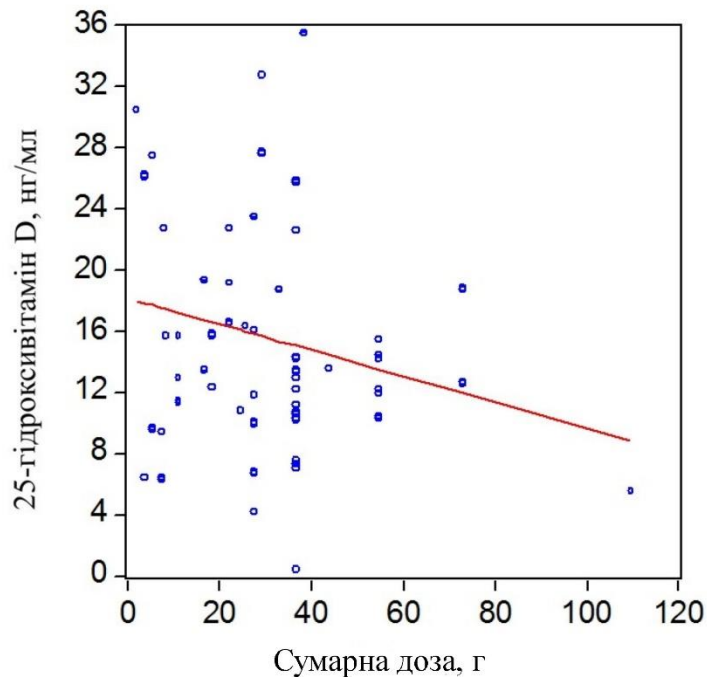


Рисунок 5.17 – Зв'язок між умістом 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові та сумарною дозою глюкокортикоїдів.

5.3 Особливості ремоделювання кісткової тканини залежно від основних показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування

На третьому етапі було проведено аналіз зв'язку показників остеобласної та остеокласної функції у хворих на СЧВ із активністю хвороби за SLEDAI, IV SLICC, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень, середньою та сумарною дозами ГК.

Методом дисперсійного аналізу визначено статистично значущу різницю за вмістом остеокальцину в крові у всіх групах хворих із СЧВ ($p < 0,05$). У хворих у неактивній фазі вміст остеокальцину у крові становив $25,13 \pm 2,28$ нг/мл, з активністю I ступеня – $17,55 \pm 0,77$ нг/мл, II – $11,65 \pm 0,54$ нг/мл, III – $9,54 \pm 0,60$ нг/мл, IV – $7,67 \pm 0,70$ нг/мл. Під час попарного порівняння середнього значення остеокальцину в групах виявлено статистично значущу різницю між групою у

неактивній фазі й активністю I ($p < 0,01$), II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$), IV ($p < 0,001$) ступенів. У хворих на СЧВ із I ступенем активності показник остеокальцину був достовірно більшим порівняно із групою хворих із II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$), IV ($p < 0,001$) ступенями активності. Спостерігалася статистично підтверджена відмінність між умістом остеокальцину в групах хворих з активністю II і III ($p > 0,001$), II і IV ($p > 0,001$) ступенів за SLEDAI. Порівнюючи середнє значення остеокальцину в групах хворих із високою і дуже високою активністю достовірної відмінності не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 5.18).

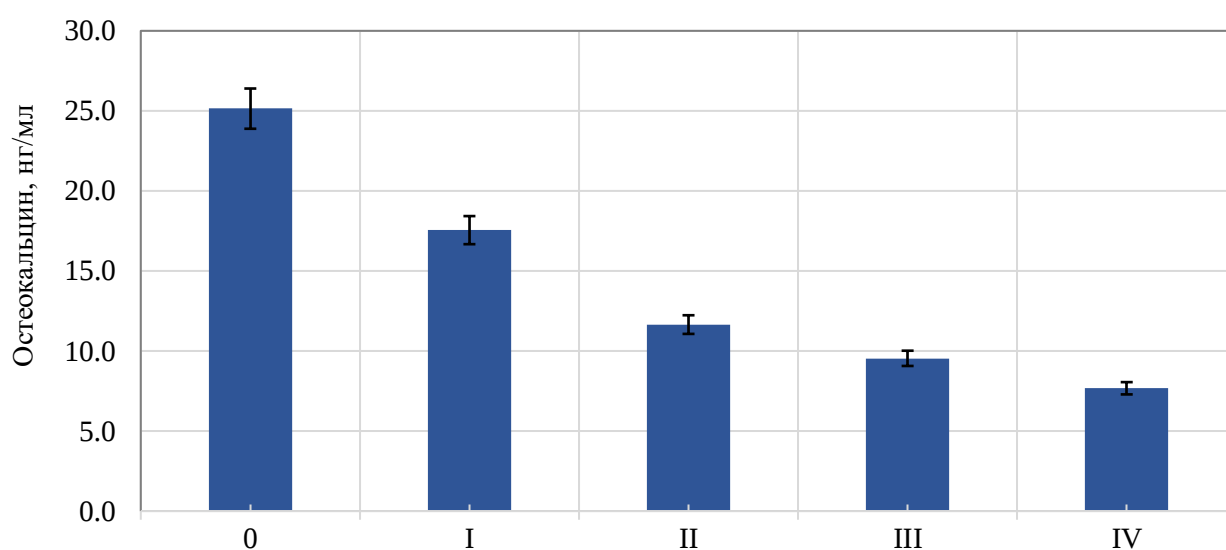


Рисунок 5.18 – Остеокальцин у групах, поділених за активністю системного червоного вовчака за SLEDAI, нг/мл.

За результатами лінійної кореляції зафіксовано достовірний непряний зв'язок між активністю хвороби за SLEDAI та маркером остеобластної функції ($r = (-0,61)$, $p < 0,001$), а саме – зі зростанням SLEDAI на 1 бал вміст остеокальцину в сироватці крові зменшується на 0,44 нг/мл (рис. 5.19).

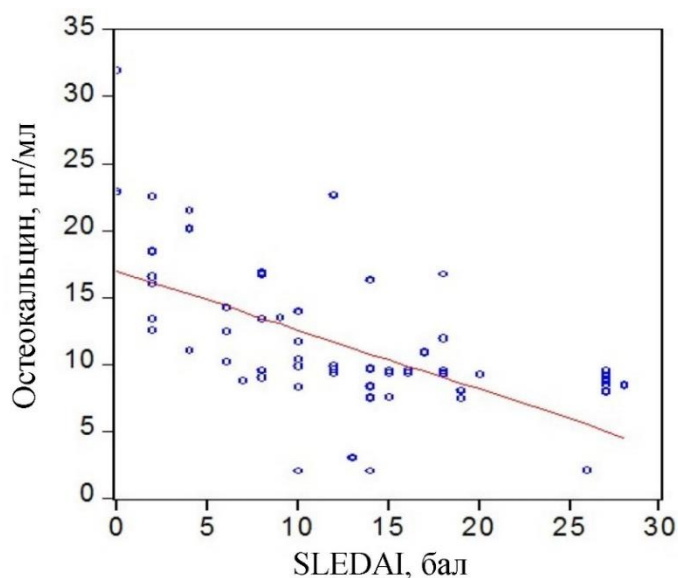


Рисунок 5.19 – Зв'язок між вмістом остеокальцину в крові та SLEDAI.

Продовживши оцінку остеобласної функції, ми визначили статистично значущу різницю за вмістом P₁NP у досліджуваних групах ($p < 0,05$) (рис. 5.20), однак, на відміну від остеокальцину, за результатами кореляційного аналізу достовірного зв'язку P₁NP із активністю хвороби за SLEDAI не зафіксовано.

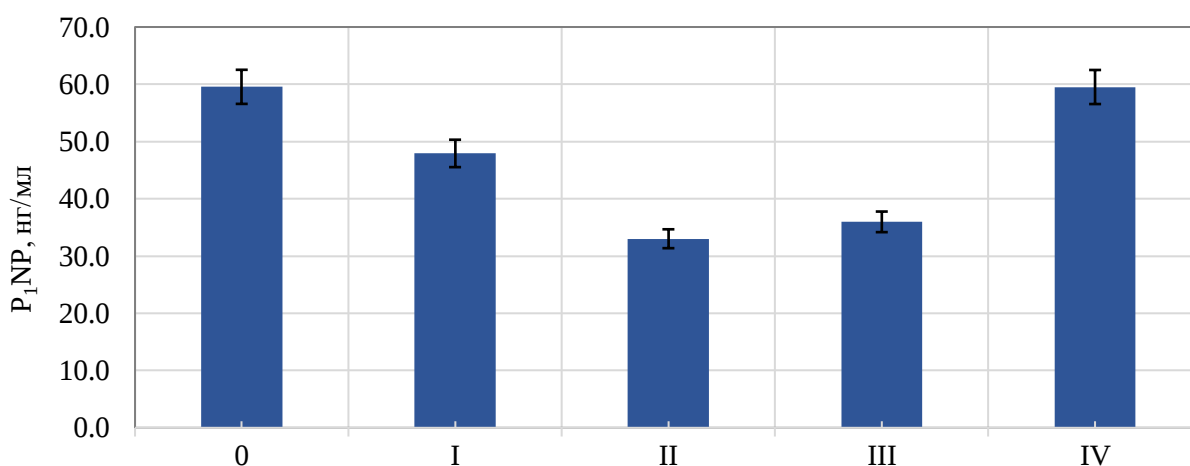


Рисунок 5.20 – P₁NP у групах, поділених за активністю системного червоного вовчака за SLEDAI.

За результатами статистичного порівняння ANOVA спостерігається значуща різниця за вмістом β -crosslaps у всіх групах хворих на СЧВ ($p < 0,05$) (рис. 5.6). У хворих у неактивній фазі вміст β -crosslaps у крові становив $0,18 \pm 0,05$ нг/мл, з

активністю I ступеня – $0,38 \pm 0,04$ нг/мл, II – $0,43 \pm 0,03$ нг/мл, III – $0,57 \pm 0,03$ нг/мл, IV – $0,88 \pm 0,05$ нг/мл. Не спостерігалось достовірної різниці між хворими на СЧВ у неактивній фазі та з активністю I ступеня ($p > 0,05$). Виявлено статистично значущу різницю між групою у неактивній фазі та групами з активністю II ($p > 0,05$), III ($p < 0,05$) і IV ($p < 0,001$) ступенів. У хворих на СЧВ із I ступенем активності показник β -crosslaps був достовірно більшим порівняно з групою хворих із III ($p < 0,01$) і IV ($p < 0,001$) ступенями активності, проте між I і II ступенями активності статистично підтвердженої відмінності за результатами оцінки маркера остеокласної функції не виявлено ($p > 0,05$). Спостерігалась статистично підтверджена відмінність між умістом β -crosslaps у групах хворих із активністю II і III ($p > 0,001$), II і IV ($p > 0,01$), III і IV ($p > 0,01$) ступенів за SLEDAI. За результатами лінійної кореляції зафіксовано достовірний прямий зв'язок між активністю хвороби за SLEDAI та маркером остеокласної функції ($r = 0,66$, $p < 0,001$), що означає, що у хворих із високою активністю СЧВ посилюється кісткова резорбція. Методом лінійної регресії визначено, що зростання активності СЧВ за SLEDAI на 1 бал призводить до збільшення вмісту β -crosslaps у сироватці крові на $0,02$ нг/мл, а тому можна стверджувати, що в разі посилення активності хвороби інтенсивніше руйнується кісткова тканина (рис. 5.21, 5.22).

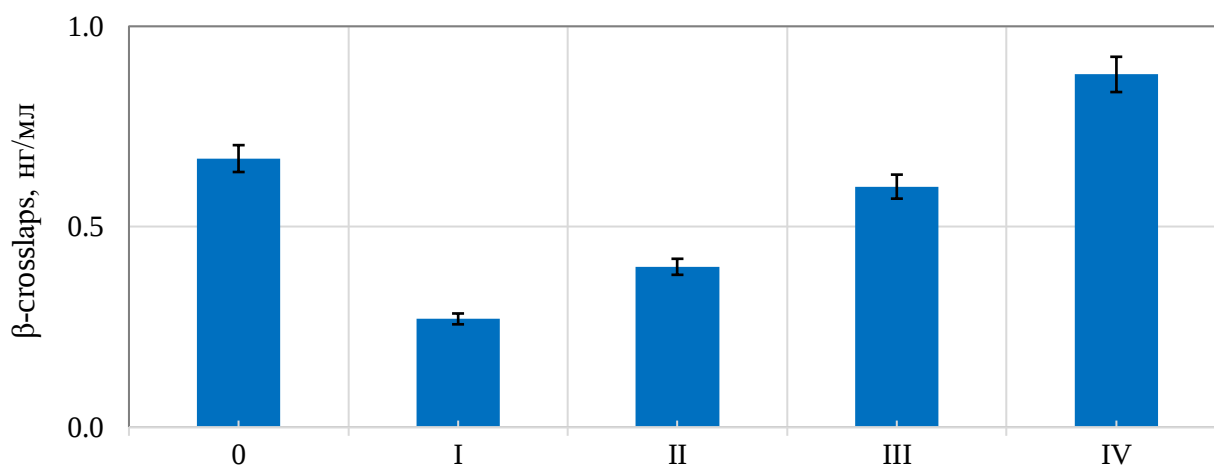


Рисунок 5.21 – β -crosslaps у групах, поділених за активністю СЧВ за SLEDAI.

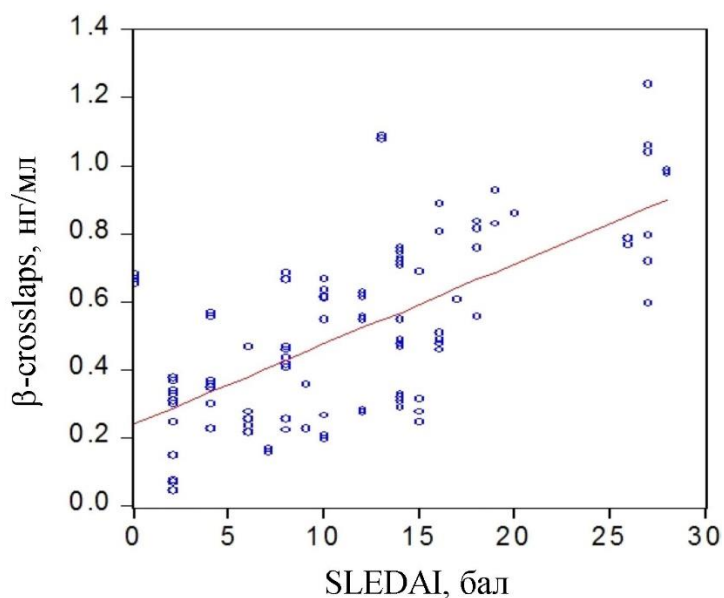


Рисунок 5.22 – Зв'язок між вмістом β -crosslaps у крові та SLEDAI.

Зі сказаного вище випливає, що зі зростанням активності хвороби формування кісткової тканини сповільнюється, а руйнування кістки посилюється.

На третьому етапі визначено показники SLEDAI, що мають найвищу специфічність і чутливість як маркери порушення кісткового ремоделювання (табл. А.5.10). Серед хворих на СЧВ із порушенням нервової системи, а саме психозом і болем голови, у чотирьох жінок остеокальцин був знижений, у чотирьох не виходив за межі нормативних значень – зв'язок не підтверджений. У всіх жінок із васкулітом маркер остеобластної функції був знижений, однак зв'язок васкуліту зі зменшенням остеокальцину також статистично не підтверджений (коефіцієнт контингенції $<0,30$). Серед хворих із артритом у 51 остеокальцин був зменшений, у 8 – у нормі (чутливість 72,86 %, специфічність 84,91 %, точність 78,05, коефіцієнт асоціації 0,88), із міозитом – у 23 менший від нормативних значень, у 4 у нормі (чутливість 32,86 %, специфічність 92,45 %, точність 58,54, коефіцієнт асоціації 0,71). У 26 хворих на СЧВ із ураженням нирок, а саме із гематурією та протеїнурією, остеокальцин був менший за норму і лише у 4 хворих відповідав нормативним значенням (чутливість 37,14 %, специфічність 92,45 %, точність 65,38, коефіцієнт асоціації 0,71).

специфічність 92,45 %, точність 60,98, коефіцієнт асоціації 0,46); у 16 хворих із лейкоцитурією вміст маркера остеобластної функції у крові був знижений і лише у двох – у нормі (чутливість 22,86 %, специфічність 96,23 %, точність 54,47, коефіцієнт асоціації 0,77). У 58 хворих зі шкірним синдромом остеокальцин був знижений, у 18 – в нормі (чутливість 82,86 %, специфічність 66,04 %, точність 75,61, коефіцієнт асоціації 0,81).

Серед хворих на СЧВ, проявами якого були алопеція, виразки в ротовій порожнині, плеврит або перикардит, майже однакова кількість жінок мали знижений і нормальний остеокальцин, тому достовірного зв'язку між цими клінічними показниками шкали SLEDAI і маркером формування кісткової тканини не виявлено. У 41 хворої із низьким комплементом С3, С4 зафіксовано знижений остеокальцин, у 4 – у межах норми. Між зменшеним вмістом комплементу С3, С4 та зменшеним вмістом остеокальцину є підтверджений прямий зв'язок (чутливість 91,11 %, специфічність 85,71 %, точність 89,04, коефіцієнт асоціації 0,88). Серед хворих на СЧВ зі збільшенням титрів анти-дс-ДНК у 68 виявлено зменшений маркер остеобластної функції, у 25 – в межах норми. Між збільшенням титрів анти-дс-ДНК і зменшеним остеокальцином є підтверджений зв'язок (чутливість 100,00 %, специфічність 50,98 %, точність 78,99, коефіцієнт асоціації 1, коефіцієнт контингенції 0,61). У більшості хворих із гарячкою остеокальцин був у нормі – зв'язок не підтверджений. У 13 хворих із тромбоцитопенією та у 26 з лейкопенією виявлено зменшений остеокальцин. Підтверджено достовірний зв'язок між тромбоцитопенією і лейкоцитопенією та зниженням маркера остеобластної функції із чутливістю 20,97 і 37,14 % відповідно та 100,00%-ю специфічністю.

За результатами дослідження можемо стверджувати, що клінічно-лабораторними маркерами зниження остеобластної функції є артрит, міозит, нові еритематозні висипання, ураження нирок, проявами якого є гематурія, протеїнурія, лейкоцитурія; імунологічні порушення, а саме – зменшений вміст комплементу С3, С4, підвищений вміст анти-дс-ДНК.

Враховуючи найвищі показники чутливості та специфічності, визначали констеляцію симптомів, найбільш асоційованих зі зменшенням вмісту остеокальцину в сироватці крові. Власне, 96,00 % хворих із поєднанням таких симптомів СЧВ, як артрит і низький комплемент С3, С4 мають зменшений вміст остеокальцину в сироватці крові, а 77,00 % хворих із незміненим маркером формування кісткової тканини не мають вказаних вище симптомів (чутливість 94,29 %, специфічність 77,36 %, точність 86,10 %, коефіцієнт асоціації 0,97).

Визначено показники SLEDAI, які мають найвищу специфічність і чутливість, як маркери посилення остеокластної функції (табл. А.5.11). Для β -crosslaps зафіксовано найбільший коефіцієнт асоціації із артритом, ураженням нирок, яке виявлялося гематурією, лейкоцитурією, протеїнурією, зниженим комплементом С3, С4, лейкопенією. Так, у 36 хворих із артритом спостерігається підвищення маркера остеокластної функції, у 23 – у нормі. Зафіксовано підтверджений прямий зв'язок між β -crosslaps і артритом (чутливість 73,47 %, специфічність 68,92 %, точність 70,73, коефіцієнт асоціації 0,71). Існує прямий достовірний зв'язок між підвищенням вмісту β -crosslaps і гематурією (чутливість 53,06 %, специфічність 94,60 %, точність 78,05, коефіцієнт асоціації 0,71), протеїнурією (чутливість 57,14 %, специфічність 97,30 %, точність 81,30 %, коефіцієнт асоціації 0,96), лейкоцитурією (чутливість 36,73 %, специфічність 100,00 %, точність 74,80 %, коефіцієнт асоціації 1,0, коефіцієнт контингенції 0,51), зменшеним показником комплементу С3, С4 (чутливість 85,71 %, специфічність 60,53 %, точність 72,60 %, коефіцієнт асоціації 0,80) і лейкопенією (чутливість 34,69 %, специфічність 87,84 %, точність 66,67 %, коефіцієнт асоціації 0,59). За результатами дослідження можемо стверджувати, що клінічно-лабораторними маркерами посилення остеокласної функції є артрит, гематурія, лейкоцитурія, знижений комплемент С3, С4, лейкопенія, проте найвищий коефіцієнт асоціації зафіксовано між β -crosslaps і наявністю протеїнурії.

Третій етап передбачав з'ясування наявності зв'язку між станом кісткового метаболізму та основними показниками перебігу СЧВ.

У групі хворих на СЧВ із низьким кумулятивним ушкодженням органів і систем (IY SLICC < 2 бали) вміст остеокальцину достовірно не відрізнявся від показника у хворих із середнім і високим кумулятивним ушкодженням (IY SLICC > 2 бали) ($11,84 \pm 0,67$ нг/мл проти $11,94 \pm 0,69$ нг/мл, $p > 0,05$). Також не виявлено відмінностей за результатом оцінки показника остеокластної функції у зазначених групах ($0,51 \pm 0,03$ нг/мл проти $0,51 \pm 0,03$ нг/мл, $p > 0,05$). Достовірного зв'язку між показником остеокальцину та IY SLICC не виявлено ($r = (-0,09)$, $p > 0,05$). Не спостерігається також залежності β -crosslaps від IY SLICC ($r = 0,06$, $p > 0,05$). Вміст остеокальцину у хворих із найменшою тривалістю СЧВ становив $13,70 \pm 1,43$ нг/мл, із тривалістю від 5 до 10 років – $11,72 \pm 0,51$ нг/мл, більш ніж 10 років – $10,87 \pm 0,73$ нг/мл. Під час попарного порівняння остеокальцину в зазначених групах достовірної різниці не спостерігалось ($p > 0,05$). Проте за результатами лінійної кореляції між тривалістю хвороби та показниками остеобластної функції виявлено достовірно підтверджений обернений зв'язок ($r = (-0,24)$, $p < 0,01$), зі збільшенням тривалості хвороби на один рік вміст маркера утворення кістки зменшується на 0,22 нг/мл (рис. 5.23).

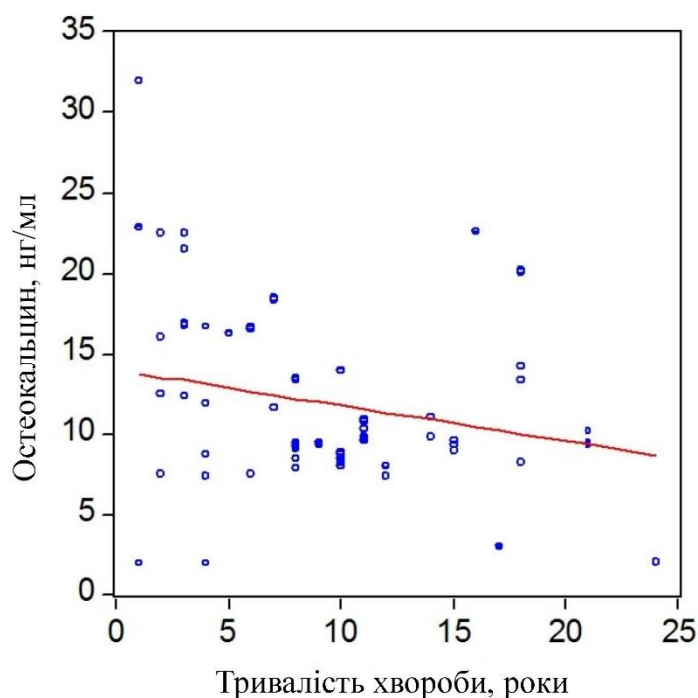


Рисунок 5.23 – Зв'язок між остеокальцином і тривалістю системного червоного вовчака.

Уміст β -crosslaps у хворих із меншою кількістю загострень був достовірно меншим, ніж у хворих на СЧВ із більшою кількістю загострень ($0,38 \pm 0,04$ проти $0,56 \pm 0,03$, $p < 0,01$), однак достовірного зв'язку між кількістю загострень і маркером остеокластної функції не виявлено. У хворих із меншою сумарною тривалістю загострень (до 100 днів) спостерігається більший показник остеокальцину крові, ніж у хворих, у яких сумарна тривалість загострень СЧВ перевищує 100 днів ($13,63 \pm 0,88$ нг/мл проти $10,77 \pm 0,51$, $p < 0,01$), і менший вміст β -crosslaps у крові ($0,45 \pm 0,03$ нг/мл проти $0,55 \pm 0,03$ нг/мл, $p < 0,05$). Уміст остеокальцину у крові обернено корелює із тривалістю загострень ($r = -0,28$, $p < 0,01$) (рис. 5.25).

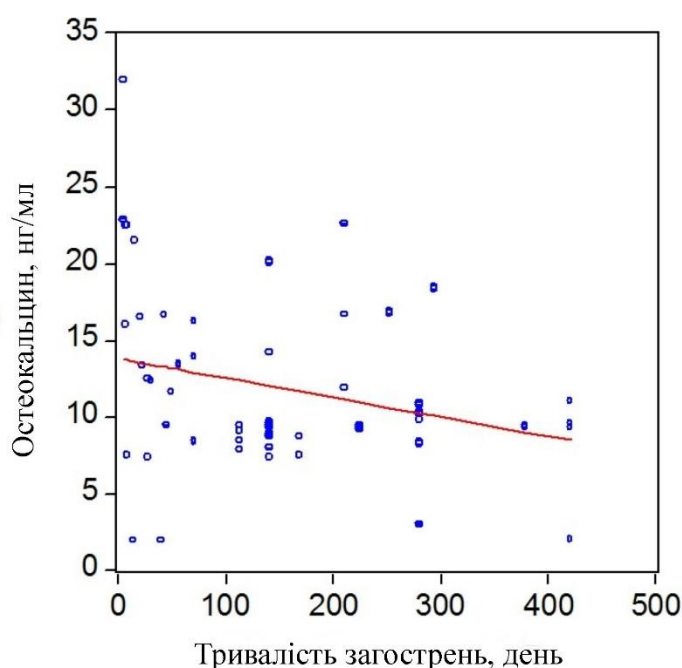


Рисунок 5.25 – Зв'язок між умістом остеокальцину в крові та тривалістю загострень.

Достовірного зв'язку між вмістом β -crosslaps у крові та сумарною тривалістю загострень не виявлено ($r = 0,03$, $p > 0,05$).

У групі хворих, які вживали найбільшу дозу ГК, показник остеокальцину крові був достовірно меншим, ніж у тих, кому призначали низьку ($10,36 \pm 0,74$ нг/мл проти $14,22 \pm 1,77$ нг/мл, $p < 0,05$) і середню ($10,36 \pm 0,74$ нг/мл проти $11,99 \pm 0,57$ нг/мл, $p < 0,05$) дози. Однак статистично підтвердженої різниці за

середніми значеннями остеокальцину в крові хворих, яким призначали низьку та середню дози ГК, не виявлено ($14,22 \pm 1,77$ нг/мл проти $11,99 \pm 0,57$ нг/мл, $p > 0,05$). За результатами кореляційного аналізу між умістом остеокальцину та лікуванням ГК, яке вимірювалося середньою дозою ГК, існує статистично підтверджений зв'язок ($r = (-0,33)$, $p < 0,01$), зі збільшенням середньої дози на 1 мг вміст остеокальцину зменшується на 0,08 нг/мл, $p < 0,001$ (рис. 5.26).

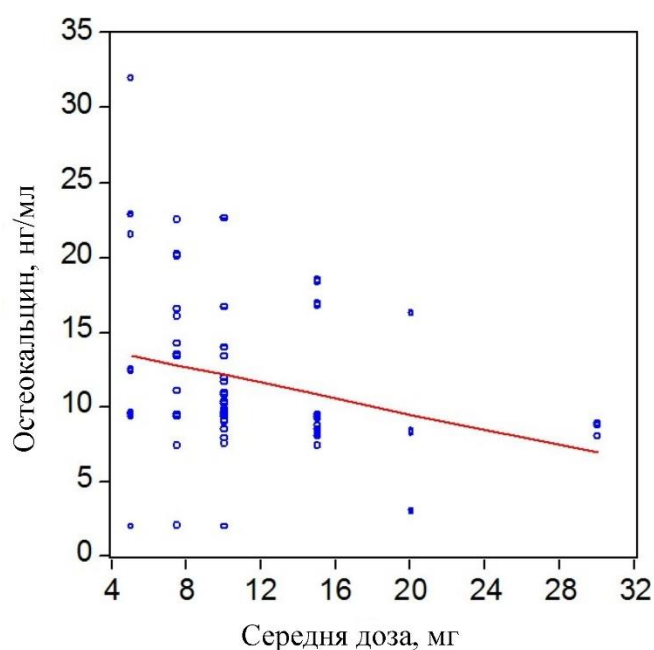


Рисунок 5.26 – Зв'язок між умістом остеокальцину в крові та середньою дозою глюкокортикоїдів.

Середнє значення β -crosslaps у хворих, для лікування яких використовували найменшу дозу ГК, становило $0,40 \pm 0,05$ нг/мл, середню дозу ГК – $0,46 \pm 0,02$ нг/мл, високу сумарну дозу ГК – $0,67 \pm 0,06$ нг/мл. Уміст β -crosslaps у крові хворих, які вживали найбільшу сумарну дозу, був достовірно більшим, ніж у хворих, для лікування яких застосовували низьку ($p < 0,01$) та середню ($p < 0,001$) дози ГК. Доведено статистично підтверджений обернений зв'язок між умістом β -crosslaps і середньою дозою ГК ($r = 0,50$, $p < 0,05$), а саме – зі збільшенням середньої дози на 1,0 мг вміст маркера руйнування кісток збільшується на 0,01, $p < 0,001$ (рис. 5.27).

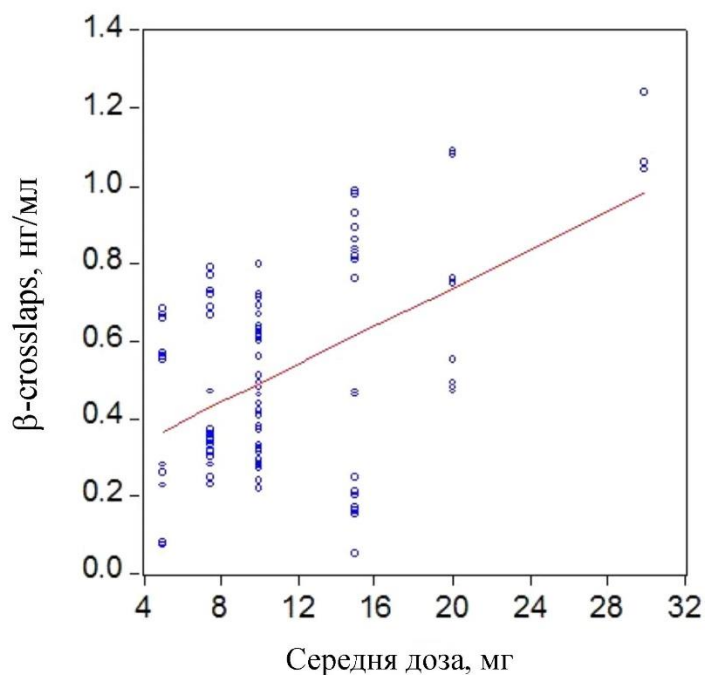


Рисунок 5.27 – Зв'язок між умістом β -crosslaps у крові та середньою дозою глюкокортикоїдів.

Найбільший вміст остеокальцину спостерігався у хворих, яким призначали найменшу сумарну дозу ГК ($13,70 \pm 1,14$ нг/мл). Середнє значення остеокальцину у хворих на СЧВ, лікування яких передбачало застосування середньої дози ГК, становило $11,62 \pm 0,84$ нг/мл, що було достовірно меншим, ніж у хворих, які вживали високу дозу ГК ($p < 0,01$). Показник остеокальцину у хворих, які вживали низьку дозу ГК, становив $10,82 \pm 0,55$ нг/мл. Зафіксовано непряний зв'язок маркера формування кісткової тканини та сумарної дози ГК ($r = (-0,26)$, $p < 0,01$). Зі збільшенням сумарної дози ГК на 1 г вміст остеокальцину зменшується на 0,26, $p < 0,01$ (рис. 5.28).

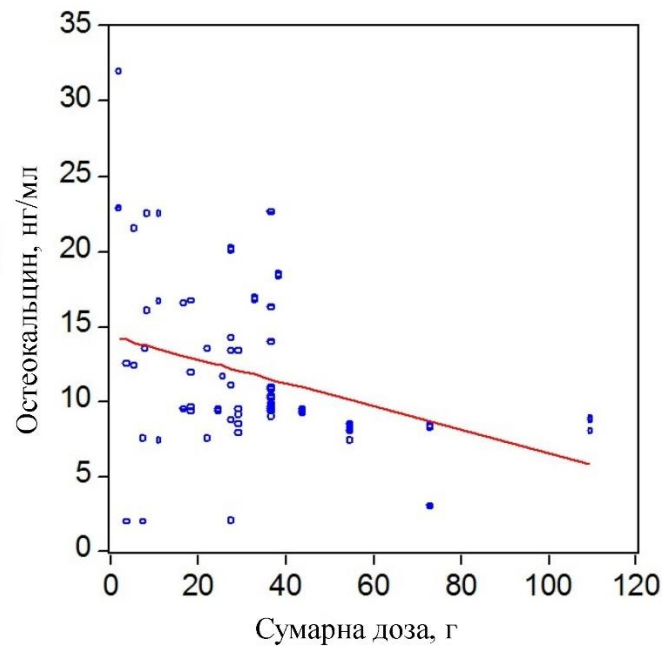


Рисунок 5.28 – Зв'язок між умістом остеокальцину у крові та сумарною дозою глюкокортикоїдів.

Уміст β -crosslaps у сироватці крові хворих, яким призначали найбільшу сумарну дозу ГК, був достовірно більшим, ніж у хворих, для лікування яких застосовувалис середню ($0,59 \pm 0,04$ нг/мл проти $0,46 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,01$) та низьку ($0,43 \pm 0,04$ нг/мл проти $0,46 \pm 0,03$ нг/мл, $p < 0,01$) дози ГК. Зафіксовано достовірний в'язок між β -crosslaps і сумарною дозою ГК ($r = 0,51$, $p < 0,001$), а саме – зі збільшенням сумарної дози на 1,0 мг вміст маркера руйнування кісток збільшується на 0,03 нг/мл, $p < 0,001$ (рис 5.29).

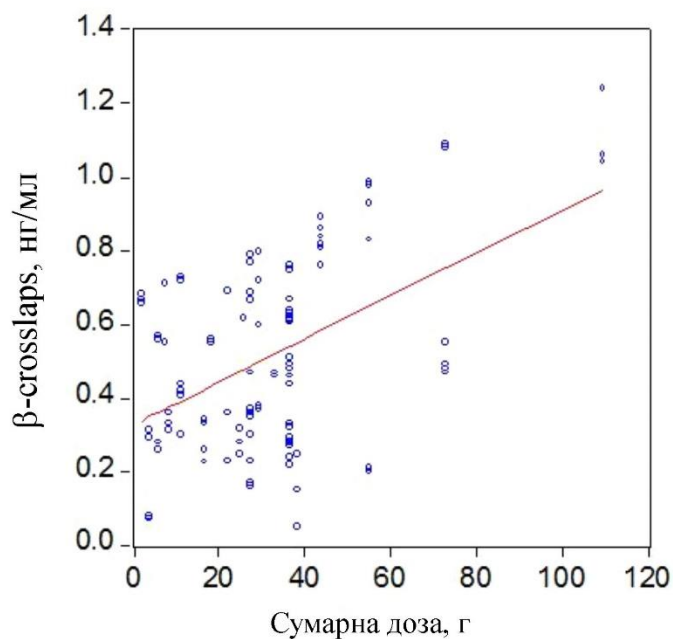


Рисунок 5.29 – Зв'язок між умістом β -crosslaps у крові та сумарною дозою глюкокортикоїдів.

Резюме. МЩКТ не залежить від активності СЧВ за SLEDAI; констатовано негативний вплив на якість кістки збільшення тривалості СЧВ, частоти і тривалості загострень, IV SLICC, середньої і сумарної курсової дози ГК. Виявлено, що до збільшення кількості Ca у сечі призводить зростання активності СЧВ за SLEDAI, кількості та тривалості загострень, а також середньої курсової дози ГК, а зменшення 25-гідроксिवітаміну D у крові пов'язане зі збільшенням активності хвороби за SLEDAI, тривалості хвороби та кількості загострень, середньої і сумарної курсової доз ГК. З'ясовано, що остеобластна функція порушується через зростання активності СЧВ за SLEDAI, тривалості хвороби, кількості й тривалості загострень, середньої та сумарної курсових доз ГК; активацію остеокластної функції провокує наростання активності хвороби за SLEDAI, збільшення середньої та сумарної доз ГК. Це дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення ремоделювання кісткової тканини та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

Результати, подані у розділі 5, опубліковані в наукових працях [4, 5, 36, 37, 39, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 182].

РОЗДІЛ 6

ЗАЛЕЖНІСТЬ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ВІД КЛІНІЧНИХ КРИТЕРІЇВ ACR І ПАТОГЕНЕТИЧНО АСОЦІЙОВАНИХ СИНТРОПІЧНИХ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Виконання четвертого завдання ми поділили на два етапи. Перший етап присвячений з'ясуванню залежності МЩКТ від наявних у хворих клінічних ознак, які є критеріями ACR для встановлення діагнозу СЧВ, а саме: еритематозного висипання на вилицях «метелик», дискоїдного висипу, фотосенсибілізації, виразок слизової оболонки ротової порожнини, артриту, перикардиту, плевриту, уражень нирок. На другому етапі розглядали залежність МЩКТ від патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем, трактованих такими за результатами раніше проведених досліджень [50, 51]. У цих дослідженнях із усіх уражень органів та систем, які траплялися у хворих на СЧВ, виеліміновані ті, частота яких збільшується з підвищенням активності СЧВ, тобто патогенетично асоційовані з основною хворобою, а отже, є синтропічними коморбідними ураженнями, до яких належать геморагійний васкуліт, капілярит, синдром А. Г. М. Рейно, атеросклероз, ретикулярне ліведо, тромбоз вен, міокардит, симптоматична артеріальна гіпертензія, ІХС: стабільна стенокардія, пневмоніт, пневмосклероз, автоімунний гепатит, стеатогепатит, асептичний некроз кісток, артральгії, міальгії, автоімунний тироїдит, ожиріння, алопеція.

Для з'ясування залежності МЩКТ від вказаних клінічних ознак досліджували поширення результатів оцінки МЩКТ залежно від кожного з критеріїв ACR для встановлення діагнозу СЧВ, а також патогенетично асоційованих із ним синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

Результати першого етапу дослідження присвяченого вивченню залежності стану кісток від клінічних критеріїв ACR, а саме: еритематозного висипання на вилицях «метелик», дискоїдного висипу, фотосенсибілізації,

виразок слизової оболонки ротової порожнини, артриту, перикардиту, плевриту, уражень нирок, наведені в таблицях А.6.1 та А.6.2.

За результатами нашого дослідження еритема на обличчі спостерігалася у 39 хворих. У 3 хворих із еритематозним висипанням на обличчі спостерігалася незмінена МЩКТ (7,69 %), у 8 – остеопенія I ступеня (20,51 %), у 9 – остеопенія II ступеня (23,08 %), у 9 – остеопенія III ступеня (23,08 %), у 10 – ОП (25,64 %). Частота незміненої МЩКТ була достовірно меншою порівняно з частотою остеопенії III ступеня ($p < 0,05$) та ОП ($p < 0,05$). Серед хворих із симптомом «метелика» у найбільшій кількості осіб виявлено ОП, проте між групами зі зменшеною МЩКТ достовірної різниці не спостерігалася ($p > 0,05$). Дискоїдний висип виявлено у 51 хворої. У 4 хворих із дискоїдним висипом спостерігалася нормальна МЩКТ (7,84 %), у 8 – остеопенія I ступеня (15,69 %), у 12 – остеопенія II ступеня (23,53 %), у 11 – остеопенія III ступеня (21,57 %), у 16 – ОП (31,37 %). Частота нормальної МЩКТ серед хворих із дискоїдним висипом була достовірно меншою порівняно із остеопенією II ($p < 0,05$), остеопенією III ступеня ($p < 0,05$) і ОП ($p < 0,01$). У третини хворих із дискоїдним висипом діагностовано ОП, що достовірно відрізнялося від кількості хворих із нормальною МЩКТ ($p < 0,01$) та остеопенією I ступеня ($p < 0,05$) (рис. 6.1).

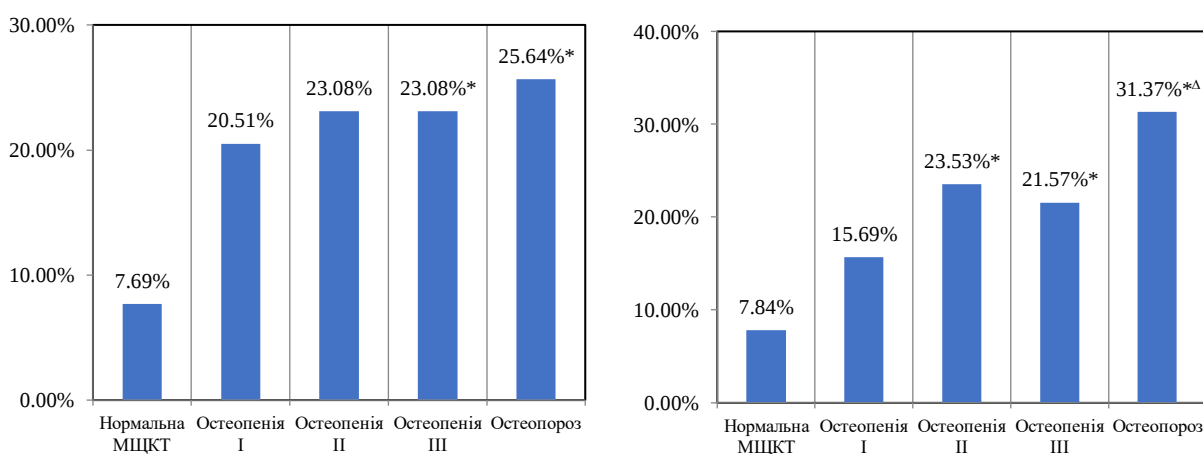


Рисунок 6.1 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із еритемою «метелик» та дискоїдним висипом .

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$;

^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$.

Серед 39 хворих на СЧВ із фотосенсибілізацією нормальну МЩКТ було виявлено лише у двох (5,13%), у трьох – остеопенією I ступеня (7,69 %), у п'яти – остеопенією II ступеня (12,82 %). Достовірної різниці між групами зі збереженою МЩКТ, остеопенією I і II ступенів не виявлено. Серед хворих із фотосенсибілізацією найбільше мали остеопенію III ступеня – 13 (33,33 %) і ОП – 16 (41,03 %). Частота хворих із остеопенією III ступеня ($p < 0,01$) та ОП ($p < 0,01$) достовірно відрізнялася від частоти хворих із нормальною МЩКТ, остеопенією I і II ступенів. Афти слизових оболонок були у 16 хворих. У двох хворих із виразками слизових оболонок не зафіксували порушень МЩКТ (12,50 %), у шести виявлено остеопенію I ступеня (37,50 %), у чотирьох – остеопенією II ступеня (25,00 %), у двох – остеопенією III ступеня (12,50 %) і такої ж кількості хворих із ОП (12,50 %). Найбільший відсоток хворих із афтами в ротовій порожнині мали остеопенію I ступеня, проте достовірної різниці між частотою виявлення остеопенії I ступеня та збереженої МЩКТ ($p > 0,05$), II ($p > 0,05$), III ступенів ($p > 0,05$) та ОП ($p > 0,05$) не виявлено (рис. 6.2).

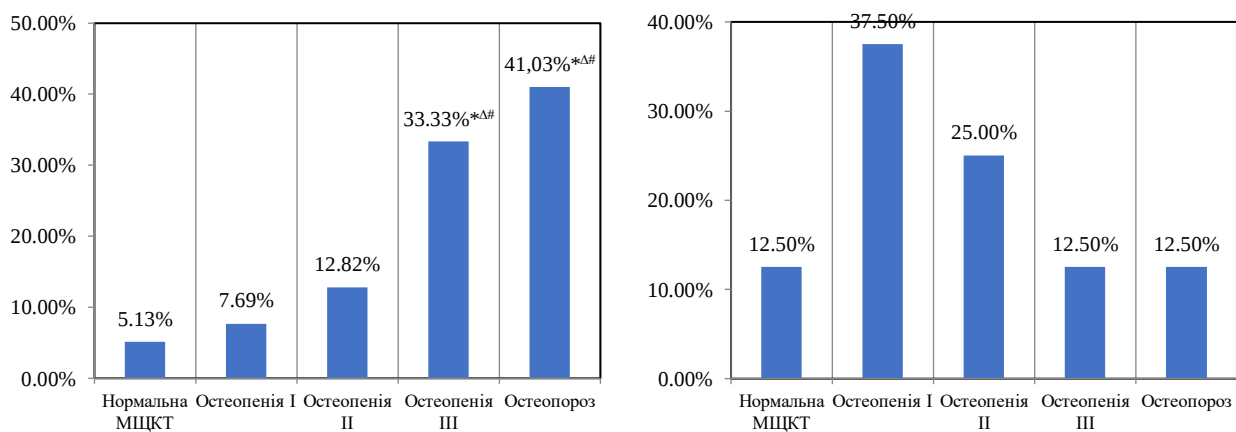


Рисунок 6.2 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із фотосенсибілізацією та виразками слизової оболонки ротової порожнини.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно із показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією II ступеня, $p < 0,05$.

Артрит спостерігався у 63 хворих на СЧВ. Серед хворих із артритом нормальну МЩКТ виявлено лише у 2 (3,17 %), ще у 4 – остеопенію I ступеня (6,35 %), у 17 – остеопенію II ступеня (26,98 %). Частота збереженої МЩКТ була достовірно меншою ніж частота остеопенії II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$) ступенів та ОП ($p < 0,001$). Частота остеопенії I ступеня була достовірно меншою, ніж частота остеопенії II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$) ступенів та ОП ($p < 0,001$). Остеопенію III ступеня діагностовано у 19 жінок (30,16 %) та ОП – у 21 жінок (33,33 %). Частота хворих із ОП достовірно відрізнялася від частоти хворих із нормальною МЩКТ ($p < 0,05$), остеопенією I ступеня ($p < 0,05$). Плеврит діагностовано лише у 10 хворих, 2 з яких мали остеопенію I ступеня (20,00 %), 3 – остеопенію II ступеня (30,00 %), 3 – остеопенію III ступеня (30,00 %), двоє – ОП (20,00 %). Спостерігається достовірна різниця між частотою нормальної та II ($p < 0,05$) і III ($p < 0,05$) ступенів зменшеної МЩКТ. Між частотою збереженої МЩКТ і остеопенії I ($p > 0,05$) т ОП ($p > 0,05$) достовірної різниці у хворих із плевритом не виявлено, як і між кількістю випадків ОП та кожного з трьох ступенів ступенів остеопенії (рис. 6.3).

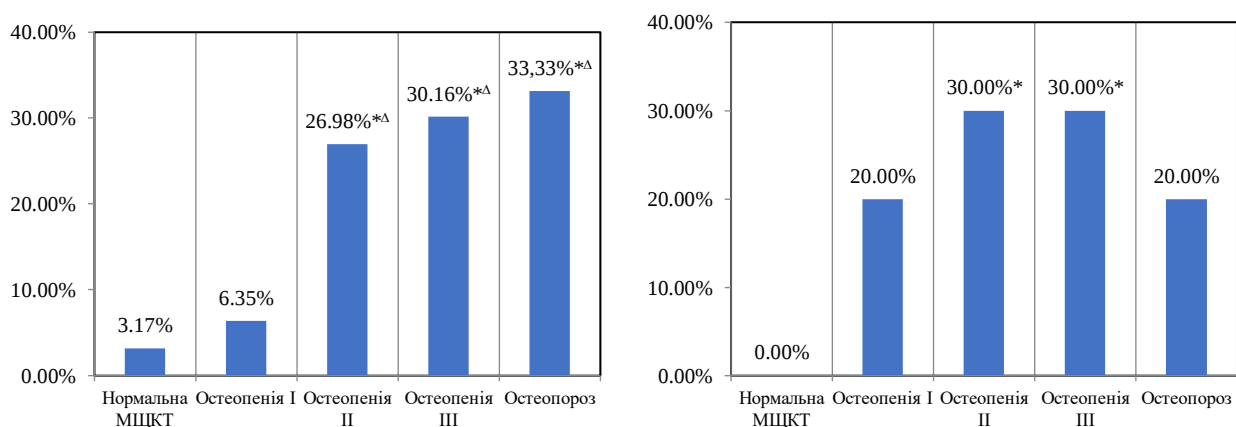


Рисунок 6.3 – Частота нормальної і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із артритом та плевритом.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$.

Перикардит виявлено у однієї хворої з остеопенією I ступеня (25,00 %), у двох із остеопенією II ступеня (50,00 %) та однієї із ОП (25,00 %). Достовірної різниці між частотою нормальної та різного ступеня остеодefіциту у хворих із перикардитом не знайдено. У 43 хворих виявлено ураження нирок, серед яких у 2 спостерігалася нормальна МЩКТ (4,65 %), у 5 – остеопенія I ступеня (11,63 %), у 10 – остеопенія II ступеня (23,26 %), у 10 – остеопенія III ступеня (23,26 %), у 16 – ОП (37,21 %). Збережена МЩКТ була у достовірно меншій кількості хворих із ураженням нирок порівняно з остеопенією II ступеня ($p < 0,01$), остеопенією III ступеня ($p < 0,001$) і ОП ($p < 0,001$). Частота ОП достовірно відрізнялася від частоти нормальної МЩКТ ($p < 0,001$), остеопенії I ступеня ($p < 0,001$). (рис. 6.4).

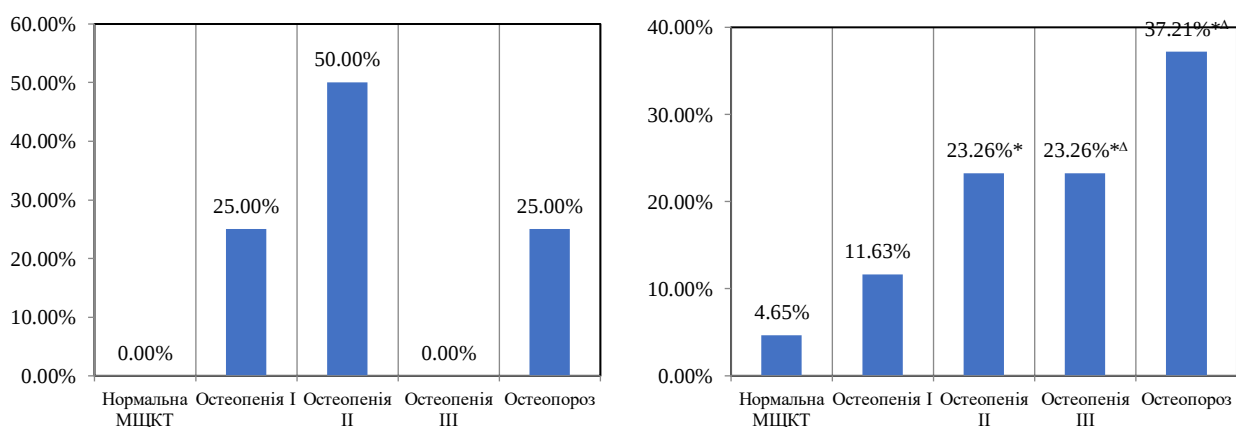


Рисунок 6.4 – Частота нормальної і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із перикардитом та ураженням нирок.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; ^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$.

Таким чином, за результатами нашого дослідження у хворих із фотосенсибілізацією частота ОП та остеопенії III ступеня достовірно перевищувала поширеність збереженої та I і II ступенів зменшення МЩКТ. Серед хворих з артритом та ураженням нирок частота виявлення ОП достовірно відрізнялася від частоти нормальної МЩКТ та остеопенії I ступеня.

Результати другого етапу, присвяченого дослідженню залежності МЩКТ від патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем наведені в таблицях А.6.3–А.6.6.

Геморагійний васкуліт діагностовано у шести хворих, двоє з яких мали остеопенію I ступеня (33,33 %) і двоє ОП (33,33 %). Остеопенію II ступеня виявлено в однієї хворої з геморагійним васкулітом (16,67 %) і ще в однієї – остеопенію III ступеня (16,67 %). Достовірної різниці між частотою остеопенії I, II, III ступенів і ОП не зафіксовано. У чотирьох хворих із капіляритом діагностовано остеопенію I (25,00 %), II (25,00 %), III (25,00 %) ступенів і ОП (25,00 %). Достовірної різниці між збереженою та різних ступенів зменшення МЩКТ не спостерігається ($p > 0,05$) (рис. 6.5).

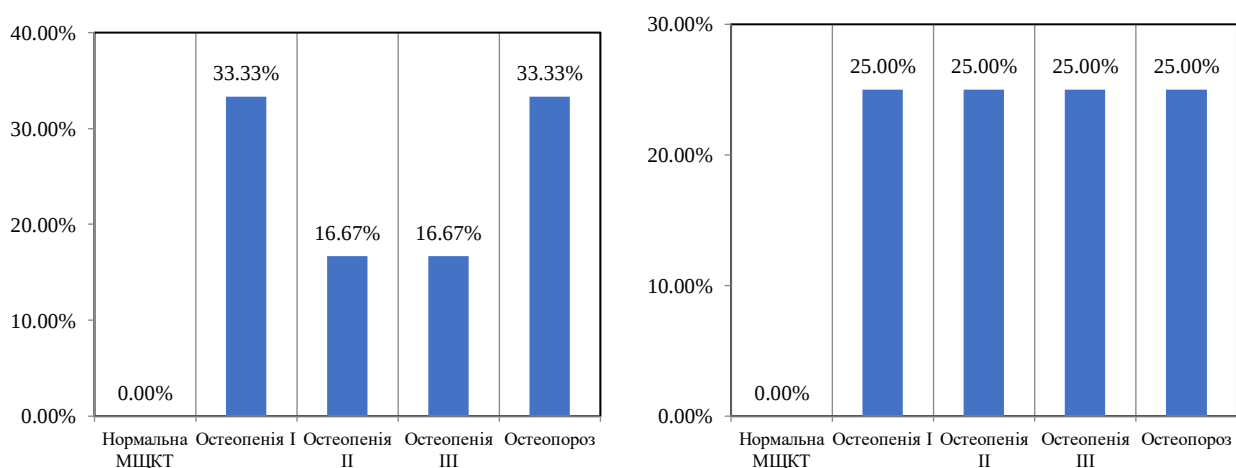


Рисунок 6.5 – Частота нормальної і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із геморагійним васкулітом і капіляритом.

Синдром А. Г. М. Рейно виявлено у 49 хворих, серед яких 8 не мали порушень МЩКТ (16,33 %), 7 мали остеопенію I ступеня (14,29 %), 13 – остеопенію II ступеня (26,53 %), 13 – остеопенію III ступеня (26,53 %), 8 – ОП (16,33 %). Найбільший відсоток хворих із синдромом А. Г. М. Рейно мали остеопенію III та II ступенів, проте достовірної різниці із частотою збереженої остеопенії I ступеня і ОП не зафіксовано. У 36 хворих діагностовано атеросклероз: 4 з них не мали порушень МЩКТ (11,11 %), 4 мали остеопенію I ступеня (11,11 %), 6 – остеопенію II ступеня (16,67 %), 10 – остеопенію III ступеня (27,78 %), 12 – ОП (33,33 %). Частота ОП була найбільшою та достовірно відрізнялася від кількості випадків нормальної МЩКТ ($p < 0,05$), остеопенії I ступеня ($p < 0,05$). Достовірно частіше діагностували остеопенію III ступеня у хворих із атеросклерозом порівняно з незміненою МЩКТ ($p < 0,05$), остеопенією I ($p < 0,05$) (рис. 6.6).

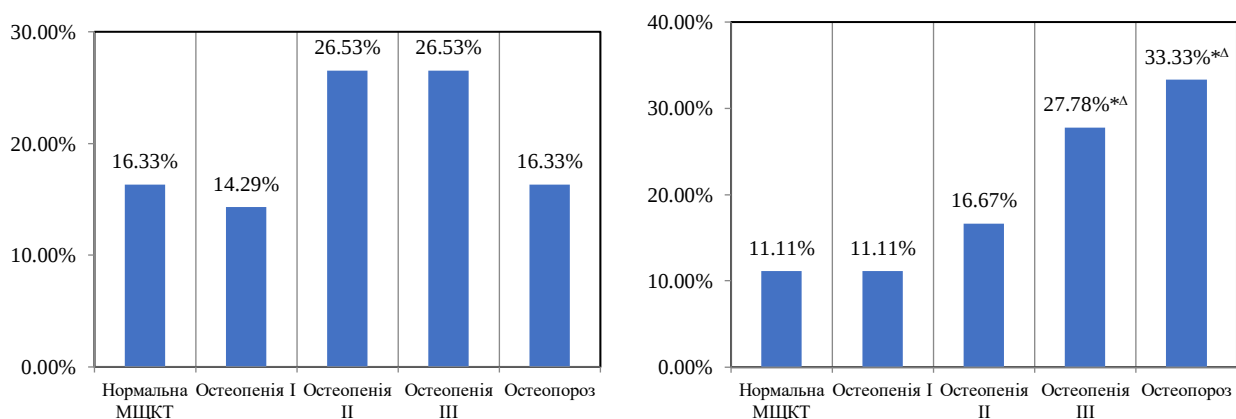


Рисунок 6.6 – Частота нормальної і різних ступенів зменшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак зі синдромом А. Г. М. Рейно та атеросклерозом.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня.

Серед 28 хворих із ретикулярним ліведо у чотирьох жінок діагностовано незмінену МЩКТ (14,29 %), у трьох остеопенію I ступеня (10,71 %), у п'яти – остеопенію II ступеня (17,86 %), у восьми – остеопенію III ступеня (28,57 %) та

у восьми – ОП (28,57 %). Частота остеопенії III ступеня ($p < 0,05$) і ОП ($p < 0,05$) була достовірно більшою, ніж остеопенії I. Достовірної різниці між кількістю випадків остеопенії III ступеня, ОП та збереженої МЩКТ ($p > 0,05$), також остеопенії II ($p > 0,05$) не встановлено, як і між частотою виявлення остеопенії II ступеня та нормальної МЩКТ ($p > 0,05$) і остеопенії I ступеня ($p > 0,05$). Тромбоз вен виявлено у 10 хворих, серед яких у 4 – незмінену МЩКТ (40,00 %), у 4 – остеопенію I ступеня (40,00 %), у двох – остеопенію III ступеня, жодного хворого з остеопенією II ступеня (20,00 %) і ОП. Частота нормальної МЩКТ та остеопенії I ступеня була достовірно більшою, ніж остеопенії II ступеня ($p < 0,05$) і ОП ($p < 0,05$), проте не виявлено достовірної різниці із кількістю випадків остеопенії III ступеня ($p > 0,05$) (рис. 6.7).

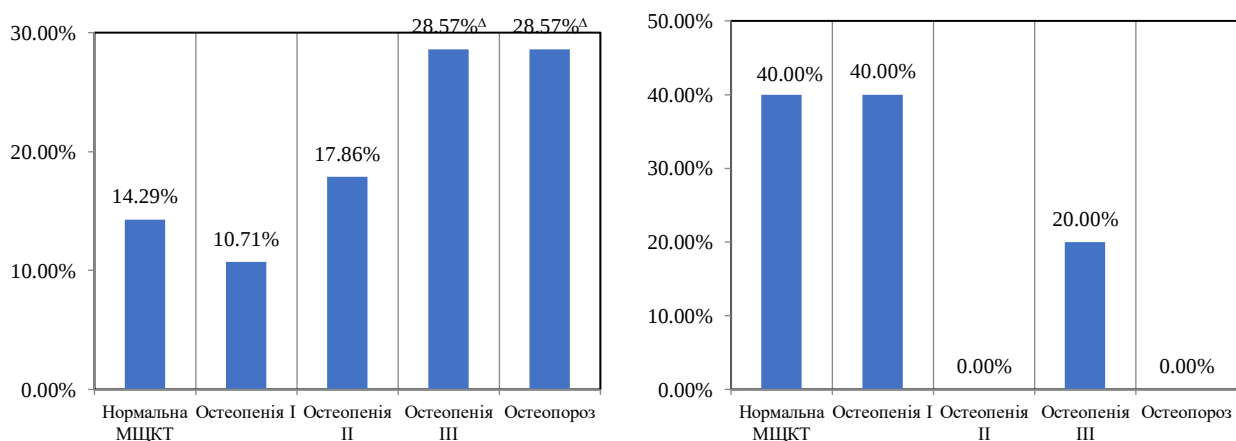


Рисунок 6.7 – Частота нормальній і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із ретикулярним ліведо та тромбозом вен.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; ^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня $p < 0,05$;

Серед 12 хворих із міокардитом у 2 спостерігалася нормальна МЩКТ (16,67 %) й у стількох остеопенія I ступеня (16,67 %), у 1 – остеопенія II ступеня (8,33 %), у 3 – остеопенія III ступеня (25,00 %), у 4 – ОП (33,33 %). Під час попарного порівняння між групами достовірних відмінностей не виявлено

($p > 0,05$). Артеріальну гіпертензію діагностовано у 63 хворих на СЧВ. За результатами денситометричного дослідження у 10 хворих виявлено нормальну МЩКТ (15,87 %), у 9 – остеопенію I ступеня (14,29 %), у 13 – остеопенію II ступеня (20,63 %), у 16 – остеопенію III ступеня (25,40 %), у 15 – ОП (23,81 %). Найчастіше у хворих із артеріальною гіпертензією виявляли остеопенію III ступеня, проте частота її виявлення достовірно не відрізнялася від частоти збереженої МЩКТ, остеопенії I ступеня, II ступеня та ОП (рис. 6.8).

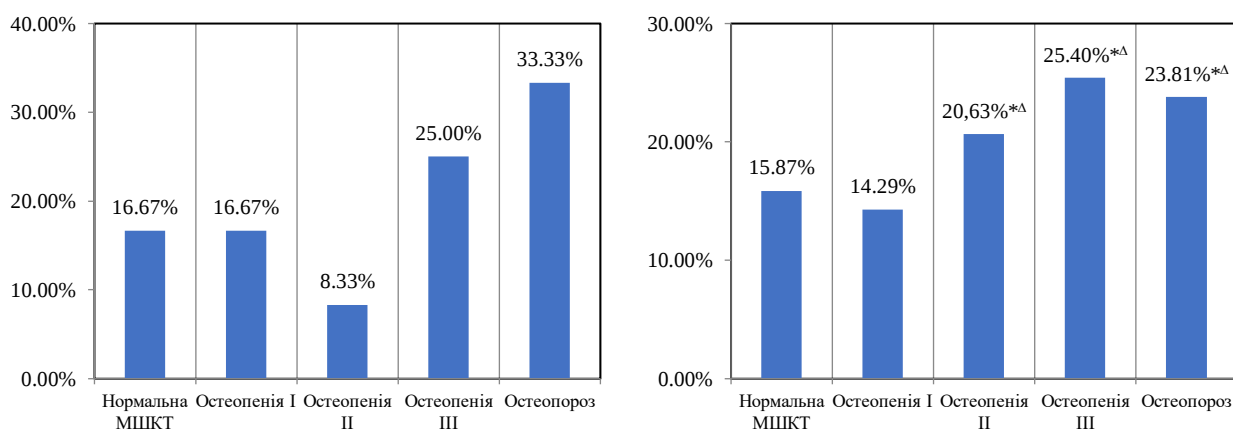


Рисунок 6.8 – Частота нормальної і різних ступенів зменшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із міокардитом та артеріальною гіпертензією.

Стабільну стенокардію діагностовано у шести хворих, двоє з яких мали остеопенію II ступеня (33,33 %), четверо – остеопенію III ступеня (66,67 %). Частота випадків остеопенії III ступеня була достовірно більшою, ніж нормальної МЩКТ ($p < 0,01$), остеопенії I ступеня ($p < 0,01$), ОП ($p < 0,01$). Серед 21 хворої із пневмонітом у 6 спостерігали збережену МЩКТ (28,57 %), у 3 – остеопенію I ступеня (14,29 %), у 6 – остеопенію II ступеня (28,57 %), у 2 – остеопенію III ступеня (9,52 %), у 4 – ОП (19,05 %). Достовірної різниці між частотою нормальної МЩКТ та різних ступенів остеопеній не виявлено (рис. 6.9).

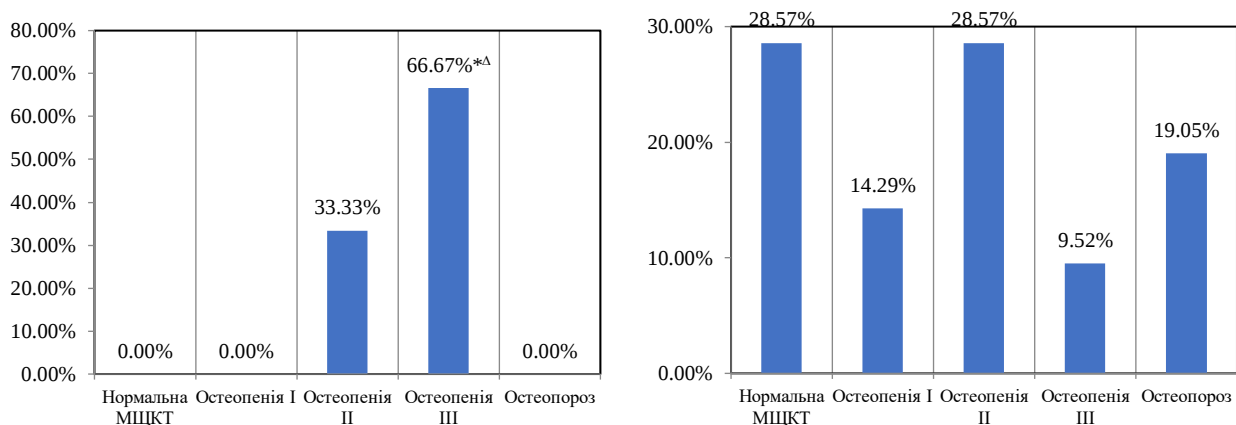


Рисунок 6.9 – Частота нормальної і різних ступенів зменшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак зі стабільною стенокардією і пневмонітом.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; ^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$.

Пневмосклероз діагностовано у 58 хворих на СЧВ. Під час денситометричного дослідження у 8 жінок виявлено незмінену МЩКТ (13,79 %), у 13 – остеопенію I ступеня (22,41 %), у 11 – остеопенію II ступеня (18,97 %), у 14 – остеопенію III ступеня (24,14 %), у 12 – ОП (20,69 %). Частота випадків нормальної та різних ступенів зменшеної МЩКТ достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$). Автоімунний гепатит діагностовано в 11 хворих, серед яких у однієї виявлено остеопенію I ступеня і ще в однієї – остеопенію II ступеня, що становило 9,09 %. Остеопенія III ступеня була діагностована у двох хворих (18,18 %), проте у найбільшій кількості хворих (7 жінок, 63,64 %) виявлено ОП, частота якого достовірно відрізнялася від нормальної МЩКТ ($p < 0,001$), остеопенії I ($p < 0,01$), II ($p < 0,01$) і III ($p < 0,05$) ступенів (рис. 6.10).

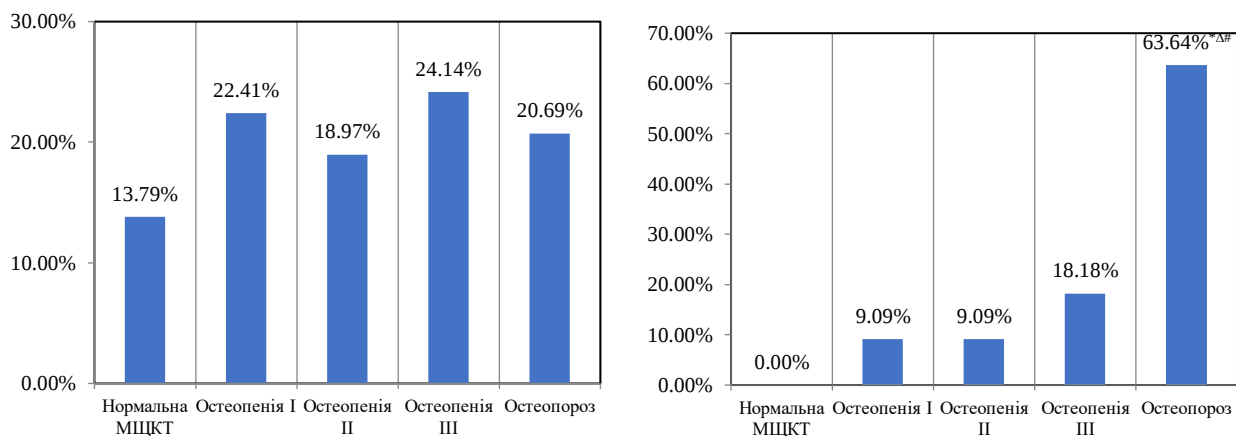


Рисунок 6.10 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із пневмосклерозом і автоімунним гепатитом.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$; $\#$ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією II ступеня, $p < 0,05$.

У всіх 37 хворих СЧВ, у яких виявлено стеатогепатит діагностовано порушення МЩКТ: у 8 – остеопенія I ступеня (21, 62 %), у 10 – остеопенія II ступеня (27, 03 %), у 11 – остеопенія III ступеня (29,73 %), у 8 – ОП (21,62 %). Частота остеопенії I, II, III ступенів і ОП достовірно не відрізнялася. Хронічний панкреатит спостерігався у 40 хворих на СЧВ. У чотирьох жінок (10,00 % хворих з хронічним панкреатитом) не було порушень МЩКТ. У решти спостерігалися різного ступеня порушення МЩКТ: у 5 – остеопенія I ступеня (12,50 %), у 8 – остеопенія II ступеня (20,00 %), у 10 – остеопенія III ступеня (25,00 %), у 13 – ОП (32,50 %). Частота остеопенії III ступеня була достовірно більшою, ніж нормальної МЩКТ ($p < 0,05$). Кількість випадків ОП була достовірно більшою, ніж нормальної МЩКТ ($p < 0,01$), остеопенії I ступеня ($p < 0,05$) (рис. 6.11).

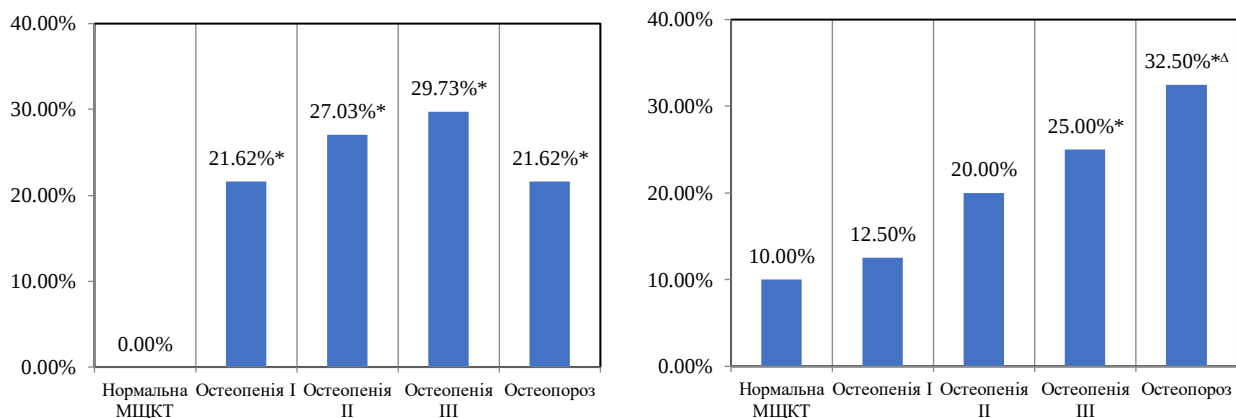


Рисунок 6.11 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак зі стеатогепатитом і хронічним панкреатитом.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$;

Асептичний некроз кісток діагностовано у трьох хворих: у однієї виявлено остеопенію I ступеня (33,33 %), у однієї – остеопенію III ступеня (33,33 %) і ОП (33,33 %). Достовірної різниці між різними групами нормальної та зменшеної МЩКТ не зафіксовано ($p > 0,05$). Серед 106 хворих із артралгією у 17 спостерігалася незмінена МЩКТ (16,04 %), у 22 – остеопенія I ступеня (20,75 %), у 25 – остеопенія II ступеня (23,58 %), у 21 – остеопенія III ступеня (19,81 %), у 21 – ОП (19,81 %). Частота нормальної МЩКТ достовірно не відрізнялася від остеопенії I ($p < 0,05$), II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$) ступенів і ОП ($p < 0,001$). Кількість випадків остеопенії I ступеня достовірно не відрізнялася від остеопенії II ($p > 0,05$) і III ($p > 0,05$) ступенів та ОП ($p > 0,05$). Між частотою остеопенії II і III ступенів і ОП достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 6.12).

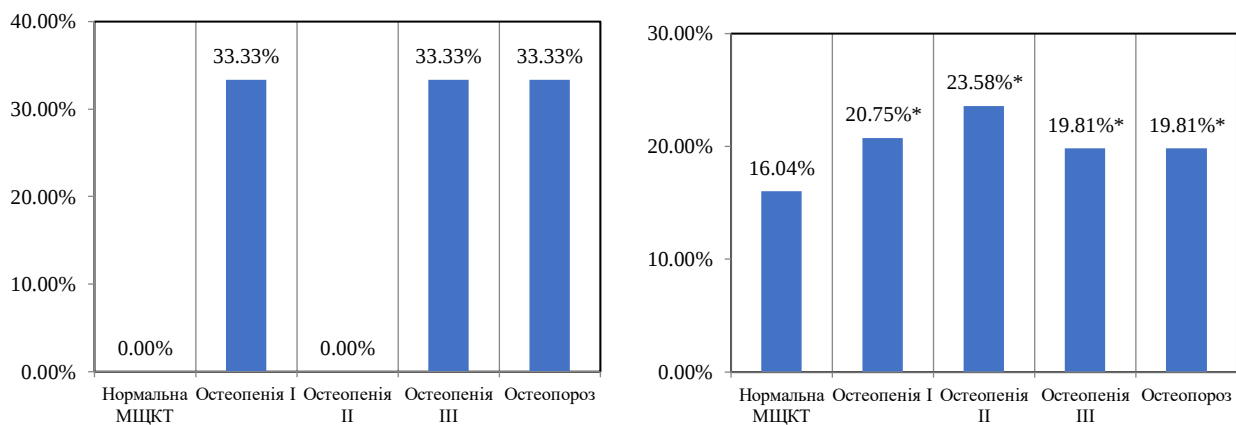


Рисунок 6.12 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із асептичним некрозом кістки та артралгією.

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$.

Міальгію діагностовано у 41 хворої на СЧВ, і трьох із них не було порушення МЩКТ (7,32 %). Остеопенію I ступеня діагностовано у 8 жінок (19,51 %), остеопенію II ступеня – у 9 (21,95 %), остеопенію III ступеня – у 11 (26,83 %), ОП – у 10 (24,39 %). Частота виявлення нормальної МЩКТ була достовірно меншою, ніж остеопенії II ($p < 0,001$), III ($p < 0,001$) ступенів і ОП ($p < 0,01$). Проте достовірної різниці за частотою випадків різних ступенів зменшеної МЩКТ не виявлено ($p > 0,05$). Автоімунний тироїдит спостерігався у 24 хворих, у яких за результатами денситометричного дослідження діагностовано порушення МЩКТ, а саме: у 2 – остеопенію I ступеня (8,33 %), у 5 – остеопенію II ступеня (20,83 %), у 7 – остеопенію III ступеня (29,17 %), у 10 – ОП (41,67 %). Частота збереженої кісткової маси була достовірно меншою, ніж остеопенії II ($p < 0,01$) і III ($p < 0,01$) ступенів і ОП ($p < 0,01$). Кількість випадків остеопенії III ступеня та ОП була достовірна більшою, ніж остеопенії I ступеня ($p < 0,05$) (рис. 6.13).

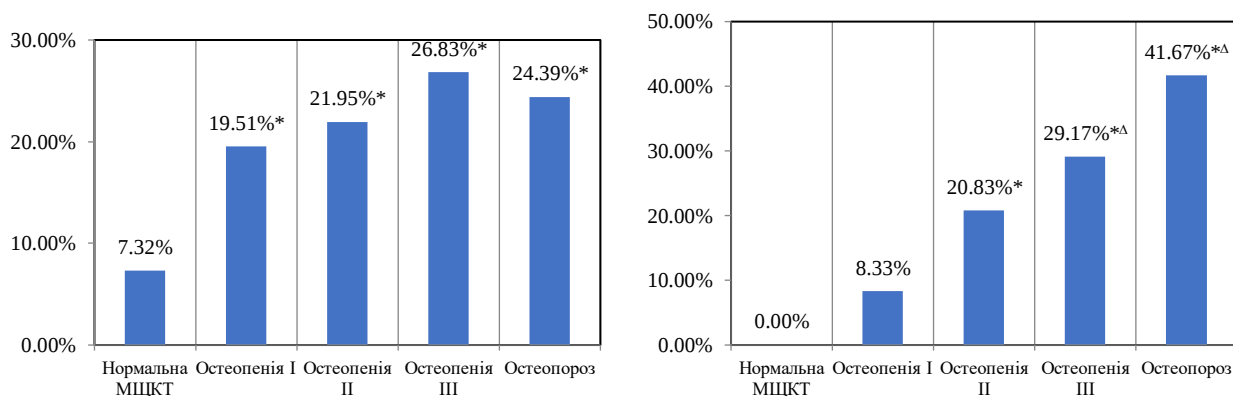


Рисунок 6.13 – Частота нормальної і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак з міальгією та аутоімунним тиреоїдитом.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступенч, $p < 0,05$.

У 35 жінок діагностовано ожиріння з індексом маси тіла понад 30 кг/м^2 , серед яких у 5 не спостерігалось порушень МЩКТ (14,29 %), у 9 виявлено остеопенію I ступеня (25,71 %), у 9 – остеопенію II ступеня (25,71 %), у 8 – остеопенію III ступеня (22,86 %) та у чотирьох – ОП (11,43 %). Достовірної різниці за частотою випадків нормальної та різних ступенів зменшеної МЩКТ не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 6.14). Серед жінок із алопецією (41) у 5 спостерігалася незмінена МЩКТ (12,20 %), у 8 – остеопенія I ступеня (19,51 %), у 7 – остеопенія II ступеня (17,07 %), у 10 – остеопенія III ступеня (24,39 %), у 11 – ОП (29,83 %). Найчастіше у хворих із алопецією діагностували ОП, що було достовірно більше, ніж частота виявлення нормальної МЩКТ. Частота ОП достовірно не відрізнялася від кількості хворих із остеопенією I ($p > 0,05$), II (та III ступенів ($p > 0,05$) ступенів (рис. 6.14).

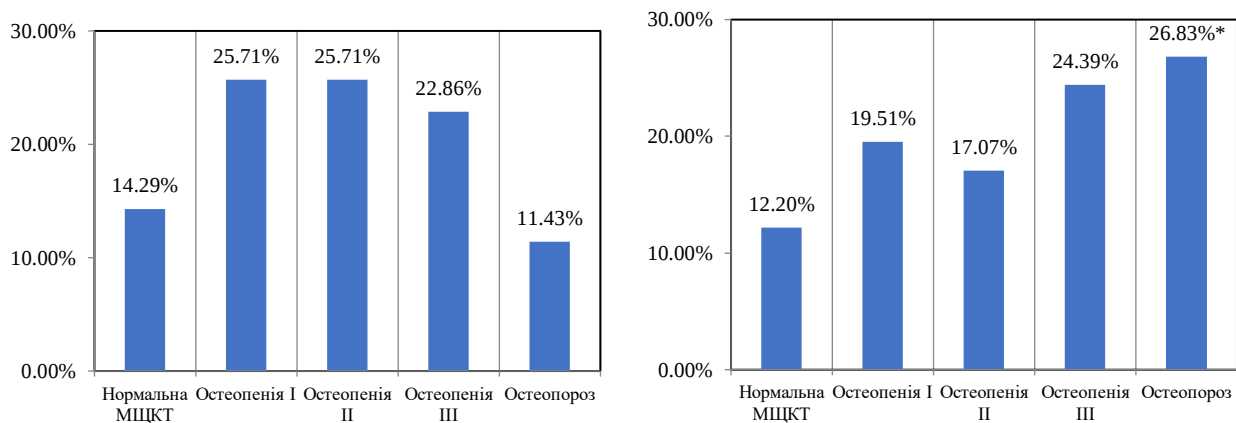


Рисунок 6.14 – частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із ожирінням і алопецією.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$.

Таким чином, за результатами нашого дослідження частота остеопорозу у хворих на СЧВ із атеросклерозом, автоімунним гепатитом та хронічним панкреатитом достовірно відрізнялася від збереженої МЩКТ та остеопенії.

Резюме. МЩКТ у хворого на СЧВ залежить від наявності у нього фотосенсибілізації, артрити, уражень нирок, які є клінічними критеріями АСР для встановлення діагнозу СЧВ, а також патогенетично асоційованих із ним синтропічних коморбідних уражень органів і систем, а саме: атеросклерозу, автоімунного гепатиту й хронічного панкреатиту, оскільки частота остеопорозу у хворих із вказаними вище клінічними ознаками достовірно більша від нормальної та різних ступенів зменшення МЩКТ.

Результати, подані у розділі 6, опубліковані в наукових працях [1, 2, 3, 7, 49, 60, 180, 181].

РОЗДІЛ 7

ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ І ЕФЕКТИВНІСТЬ
МОДИФІКОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК
ІЗ УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Виконання нашого п'ятого завдання полягало у модифікуванні схеми лікування хворих на СЧВ, затвердженої Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»». А саме, окрім призначення симптоматичного лікування, спрямованого на зменшення негативного впливу на кісткову тканину ГК, та мінімізації високого ризику виникнення вторинних переломів, ми синтезували інформацію з новітніх літературних джерел, власний клінічний досвід, а також врахували отримані нами результати досліджень – патогенетичні механізми виникнення порушення КФО та кісткового метаболізму, їх характеристику та особливості залежно від активності хвороби.

Виконання завдання поділено на два етапи. Першого присвячено обґрунтуванню принципів модифікованого лікувального комплексу, другий – оцінюванню ефективності модифікованого диференційованого лікування хворих на СЧВ з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

У рандомізований спосіб із 123 тематичних хворих відібрано 55 жінок віком від 35 до 51 року (середній вік $45,80 \pm 0,73$), яких необхідно лікувати (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»).

Із огляду на отримані результати, які свідчать про особливості кісткового ремоделювання у хворих на СЧВ, які стосуються недостатності вітаміну D, порушення остеобластної та остеокластної функцій, виокремлено чотири групи

хворих: I (16 хворих, 29,09 %) – зі зменшеним вмістом вітаміну D ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II (4 хворі, 7,27 %) – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III (16 хворих, 29,09 %) – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV (19 хворих, 34,55 %) – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями (табл. А.7.1).

Міцність кістки, як відомо, залежить від мінеральних речовин, представлених переважно мікрокристалами фосфату кальцію. Дефіцит вітаміну D призводить до зменшення всмоктування Са у кишці та збільшення його екскреції у нирках, що своєю чергою спричиняє активізацію резорбтивних процесів за участю ОК у кістковій тканині для відновлення сталої концентрації кальцію у сироватці крові. Проявом недостатньої мінералізації кістки є ізольований чи генералізований біль у кістках і м'язах. Дефіцит вітаміну D часто спричиняє міопатію, що виявляється у зниженні м'язової сили, особливо у проксимальних м'язах, утрудненні ходьби, порушенні рівноваги, схильності до падінь, унаслідок чого збільшується ризик переломів.

Таким чином, вітамін D у поєднанні з Са має бути обов'язковим компонентом лікування кісток у хворих на СЧВ, призначеним у адекватних дозах. Хворим на СЧВ слід додавати ЛЗ кальцію карбонату чи цитрату (1000 мг/день), які з-поміж інших солей кальцію всмоктуються найліпше, та вітамін D дозою, що залежить від його вмісту у крові ($\geq 20,0$ нг/л – 600,00 IU/день, 10,0 – 20,0 нг/л – 1000,0 IU/день, $<10,0$ нг/л – 2000,0 IU/день), з метою послаблення негативного впливу ГК, який полягає у пригніченні абсорбції кальцію у кишці та збільшенні його екскреції із сечею, а також сповільненні синтезу й метаболізму вітаміну D, зменшенні кількості рецепторів до нього.

Кістковий обмін залежить від двох різноспрямованих і взаємозв'язаних процесів: формування кісткової тканини, яке здійснюється остеобластами, та резорбції за участю остеокластів. У хворих на СЧВ процес кісткової резорбції переважає над формуванням кісткової тканини через опосередковану дію

прозапальних цитокінів. У лікувальний комплекс хворих із послабленою остеобластною функцією, біохімічним маркером якої є зменшений вміст остеокальцину – кісткового гліутамінового білка, що синтезується остеобластами під час утворення кістки, рекомендуємо додати альфакальцидол дозою 1,00 мкг/добу, який стимулює процеси формування кістки через безпосередній вплив на остеобласти: їх синтез, проліферацію та диференціювання, а також поліпшує мінералізацію кісткового матриксу. Позитивний вплив альфакальцидолу на МЩКТ і якість кістки ймовірно відбувається завдяки нормалізації кісткового ремоделювання зі збільшенням утворення активних метаболітів вітаміну D, які ефективні у загоєнні мікроушкоджень кістки з утворенням кісткових мозолів, збільшенні кортикального шару кістки і поліпшенні механічних властивостей кістки. Альфакальцидол є активним метаболітом вітаміну D, який поліпшує всмоктування кальцію і зменшує його екскрецію із сечею, тому не потребує додаткового призначення кальцію чи холекальциферолу.

Хворим із посиленою остеокластною функцією, що характеризується підвищеною концентрацією у сироватці крові β -crosslaps, застосовували бісфосфонати, які є потужними інгібіторами резорбції кісткової тканини завдяки зменшенню кількості остеокластів через прискорення їх апоптозу. Бісфосфонати мають високу афінність до кристалів гідроксиапатиту, які є основою їх клінічного застосування: вони адсорбуються мінералізованою поверхнею кістки і поглинаються остеокластами, втручаючись у процеси кісткової резорбції.

Беручи до уваги особливості кісткового ремоделювання, ми розробили алгоритм комплексного диференційованого лікування хворих кожної із чотирьох груп:

I група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,00 мг/день + вітамін D 600,00 IU/день (вміст вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,0 IU/день (вміст вітаміну D 10,00–20,00 нг/л) / вітамін D 2000,0 (вміст вітаміну D $< 10,0$ нг/л).

II група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + вітамін D 600,0 IU/день (вміст вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,0 IU/день (вміст вітаміну D

10,0–20,0 нг/л/ вітамін D 2000,0 (вміст вітаміну D < 10,0 нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень.

III група – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/день + алендронат 70,0 мг/тиждень.

IV група – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/день.

Другий етап дослідження теж передбачав два послідовні кроки. Перший крок полягав у оцінюванні ефективності модифікованого лікувального комплексу, другий – у порівнянні ефективності диференційованого лікування з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини та за стандартною методикою. Для виконання другого етапу хворих на СЧВ поділили рандомізованим способом на дві групи: дослідну (ДГ), до якої увійшли 27 хворих, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння (ГП) – 28 хворих, курацію яких здійснювали за стандартною методикою. Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення хворими до і після лікування опитувальників ЯЖ – MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах, а також об'єктивну, тобто оцінювання дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування, зі статистичним порівнянням отриманих результатів.

Результати виконання першого кроку другого етапу, присвяченого оцінюванню ефективності лікування, яке передбачало суб'єктивну оцінку, представлені в табл. А.7.2.

Показник ФА, що характеризує ступінь обмеження виконання фізичних навантажень через стан здоров'я, статистично достовірно ($p < 0,05$) підвищувався із $16,82 \pm 0,76$ бала до $21,23 \pm 0,90$ бала у хворих ДГ. У ГП фізична активність підвищилася з $15,86 \pm 0,92$ бала до $16,29 \pm 0,89$ бала ($p > 0,05$). Показник РФ, який відображає вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, у обох групах зростав, однак лише у хворих ДГ відбулося статистично

достовірне ($p < 0,05$) поліпшення стану (з $5,05 \pm 0,22$ балів до $6,18 \pm 0,23$ балів). У хворих ГП зміни показника РФ були незначними, а саме – з $5,14 \pm 0,19$ бала до $5,48 \pm 0,18$ бала; $p > 0,05$. У хворих ДГ підтверджувалося достовірне послаблення інтенсивності болю порівняно з початком модифікованого лікування (з $5,82 \pm 0,38$ бала до $7,86 \pm 0,40$ бала; $p < 0,05$). Хворі, які отримували стандартне лікування, не зауважили суттєвого поліпшення, що відобразилося в оцінюванні показника ІБ $6,05 \pm 0,47$ бала до лікування та $6,19 \pm 0,18$ бала після лікування ($p > 0,05$). Оцінка загального здоров'я у хворих ДГ після проведеного лікування достовірно підвищилася з $14,68 \pm 0,61$ бала до $19,95 \pm 0,66$ бала; $p < 0,05$). У хворих ГП показник оцінки ЗЗ теж дещо поліпшився, проте недостовірно (з $13,86 \pm 0,64$ бала до $14,38 \pm 0,88$ бала; $p > 0,05$). Оцінка життєздатності достовірно зросла після лікування у хворих ДГ (з $13,68 \pm 0,53$ бала до $20,36 \pm 0,44$ бала; $p < 0,05$). Серед хворих ГП показник ЖЗ був у середньому оцінений на 1 бал вище (з $14,86 \pm 0,60$ бала до $15,86 \pm 0,65$ бала; $p > 0,05$), проте ця різниця була статистично недостовірною.

Суб'єктивна оцінка показника СА показала достовірне його поліпшення у хворих ДГ (з $5,73 \pm 0,38$ бала до $7,82 \pm 0,29$ бала; $p < 0,05$). У хворих ГП СА, яка визначалася їх емоційним і фізичним станом, дещо зросла після проведеного лікування, проте недостовірно (з $6,10 \pm 0,36$ бала до $6,38 \pm 0,35$ бала; $p > 0,05$). Оцінка хворими ДГ ступеня обмеження своєї щоденної діяльності через емоційні проблеми (показник РЕ) до лікування була достовірно нижчою ($3,95 \pm 0,15$ бала, ніж після лікування ($5,14 \pm 0,14$ бала; $p < 0,05$). У хворих ГП позитивна динаміка показника РЕ після лікування не була такою ж переконливою (з $4,05 \pm 0,16$ бала до $4,48 \pm 0,26$ бала ($p > 0,05$). Ступінь ПЗ хворі ДГ оцінили у $14,68 \pm 0,74$ бала до лікування та у $22,36 \pm 1,07$ бала після лікування ($p < 0,05$). У осіб ГП також спостерігалися позитивні зміни щодо ПЗ (з $15,57 \pm 0,79$ бала до $17,52 \pm 0,90$ бала, проте зростання показника ПЗ у хворих ГП недостовірне ($p > 0,05$) (рис. 7.1, 7.2).

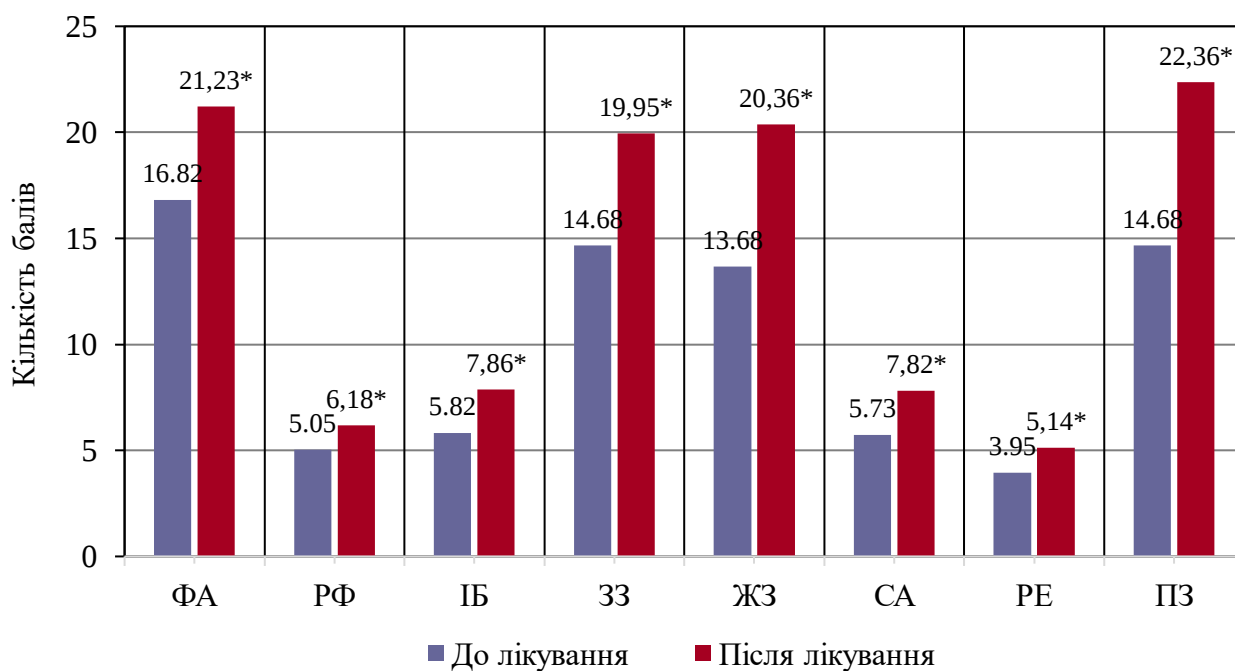


Рисунок 7.1 – Оцінка якості життя у хворих дослідної групи до і після лікування.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у дослідній групі до лікування ($p < 0,05$).

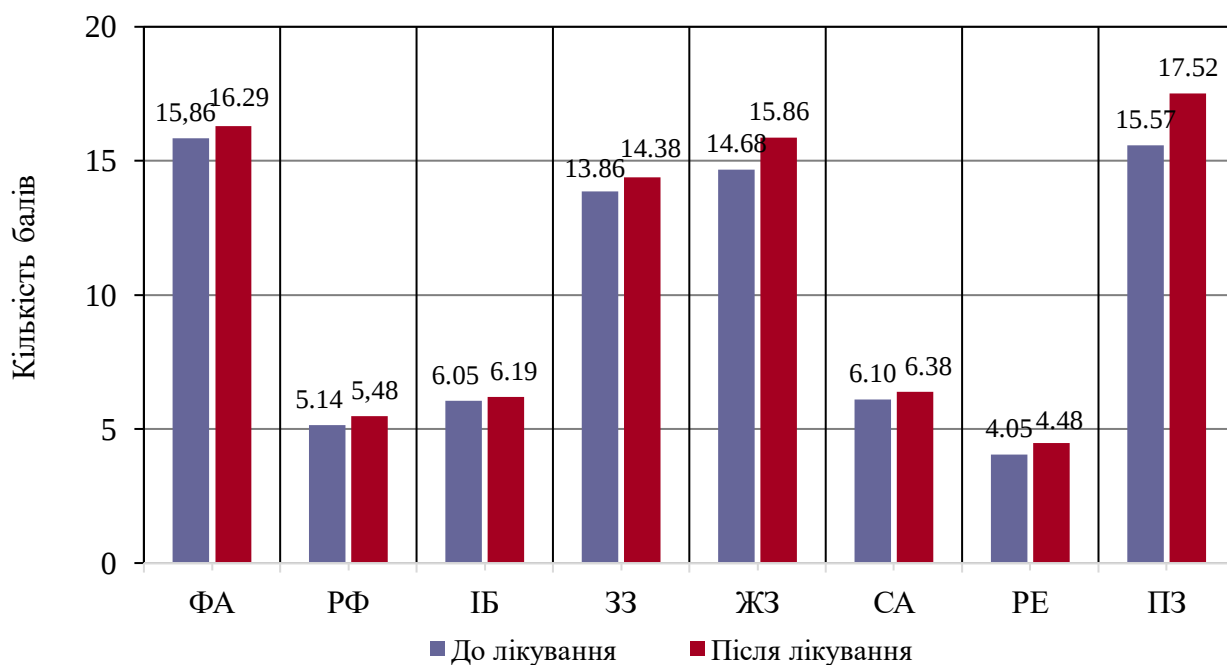


Рисунок 7.2 – Оцінка якості життя у хворих групи порівняння до і після лікування.

Підсумувавши загальну кількість балів до і після лікування, ми виявили їх достовірне зростання у хворих ДГ (з $80,41 \pm 0,84$ бала до $110,91 \pm 3,15$ бала; $p < 0,05$). У хворих ГП зафіксовано зростання з $81,48 \pm 2,21$ бала до $86,57 \pm 2,91$ бала, ($p > 0,05$).

Результати об'єктивного оцінювання дослідником ефективності диференційованого лікування з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини представлені у табл. А.7.3 та на рис. 7.3.

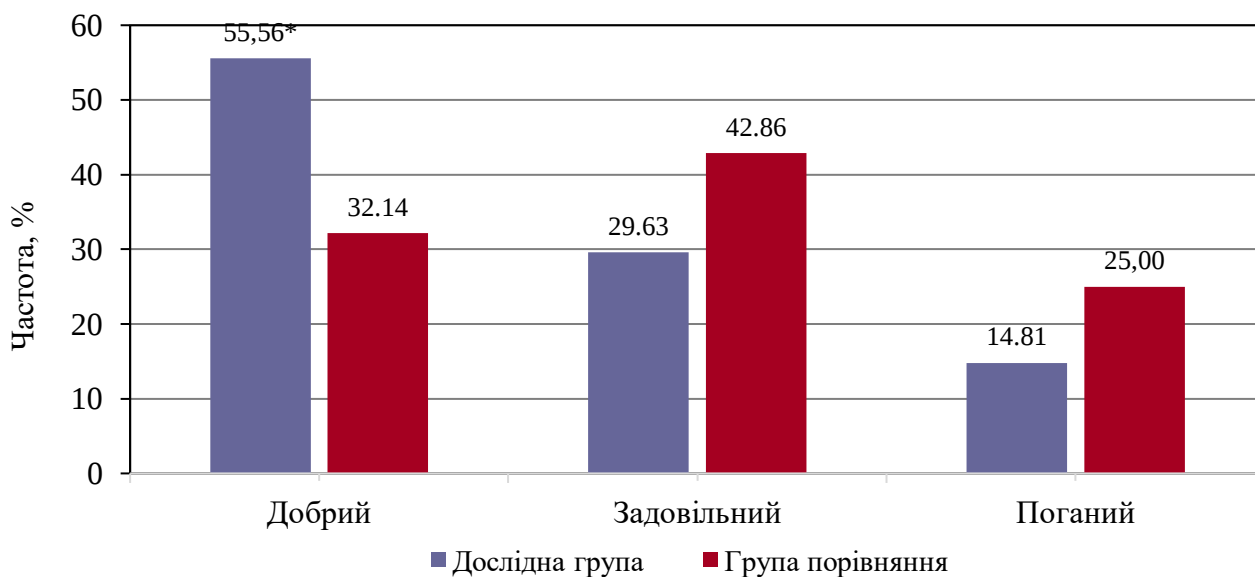


Рисунок 7.3 – Результати об'єктивного оцінювання ефективності диференційованого лікування хворих дослідної групи та групи порівняння.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у дослідній групі ($p < 0,05$).

Відмінного результату лікування не досягнуто у хворих жодної групи. Добрий результат зафіксовано у 15 хворих ДГ (55,56 %) і 9 хворих ГП (32,14 %), задовільний – у 8 (29,63 %) і 12 хворих (42,86 %), а поганий – у 4 (14,81 %) і 7 хворих (25,00 %) відповідно. Дуже поганий результат лікування не зафіксовано ні серед хворих ДГ, ні ГП.

Результати другого кроку другого етапу дослідження, який полягав у з'ясуванні ефективності модифікованого нами лікувального комплексу з порівнянням результатів ефективності лікування кісток у хворих на системний

червоний вовчак за модифікованою і стандартною методиками, представлені у табл. А.7.4 і на рис. 7.4.

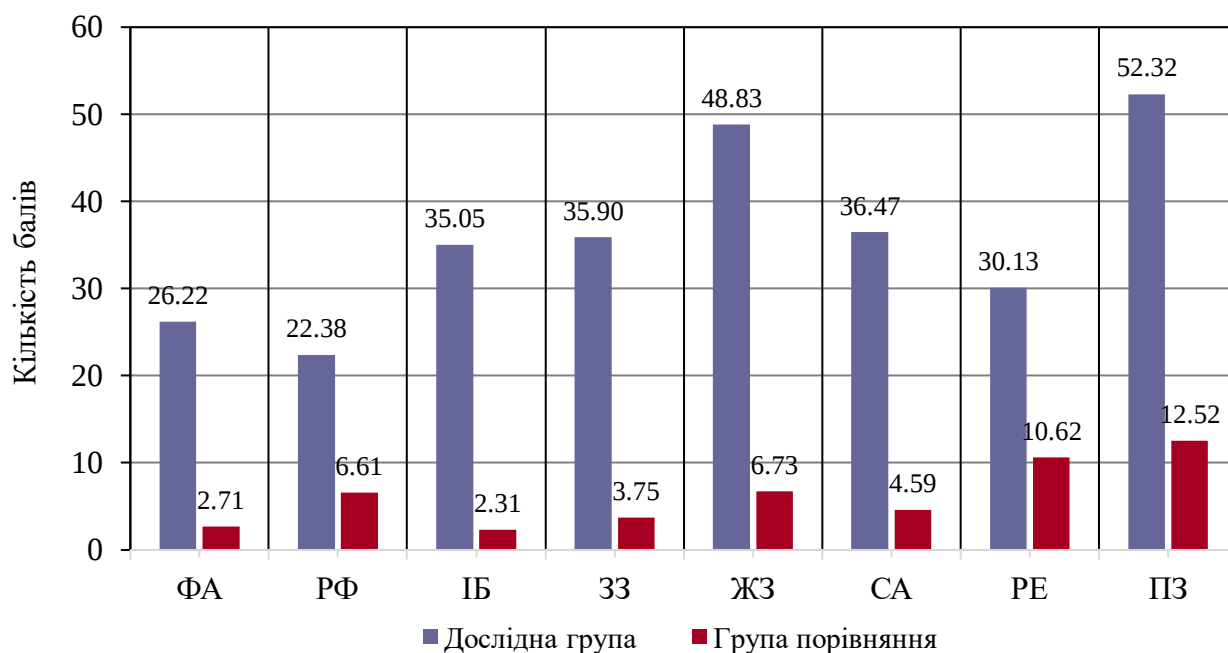


Рисунок 7.4 – Порівняння суб'єктивної оцінки ефективності лікування кісток за модифікованою і стандартною методиками у хворих на системний червоний вовчак.

Отримані нами результати оцінювання анкети SF-36 свідчать про поліпшення ЯЖ у хворих обох груп після лікування, проте лише у тих хворих, які отримували модифіковане лікування, спостерігався достовірно виражений позитивний вплив на показники фізичного та психічного здоров'я. Так, показник ФА у ДГ зріс на 26,22 %, а у ГП ступінь обмеження виконання навантажень через фізичний стан змінився лише на 2,71 %. У обох групах після проведеного лікування фізичний стан хворих і далі обмежував їхню повсякденну діяльність, однак у ДГ за оцінкою респондентів спостерігалось зростання РФ на 22,38 %, у ГП – лише на 6,61 %. Хворі, які отримували модифіковане лікування, підтвердили послаблення ІБ на 35,05 %, а в ГП зауважили зменшення ІБ на 2,31 %. Хворі ДГ фіксували поліпшення стану свого здоров'я на 35,90 %, а відповідний показник у ГП був оцінений лише на 3,75 % вище. Показник ЖЗ суттєво зріс у хворих ДГ (на 48,83 %), у ГП позитивна динаміка ЖЗ була менш помітною (6,73 %). Респонденти обох груп підтвердили поліпшення

взаємовідносин із оточуючими (СА збільшилася на 36,47 % у ДГ і на 4,59 % у ГП). Ступінь обмеження своєї щоденної діяльності внаслідок емоційних проблем хворі ДГ оцінили на 30,13 % вище після лікування, тоді як ГП лише на 10,62 %. У хворих на СЧВ спостерігалися достовірні позитивні зміни, які стосувалися психічного благополуччя, на 52,32 % після отриманого модифікованого лікування у ДГ та на 12,52 % у ГП.

Отримані нами результати свідчать про достовірно вищу ефективність запропонованого диференційованого лікування кісток у хворих на СЧВ, на що вказує оцінювання анкет ЯЖ, загальний бал яких зріс у хворих ДГ на 37,93 % проти 6,25 % у жінок ГП. За об'єктивним комплексним оцінюванням результатів лікування дослідниками, ефективними є як модифікована, так і стандартна схеми лікування, проте за якісними показниками переважає модифікована комплексна лікувальна схема, що враховує особливості кісткового ремоделювання. У хворих ДГ достовірно частіше фіксували добрий результат лікування.

Резюме. Удосконалене комплексне диференційоване лікування хворих на СЧВ із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини дає змогу поліпшити якість життя на 37,93 % і достовірно підвищити ефективність лікування.

Результати, подані у розділі 7, опубліковані в наукових працях [8, 53, 54, 56, 57, 58, 60].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Системний червоний вовчак – хронічне автоімунне захворювання, яке виникає внаслідок порушення імунорегуляційних механізмів і характеризується мультисистемним ураженням. В Україні поширеність СЧВ становить 17,1 на 100 тис. населення, захворюваність – 1,3 на 100 тис. населення. В останні десятиліття відзначають зростання поширеності СЧВ внаслідок оптимізації діагностики та виявлення більш легких форм хвороби. У хворих на СЧВ поширеним є саме легкий перебіг хвороби із більш сприятливим прогнозом виживаності, ніж кілька десятиріч тому, що зумовлено своєчасною діагностикою і новими можливостями ефективного лікування. Проте показники якості життя хворих на СЧВ через множинні патологічні процеси в різних органах і системах, що впливають на їхній фізичний, психологічний та соціальний стан, не змінилися [25]. Ураження кістково-суглобової системи у 25,00 % хворих на СЧВ виникає упродовж перших 10 років захворювання. Частота симптоматичних переломів у хворих на СЧВ у 1,2–4,7 разу вища, ніж у загальній популяції, і становить 6,00–42,00 % [89]. Основні причини невтішної статистики – хронічне автоімунне запалення і тривале лікування глюкокортикоїдами (ГК), що в поєднанні з такими традиційними тригерами остеопорозу, як вік, куріння, зміни гормонального статусу у жінок, призводять до швидкої втрати кісткової маси [88, 201].

Із огляду на це, проблема своєчасної діагностики та лікування ОП у хворих на СЧВ є особливо актуальною.

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів у рандомізований спосіб у дослідження залучено 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997) із попередньою стратифікацією за статтю й наявністю пременопаузального статусу. Серед обстежених хворих на СЧВ переважали жінки молодого віку (65,85 %), більшість із яких особи з інвалідністю 3-ї групи

(47,15 %) з високим ступенем активності за шкалою SLEDAI (37,40 %) та середнім кумулятивним ІУ органів і тканин за SLICC (43,90 %). КГ склали 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Поширеність ОП серед жінок у пременопаузі, хворих на СЧВ за результатами ДРА становить 18,70 %, остеопенії – 58,54 %. Інформація підтверджена результатами інших наукових досліджень, де частота ОП коливається від 3,00 до 48,00 % , а остеопенії – від 4,00 до 74,00 % [87, 84, 88, 106, 108, 184, 197]. Такий великий діапазон результатів поширеності остеодefіцитних станів, імовірно, зумовлений різним дизайном досліджень. Дослідники виявили структурні зміни кісток у ділянці поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки у 48,0–61,0% жінок, обстежених за допомогою ДРА [68, 122]. М. Воуанов зі співавторами під час дослідження МЩКТ поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки та дистальної третини передпліччя виявили ознаки остеодefіциту щонайменше в одній із досліджуваних ділянок у 68,70 % хворих на СЧВ [84]. Найбільш вагомим чинником виникнення ОП у хворих на СЧВ може бути порушення імунних регуляторних механізмів, що призводять до дезорганізації кісткового обміну.

За результатами ДРА поперекового відділу хребта зниження МЩКТ діагностовано у 71,54 % хворих на СЧВ та у 32,00 % практично здорових жінок ($p < 0,001$). ОП виявлено у 21 хворої ДГ (17,07 %), жодного випадку ОП серед осіб КГ не було. Остеопенія III ступеня спостерігалася у 18 хворих на СЧВ (14,63 %) та у однієї жінки КГ (4,00 %) ($p > 0,05$). У 26 хворих на СЧВ (21,14 %) і трьох жінок КГ (12,00 %) виявлено остеопенію II ступеня ($p > 0,05$). Остеопенію I ступеня зафіксовано у 23 хворих на СЧВ (18,70 %) й у чотирьох здорових жінок (16,00 %) ($p > 0,05$). Нормальна МЩКТ спостерігалася у 35 жінок ДГ (28,46 %) та у 17 осіб КГ (68,00 %) ($p < 0,001$). У ділянці проксимального відділу стегна у 44 жінок ДГ (35,78 %) та 5 із КГ (20,00 %) спостерігається зниження МЩКТ ($p > 0,05$). Серед хворих ДГ у ділянці проксимального відділу стегнової кістки виявлено ОП у чотирьох (3,25 %), остеопенію III ступеня – у дев'яти (7,32 %).

Жодного випадку ОП та остеопенії III ступеня серед осіб КГ не спостерігалось. У дев'яти хворих на СЧВ (7,32 %) та однієї здорової жінки (4,00 %) виявлено остеопенію II ступеня ($p > 0,05$). Остеопенія I ступеня спостерігалася у 22 хворих на СЧВ (17,89 %) та у 4 жінок із КГ (16,00 %) ($p > 0,05$). Збережена МЩКТ спостерігалася у 79 хворих на СЧВ (64,23 %) й у 20 жінок КГ (80,00 %) ($p > 0,05$).

Зафіксовано достовірно менші показники МЩКТ у хворих на СЧВ за результатами ДРА поперекового відділу хребта порівняно зі здоровими (середнє значення Т-критерію у ДГ – $(-1,40) \pm 0,10$, що достовірно менше, ніж у жінок КГ $(-0,76) \pm 0,23$ ($p < 0,05$). Ці показники збігаються з результатами низки досліджень [69, 84, 116, 122, 190]. Не виявлено достовірної різниці між хворими на СЧВ і здоровими за оцінкою Т-критерію у проксимальній ділянці стегнової кістки за результатами ДРА ($(-0,61) \pm 0,08$ проти $(-0,29) \pm 0,21$ ($p > 0,05$)). Більш виражене зниження кісткової маси у хворих на 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 у разі активного запального процесу. Такі результати збігаються з результатами досліджень інших авторів, зокрема S. H. Wang і співавторів [189], 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 [104] показали, що коефіцієнт ризику будь-якого перелому у хворих на 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 хворих із вертебральними переломами фіксували нормальну МЩКТ, причина переломів у хворих на вовчак є мультифакторною, оскільки якість кістки визначається, окрім мінералізації, ще й архітектурою кістки, акумуляцією мікроушкоджень, роботою білків кісткової матриці та вимагає глибшого вивчення [89, 135, 188, 200].

Для вивчення залежності стану кісток у хворих на СЧВ від основних показників перебігу хвороби їх поділено на групи за сумарним балом SLEDAI:

неактивна фаза (0), низький (I), середній (II), високий (III) і дуже високий (IV) ступінь активності. Методом дисперсійного аналізу визначено статистично значущу різницю між Т-критерієм у всіх групах хворих на СЧВ, проте не виявлено чіткого вектора у бік зменшення чи зростання МЦКТ залежно від активності.

Із огляду на те що СЧВ є захворюванням із флюктуаційним перебігом, яке характеризується фазами загострення і ремісії, важко оцінити вплив активності захворювання на МЦКТ у, так би мовити, поперечному розрізі. Крім цього, дослідження з різним дизайном, у яких аналізують показники активності – чи то клінічні, чи то лабораторні (IL, С-реактивний протеїн, TNF α), або їх поєднання у вигляді індексу активності за SLEDAI, можуть мати різні висновки щодо впливу активності на стан кісток [42, 132, 200]. Для оцінки впливу активності на МЦКТ ми обрали динамічний «концентрований» показник активності – індекс SLEDAI, що характеризує стан хворого на момент обстеження і змінюється залежно від перебігу хвороби та лікування, і показники «розтерміновані в часі», такі як кількість і тривалість загострень. У першому випадку ми не знайшли кореляції між показником SLEDAI і станом МЦКТ ($r = -0,14$), 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, що підтверджено результатами нашого дослідження [64, 72, 76]. Виявлено негативний вплив збільшення частоти ($r = -0,26$) і тривалості загострень ($r = -0,41$), тривалості хвороби ($r = -0,28$) на якість кістки. У науковій літературі розгорнулася своєрідна дискусія з приводу того, як тривалість СЧВ впливає на стан МЦКТ. Є дослідження, де, як і у нашому дослідженні, прослідковується непряма кореляція між тривалістю хвороби та станом МЦКТ [76]. Інші дослідники не знайшли такої залежності [74].

Погіршення структурно-функціонального стану кісток, на думку дослідників, є своєрідним показником тяжкості СЧВ, що зумовлено спільними механізмами виникнення ОП та системної автоімунної хвороби, оскільки

дисбаланс між продукцією «прозапальних» і «протизапальних» цитокінів призводить до порушення контролю над диференціюванням ОБ і ОК [87, 88]. Відповідно активність хвороби підтримується медіаторами запалення, корелює з їх концентрацією і відіграє важливу роль у порушенні кісткового обміну, що відображається в отриманій нами закономірності зменшення кісткової маси зі зростанням тяжкості хвороби. Визначена нами залежність стану МЩКТ та індексу ураження SLICC ($r = -0,34$) імовірно зумовлена кумулятивним ушкодженням внутрішніх органів і тканин, що призводить до порушення функцій багатьох систем, які беруть участь у КФО та кістковому метаболізмі. Залежність стану кістки від ІУ за SLICC спостерігається у дослідженнях інших учених [43, 74].

Результати нашого дослідження показали негативний вплив середньої курсової ($r = -0,21$) і сумарної ($r = -0,22$) доз ГК на якість кісток. 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 підтвердили, що втрата МЩКТ більш виражена у хворих, які щоденно вживають дозу ГК, яка перевищує 7,5 мг у перерахунку на преднізолон [122, 128, 204], а застосування меншої дози не пов'язане із втратою кісткової маси. А. Becker [76] не виявив кореляції між станом МЩКТ і поточною дозою ГК, однак підтвердив такий зв'язок із сумарною дозою. 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 [28, 61, 80, 86, 91]. ГК також пригнічують експресію колагену і посилюють його деградацію. На тлі вираженої катаболічної дії на кістковий матрикс і кісткову масу ГК посилюють

остеокластну функцію [62, 63, 80, 83, 170, 173]. У низці наукових досліджень констатовано асоціацію ОП у хворих на СЧВ із тривалістю лікування і кумулятивною дозою ГК [76, 122]. Деякі автори продемонстрували достовірну залежність зниження МЩКТ у поперековому відділі хребта не тільки з кумулятивною, а й з добовою дозою [43, 97].

Міцність кісток залежить від мінеральних речовин, а саме Са і Р. Са бере участь у згортанні крові, скороченні та розслаблянні м'язів, секреції гормонів, проведенні нервового збудження, Р входить до складу ферментів і кислот, які задіяні у ліпідному обміні, метаболізмі глікогену, енергетичних процесах, підтриманні кислотно-лужної рівноваги в організмі. Тому підтримання сталої концентрації цих мікроелементів є пріоритетним завданням для організму, яке здійснюється за участю ПТГ та вітаміну D. ПТГ стимулює перехід кальцію (Са) і фосфору (Р) з кісткового депо у кров, збільшує реабсорбцію Са у ниркових канальцях, зменшує реабсорбцію фосфору, сприяє перетворенню вітаміну D у нирках на його активну форму – кальцитріол. Вітамін D своєю чергою активізує всмоктування Са у кишці, посилює реабсорбцію Са у нирках, сприяє мінералізації кістки [20, 22, 33, 44].

Отже, очевидно, що ми поставили собі завдання вивчати показники КФО у хворих на СЧВ [28]. За середніми значеннями досліджувани показники КФО у ДГ та КГ достовірно не відрізнялися, за винятком Са сечі, який був вищим у хворих на СЧВ ($5,50 \pm 0,29$ ммоль/24 год) порівняно зі здоровими ($3,76 \pm 0,46$ ммоль/24 год), $p < 0,05$. У дослідженні Watad et al. підвищений ризик гіпокальціємії порівняно із загальною популяцією [195]. За результатами нашого дослідження середні показники загального Са у сироватці крові хворих на СЧВ були меншими, ніж у здорових. Натомість вміст Ca^{2+} був більшим, хоч і незначно у хворих ДГ, що дає підставу вважати, що для підтримання сироваткового вмісту кальцію у межах референтних значень активно використовується саме «кістковий» кальцій. Зменшення вмісту загального Са у сечі пов'язано з тим, що ГК пригнічують експресію білка кальбідину, який забезпечує засвоєння Са у кишці [28]. Підвищену екскрецію Са із сечею можна пояснити впливом ГК, які

послаблюють реабсорбцію Ca у нирках. Порушення КФО може також залежати від супутнього ураження нирок і органів травлення, які відіграють важливу роль у кістковому обміні. Зафіксовано достовірний зв'язок між активністю за SLEDAI та Ca у сечі ($r = 0,48$, $p < 0,001$), а саме – зростання активності SLEDAI на 1 бал призводить до збільшення вмісту Ca у сечі на 0,20 нг/мл, що вказує на те, що у разі збільшення активності хвороби посилюється екскреція Ca у нирках.

Досліджуючи вплив активності хвороби на КФО, ми визначили достовірну вірогідність порушення КФО за умови наявності чи відсутності клінічної і лабораторної ознак шкали SLEDAI та їх констеляцій, використавши показники діагностичної цінності. Такими симптомами для збільшення вмісту Ca у сечі є міозит і гематурія та протеїнурія (чутливість 77,59 %, специфічність 90,77 %, точність 84,55 %, коефіцієнт асоціації 0,94).

Щодо маркерів регуляції мінерального обміну кісткової тканини, то на відміну від ПТГ, середні значення якого достовірно не відрізнялися у ДГ та КГ, вміст 25-гідроксिवітаміну D був достовірно нижчим у хворих на СЧВ – ($15,53 \pm 0,73$ ммоль/24 год) порівняно зі здоровими ($19,62 \pm 0,46$ ммоль/24 год), $p < 0,05$. У дослідженні, проведеному Souza et al., де порівнювали вміст вітаміну D у ДГ та КГ, недостатність вітаміну D спостерігалася у 55,00 % хворих на СЧВ та 8,00 % здорових осіб [103]. Дефіцит вітаміну D у хворих на СЧВ зумовлений як особливостями хвороби, передусім фотосенсибілізацією, ураженням нирок, так і її лікуванням: застосування ГК і протималарійних засобів негативно впливає на метаболізм вітаміну D [44, 99, 168]. Вплив вітаміну D на автоімунне запалення підтверджується тим фактом, що VDR представлені майже в усіх клітинах імунної системи, у тому числі в В-лімфоцитах, які відіграють ключову роль у патогенезі СЧВ, зумовлюючи гіперпродукцію антитіл до анти-дс-ДНК. У дослідженні Guo et al. виявлено пряму кореляцію між вмістом вітаміну D та станом кістки у поперековому відділі хребта і проксимальній ділянці стегнової кістки [108, 172]. Результати нашого дослідження підтвердили обернену кореляцію SLEDAI з вмістом 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові ($r = (-0,31)$, $p < 0,001$), а зростання показника активності за SLEDAI негативно впливає

на показник регуляції кісткової тканини, а саме – зростання активності за SLEDAI на 1 бал призводить до зменшення вмісту 25-гідроксिवітаміну D в сироватці крові на 0,42 нг/мл. Дефіцит вітаміну D також погіршується у зв'язку з більшою тривалістю хвороби ($r = (-0,21)$, $p < 0,05$). У всіх хворих на СЧВ, що мають хоча б один симптом зі шкали SLEDAI, вміст 25-гідроксивітаміну D був знижений. Найвищі показники діагностичної цінності зафіксовано з новими висипаннями (чутливість 67,26 %, специфічність 100,0 %, точність 69,92 %, коефіцієнт асоціації 1, коефіцієнт контингенції 0,38), зменшенням вмісту комплементу (чутливість 69,23 %, специфічність 100,0 %, точність 72,60 %, коефіцієнт асоціації 1, коефіцієнт контингенції 0,44), збільшенням титрів анти-дс-ДНК (чутливість 79,82 %, специфічність 40,0 %, точність 76,46 %, коефіцієнт асоціації 0,5), що дає право стверджувати, що саме ці три показники шкали SLEDAI є клінічно-лабораторними маркерами дефіциту 25-гідроксивітаміну D у хворих на СЧВ (чутливість 97,34 %, специфічність 100,00 %, точність 97,56 %, коефіцієнт асоціації 1,0, коефіцієнт контингенції 0,87).

Оцінивши маркери остеобластної функції у хворих на СЧВ та у здорових жінок, виявили достовірно менший вміст остеокальцину у ДГ порівняно з КГ ($11,88 \pm 0,48$ нг/мл проти $18,61 \pm 0,75$ нг/мл, $p < 0,001$). Достовірної різниці між середніми значеннями P_1NP у жінок із ДГ і КГ не спостерігалось – $41,67 \pm 2,13$ нг/мл ($p > 0,05$) і $39,67 \pm 2,34$ нг/мл відповідно. Щодо оцінки показників кісткової резорбції, то за середніми значеннями β -crosslaps спостерігалася достовірна різниця між двома обстежуваними групами з більш високими показниками у хворих на СЧВ ($0,51 \pm 0,02$ нг/мл проти $0,26 \pm 0,02$ нг/мл, $p < 0,001$).

За результатами нашого дослідження виявлено, що активність хвороби впливає на остеобласну функцію: визначено статистично значущу різницю за вмістом остеокальцину в крові у всіх групах хворих на СЧВ, поділених за активністю, з чіткою тенденцією до зменшення відповідно до зростання активності за SLEDAI. Крім цього, констатовано обернену залежність між активністю хвороби та маркером остеобластної функції ($r = (-0,61)$, $p < 0,001$), а саме, зі зростанням SLEDAI на 1 бал зменшується вміст остеокальцину в

сироватці крові на 0,44 нг/мл. 96,00 % хворих із поєднанням таких симптомів СЧВ, як артрит і низький комплемент С3, С4, мають зменшений вміст остеокальцину в сироватці крові (чутливість 94,29 %, специфічність 77,36 %, точність 86,10 %, коефіцієнт асоціації 0,97). На остеобластну функцію впливають також тривалість хвороби ($r = (-0,24)$, $p < 0,01$), кількість і тривалість загострень ($r = (-0,38)$, $p < 0,001$ і $r = (-0,28)$, $p < 0,01$, відповідно), середня ГК ($r = (-0,26)$, $p < 0,01$) і сумарна дози ГК ($r = (-0,33)$, $p < 0,01$).

За результатами нашого дослідження спостерігається значуща різниця за вмістом β -crosslaps у всіх групах хворих на СЧВ із загальною тенденцією до збільшення вмісту маркера остеокластної функції відповідно до зростання активності хвороби за SLEDAI. Методом лінійної кореляції зафіксовано прямий зв'язок між активністю хвороби за SLEDAI та маркером остеокластної функції ($r = 0,66$, $p < 0,001$). Зростання активності СЧВ за SLEDAI на 1 бал призводить до збільшення вмісту β -crosslaps у сироватці крові на 0,02 нг/мл, а тому можна стверджувати, що в разі посилення активності хвороби інтенсивніше руйнується кісткова тканина. Для β -crosslaps зафіксовано найбільший коефіцієнт асоціації із артритом, ураженням нирок, яке проявлялося гематурією, лейкоцитурією, протеїнурією, зменшеним комплементом С3, С4, лейкопенією. Проте протеїнурія є найбільш асоційованим показником із посиленням остеокластної функції (чутливість 57,14 %, специфічність 97,30 %, точність 81,30 %, коефіцієнт асоціації 0,96). Виявлено достовірний зв'язок між β -crosslaps та середньою ($r = 0,50$, $p < 0,001$) і сумарною ($r = 0,51$, $p < 0,001$) дозами ГК, а саме, зі збільшенням середньої та сумарної дози на 1,0 мг вміст маркера руйнування кісткової тканини збільшиться на 0,01 і 0,03 відповідно, $p < 0,001$.

Узагальнюючи отримані результати, можемо стверджувати, що у хворих на СЧВ зниження МЩКТ зумовлене сповільненим кістковим обміном із переважанням резорбції кісткової тканини, у результаті чого процес формування кісткової тканини не може ефективно компенсувати кісткову втрату. У дослідженні Т. Y. Zhu також продемонстровано залежність між кумулятивною дозою ГК і збільшенням втрати кісткової тканини СЧВ [204]. А. Becker зі

співавторами, вивчаючи вплив тяжкості перебігу СЧВ на стан кісток, визначили обернену залежність МЩКТ від тривалості хвороби, індексу незворотних уражень органів за SLICC [76]. Активність, яку визначали за шкалою активності СЧВ (Systemic Lupus Activity Measure – SLAM), і тяжкість кумулятивного ушкодження органів, спричинене СЧВ, не були основними чинниками ризику виникнення ОП, на відміну від тривалості хвороби та індексу незворотних ушкоджень, що найбільше підходять для прогнозування стану МЩКТ.

У патологічний процес залучена більшість органів і систем, у тому числі дихальна, травна, сечовидільна, ендокринна, які беруть безпосередню участь у локальній та системній регуляції кісткового метаболізму, що може призвести до погіршення стану кісток у хворих на СЧВ [154, 206]. Отримані нами результати свідчать, що МЩКТ у хворого на СЧВ залежить від наявності у нього фотосенсибілізації, артриту, уражень нирок, які є клінічними критеріями ACR для встановлення діагнозу СЧВ, а також патогенетично асоційованих із ним синтропічних коморбідних уражень органів і систем (атеросклерозу, автоімунного гепатиту та хронічного панкреатиту), оскільки частота остеопорозу у хворих із вказаними вище клінічними ознаками достовірно більша від нормальної та різного ступеню зменшення МЩКТ. Зв'язок між фотосенсибілізацією і зменшенням МЩКТ можна пояснити тим, що ендогенне утворення вітаміну D3 відбувається у кератиноцитах шкіри під дією УФ-опромінення, якого уникають хворі на СЧВ через підвищену фоточутливість. Окрім цього, синтез активних похідних здійснюється ензимами 25ОНD 1 α -гідроксилазою та 25ОНD 24-гідроксилазою, які локалізовані не тільки у мітохондріях клітин проксимальних звивистих каналців нирок, як вважалося раніше, а й у клітинах головного мозку, м'язів, кератиноцитах, волосяних фолікулах, β -клітинах підшлункової залози, макрофагах, лімфоцитах та інших, що свідчить про важливу роль вітаміну D3 у регулюванні їх фізіологічних функцій [20, 47, 73, 95, 96, 97, 100, 112, 114, 115, 195].

За результатами наших досліджень, атеросклероз асоційований із остеодefіцитними станами, оскільки його частота нарастає відповідно до

ступенів зниження МЩКТ. У 36 хворих діагностовано атеросклероз: 4 з них не мали порушень МЩКТ (11,11 %), 4 мали остеопенію I ступеня (11,11 %), 6 – остеопенію II ступеня (16,67 %), 10 – остеопенію III ступеня (27,78 %), 12 – ОП (33,33 %). Частота ОП була найбільшою та достовірно відрізнялася від кількості випадків нормальної МЩКТ ($p < 0,05$), остеопенії I ступеня ($p < 0,05$). Достовірно частіше діагностували остеопенію III ступеня у хворих із атеросклерозом порівняно з незміненою МЩКТ ($p < 0,05$), остеопенією I ($p < 0,05$). Кісткова тканина і судини мають низку спільних морфологічних і молекулярних властивостей: у судинному кальцинаті також є елементи кісткової тканини, а ЛПНЩ, окрім того що беруть активну участь у атеросклеротичному процесі, впливають на кістковий метаболізм. Відомо, що атеросклеротичне ураження судин пов'язане із прозапальними цитокінами, які ініціюють і підтримують автоімунне запалення, а також беруть участь у резорбції кісткової тканини [10, 27, 29, 66, 102, 110, 125, 152, 169, 175, 179, 186, 206]. ОП і атеросклероз мають спільні ланки патогенезу, оскільки моноцитарний хемоатрактантний протеїн, який регулює міграцію моноцитів у інтиму судини у місце формування атеросклеротичної бляшки, експресується остеокластами в кістках. Зменшення МЩКТ вважають передвісником виникнення хвороб серця та судин, оскільки процес кальцинування подібний на механізми біомінералізації кісткової тканини [10, 29].

Високу поширеність остеодефіциту у хворих на СЧВ із супутніми ураженнями органів травлення, в тому числі хронічних уражень шлунка та кишки, у хворих на СЧВ можна пояснити синдромами мальдигестії і мальабсорбції з порушенням засвоєння мінеральних і органічних речовин, а також підвищенням активності прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF α), які посилюють резорбцію кісткової тканини [13, 173, 180]. Ми виявили достовірну асоціацію ураження гепатобіліарної системи, а саме хронічного медикаментозного гепатиту, автоімунного гепатиту, хронічного калькульозного холециститу, зі зниженням МЩКТ.

Позаяк перша стадія гідроксилування вітаміну D здійснюється у печінці за участю спеціальних ензимів, активність яких залежить від функціонального стану печінки, у хворих із ураженнями печінки може спостерігатися порушення КФО. У літературі описані некласичні ефекти вітаміну D, серед яких регулювання гепатобіліарного гомеостазу та секреції жовчі через VDR-рецептори на поверхні непаренхіматозних клітин та епітеліальні клітини жовчних проток. VDR належать до ядерних рецепторів, що активуються жовчними кислотами. Оскільки порушення абсорбції жиророзчинних вітамінів є ознакою холестазу, у хворих із порушеним відтоком жовчі спостерігається низький вміст вітаміну D в сироватці крові, що має негативні наслідки для гомеостазу кісткової тканини. Недостатність вітаміну D виявлена у 69,00 % хворих із жовчнокам'яною хворобою. Літохольова кислота, яка нагромаджується у хворих із порушеним відтоком жовчі, діючи як конкурентний ліганд для VDR, перешкоджає стимулюванню ОБ за участю вітаміну D, що призводить до порушення метаболізму кісткової тканини у хворих із холестазом [101]. Доведено, що у 57,40 % хворих із жовчнокам'яною хворобою спостерігається зменшення МЩКТ [13].

Констатоване нами погіршення стану кістки у хворих із супутнім хронічним панкреатитом підтверджене багатьма дослідженнями [65, 75, 139, 174]. S. N. Duggan зі співавторами виявили, що у одного з чотирьох хворих на хронічний панкреатит спостерігається остеопороз [13]. Виникнення ОП у хворих на хронічний панкреатит пов'язують насамперед із порушенням всмоктування вітаміну D і гіпокальціємією, зумовленою підвищеною втратою Ca внаслідок утворення мил у товстій кишці та синдромом мальабсорбції. Наслідком недостатності вітаміну D є порушення мінералізації кістки. У хворих із хронічним панкреатитом спостерігається також збільшена активність прозапальних цитокінів, зумовлена запаленням[13, 139, 117, 174]..

Ми з'ясували, що через ураження нирок погіршується стан кісткової тканини у хворих на СЧВ, що можна пояснити тим, що нирки впливають на гомеостаз Ca, P, метаболізм вітаміну D. Окрім регуляції ФКО в основі

остеоренальної взаємодії лежать також багатогранні міжклітинні взаємозв'язки, опосередковані дією численних цитокінів, що спричиняють як ушкодження ниркової паренхіми, так і порушення кісткового ремоделювання [28, 35, 53, 83, 137, 199].

Лікування ОП у хворих на СЧВ є складним завданням, оскільки вимагає обережного застосування ЛЗ із урахуванням особливостей КФО, кісткового метаболізму, супутнього ураження органів і тканин [126, 127]. Сьогодні немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання ЛЗ із урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника, а ще зовсім недавно існувала думка, що ОП є неминучим наслідком хвороб, що призвели до його виникнення, лікування його є малоефективним і зводиться до періодичного застосування комбінованих препаратів Са і вітаміну D. Нерідко ОП діагностують вже після виникнення перелому, що супроводжується погіршенням якості життя та інвалідизацією хворих і відповідно великими соціально-економічними втратами. У літературі описані етіологічний, патогенетичний і симптоматичний принципи лікування остеопорозу у хворих на СЧВ, метою якого є сповільнення втрати кісткової маси, часткове її відновлення, профілактика переломів кісток, розширення рухової активності і, найголовніше, підвищення якості життя. Етіологічний принцип полягає у лікуванні основної хвороби з використанням адекватних доз ГК та імуносупресивних препаратів, із огляду на те що якість кістки водночас залежить як від кількості й тривалості загострень, так і ятрогенних у контексті зниження МЩКТ препаратів, які, однак, є необхідними для лікування цих загострень. Патогенетичний принцип базується на особливостях кісткового ремоделювання і КФО у хворих на СЧВ і передбачає застосування протиостеопорозних середників, призначених для його нормалізації. І останній у переліку, але не за важливістю, симптоматичний принцип, який має на меті корекцію способу життя, застосування збалансованої дієти, відмову від куріння та зловживання алкогольними напоями, профілактику падінь, дозоване фізичне навантаження, можливість якого залежить від стану

хворого. Як бачимо, всі три вказані вище принципи є синергічними і мають бути враховані у комплексному лікуванні [11, 14, 15, 16, 45, 46, 98, 147, 152].

Отримані нами результати свідчать про особливості ремоделювання кісткової тканини у хворих на СЧВ, які стосуються недостатності вітаміну D, порушення остеобластної та остеокластної функцій. Із огляду на це, виокремлено чотири групи хворих: I – зі зменшеним вмістом вітаміну D ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV – із недостатністю вітаміну D ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями.

Із огляду на особливості кісткового метаболізму у хворих на СЧВ, ми призначили диференційоване лікування залежно від вмісту вітаміну D, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокласної функцій: I група – Са карбонат/Са цитрат 1000,0 мг/день + вітамін D 600,00 IU/день (дефіцит вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,0 IU/день (дефіцит вітаміну D 10,00–20,00 нг/л) / вітамін D 2000,00 (дефіцит вітаміну D $<10,0$ нг/л); II – група Са карбонат/ Са цитрат 1000,000 мг/день + вітамін D 600,00 IU/день (дефіцит вітаміну D $\geq 20,00$ нг/л) / вітамін D 1000,00 IU/день (дефіцит вітаміну D 10,00–20,00 нг/л) / вітамін D 2000,00 (дефіцит вітаміну D $<10,0$ нг/л) + алендронат 70,00 мг/тиждень; III група – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,00 мкг/добу + алендронат 70,00 мг/тиждень; IV група – дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,00 мкг/добу.

Відповідно до клінічних рекомендацій ACR щодо профілактики та лікування ГК-індукованого ОП слід оптимізувати споживання Са до 1200,00 мг на день і вітаміну D до 800,00 мг/добу. Оскільки у хворих, які вживають ГК, спостерігається посилена екскреція Са зі сечею, додаткове застосування Са та

вітаміну D залишається важливою складовою профілактики ГК-індукованого ОП [15, 81].

Ми застосовували комбіновані ЛЗ кальцію і вітаміну D для послаблення негативного впливу ГК, який полягає у пригніченні абсорбції кальцію у кишці та збільшенні його екскреції з сечею, а також сповільненні синтезу й метаболізму вітаміну D, зменшенні кількості рецепторів до нього. У рекомендаціях ACR редакції 2017 р. зазначено, що цільова концентрація вітаміну D становить $\geq 20,00$ нг/л. Для досягнення вмісту вітаміну D в сироватці крові, що відповідає нормативним значенням, ми призначали додатково ЛЗ вітаміну D дозою, що залежала від ступеня його недостатності [81].

З метою впливу на остеобласну функцію ми обрали альфакальцидол із урахуванням етіопатогенетичних аспектів виникнення вторинного ОП і особливостей кісткового метаболізму, в якому безпосередню роль відіграє порушення D-ендокринної системи. Альфакальцидол поліпшує абсорбцію Ca у кишці внаслідок активації в ентероцитах відповідних кальційзв'язувальних білків, а також збільшує каналцеву реабсорбцію у нирках завдяки експресії вітамін D-залежних білків. Позитивний вплив альфакальцидолу на кісткову тканину реалізується завдяки нормалізації електролітного балансу, а також поліпшує проведення імпульсів із рухових нервів на м'язи, унаслідок чого поліпшується рухова активність і координація рухів та відповідно зменшується ризик падінь [11, 45, 46]. У низці наукових досліджень також продемонстровано ефективність альфакальцидолу не тільки у лікуванні первинного ОП, а й вторинного, спричиненого застосуванням ГК, системними ураженнями сполучної тканини, ураженням нирок, хворобами травної системи. Автори досліджень описували не лише стабілізацію кісткової маси на тлі застосування альфакальцидолу, а й поступове підвищення МЩКТ. За результатами трирічного дослідження ефективності застосування альфакальцидолу у хворих із ОП та переломами хребців, які тривало вживали ГК, зафіксовано статистично достовірне підвищення МЩКТ хребців і шийки стегна, а також зменшення кількості нових переломів у групі хворих, для лікування яких застосовували

альфакальцидол дозою 1 мкг на день [11, 159]. Альфакальцидол модулює процеси проліферування і диференціювання клітин кісткової тканини через VDR, які експресуються в остеобластах, остеоцитах і хондроцитах. Крім цього, відомо, що ген остеокальцину безпосередньо контролюється VDR. Окрім остеокальцину, VDR у кістковій тканині контролює експресію генів, що кодують важливі чинники кісткового та системного гомеостазу: остеопонтину – білка, зв'язаного з гідроксіапатитом, який бере участь у формуванні кісткової тканини, OPG, RANKL [11, 159]. Активний метаболіт вітаміну D також впливає на активні ОБ, які проліферують, збільшуючи синтез ними специфічного органічного матриксу – колагену, що утворює тривимірну сітку міжклітинного матриксу, на якій відкладаються солі Ca та фосфати [45, 46]. Альфакальцидол має імуномодулюючий вплив, що відображається у пригніченні синтезу локальних чинників запалення [11, 159]. Завдяки такому модулюючому впливу на прозапальні цитокіни, з одного боку, зменшується запалення, з іншого – кісткова резорбція.

Хворим із посиленою остеокластною функцією, що характеризується підвищеною концентрацією β -crosslaps у сироватці крові, призначали бісфосфонати, основний фармакологічний ефект яких полягає у сповільненні швидкості кісткового ремоделювання внаслідок пригнічення фази резорбції. Бісфосфонати мають високу афінність до кристалів гідроксіапатиту: вони адсорбуються мінералізованою поверхнею кістки і поглинаються остеокластами, втручаючись у процеси резорбції кісткової тканини. Оскільки бісфосфонати нагромаджуються у кістках, вони створюють своєрідну лікувальну капсулу, з якої продовжується вивільнення ЛЗ впродовж декількох місяців після лікування. Такий ефект нагромадження бісфосфонатів дозволяє робити перерву у їх застосуванні із низьким ризиком виникнення переломів під час медикаментозних канікул. Ефективність тривалого застосування бісфосфонатів оцінювали в різних дослідженнях [12, 15, 16, 152, 163, 165]. Використання пероральних бісфосфонатів виправдано з позиції доказової медицини, оскільки ці ЛЗ достовірно зменшують ризик переломів [12, 78, 121, 165].

З метою оцінки ефективності модифікованого лікувального комплексу ми рандомізованим способом поділили хворих на СЧВ на дві групи: ДГ, до якої увійшли хворі, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та ГП, курацію яких здійснювали за стандартною методикою. Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення хворими до і після лікування опитувальників ЯЖ – MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах, а також об'єктивну, тобто оцінювання дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування, зі статистичним порівнянням отриманих результатів. Оцінка ЯЖ свідчить про поліпшення стану хворих обох груп, проте лише у хворих ДГ спостерігався достовірно виражений позитивний ефект (загальна кількість балів у хворих ДГ зросла з $80,41 \pm 0,84$ бала до $110,91 \pm 3,15$ бала; $p < 0,05$), на відміну від ГП, де загальний бал змінився з $81,48 \pm 2,21$ бала до $86,57 \pm 2,91$ бала), що відображає поліпшення показників фізичної активності, життєздатності, психічного та загального здоров'я, послаблення болю, а також зменшення ролі емоційного стресу в обмеженні життєдіяльності у хворих на СЧВ під впливом модифікованого нами лікувального комплексу. Відповідно до отриманих нами результатів оцінки лікарями-дослідниками клінічно-лабораторно-інструментальними показниками хворих стандартна та модифікована нами лікувальні схеми дають позитивний результат (75,00 і 85,19 % хворих відповідно), проте за якісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алгоритму – добрий результат лікування достовірно частіше фіксували серед хворих ДГ (55,56 проти 32,14 %).

У підсумку можна стверджувати, що зменшення МЩКТ спостерігається у більшого відсотка хворих на СЧВ порівняно зі здоровими. Втрата кісткової маси у поперековому відділі хребта переважає над втратою у проксимальному відділі стегнової кістки у хворих на СЧВ. Особливістю КФО у хворих на СЧВ є підвищена екскреція Са зі сечею та дефіцит вітаміну D, а кісткового

ремодельовання – послаблена остеобластна функція на тлі прискореного руйнування кістки. Між активністю СЧВ і МЩКТ достовірного зв'язку не виявлено, на відміну від Са сечі, вітаміну D, маркерів остеобластної та остеокласної функції, концентрація яких залежала від сумарного показника SLEDAI. Виявлено обернену кореляцію вітаміну D та маркерів формування кісткової тканини із сумарним показником за SLEDAI та прямий зв'язок останнього із концентрацією Са у сечі та маркером руйнування кістки. На якість кістки негативно впливають тривалість хвороби, кількість і тривалість загострень, ІУ за SLICC, середня та сумарна курсова доза ГК. Порушення КФО, яке стосується підвищення екскреції Са у сечі, залежить від кількості й тривалості загострень, а також сумарної курсової дози ГК. Зменшення вмісту 25-гідроксिवітаміну D залежить від тривалості хвороби, тривалості й кількості загострень, сумарної курсової дози ГК. Збільшення тривалості СЧВ, кількості й тривалості загострень, середньої і сумарної дози ГК призводить до послаблення остеобластної функції, а остеокласна функція залежала головним чином від лікування ГК, оскільки збільшення середньої і сумарної курсових доз призводило до посилення руйнування кістки. У жінок у пременопаузі, хворих на СЧВ, МЩКТ залежить від супутніх уражень органів і систем, які беруть участь у регуляції КФО та кісткового метаболізму.

Це обґрунтовує необхідність проведення комплексного обстеження хворих на СЧВ, яке включає оцінку МЩКТ, КФО, кісткового метаболізму, та призначення комплексного патогенетично обґрунтованого лікування з урахуванням особливостей ремодельовання кісткової тканини.

Результати, подані у розділі 7, опубліковані в наукових працях [1, 5, 3, 8, 60].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й нове розв'язання актуального наукового завдання – удосконалити діагностику, обґрунтувати принципи та підвищити ефективність лікування хворих на системний червоний вовчак із ураженням внутрішніх органів на основі результатів характеристики виявлених ушкоджень кісток, діагностованих за показниками мінеральної щільності кісткової тканини, кальцієво-фосфорного обміну, маркерів кісткового метаболізму, оцінки їх особливостей за основними показниками перебігу хвороби й дозою глюкокортикоїдів, залежності мінеральної щільності кісткової тканини від клінічних критеріїв Американської колегії ревматологів та патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

1. У 77,24 % жінок у перименопаузі, хворих на системний червоний вовчак, спостерігалось зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, з них у 18,70 % – остеопороз, у 58,54 % – остеопенія.
2. У жінок у перименопаузі, хворих на системний червоний вовчак, уражається поперековий відділ хребта (Т-критерій $(-1,40) \pm 0,10$ порівняно з контролем $(-0,76) \pm 0,23$), достовірно більша екскреція кальцію із сечею ($5,50 \pm 0,29$ ммоль/24 год порівняно з контролем $3,76 \pm 0,46$ ммоль/24 год), достовірно менший вміст 25-гідроксिवітаміну D ($15,53 \pm 0,73$ нг/мл порівняно з контролем $19,62 \pm 0,46$ нг/мл), остеокальцину ($11,88 \pm 0,48$ нг/мл порівняно з контролем $18,61 \pm 0,75$ нг/мл) і достовірно більший вміст β -crosslaps у крові ($0,51 \pm 0,02$ нг/мл порівняно з контролем $0,26 \pm 0,02$ нг/мл).
3. На якість кісток достовірно негативно впливає збільшення індексу кумулятивного ушкодження органів і систем Systemic Lupus International Collaborating Clinics ($r = -0,34$), тривалості системного червоного вовчака ($r = -0,28$), частоти ($r = -0,26$) і тривалості загострень ($r = -0,41$), середньої ($r = -0,21$) і сумарної курсової ($r = -0,22$) доз глюкокортикоїдів.

4. Зростання активності системного червоного вовчака за Systemic Lupus Erythematosus Disease activity index ($r = 0,48$), збільшення кількості ($r = 0,24$) і тривалості загострень ($r = 0,30$) і сумарної дози глюкокортикоїдів ($r = 0,26$) призводить до збільшення вмісту кальцію у сечі, а зростання індексу активності ($r = -0,31$), тривалості хвороби ($r = -0,21$) й кількості загострень ($r = -0,21$), середньої ($r = -0,21$) і сумарної курсової ($r = -0,23$) доз глюкокортикоїдів – до зменшення вмісту 25-гідроксивітаміну D у крові.
5. На остеобластну функцію достовірно негативно впливає зростання активності системного червоного вовчака за Systemic Lupus Erythematosus Disease activity index ($r = -0,61$), тривалості хвороби ($r = -0,24$), кількості ($r = -0,38$) і тривалості загострень ($r = -0,28$), середньої ($r = -0,26$) і сумарної курсової ($r = -0,33$) доз глюкокортикоїдів, а посилення остеокластної функції корелює з індексом активності хвороби ($r = 0,66$), збільшенням середньої ($r = 0,50$) і сумарної ($r = 0,51$) доз глюкокортикоїдів.
6. Мінеральна щільність кісткової тканини у жінок у перименопаузі, хворих на системний червоний вовчак, залежить від клінічних критеріїв ACR (фотосенсибілізації, артриту, ураження нирок) і патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем (атеросклерозу, автоімунного гепатиту, хронічного панкреатиту): частота остеопорозу у хворих із вказаними вище клінічними ознаками достовірно більша від частоти виявлення нормальної і різних ступенів зменшення МЩКТ.
7. Удосконалене комплексне диференційоване лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням вмісту вітаміну D у крові, маркерів остеобластної (остеокальцину) та остеокластної (β -crosslaps) функцій кісткової тканини дає змогу поліпшити якість життя на 37,93 % і достовірно підвищити ефективність лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із огляду на те що у 77,24 % жінок у пременопаузі, хворих на системний червоний вовчак, спостерігається зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, рекомендовано включати в діагностичну констеляцію клінічно-лабораторно-інструментальний комплекс обстежень стану кісток, зокрема, двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію поперекового відділу хребта.
2. З метою патогенетичного обґрунтування комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак у разі зменшення мінеральної щільності кісткової тканини доцільно оцінювати стан кальцієво-фосфорного обміну та маркерів кісткового метаболізму – вміст кальцію у сечі та концентрацію 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові.
3. Під час обстеження хворих на системний червоний вовчак за наявності фотосенсибілізації, артрити, ураження нирок, атеросклерозу, автоімунного гепатиту, хронічного панкреатиту слід запідозрити порушення мінеральної щільності кісткової тканини.
4. Хворим на системний червоний вовчак у разі зменшення мінеральної щільності кісткової тканини слід призначати за порушення остеобластної функції 1000,0 мг альфакальцидолу перорально зранку під час їди; за порушення остеокластної функції – 70,0 мг алендронату перорально один раз на тиждень, не розжовуючи, натще, за 2 год (не менш ніж за 30 хв) до першого вживання їжі, води чи інших лікарських засобів; хворим, які не отримували альфакальцидол, призначати комбіновані ЛЗ кальцію (1000,0 мг) та вітаміну D (600,0 мг), а також додатково вітамін D дозою, що залежить від його вмісту у крові ($\geq 20,0$ нг/л – 600,0 IU/день, 10–20 нг/л – 1000,0 IU/день, < 10 нг/л – 2000,0 IU/день).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Яковлєва РО, Чемес ВВ, Циганик ЛВ. Остеопороз, поєднаний із атеросклерозом, у хворих на цироз печінки: клініко-патогенетичні особливості, принципи діагностики та лікування (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку). *Acta medica Leopoliensia*. 2013;19(4):76–85.
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Кушина АП, Циганик ЛВ. Артеріальна гіпертензія та системний червоний вовчак: ще один погляд на проблему (огляд сучасної літератури та опис клінічних випадків). *Український ревматологічний журнал*. 2012;50:1–8.
3. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Кушина АП. Сучасні погляди на проблему остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку). *Український ревматологічний журнал*. 2014;1:44–50.
4. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Романюк ОТ. Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак. *Львівський клінічний вісник*. 2015;2–3(10–11):21–26.
5. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Частота подовженого коригованого інтервалу QT, його тривалість та залежність цих показників від дози глюкокортикоїдних препаратів у хворих на системний червоний вовчак. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук; 2015 червня 5-6; Київ. Київ; 2015. С. 86–88.
6. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноостеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. *Львівський клінічний вісник*. 2017;1(17):32–37.

7. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М.Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики; 2019 березня 1-2; Київ. Київ; 2019. С. 19–22.
8. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Романюк ОТ. Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2020;1(29):13–20.
9. Богмат ЛФ, Шевченко НС, Матвієнко ЕВ. Индекс повреждения у подростков с системной красной волчанкой. Український ревматологічний журнал. 2015;2(60):42–45.
10. Верткин АЛ, Наумов АВ, Горулева ЕИ и др. Остеопороз как компонент сердечно-сосудистого континуума [Электронный ресурс]. Лечащий врач. 2012;02. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435341/>.
11. Головач ІЮ. Активні метаболіти вітаміна Д в ліченні різних форм остеопороза. Український ревматологічний журнал. 2013;51:13–20.
12. Головач ІЮ. Бисфосфонаты и атипичные переломы бедра: современное состояние проблемы и ответы на дискуссионные вопросы. Біль. Суглоби. Хребет. 2012;1(5):62–69.
13. Головач ІЮ. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем. Біль. Суглоби. Хребет. 2012;3(7):49–60.
14. Головач ІЮ. Новая цель таргетной терапии остеопороза – ингибитор RANKL деносуаb. Український ревматологічний журнал. 2013;51:13–20.
15. Головач ІЮ. Реализация принципа индивидуализации лечения пациентов с остеопорозом при специфических клинических сценариях. Український ревматологічний журнал. 2015;3(61):4–9.

16. Головач ІЮ. Современная стратегия диагностики и долговременного лечения постменопаузального остеопороза. Український ревматологічний журнал. 2018;2(72):9–16.
17. Гребенникова ТА, Трошина ВВ, Белая ЖЕ. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. Consilium Medicum. 2019;21(4):97–102.
18. Григор'єва НВ, Поворознюк ВВ, Поворознюк ВасВ. Інформативність рентгеностеоденситометрії кисті та алгоритму frax® в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини в жінок у постменопаузальному періоді. Біль. Суглоби. Хребет. 2011;4(04):84–90.
19. Егшатын ЛВ, Рожинская ЛЯ, Кузнецов НС. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011;2:40–46.
20. Дедух НВ, Побел ЕА. Костная ткань в норме и при остеопорозе: препараты кальция и витамина D (обзор литературы). Ортопедия, травматология и протезирование. 2013;3:92–98.
21. Ершова ОБ, Назарова АВ, Белова КЮ. Патогенетическая связь сердечно-сосудистой патологии и остеопороза у пациентов старших возрастных групп: обзор литературы. Остеопороз и остеопатии. 2009;2:21–27.
22. Казимирко ВК, Козак ІА, Іваницька ЛМ, Сілантьєва ТС, Дубкова АГ, Кутовий ВВ. Кальцієвий гомеостаз та питання його корекції. Український ревматологічний журнал. 2015;2(60):14–19.
23. Карпова ІС. Взаимосвязь кальциноза артерий и клапанного аппарата сердца и остеопороза. Кардиология в Беларуси. 2012;1:98–103.
24. Коваленко ВМ, Поворознюк ВВ. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: метод. рек. Київ; 2010. 50 с.
25. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Борткевич ОП, Білявська ЮВ. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики,

- сучасна діагностична і терапевтична тактики ведення хворих. Український ревматологічний журнал. 2010;1(39):13–23.
26. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Борткевич ОП. Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування. Частина 1. Системний вторинний остеопороз. Роль глюкокортикоїдів. Інші чинники розвитку. Український медичний часопис. 2011;3(83):43–49.
 27. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Український ревматологічний журнал. 2019;3(77):33–44.
 28. Котельников ГП, Булгакова СВ. Остеопороз: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.
 29. Михайловська НС, Шевченко Ю, Зеленіна ОО. Патогенетичний взаємозв'язок ішемічної хвороби серця та остеопенічного синдрому. Запорожский медицинский журнал. 2015;1:105–110.
 30. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Деносумаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза. Современная ревматология. 2012;6(3):68–73.
 31. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Поворознюк ВасВ. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Біль. Суглоби. Хребет. 2013;4(12):5–12.
 32. Середавкина НВ, Решетняк ТМ. Остеопороз при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2009;3(4):59–66.
 33. Сміян СІ. Сучасні погляди на проблеми лікування і профілактики остеопорозу. Мистецтво лікування. 2006;9:37–40.
 34. Сміян СІ, Мітченко ОІ, Кузьміна АП, Хімїон ЛВ, Гармїш ОО. Диагностика и мониторинг системных заболеваний соединительной ткани: акцент на лабораторно-инструментальных методах. Український ревматологічний журнал. 2019;3(77):27–32.

35. Тріполка СА, Головач ІЮ, Дядык ЕА. Ураження нирок у хворих на системний червоний вовчак: важливість гістологічного діагнозу у виборі раціональної терапії. клінічний випадок. Український ревматологічний журнал. 2018;4(74):43–55.
36. Циганик ЛВ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Романюк ОТ, Гута СІ. Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака. Львівський клінічний вісник. 2018;4(24):51–60.
37. Циганик ЛВ, Абрагамович ОУ, Романюк ОТ. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):24–33.
38. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак за результатами рентгеностеоденситометрії тканини за допомогою рентгеностеоденситометрії. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя; 2018 жовтня 5-6; Київ. Київ; 2018. С. 65–70.
39. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Синенький ОВ. Оцінка індексу мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із різною тривалістю захворювання. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Ключові питання наукових досліджень; 2014 січня 24-25; Одеса. Одеса; 2014. С. 102–103.
40. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Синенький ОВ. Стан кісток за результатами ультразвукової та рентгеностеоденситометрії у хворих на системний червоний вовчак. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Новое у медицині сучасного світу; 2013 листопада 15-16; Львів. Львів; 2013. С. 19-20.
41. Чемес ВВ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Гута СІ. Особливості кальцієвофосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит: патогенез, діагностика та принципи

- диференційованого лікування. Львівський клінічний вісник. 2019;1(25):51–62.
42. Шевчук СВ, Денищич ЛП, Маринич ЛП. Рівень С-кінцевого телопептиду колагену і типу в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак: зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал. 2017;67(1):39–43.
 43. Шевчук СВ, Денищич ЛП Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак Український ревматологічний журнал. 2015;60(2):46–51.
 44. Шиманський ІО, Лісаковська ОО, Великий ММ. Молекулярно-клітинні механізми захисної дії вітаміну D3 при експериментальному преднізолон-індукованому остеопорозі. Біль. Суглоби. Хребет. 2017;7(3):93–101.
 45. Шупина МИ, Нечаева ГИ. Применение альфакальцидола в лечении остеопороза. Лечащий врач. 2014;12:37–40.
 46. Шупина МИ, Нечаева ГИ, Логинова ЕН, Шупин ДВ. Альфакальцидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов. Лечащий врач. 2016;4:31–34.
 47. Щубелка ХМ, Олексик ОТ, Ганич ТМ. Стан кісткової тканини при цукровому діабеті 1 та 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018;2:31–38.
 48. Щубелка ХМ, Олексик ОТ, Ганич ТМ. Стан забезпечення вітаміном D, рівень кальцію, магнію і паратгормону у хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(8):570–573.
 49. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Guta S, Synenkyi O, Tsyhanyk L. State of the autonomic nervous system in patients with systemic lupus erythematosus. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. Тбилиси, 2016;4:11-417.
 50. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Nadashkevich O, Farmaha M, Kobak L. Pathogenetic Association of Digestive System Lesions with Systemic Lupus

- Erythematosus: Characteristics and Prevalence. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2020;1(5):1-14.
51. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Svintsitskyi A, Farmaha M, Guta S. Chemes V. Characteristics and features of spread of pathogenetically associated with the systemic lupus erythematosus lesions of endocrine system. Experimental & Clinical Medicine. 2020;1:103-110.
 52. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk LV, Romanyuk O, Synenkyi O. The influence of system lupus erythematosus duration upon bone remodeling with osteoporosis. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. Тбилиси, 2015;3:9-14.
 53. Abrahamovych O, Abrahamvych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O, Guta S. Vitamin D and total score of the sledai scale: interrelation analysis. In: Advances of Science: Proceedings of articles the international scientific conference; 2019 Feb 22; Karlovy Vary; Kyiv. Karlovy Vary; Kyiv; 2019. P. 22-27.
 54. Abrahamovych O, Abrahamvych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O, Romanyuk O, Guta S. The Contents of β -cross laps in Blood and the Efficiency of Systemic Lupus Erythematosus According to SLEDAI: Correlation. In: 6th International Scientific Conference: Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2019 April 29; Stuttgart. Stuttgart; 2019. P. 190-193.
 55. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV. Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку; 2015 січня 24-25; Одеса. Одеса; 2015. С. 86-88.
 56. Abrahamovych O, Abrahamvych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O, Romanyuk O. The Analysis of the Interrelation of Paratiroid Hormone Levels With 25-(OH)D and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. In: The 1st International scientific and practical conference. Topical issues in pharmacy and medical sciences; 2019 October 20-22; Tokyo. Tokyo; 2019. P. 59-62.

57. Abrahamovych OO, Abrahamvych UO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Romanyuk OT, Guta SI. The study of osteoblastic function and its dependence on SLEDAI activity of the patients suffering from systemic lupus erythematosus. In: Medicine under the modern conditions of integration development of European countries: International scientific conference; 2019 May 10-11; Lublin. Lublin; 2019. P. 11-15.
58. Abrahamovych OO, Abrahamvych UO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Romanyuk OT. The Analysis of the Indexes of Calcium and Phosphor Interchanges and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. In: II International Scientific and Practical Conferences. Scientific Achievements of Modern Society; 2019 October 09-11; Liverpool. Liverpool; 2019. P. 368-372.
59. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romanyuk O, Synenkyi O. Mineral Density of Bone Tissue Evaluation Among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus With the Help of Ultrasound densitometry. In: Science and Technology of the Present Time: Priority Development Directions of Ukraine and Poland: International Multidisciplinary Conference; 2018 October 19-20; Wolomin, Republic of Poland. Wolomin; 2018. P. 54-59.
60. Abrahamvych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O. Treatment of systemic lupus erythematosus: modern principles taking into account pathogenetically associated lesions of other organs and systems. In: Abstracts of IX International Scientific and Practical Conferences. Scientific Achievements of Modern Society; 2020 April 28-30; Liverpool. Liverpool; 2020. P. 17-19.
61. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5867.
62. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Update. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:388-393.
63. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: 2019 Concise Clinical Review. *Osteoporos Int.* 2019;30:1145-1156.
64. Adamichou C, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(1):4-12.

65. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2020;8(9):1574-1579.
66. Ajeganova S, Gustafsson T, Jogestrand T et al. Bone mineral density and carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled cross-sectional study. *Arthritis Res Therapy*. 2015;17:84.
67. Ali R, Hammad A, El-Nahrery E, Hamdy N, Elhawary AK, Eid R. Serum RANKL, Osteoprotegerin (OPG) and RANKL/OPG Ratio in Children With Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2019;28(10):1233-1242.
68. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatol (Oxford)*. 2007;46(7):1185-1190.
69. Almedhed K, Hetényi S, Ohlsson C et al. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R153.
70. Almedhed K. Osteoporosis in SLE. Sweden, Goteborg, 2008. 53 p.
71. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7.
72. Ayesha A, Vanitha GMN. Serum osteocalcin levels in metabolic syndrome. *Int J Clin Biochem Res*. 2016;3(4):453-460.(248)
73. Bae SC, Lee YH. Vitamin D receptor FokI, TaqI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1529-1537.
74. Barbulescu A, Vreju FA, Criveanu C et al. Osteoporosis in Systemic Lupus Erythematosus – Correlations with Disease Activity and Organ Damage. *Curr Health Scien J*. 2015;41(2):109-114.
75. Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):237-243.
76. 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):809-814.

77. Bian Q, McAdam L, Gryn timer M, Mitchell J, Harrington J. Increased Rates of Vitamin D Insufficiency in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Despite Higher Vitamin D₃ Supplementation. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X19835661.
78. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822.
79. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy X-ray absorptiometry. *Review Semin Nucl Med*. 2010;40(1):62-73.
80. Blavnsfeldt ABG, De Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The Effect of Glucocorticoids on Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Bone*. 2018;114:172-180.
81. Bonfá AC, Seguro LP, Caparbo V et al. RANKL and OPG gene polymorphisms: associations with vertebral fractures and bone mineral density in premenopausal systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2015;26(5):1563-1571.
82. Bonnet N, Pierroz D, Ferrari S. Low bone mass and decreased biomechanical response in beta 1 adrenergic receptor KO but in beta 2 adrenergic receptor KO mice. *J Bone Miner Res*. 2008;23:41.
83. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol*. 2017;30(5):677-687.
84. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2003;22:318-323.
85. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521-1537.
86. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Exp Opin Pharmacother*. 2013;14(2):185-197.

87. Bultink IE, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open*. 2015;15(1):e000069.
88. Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. Review. 2018;102(5):575-591.
89. Bultink IEM. Osteoporosis and Fractures in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012;64(1):2-8.
90. Buyon JP, Petri MA, Kim MY et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:953-962.
91. Caraba A, Munteanu A, Crişan V (2018) Bone Mineral Density in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Orthop Ther*. 2018;2018(8):1-5.
92. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Perpétuo IP, Fonseca JE, Canhão H. Soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin ratio is increased in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R175.
93. Carli L, Tani C, Spera V et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000098.
94. Chang JC, Xiao R, Kimmel SE, Mercer-Rosa LA, Knight AM, Weiss PF. Risk Factors for Heart Failure in Youth and Young Adults With Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*. 2019;140(1 Suppl):A12577.
95. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1082-1093.
96. Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, Shen CY, Hall SA, Hsiao FY. Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):83-89.
97. 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):365-372.

98. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190-198.
99. Dall'Ara F, Andreoli L, Piva N, Piantoni S, Franceschini F, Tincani A. Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):153-158.
100. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):153-162.
101. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(31):3513-3520.
102. Davutoglu V, Yilmaz M, Soydinc S, Celen Z, Turkmen S, Sezen Y et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am Heart J.* 2004;147(6):1113-1116.
103. de Souza VA, Bastos MG, Fernandes NM, Mansur HN, Raposo NR, de Souza DM et al. Association of hypovitaminosis D with Systemic Lupus Erythematosus and inflammation. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):430-436.
104. 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;42:390-393.
105. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745.
106. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escarcega RO et al. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *IMAJ.* 2009;11:486-491.
107. Greenblatt M, Tsai J, Wein M. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem.* 2016;63:464-474.

108. Gu C, Zhao R, Zhang X, Gu Z, Zhou W, Wang Y et al. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Arch Osteoporos*. 2019;15(1):1.
109. Guo Q, Fan P, Luo J, Wu S, Sun H, He L et al. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young male adults recently diagnosed with systemic lupus erythematosus in China. *Lupus*. 2017;26(3):289-293.
110. Hagiwara S, Nakamura J, Watanabe A et al. Corticosteroids and low bone mineral density affect hip cartilage in systemic lupus erythematosus patients: Quantitative T2 mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(6):1524-1531.
111. Hak AE, Pots HAP, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2000;20:1926-1931.
112. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJ Med*. 2005;98:467-484.
113. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL et al. The effect of dehydroepiandrosterone on lumbar spine bone mineral density in patients with quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3591-3595.
114. Hassanlilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights*. 2017;9(1):1.
115. Heine G, Lahl A, Müller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):863-865.
116. Heshin-Bekenstein M, Trupin L, Yelin E, von Scheven E, Yazdany J, Lawson EF. Longitudinal Disease - And Steroid-Related Damage Among Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):267-272.
117. Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(5):800-806.

118. Huisman AM, White KP, Algra A et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2535-2539.
119. Iftikhar A, Tousif S. Ahmed, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. *JAMMR*. 2018;26(8):1-8.
120. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94(11):1079-1084.
121. Ishida T, Yoshida S, Kimura Y, Fujiki Y, Kotani T, Takeuchi T et al. Efficacy of discontinuing risedronate for patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*. 2018;27(10):1636-1643.
122. Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G et al. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatol (Oxford)*. 2000;39:389-392.
123. Kamen D, Aranow C et al. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(5):532-537.
124. Kaneko K, Kawai S. Mechanisms and therapeutics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2011;34(3):138-148.
125. Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification: a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012;18(1):RA1-11.
126. Kernder A, Richter JG, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Schneider M et al. Quality of Care Predicts Outcome in Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Analysis of a German Long-Term Study (LuLa Cohort). *Lupus*. 2020;29(2):136-143.
127. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):962-969.
128. Kim CS, Han K-D, Jung JH, Choi HS, Bae EH, Ma SK et al. Incidence and Risk Factors for Osteoporotic Fractures in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Versus Matched Controls. *Korean J Intern Med*. [Internet] 2019. Available from: <http://kjim.org/upload/kjim-2018-378.pdf>.

129. Kurien BT, Fesmire J, Anderson CJ, Scofield RH. Anti-Ro and Concomitant Anti-La Autoantibodies Strongly Associated With Anti-oxLDL or Anti-Phospholipid Antibody in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(8):418-425.
130. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK et al. Bench to bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:401-419.
131. Lai E-L, Huang W-N, Chen H-H, Chen J-P, Chen D-Y, Hsieh T-Y et al. Degraded Microarchitecture by Low Trabecular Bone Score Is Associated With Prevalent Vertebral Fractures in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):54.
132. 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;28:102-108.
133. Lee C, Almagor O, Dunlop DD et al. Association Between African American Race/Ethnicity and Low Bone Mineral Density in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2007;57(4):585-592.
134. Lems WF, Geusens PP. Osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2008;359(8):868.
135. 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.
136. Li L, Xie H, Lu N, Esdaile JM, Aviña-Zubieta JA. The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Risk of Newly Diagnosed Hip Fracture. A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. [Internet] 2019. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.24112>.
137. Li S, Zhan J, Wang Y, Wang Y, He J, Huang W et al. Association between renal function and bone mineral density in healthy postmenopausal Chinese women. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):146.

138. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, Silverman E. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1627-1635.
139. Lin SY, Hsu WH, Lin CC, Lin CL, Tsai CH, Kao CH. Effect of acute pancreatitis on the risk of developing osteoporosis: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179358.
140. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1059-1063.
141. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-Gonzalez N, Jimenez-Herrera EA, Leon-Vazquez M, De La L et al. Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2018;13:e0196113.
142. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Sandoval-Cruz H et al. Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):65-70.
143. Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Exp Opin Biol Ther*. 2019;19(9):937-948.
144. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Exp Rev Clin Immunol*. 2013;9(5):453-463.
145. Mok CC. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2012;4:213-222.
146. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:106-112.
147. Mok CC, To CH, Mak A. et al. Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3997-4002.

148. Mok CC, Wong SN, Ma KM. Childhood-onset disease carries a higher risk of low bone mineral density in an adult population of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012;51:468-475.
149. Mok CC, Ying SK, To CH, Ma KM. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Bone*. 2008;43(2):327-331.
150. Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin - A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front Endocrinol*. 2019;9:794.
151. Muschitz C, Kautzky-Willer A, Rauner M, Winhöfer-Stöckl Y, Haschka J. Diagnosis and Management of Patients With Diabetes and Co-Existing Osteoporosis (Update 2019): Common Guideline of the Austrian Society for Bone and Mineral Research and the Austrian Diabetes Society. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):174-185.
152. Ohmura K, Kato M, Watanabe T, Oku K, Bohgaki T, Horita T et al. Effect of combined treatment with bisphosphonate and vitamin D on atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a propensity score-based analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):72.
153. Olusi SO, George S. Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:75-80.
154. Orsolini G, Bultink IEM, Adami G, Fassio A, Viapiana O, Giollo A et al. Bone health, an Often Forgotten Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus: A Comment on the New Recommendationms. *Ann Rheum Dis*. 2019;1. Available from: <https://ard.bmj.com/content/early/2019/07/02/annrheumdis-2019-215896>
155. Pakpoor J, Pakpoor J. Vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus: cause or consequence? *Oman Med J*. 2013;28(4):295.
156. Pereira RMR, de Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197-1205.
157. Rasaei N, Shams M, Kamali-Sarvestani E, Ali Nazarinia M. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(12):e17298.

158. Rathore B, Manisha S, Vishnu K, Aparna M. Osteocalcin: an emerging biomarker for bone turnover. *Int J Res Med Sci* 2016;4(9):3670-3674.
159. Ringe JD. Prevention of corticoid-induced osteoporosis by alfacalcidol in Europe. New aspects of alfacalcidol, D-hormone analogs: Abstract book-satellite symp., World Congr. on osteoporosis. Chicago; 2000. P. 16-17.
160. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Muñoz-Ortego J et al. Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Rheumatol Int.* 2015;35(3):509-515.
161. Sanchez-Guerrero J., Fragoso-Loyo HE, Neuwelt CM et al. Effects of prasterone on bone mineral density in women with active systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J. Rheumatol.* 35:1567-1575.
162. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1423462.
163. Sapkota S, Baig S, Hess T, O'Connell AM, Menk J, Shyne M et al. Vitamin D and Bisphosphonate Therapy in Systemic Lupus Erythematosus Patients Who Receive Glucocorticoids: Are We Offering the Best Care? *Lupus.* 2020;29(3):263-272.
164. Sarkissian A, Sivaraman V, Bout-Tabaku S, Ardoin SP, Moore-Clingenpeel M, Mruk V et al. Bone turnover markers in relation to vitamin D status and disease activity in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(2):156-162.
165. Sato H, Kondo N, Wakamatsu A, Kobayashi D, Nakatsue T, Wada Y et al. High Bisphosphonate Treatment Rates and the Prevalence of Atypical Femoral Fractures in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Center Retrospective Study Performed in Japan. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1803-1810.
166. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaître O et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):000027.

167. Seguro LP, Casella CB, Caparbo VF. Lower P1NP serum levels: a predictive marker of bone loss after 1 year follow-up in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):459-467.
168. Shahin D, El-Farahaty RM, Houssen ME, Machaly SA, Sallam M, ElSaid TO et al. Serum 25-OH vitamin D level in treatment-naïve systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity, IL-23 and IL-17. *Lupus.* 2017;26(9):917-926.
169. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S et al. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus.* 2016;25(5):525-531.
170. Sheane BJ, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Disease Outcomes in Glucocorticosteroid-Naive Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(2):252-256.
171. Shiomi S. Secondary osteoporosis. Bone disease in liver cirrhosis. *Clin Calcium.* 2018;28(12):1659-1664.
172. Stagi S, Rigante D. Vitamin D and Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Lights, Shadows and Still Unresolved Issues. *Review Autoimmun Rev.* 2018;17(3):290-300.
173. Stojan G, Petri M. The risk benefit ratio of glucocorticoids in SLE: have things changed over the past 40 years? *Curr Treatm Opt Rglucocorticoidsheumatol.* 2017;3(3):164-172.
174. Tang Y, Xie H, Chen J et al. Activated NF- κ B in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Systemic Lupus Erythematosus Patients Inhibits Osteogenic Differentiation Through Downregulating Smad Signaling. *Stem Cells Dev.* 2013;22(4):668-678.
175. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1912-1920.

176. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, Grossman JM, Costenbader KH. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees with and Those without Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1141-1146.
177. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1571.
178. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19:13-19.
179. Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):604-610.
180. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Chemes V. Relationship between decline in bone mineral density and digestive system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. In: *The 8th International scientific and practical conference. Topical issues of the development of modern science*; 2020 April 8-10; Sofia; Bulgaria. Sofia: Publishing House "ACCENT"; 2020. P. 72-78.
181. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Romaniuk O. Influence of certain lesions of respiratory system on bone health in patients with systemic lupus erythematosus. In: *I International Scientific and Practical Conference. Modern Science: Problems And Innovations*; 2020 April 5-7; Stockholm. Stockholm; 2020. P. 79-83.
182. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Romaniuk O, Guta S. Analysis of the indexes of calcium and phosphorus exchange, the markers of their regulation and index of the activity of systemic lupus erythematosus. *Georgian Medical News*. 2020;2(299):100-106.
183. Tziomalos K, Gkougkourelas I, Sarantopoulos A et al. Arterial stiffness and peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):293-298.

184. Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:2365-2368.
185. Uemura T, Ohta Y, Nakao Y et al. Catecholamines accelerate BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation. *J Bone Miner Res*. 2008;23:275.
186. Urowitz MB, Su J, Gladman DD. Atherosclerotic Vascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: An Evolving Story. *J Rheumatol*. 2020;47(1):66-71.
187. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-148.
188. Wada Y, Hasegawa H, Saeki T, Ito S, Kuroda T, Nakano M et al. Long-term prognosis and factors associated with damage accrual in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):597-602.
189. Wang G, Li XP, Li XM, Wang GS, Tao JH, Ma Y. The effect of long-term low dose prednisone on bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(3):179-183.
190. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2016;27(4):1413-1423.
191. Warriner AH, Saag KG. Prevention and treatment of bone changes associated with exposure to glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11(4):341-347.
192. Watad A, Abu Much A, Bracco D. Association between ischemic heart disease and systemic lupus erythematosus-a large case-control study. *Immunol Res*. 2017;64(153):1-5.
193. Watad A, Cohen AD, Comaneshter D et al. Hyperthyroidism association with SLE, lessons from real-life data - A case-control study. *Autoimmunity*. 2016;49(1):17-20.
194. Watad A, Mahroum N, Whitby A et al. Hypothyroidism among SLE patients: Case-control study. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):484-486.
195. Watad A, Tiosano S, Azrielant S, Whitby A, Comaneshter D, Cohen AD et al. Low levels of calcium or vitamin D - which is more important in systemic lupus

- erythematosus patients? An extensive data analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):108-112.
196. Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW 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;37:2247-2250.
 197. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):17-24.
 198. Yoo SH, Lee JA, Kang SY, Kim YS, Sunwoo S, Kim BS et al. Risk of Osteoporosis After Gastrectomy in Long-Term Gastric Cancer Survivors. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):720-727.
 199. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis – the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol*. 2015;6:475.
 200. Zhang FZ, Su MH, Li P. Bone mineral density and disease activity in untreated systemic lupus erythematosus patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012;92(33):2331-2334.
 201. Zhang X, Dai Z, Lau EHY, Cui C, Lin H, Qi J et al. Prevalence of bone mineral density loss and potential risk factors for osteopenia and osteoporosis in rheumatic patients in China: logistic regression and random forest analysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):226.
 202. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, Liu WL, Chen CQ, Zhong HB et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10645.
 203. Zhu K, Beilby J, Dick IM et al. The effects of homocysteine and MTHFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women. *Osteoporos Int*. 2009;20:1183-1191.
 204. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1990-1997.

205. Zhu TY, Griffith JF, Qin L, Hung VWY, Fong T-N, Au S-K et al. Cortical Thinning and Progressive Cortical Porosity in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus on Long-Term Glucocorticoids: A 2-year Case-Control Study. Multicenter Study. 2015;26(6):1759-1771.
206. Ziade N, Khoury BE, Zoghbi M, Merheb G, Karam GA, Mroue K et al. Prevalence and Pattern of Comorbidities in Chronic Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: The COMORD Study. Scientific Reports. 2020;10(1):7683.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
Таблиці

Таблиця А.2.1 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від віку на момент огляду

Вік на час огляду, роки	n	%
Молодий (18–44)	81	65,85
Середній (45–59)	42	34,15
Похилий (60–74)	0	0,00
Старечий (75–90)	0	0,00
Довгожителі (>90)	0	0,00
Усього	123	100,00

Таблиця А.2.2 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак за соціальним станом

Соціальний стан	n	%
Студенки	7	5,69
Службоки	5	4,07
Робітниці	8	6,50
Жінки з інвалідністю 1-ї групи	6	4,88
Жінки з інвалідністю 2-ї групи	29	23,58
Жінки з інвалідністю 3-ї групи	58	47,15
Пенсіонерки	2	1,63
Не працюють	8	6,50
Усього	123	100,00

Таблиця А.2.3 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від активності за шкалою SLEDAI (за Bombardier C. et al., 1992)

Ступінь активності СЧВ за шкалою SLEDAI (за Bombardier C. et al.)	n	%
0	4	3,25
I	21	17,07
II	39	31,71
III	46	37,40
IV	13	10,57
Усього	123	100,00

Таблиця А.2.4 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від індексу ушкодження (IY) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (Gladman D. D. et al., 2000)

Ступінь IY органів і систем за SLICC SLEDAI (за Gladman D. D. et al.)	n	%
0	27	21,95
I	40	32,52
II	54	43,90
III	2	1,63
Усього	123	100,00

Таблиця А.3.1 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у поперековому відділі хребта

Показники МЩКТ	ДГ, осіб	КГ, осіб	ДГ, %	КГ, %
Остеопороз	21	0	17,07	0
Остеопенія III ступеня	18	1	14,63	4,00
Остеопенія II ступеня	26	3	21,14	12,00
Остеопенія I ступеня	23	4	18,70	16,00
Остеопенія (I, II, III ступенів) і остеопороз	88	8	71,54	32,00
Норма	35	17	28,46	68,00

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.3.2 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки

Показники МЩКТ	ДГ, осіб	КГ, осіб	ДГ, %	КГ, %
Остеопороз	4	0	3,25	0
Остеопенія III ступеня	9	0	7,32	0
Остеопенія II ступеня	9	1	7,32	4,00
Остеопенія I ступеня	22	4	17,89	16,00
Остеопенія (I, II, III ступенів) і остеопороз	44	5	35,78	20,00
Норма	79	20	64,23	80,00

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.3.3 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами двохенергетичної рентенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки з урахуванням результату гіршого показника Т-критерію у дослідній і контрольній групах

Показники МЩКТ	ДГ, осіб	КГ, осіб	ДГ, %	КГ, %
Остеопороз	23	0	18,70	0
Остеопенія III ступеня	21	1	17,07	4,00
Остеопенія II ступеня	26	3	21,14	12,00
Остеопенія I ступеня	25	4	20,33	16,00
Остеопенія (I, II, III ступенів)	72	8	58,54	32,00
Остеопенія (I, II, III ступенів) і остеопороз	95	8	77,24	32,00
Норма	28	17	22,76	68,00

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.3.4 – Поширеність порушення остеопорозу та остеопенії за результатами ультразвукової денситометрії у дослідній і контрольній групах

Показники МЩКТ	ДГ, осіб	КГ, осіб	ДГ, %	КГ, %
Остеопороз	30	0	24,39	0
Остеопенія III ступеня	29	0	23,58	0
Остеопенія II ступеня	33	3	26,83	12,00
Остеопенія I ступеня	23	14	18,70	56,00
Остеопенія (I, II, III ступенів) і остеопороз	115	17	93,50	68,00
Норма	8	8	6,50	32,00

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.3.5 – Поширеність остеопорозу та остеопенії за результатами рентгеноостеоденситометрії у дослідній і контрольній групах

Показники МЦКТ	ДГ, осіб	КГ, осіб	ДГ, %	КГ, %
Остеопороз	59	0	47,97	0
Остеопенія III ступеня	43	0	34,96	0
Остеопенія II ступеня	6	1	4,88	4,00
Остеопенія I ступеня	6	15	4,88	60,00
Остеопенія (I, II, III ступенів) і остеопороз	114	16	92,68	64,00
Норма	9	9	7,32	36,00

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.1 – Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентенівської абсорбціометрії

Ділянки дослідження	Середні значення Т-критерію, SD	
	ДГ	КГ
Поперековий відділ хребта	-1,40 ± 0,10*	-0,76 ± 0,23
Проксимальний відділ стегнової кістки	-0,61 ± 0,08	-0,29 ± 0,21
Поперековий відділ хребта і проксимального відділу стегнової кістки	-1,53 ± 0,10*	-1,00 ± 0,17

Примітки: * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі; ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.2 – Перцентильний аналіз показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії

Перцентилі	Т-критерій, SD (поперековий відділ хребта)		Т-критерій, SD (стегнова кістка)	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	-1,51	-1,30	-0,78	-0,80
P ₅	-2,86	-2,04	-2,12	-1,46
P ₁₀	-2,74	-1,72	-1,97	-1,26
P ₂₅	-2,04	-1,60	-1,02	-1,10
P ₇₅	-0,91	-0,30	-0,02	0,40
P ₉₀	0,56	1,14	0,56	1,12
P ₉₅	0,63	1,38	0,97	1,36

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.3 – Середні значення показників кальцієво-фосфорного обміну та маркерів його регуляції у дослідній і контрольній групах

Показники	ДГ	КГ
Загальний Са (сироватка), ммоль/л	2,34 ± 0,03	2,43 ± 0,04
Йонізований Са (сироватка), ммоль/л	1,27 ± 0,02	1,23 ± 0,06
Р (сироватка), ммоль/л	1,15 ± 0,10	1,22 ± 0,08
Са (сеча), ммоль/24 год	5,50 ± 0,29*	3,76 ± 0,46
Р (сеча), ммоль/24 год	12,68 ± 0,69	11,38 ± 0,87
ПТГ (сироватка), пг/мл	49,78 ± 3,37	46,89 ± 4,50
25-гідроксивітамін D, нг/мл	15,53 ± 0,73*	19,62 ± 0,46

Примітки: * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі; ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.4 – Показники загального Са, йонізованого Са, Р крові хворих на СЧВ та здорових осіб відповідних віку і статі за результатами перцентильного аналізу

Перцентилі	Загальний Са, ммоль/л		Йонізований Са, ммоль/л		Р, ммоль/л	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	2,34	2,42	1,23	1,22	1,11	1,16
P ₅	2,12	2,11	1,06	1,15	0,55	0,85
P ₁₀	2,14	2,19	1,15	1,20	0,62	0,92
P ₂₅	2,23	2,30	1,18	1,23	0,84	0,93
P ₇₅	2,46	2,56	1,26	1,25	1,21	1,36
P ₉₀	2,63	2,70	1,34	1,26	1,36	1,67
P ₉₅	2,86	2,74	2,02	1,96	1,53	1,67

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.5 – Показники Са, Р у сечі хворих на СЧВ і здорових осіб відповідних віку йа статі за результатами перцентильного аналізу

Перцентилі	Са у сечі, ммоль/24 год		Р у сечі, ммоль/24 год	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	5,09	3,13	11,55	11,33
P ₅	1,11	1,26	2,59	6,85
P ₁₀	1,51	1,92	6,24	6,96
P ₂₅	2,65	2,20	7,35	8,33
P ₇₅	7,44	4,04	16,91	14,62
P ₉₀	9,74	7,17	20,67	15,65
P ₉₅	11,00	8,47	24,90	17,79

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.6 – Маркери регуляції кальцієво-фосфорного обміну у крові хворих на СЧВ і здорових осіб відповідного віку й статі за результатами перцентильного аналізу

Перцентилі	ПТГ, пг/мл		25-гідроксивітамін D, нг/мл	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	38,39	41,40	13,56	18,88
P ₅	17,53	22,19	5,67	7,34
P ₁₀	22,38	22,60	6,78	8,19
P ₂₅	28,65	34,13	10,29	15,71
P ₇₅	54,84	55,12	19,22	25,04
P ₉₀	83,56	69,87	27,68	31,40
P ₉₅	99,50	93,89	30,57	43,31

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.7 – Середні значення показників ремоделювання кісткової тканини у сироватці крові хворих дослідної групи та у здорових осіб контрольної групи

Показники, нг/мл	ДГ	КГ
Остеокальцин	11,88 ± 0,48*	18,61 ± 0,75
P ₁ NP	41,67 ± 2,13	39,67 ± 2,34
β-crosslaps	0,51 ± 0,02*	0,26 ± 0,02

Примітки: * – $p < 0,001$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі; ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.4.8 – Показники ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак і здорових осіб відповідних віку й статі за результатами перцентильного аналізу

Перцентилі	Остеокальцин, нг/мл		P ₁ NP, нг/мл		β-crosslaps, нг/мл	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	9,89	17,70	32,63	41,20	0,48	0,25
P ₅	3,01	15,37	14,01	19,53	0,15	0,13
P ₁₀	7,5	15,44	14,04	20,65	0,23	0,16
P ₂₅	8,78	16,75	25,52	34,85	0,30	0,20
P ₇₅	14,29	18,80	59,54	46,02	0,68	0,31
P ₉₀	20,04	22,64	70,05	50,72	0,84	0,39
P ₉₅	22,48	25,90	82,17	58,34	0,99	0,42

Примітка. ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.5.1 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксивітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові та сумарним показником активності SLEDAI

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси-вітамін D, ммоль/24 год	Остеокальцин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
SLEDAI 0, n = 4	0,58 $\pm$ 0,03	4,31 $\pm$ 0,01	30,53 $\pm$ 0,02	25,13 $\pm$ 2,28	0,18 $\pm$ 0,05
SLEDAI I, n = 21	-1,76 $\pm$ 0,32*	3,24 $\pm$ 0,23	22,93 $\pm$ 2,25	17,55 $\pm$ 0,77*	0,38 $\pm$ 0,04
SLEDAI II, n = 39	-1,44 $\pm$ 0,12*	5,29 $\pm$ 0,33 Δ	14,49 $\pm$ 0,99* Δ	11,65 $\pm$ 0,54* Δ	0,43 $\pm$ 0,03*
SLEDAI III, n = 46	-1,56 $\pm$ 0,14*	6,03 $\pm$ 0,60 Δ	12,81 $\pm$ 0,62* Δ	9,54 $\pm$ 0,60* Δ #	0,57 $\pm$ 0,03* Δ #
SLEDAI IV, n = 13	-2,10 $\pm$ 0,72*#	8,25 $\pm$ 0,32* Δ #	11,67 $\pm$ 1,38* Δ	7,67 $\pm$ 0,70* Δ #	0,88 $\pm$ 0,05* Δ # $\square$
Усього, n = 123	-1,53 $\pm$ 0,10	5,50 $\pm$ 0,29	15,53 $\pm$ 0,73	11,88 $\pm$ 0,48	0,51 $\pm$ 0,23

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно із показником у хворих із неактивною фазою системного червоного вовчака зі (SLEDAI =0), $p < 0,05$; Δ – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із I ступнем активності СЧВ, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із II ступнем активності СЧВ, $p < 0,05$; $\square$ – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із III ступнем активності СЧВ, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.2 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові та індексом ушкодження SLICC

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси-вітамін D, ммоль/24 год	Остеокальцин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
IY SLICC < 2, n = 67	-1,20 $\pm$ 0,12	4,90 $\pm$ 0,42	15,23 $\pm$ 0,98	11,84 $\pm$ 0,67	0,51 $\pm$ 0,03
IY SLICC $\geq$ 2, n = 56	-1,93 $\pm$ 0,13*	6,21 $\pm$ 0,36*	15,88 $\pm$ 0,99	11,94 $\pm$ 0,69	0,51 $\pm$ 0,03
Усього, n = 123	-1,53 $\pm$ 0,10	5,50 $\pm$ 0,29	15,53 $\pm$ 0,73	11,88 $\pm$ 0,48	0,51 $\pm$ 0,26

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із меншим індексом ушкодження SLICC, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.3 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові та тривалістю системного червоного вовчака

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси-вітамін D, ммоль/24 год	Остеокальцин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
Із тривалістю хвороби < 5 років, n = 29	-1,10 $\pm$ 0,23	4,82 $\pm$ 0,50	16,93 $\pm$ 1,71	13,70 $\pm$ 1,43	0,43 $\pm$ 0,04
Із тривалістю хвороби 5-10 років, n = 50	-1,59 $\pm$ 0,12*	6,06 $\pm$ 0,45	17,14 $\pm$ 1,24	11,72 $\pm$ 0,51	0,54 $\pm$ 0,04
Із тривалістю хвороби > 10 років, n = 44	-2,06 $\pm$ 0,09* [#]	5,31 $\pm$ 0,52	12,77 $\pm$ 0,87* [#]	10,87 $\pm$ 0,73	0,53 $\pm$ 0,04
Усього, n = 123	-1,53 $\pm$ 0,10	5,50 $\pm$ 0,29	15,53 $\pm$ 0,73	11,88 $\pm$ 0,48	0,51 $\pm$ 0,26

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником хворих із найменшою тривалістю СЧВ, $p < 0,05$; [#] – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих на системний червоний вовчак із тривалістю хвороби від 5 до 10 років.

Таблиця А.5.4 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові та кількістю загострень системного червоного вовчака

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси- вітамін D, ммоль/24 год	Остеокаль- цин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
Із кількістю загострень < 5, n = 38	-0,89 ± 0,15	4,55 ± 0,45	18,82 ± 1,66	12,98 ± 1,34	0,38 ± 0,04
Із кількістю загострень ≥ 5, n = 85	-1,82 ± 0,11*	6,03 ± 0,37*	14,29 ± 0,83*	11,00 ± 0,47*	0,56 ± 0,03*
Усього, n = 123	-1,53 ± 0,10	5,50 ± 0,29	15,53 ± 0,73	11,88 ± 0,48	0,51 ± 0,26

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із меншою кількістю загострень системного червоного вовчака, $p < 0,05$.

Таблиця 5.5 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові й тривалістю загострень системного червоного вовчака

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси- вітамін D, ммоль/24 год	Остеокаль- цин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
Із тривалістю загострень <100 днів, n = 48	-0,96 ± 0,12	4,48 ± 0,39	16,88 ± 1,19	13,63 ± 0,88	0,45 ± 0,03
З тривалістю загострень ≥100 днів, n = 75	-1,90* ± 0,12	6,09 ± 0,38*	14,66 ± 0,92	10,77 ± 0,51*	0,55 ± 0,03
Усього, n = 123	-1,53 ± 0,10	5,50 ± 0,29	15,53 ± 0,73	11,88 ± 0,48	0,51 ± 0,26

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із меншою тривалістю загострень системного червоного вовчака, $p < 0,05$;

Таблиця А.5.6 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові та середньою дозою глюкокортикоїдів

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси- вітамін D, ммоль/24 год	Остео- кальцин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
Середня доза ГК < 7,5 мг, n = 19	-0,78 $\pm$ 0,22	5,08 $\pm$ 0,56	20,36 $\pm$ 2,06	14,22 $\pm$ 1,77	0,40 $\pm$ 0,05
Середня доза ГК 7,5–15,0 мг, n = 70	-1,66 $\pm$ 0,12*	4,98 $\pm$ 0,38	14,47 $\pm$ 0,85*	11,99 $\pm$ 0,57	0,46 $\pm$ 0,02
Середня доза ГК $\geq$ 15,0 мг, n = 34	-1,68 $\pm$ 0,20*	6,73 $\pm$ 0,56 #	15,00 $\pm$ 1,51*	10,36 $\pm$ 0,74*	0,67 $\pm$ 0,06*#
Усього, n = 123	-1,53 $\pm$ 0,10	5,50 $\pm$ 0,29	15,53 $\pm$ 0,73	11,88 $\pm$ 0,48	0,51 $\pm$ 0,26

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих, які вживають найменшу середню дозу глюкокортикоїдів, $p < 0,05$;
– статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих на системний червоний вовчак, які вживають середню дозу глюкокортикоїдів – 7,5–15,0 мг на день, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.7 – Взаємозв'язок між Т-критерієм мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом кальцію у сечі, 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, β -crosslaps у крові та сумарною дозою глюкокортикоїдів

Групи хворих	Т-критерій, SD	Са сечі, ммоль/24 год	25-гідрокси- вітамін D, ммоль/24 год	Остео- кальцин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл
Сумарна доза ГК < 20,0 г, n = 37	-0,97 $\pm$ 0,16	4,96 $\pm$ 0,44	16,88 $\pm$ 1,30	13,70 $\pm$ 1,14	0,43 $\pm$ 0,03
Сумарна доза ГК 20,0–30,0 г, n = 30	-2,14 $\pm$ 0,16*	6,51 $\pm$ 0,57*	16,53 $\pm$ 1,55	11,62 $\pm$ 0,84	0,46 $\pm$ 0,03
Сумарна доза ГК >30,0 г, n = 56	-1,60 $\pm$ 0,20*#	5,38 $\pm$ 0,46	14,09 $\pm$ 1,07	10,82 $\pm$ 0,55*	0,59 $\pm$ 0,04*#
Усього, n = 123	-1,53 $\pm$ 0,10	5,50 $\pm$ 0,29	15,53 $\pm$ 0,73	11,88 $\pm$ 0,48	0,51 $\pm$ 0,26

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих, які вживають найменшу сумарну дозу глюкокортикоїдів, $p < 0,05$;
– статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих на системний червоний вовчак, які вживають сумарну дозу глюкокортикоїдів від 20,0 до 30,0 мг на день, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.8 – Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака як маркерів збільшення вмісту Са у сечі

Показники SLEDAI	Хворі, n		Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність
	Са у сечі підвище- ний	Са у сечі у нормі			
Психоз	4	4	6,90	93,85	52,85
Біль голови	0	8	0,00	87,69	46,34
Васкуліт	6	0	10,34	100,00	57,72
Артрит	41*	18	70,69	72,31	68,29
Міозит	23*	4	39,66	93,85	68,29
Гематурія	28*	2	48,28	96,92	73,98
Протеїнурія	26*	4	44,83	93,85	70,73
Лейкоцитурія	16*	2	27,59	96,92	64,23
Шкірний синдром	42	34	72,41	47,69	59,35
Алопеція	11	22	18,97	66,15	43,90
Виразки слизових оболонок	8	8	13,79	87,69	52,85
Плеврит	0	10	0,00	84,62	44,72
Перикардит	2	2	3,45	96,61	50,43
Зменшення вмісту комплементу	33*	12	94,29	68,42	80,82
Збільшення титрів анти-ДНК	50*	43	89,29	31,75	58,82
Лихоманка	4	8	6,67	87,30	47,97
Тромбоцитопенія	11*	2	21,15	96,72	61,95
Лейкопенія	24*	2	41,38	96,92	70,73

Примітка. * – статистично достовірна залежність, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.9 – Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака як маркерів зменшення вмісту 25-гідроксिवітаміну D у крові

Показники SLEDAI	Хворі, %		Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність
	Вітамін D зменше- ний	Вітамін D у нормі			
Психоз	8	0	7,08	100,00	14,63
Біль голови	8	0	7,08	100,00	14,63
Васкуліт	6	0	5,31	100,00	13,01
Артрит	59	0	52,21	100,00	56,10
Міозит	27	0	23,89	100,00	30,01
Гематурія	30	0	26,55	100,00	32,52
Протеїнурія	30	0	26,55	100,00	32,52
Лейкоцитурія	18	0	15,93	100,00	22,76
Шкірний синдром	76*	0	67,26	100,00	69,92
Алопеція	33	0	29,20	100,00	34,96
Виразки слизових оболонок	16	0	14,16	100,00	21,11
Плеврит	10	0	8,85	100,00	16,26
Перикардит	4	0	3,74	100,00	11,47
Зменшення вмісту комплементу	45*	0	69,23	100,00	72,60
Збільшення титрів анти-ДНК	87*	6	79,82	40,00	76,46
Лихоманка	12	0	10,62	100,00	17,89
Тромбоцитопенія	13	0	12,62	100,00	20,35
Лейкопенія	26	0	23,01	100,00	29,27

Примітка. * – статистично достовірна залежність, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.10 – Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака як маркерів послаблення остеобластної функції

Показники SLEDAI	Хворі, %		Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність
	Остео- кальцин зменше- ний	Остео- кальцин у нормі			
Психоз	4	4	05,71	92,45	43,09
Біль голови	4	4	05,71	92,45	43,09
Васкуліт	6	0	08,57	100,00	47,97
Артрит	51*	8	72,86	84,91	78,05
Міозит	23*	4	32,86	92,45	58,54
Гематурія	26*	4	37,14	92,45	60,98
Протеїнурія	26*	4	37,14	92,45	60,98
Лейкоцитурія	16*	2	22,86	96,23	54,47
Шкірний синдром	58*	18	82,86	66,04	75,61
Алопеція	17	16	24,29	69,81	43,904
Виразки слизових оболонок	10	6	14,26	88,68	46,34
Плеврит	4	6	05,71	88,68	41,46
Перикардит	2	2	02,94	95,92	41,88
Зменшення вмісту комплементу	41*	4	91,11	85,71	89,04
Збільшення титрів анти-ДНК	68*	25	100	50,98	78,99
Гарячка	4	8	05,73	84,91	39,84
Тромбоцитопенія	13*	0	20,97	100,00	56,64
Лейкопенія	26*	0	37,14	100,00	64,23

Примітка. * – статистично достовірна залежність, $p < 0,05$.

Таблиця А.5.11 – Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака як маркерів посилення остеокластної функції

Показники SLEDAI	Хворі, %		Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність
	β -crosslaps збільше- ний	β - crosslaps у нормі			
Психоз	2	6	4,08	91,90	56,91
Біль голови	0	8	0,00	89,19	60,16
Васкуліт	6	0	12,24	100,00	68,04
Артрит	36*	23	73,47	68,92	70,73
Міозит	12	15	24,49	79,73	57,72
Гематурія	26*	4	53,06	94,60	78,05
Протеїнурія	28*	2	57,14	97,30	81,30
Лейкоцитурія	16*	2	36,73	100,00	74,80
Шкірний синдром	32	44	65,31	40,54	50,41
Алопеція	10	23	20,41	68,92	49,59
Виразки слизових оболонок	9	7	18,37	90,54	61,79
Плеврит	2	8	4,08	89,19	55,28
Перикардит	0	4	0,00	94,44	58,12
Зменшення вмісту комплементу	30*	15	85,71	60,53	72,60
Збільшення титрів анти-ДНК	41	52	87,23	27,78	51,26
Лихоманка	3	9	4,08	86,48	53,66
Тромбоцитопенія	6	7	14,63	90,28	62,83
Лейкопенія	17*	9	34,69	87,84	66,67

Примітка. * – статистично достовірна залежність, $p < 0,05$.

Таблиця А.6.1 – Частота нормальної і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від клінічних критеріїв АСР

Показники МЩКТ	Еритема «метелик»		Дискоїдний висип		Фотосенси- білізація		Виразки слизової оболонки ротової порожнини	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормальна МЩКТ	3	7,69	4	7,84	2	5,13	2	12,50
Остеопенія I ступеня	8	20,51	8	15,69	3	7,69	6	37,50
Остеопенія II ступеня	9	23,08	12*	23,53	5	12,82	4	25,00
Остеопенія III ступеня	9*	23,08	11*	21,57	13* ^Δ #	33,33	2	12,50
Остеопороз	10*	25,64	16* ^Δ	31,37	16* ^Δ #	41,03	2	12,50
Усього	39	100,00	51	100,00	39	100,00	16	100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; ^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією II ступеня, $p < 0,05$.

Таблиця А.6.2 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від клінічних критеріїв ACR

Показники МЩКТ	Артрит		Плеврит		Перикардит		Ураження нирок	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормальна МЩКТ	2	3,17	0	0,00	0	0,00	2	4,65
Остеопенія I ступеня	4	6,35	2	20,00	1	25,00	5	11,63
Остеопенія II ступеня	17* ^Δ	26,98	3*	30,00	2	50,00	10*	23,26
Остеопенія III ступеня	19* ^Δ	30,16	3*	30,00	0	0,00	10*	23,26
Остеопороз	21* ^Δ	33,33	2	20,00	1	25,00	16* ^Δ	37,21
Усього	63	100,00	10	100,00	4	100,00	43	100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$; ^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$;

Таблиця А.6.3 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем

Показники МЩКТ	Геморагій- ний васкуліт		Капілярит		Синдром А. Г. М. Рейно		Атеросклероз		Ретикулярне ліведо	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормальна МЩКТ	0	0,00	0	0,00	8	16,33	4	11,11	4	14,29
Остеопенія І ступеня	2	33,33	1	25,00	7	14,29	4	11,11	3	10,71
Остеопенія ІІ ступеня	1	16,67	1	25,00	13	26,53	6	16,67	5	17,86
Остеопенія ІІІ ступеня	1	16,67	1	25,00	13	26,53	10* ^Δ	27,78	8 ^Δ	28,57
Остеопороз	2	33,33	1	25,00	8	16,33	12* ^Δ	33,33	8 ^Δ	28,57
Усього	6	100,00	4	100,00	49	100,00	36	100,00	28	100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$;
^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією І ступеня,

Таблиця А.6.4 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем

Показники МЩКТ	Тромбоз вен		Міокардит		Артеріальна гіпертензія		ІХС: стабільна стенокардія		Пневмоніт	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормальна МЩКТ	4	40,00	2	16,67	10	15,87	0	0,00	6	28,57
Остеопенія І ступеня	4	40,00	2	16,67	9	14,29	0	0,00	3	14,29
Остеопенія ІІ ступеня	0* ^Δ	0,00	1	8,33	13	20,63	2	33,33	6	28,57
Остеопенія ІІІ ступеня	2	20,00	3	25,00	16	25,40	4* ^Δ	66,67	2	9,52
Остеопороз	0* ^Δ	0,00	4	33,33	15	23,81	0 [□]	0,00	4	19,05
Усього	10	100,00	12	100,00	63	100,00	6	100,00	21	100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$;
^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією І ступеню, $p < 0,05$;

Таблиця А.6.5 – Частота нормальної та різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем

Показники МЩКТ	Пневмо- склероз		Автоімун- ний гепатит		Стеато- гепатит		Хронічний панкреатит		Асептичний некроз кістки	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормальна МЩКТ	8	13,79	0	0,00	0	0,00	4	10,00	0	0,00
Остеопенія I ступеня	13	22,41	1	9,09	8*	21,62	5	12,50	1	33,33
Остеопенія II ступеня	11	18,97	1	9,09	10*	27,03	8	20,00	0	0,00
Остеопенія III ступеня	14	24,14	2	18,18	11*	29,73	10*	25,00	1	33,33
Остеопороз	12	20,69	7* ^{Δ#}	63,64	8*	21,62	13* ^Δ	32,50	1	33,33
Усього	58	100,00	11	100,00	37	100,00	40	100,00	3	100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$;
^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією I ступеня, $p < 0,05$; [#] – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією II ступеня, $p < 0,05$;

Таблиця А.6.6 – Частота нормальної і різних ступенів зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак залежно від патогенетично асоційованих синтропічних коморбідних уражень органів і систем

Показники МЩКТ	Артральгії		Міальгії		Автоімун- ний тироїдит		Ожиріння		Алопеція	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Нормальна МЩКТ	17	16,04	3	7,32	0	0,00	5	14,29	5	12,20
Остеопенія І ступеня	22	20,75	8	19,51*	2	8,33	9	25,71	8	19,51
Остеопенія ІІ ступеня	25	23,58	9	21,95*	5	20,83	9	25,71	7	17,07
Остеопенія ІІІ ступеня	21	19,81	11	26,83*	7* ^Δ	29,17	8	22,86	10	24,39
Остеопороз	21	19,81	10	24,39*	10* ^Δ	41,67	4	11,43	11*	26,83
Усього	106	100,00	41	100,00	24	100,00	35	100,00	41	100,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у хворих із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, $p < 0,05$;
^Δ – статистично достовірна різниця порівняно з остеопенією І ступеня, $p < 0,05$.

Таблиця А.7.1 – Групи хворих на системний червоний вовчак, виокремлені з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

Групи, n = 55	ДГ			КГ
	Вітамін D, нг/мл	Остеокаль- цин, нг/мл	β -crosslaps, нг/мл	
I, n = 16	16,72 $\pm$ 0,83	16,78 $\pm$ 0,66	0,21 $\pm$ 0,04	Вітамін Д – 19,62 $\pm$ 0,46; остеокальцин – 18,61 $\pm$ 0,75; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,02
II, n = 4	9,04* $\pm$ 0,70	19,48 $\pm$ 1,86	0,69* $\pm$ 0,04	Вітамін Д – 19,62 $\pm$ 0,46; остеокальцин – 18,61 $\pm$ 0,75; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,02
III, n = 16	12,58* $\pm$ 1,66	7,38* $\pm$ 0,76	0,84* $\pm$ 0,05	Вітамін Д – 19,62 $\pm$ 0,46; остеокальцин – 18,61 $\pm$ 0,75; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,02
IV, n = 19	10,28* $\pm$ 0,86	7,96* $\pm$ 0,73	0,31 $\pm$ 0,02	Вітамін Д – 19,62 $\pm$ 0,46; остеокальцин – 18,61 $\pm$ 0,75; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,02

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Ст'юдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі; ДГ – дослідна група; КГ – контрольна група.

Таблиця А.7.2 – Оцінка якості життя хворих за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування

Показники, бали	До лікування		Після лікування	
	ДГ, n = 22	ГП, n = 21	ДГ, n = 22	ГП, n = 21
Фізична активність	16,82 ± 0,76	15,86 ± 0,92	21,23 ± 0,90*	16,29 ± 0,89
Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	5,05 ± 0,22	5,14 ± 0,19	6,18 ± 0,23*	5,48 ± 0,18
Інтенсивність болю	5,82 ± 0,38	6,05 ± 0,47	7,86 ± 0,40*	6,19 ± 0,18
Загальне здоров'я	14,68 ± 0,61	13,86 ± 0,64	19,95 ± 0,66*	14,38 ± 0,88
Життєздатність	13,68 ± 0,53	14,86 ± 0,60	20,36 ± 0,44*	15,86 ± 0,65
Соціальна активність	5,73 ± 0,38	6,10 ± 0,36	7,82 ± 0,29*	6,38 ± 0,35
Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	3,95 ± 0,15	4,05 ± 0,16	5,14* ± 0,14*	4,48 ± 0,26
Психічне здоров'я	14,68 ± 0,74	15,57 ± 0,79	22,36* ± 1,07*	17,52 ± 0,90
Загальний бал	80,41 ± 0,84	81,48 ± 2,21	110,91 ± 3,15*	86,57 ± 2,91

Примітки: * – статистично достовірна різниця у порівнянні із показником у ДГ до лікування ($p < 0,05$); ДГ – дослідна група; ГП – група порівняння.

Таблиця А.7.3 – Результати об'єктивного оцінювання ефективності диференційованого лікування хворих дослідної групи та групи порівняння

Результат лікування	ДГ, n = 27		ГП, n = 28	
	N	%	N	%
Відмінний	0	0,00	0	0,00
Добрий	15	55,56	9	32,14*
Задовільний	8	29,63	12	42,86
Поганий	4	14,81	7	25,00
Дуже поганий	0	0,00	0	0,00

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ ($p < 0,05$); ДГ – дослідна група; ГП – група порівняння.

Таблиця А.7.4 – Результати порівняння ефективності лікування кісток за модифікованою і стандартною методиками у хворих на системний червоний вовчак, оціненої за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-

Показники, %	ДГ	ГП
Фізична активність	26,22	2,71
Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	22,38	6,61
Інтенсивність болю	35,05*	2,31
Загальне здоров'я	35,90*	3,75
Життєздатність	48,83	6,72
Соціальна активність	36,47*	4,59
Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	30,13	10,62
Психічне здоров'я	52,32	12,52
Загальний бал	37,93	6,25

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ГП ($p < 0,05$); ДГ – дослідна група; ГП – група порівняння.

Додаток Б

Критерії класифікації системного червоного вовчака, запропоновані Американською колегією ревматології у 1997 році (Американською Асоціацією Ревматизму до 1985 р.) Американською колегією ревматології з 1985 р.)

№ з/п	Критерій	Визначення
1	Малярний висип (на щоках, вилицях)	Фіксована еритема, плоска чи припіднята, на малярних підвищеннях, без поширення на носо-губні ділянки
2	Дискоїдний висип	Еритематозні припідняті плями з прилеглими кератинізованими утвореннями та фолікулярним закупорюванням (у випадку давніх уражень може спостерігатися атрофічне рубцювання).
3	Фоточутливість	Ураження шкіри як результат незвичної реакції на сонячне світло у відповідності до інформації з історії хворого або спостереження лікаря
4	Виразки ротової порожнини	Виразки у ротовій порожнині та носоглотці, зазвичай безбольові, виявлені лікарем.
5	Неерозивний артрит	Ураження двох, чи більше периферійних суглобів, які характеризуються болючістю, набряком, випотом
6	Плеврит або перикардит	1. Плеврит з плевральним боєм або шумом тертя плеври в анамнезі, встановленим лікарем, або підтвердження плеврального випоту або 2. Перикардит, задокументований за допомогою електрокардіограми або шуму тертя перикарда, або підтвердження перикардальний випіт
7	Ураження нирок	1. Стійка протеїнурія $> 0,5$ г/добу або $> 3+$, якщо кількісне визначення не було проведено або 2. Клітинні циліндри (можуть бути еритроцитарні, гемоглобінові, гранулярні, тубулярні або змішані)
8	Неврологічні порушення	1. Судоми (за умови відсутності впливу наркотичних середників чи відомих метаболічних порушень, наприклад, уремії, кетоацидозу або електролітного дисбалансу) або

		2. Психоз (за умов відсутності впливу наркотичних середників чи відомих метаболічних порушень, наприклад, уремії, кетоацидозу або електролітного дисбалансу)
9	Гематологічні порушення	або 1. Гемолітична анемія з ретикулоцитозом або 2. Лейкопенія ($< 4000/\text{мм}^3$), ідентифікована двічі або 3. Лімфопенія ($< 1500/\text{мм}^3$), ідентифікована двічі або 4. Тромбоцитопенія ($< 100000/\text{мм}^3$, за умов відсутності впливу наркотичних середників)
10	Імунологічні порушення	або 1. Anti-dsDNA в патологічному титрі або 2. Антигладком'язові антитіла (наявність антитіл до гладком'язового нуклеарного антигена) або 3. Виявлення антифосфоліпідних антитіл: - патологічний вміст антикардіоліпінових IgG або IgM - позитивний результат тесту на визначення вовчакового антикоагулянту з використанням стандартної методики або - хибно позитивний результат тесту упродовж щонайменше шести місяців підтверджений визначенням іммобілізації <i>Treponema pallidum</i> або флуоресцентним трепонемним абсорбційним тестом на визначення антитіл
11	Позитивні ANA	Патологічний титр ANA, визначених будь-коли за допомогою імуофлуоресцентного аналізу або тотожного дослідження за умов відсутності впливу ліків

Примітка. Для встановлення діагнозу «СЧВ» має бути 4 і більше критеріїв

Оцінка індексу активності системного червоного вовчака за SLEDAI
(Bombardier C., Gladman D.D., 1992)

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

Примітка. Враховуються ознаки, які були у хворого впродовж 10 днів до огляду, незалежно від ступеня їх тяжкості.

Оцінка індексу ушкодження системного червоного вовчака за SLICC
(Gladman D., Ginzler E., 1996)

Органи (системи)	Патологічний стан	Значення (максимальне)	
Органи зору	Будь-яка форма катаракти, виявлена будь-коли	1	[2]
	Ураження сітківки чи атрофія зорового нерва	1	
Нервова система і психічний стан	Порушення сприйняття чи «великі» психози; порушення інтелектуальних функцій із погіршенням пам'яті, труднощі під час рахування, погана концентрація, порушення мови, труднощі в написанні слів, речень	1	[6]
	Напади, що потребують терапії >6 міс.	1	
	Цереброваскулярні катастрофи, що були в анамнезі (значення 2, якщо >1)	1 (2)	
	Мозкова чи периферійна нейропатія (окрім нейропатії зорового нерва)	1	
	Поперечний мієліт	1	
Нирки	Клубочкова фільтрація <50,0 %	1	[3]
	Протеїнурія $\geq 3,5$ г/добу	1	
	Ниркова недостатність, що потребує гемодіалізу чи трансплантації	1–3**	
Легені	Легенева гіпертензія (високий і звучний II тон у проєкції вислуховування клапана легеневої артерії)	1	[6]
	Легеневий фіброз (підтверджений клінічно і/чи рентгенологічно)	1	
	Зменшені легені (рентгенологічно)	1	
	Плевральний фіброз (рентгенологічно)	1	
	Інфаркт легені (рентгенологічно) чи оперативні втручання (резекції) з приводу незлоякісних хвороб	1	
Серцево-судинна система	Стенокардія чи шунтування вінцевих артерій	1	[6]
	Інфаркт міокарда в анамнезі (значення 2, якщо >1)	1 (2)	
	Кардіоміопатія (з вентрикулярною дисфункцією)	1	
	Ураження клапанного апарату (систолічний чи діастолічний шум >3/6)	1	
	Перикардит упродовж 6 міс. чи перикардектомія		
Периферійні судини	Артеріальний тромбоз (незначні зміни)	1	[5]
	Артеріальний тромбоз (виражені зміни)	1 (2)	
	Венозний тромбоз із виникненням набряків, виразкування чи венозного стазу	1	
	Інфаркт чи видалення кишків нижче від дванадцятипалої кишки, селезінки, печінки,	1 (2)	

Шлунково-кишковий канал	жовчного міхура в анамнезі (значення 2, якщо менше однієї локалізації)		[6]
	Недостатність мезентеріальних судин	1	
	Хронічний перитоніт	1	
	Стрикттури чи оперативні втручання на верхніх відділах ШКК в анамнезі	1	
	Недостатність функції підшлункової залози, що потребує замісного ферментного лікування чи наявність псевдокіст	1	
Скелетно-м'язова система	М'язова атрофія чи м'язова слабкість	1	[7]
	Деформувальний чи ерозивний артрит (включно з редукованими деформаціями, окрім аваскулярного некрозу)	1	
	Остеопороз із переломами чи компресією хребців (окрім аваскулярного некрозу)	1	
	Аваскулярний некроз (значення 2, якщо більше однієї локалізації)	1 (2)	
	Остеомієліт	1	
	Розрив сухожилків	1	
Шкіра	Хронічна алопеція, що рубцюється	1	[3]
	Поширене (генералізоване) рубцювання (склероз) тканин різної локалізації	1	
	Виразкування шкіри (за винятком тромбозу) >6 міс.	1	
Статеві органи	Рання недостатність гонад	1	[1]
Ендокринна система	Цукровий діабет (незалежно від характеру перебігу)	1	[1]
Злоякісні утворення	Злоякісні утворення (окрім дисплазії) (значення 2, якщо > 1)	1 (2)	[2]

Примітки: потенційно максимальне значення індексу ушкодження SLICC – 47; *– ушкодження – незворотні зміни, що не належать до активного запального процесу, тривалістю не менш ніж 6 міс.; **– сумарне значення загального ушкодження нирок.

Індекс загострення СЧВ (SELENA FLARE INDEX (SFI))
(Buyon JP, Petri MA, 2005)

Помірне загострення	Тяжке загострення
Збільшення SLEDAI ≥ 3 бали	Збільшення SLEDAI ≥ 12 балів
Нові симптоми або погіршення уже існуючих: дискоїдний висип, фотосенсибілізація, бульозна еритема, виразки слизових оболонок ротової порожнини і носа, плеврит, перикардит, артрит, лихоманка	Нові симптоми або погіршення вже існуючих: ураження центральної нервової системи, васкуліт, нефрит, міозит, тромбоцитопенія, гемолітична анемія
Збільшення дози метилпреднізолону (до 24 мг/добу)	Збільшення дози метилпреднізолону (до 24 мг/добу)
Потреба у призначенні нестероїдних протизапальних засобів або гідроксихлорохіну	Потреба у призначенні циклофосфаміду, азатіоприну, метотрексату, мофетилу мікофенолату, біологічних засобів. Шпиталізація через загострення
Погіршення стану на 1 бал за загальною оцінкою лікарем стану хворого	Погіршення стану на 2,5 бала за загальною оцінкою лікарем стану хворого

Додаток В

Список публікацій за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Яковлєва РО, Чемес ВВ, Циганик ЛВ. Остеопороз, поєднаний із атеросклерозом, у хворих на цироз печінки: клініко-патогенетичні особливості, принципи діагностики та лікування (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку). *Acta Medica Leopoliensia*. 2013;19(4):76–85. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Кушина АП. Сучасні погляди на проблему остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку). *Український ревматологічний журнал*. 2014;1(55):44–50. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
3. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Романюк ОТ. Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак. *Львівський клінічний вісник*. 2015;2–3(10–11):21–26. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
4. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноостеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. *Львівський клінічний вісник*. 2017;1(17):32–37. *(Дисертантка проаналізувала літературні джерела, підготувала роботу до опублікування).*

5. Циганик ЛВ, Абрагамович ОУ, Романюк ОТ. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):24–33. *(Дисертантка збирила фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
6. Циганик ЛВ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Романюк ОТ, Гута СІ. Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака. Львівський клінічний вісник. 2018;4(24):51–60. *(Дисертантка збирила фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
7. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Guta S, Synenkyi O, Tsyhanyk L. State of the autonomic nervous system in patients with systemic lupus erythematosus. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. 2016;4:11–17. *(Дисертантка проаналізувала літературні джерела, підготувала роботу до опублікування).*
8. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Synenyi O, Romaniuk O. The influence of system lupus erythematosus duration upon bone remodeling with osteoporosis. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. 2015;3:9–14. *(Дисертантка проаналізувала літературні джерела, підготувала роботу до опублікування).*
9. Чемес ВВ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Гута СІ. Особливості кальцієвофосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит: патогенез, діагностика та принципи диференційованого лікування. Львівський клінічний вісник. 2019;1(25):51–62. *(Дисертантка проаналізувала літературні джерела, підготувала роботу до опублікування).*
10. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Кушина АП, Циганик ЛВ. Артеріальна гіпертензія та системний червоний вовчак: ще один погляд на проблему (огляд сучасної літератури та опис клінічних випадків).

Український ревматологічний журнал. 2012;4(50):23-42. *(Дисертантка проаналізувала літературні джерела, підготувала роботу до опублікування).*

11. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Romaniuk O, Guta S. Analysis of the indexes of calcium and phosphorus exchange, the markers of their regulation and index of the activity of systemic lupus erythematosus. Georgian Medical News. 2020;2(299):100-106. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
12. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Романюк ОТ. Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2020;1(29):13–20. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

13. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Стан кісток за результатами ультразвукової та рентгеностеоденситометрії у хворих на системний червоний вовчак. Нове у медицині сучасного світу: Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.; 2013 листопада 15-16; Львів. Львів; 2013. С. 73-74. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
14. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Оцінка індексу мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із різною тривалістю захворювання. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини в ХХІ ст.: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф.; 2014 січня 24-

- 25; Одеса. Одеса; 2014. С. 102–103. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
15. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Частота подовженого коригованого інтервалу QT, його тривалість та залежність цих показників від дози глюкокортикоїдних препаратів у хворих на системний червоний вовчак. Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук: міжнар. наук.-практ. конф.; 2015 червня 5-6; Київ. Київ; 2015. С. 90–91. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
 16. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак за результатами рентгеностеоденситометрії. Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф.; 2018 жовтня 5-6; Київ. Київ; 2018. С. 65–70. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
 17. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.; 2019 березня 1-2; Київ. Київ; 2019. С. 19–22. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
 18. Abrahamovych ОО, Abrahamovych УО, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV. Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку: зб. тез; 2015 серпня 7-8; Одеса. Одеса; 2015. С. 86–87.

(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).

19. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O, Synenkyi O. Mineral Density of Bone Tissue Evaluation Among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus With the Help of Ultrasound densitometry. Science and Technology of the Present Time: Priority Development Directions of Ukraine and Poland: International Multidisciplinary Conference. Republic of Poland; Wolomin, 2018. P. 54-59. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
20. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O, Guta S. Vitamin D and total score of the sledai scale: interrelation Analysis. Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic; 2019 February 22. Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv; 2019. P. 22-27. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
21. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Guta S, Romaniuk O. The Contents of β -Cross Laps in Blood and the Efficiency of Systemic Lupus Erythematosus According to Sledai: Correlation Science progress in European countries: new concepts and modern solutions: Papers of the 6th International Scientific Conference; 2019 April 19. Stuttgart, Germany; 2019. P. 190-193. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
22. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Guta SI, Romaniuk OT. The study of osteoblastic function and its dependence on SLEDAI activity of the patients suffering from systemic lupus erythematosus. Medicine under the modern conditions of integration development of European countries: International scientific conference; 2019 May 10-11. Lublin, Republic of Poland; 2019. P. 11-

15. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
23. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O. The Analysis of the Interrelation of Paratiroid Hormone Levels With 25-(OH)D and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. The 1st International scientific and practical conference “Topical issues in pharmacy and medical sciences”; 2019 October 20-22. Tokyo, Japan; 2019. P. 59-62. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
24. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Romaniuk OT. The Analysis of the Indexes of Calcium and Phosphor Interchanges and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. Abstracts of II International Scientific and Practical Conferences “Scientific Achievements of Modern Society”; 2019 October 09-11. Liverpool, England; 2019. P. 368-372. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
25. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Chemes V. Relationship between decline in bone mineral density and digestive system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. The 8th International scientific and practical conference "Topical issues of the development of modern science"; 2020 April 8-10. Sofia, Bulgaria: Publishing House "ACCENT"; 2020. P. 72-78. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*
26. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Romaniuk O. Influence of certain lesions of respiratory system on bone health in patients with systemic lupus erythematosus. Modern Science: Problems And Innovations: I Міжнар. наук.-практ. конф.; 2020 квітня 5-7. Стокгольм, Швеція; 2020. С. 79–83. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і*

статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).

27. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O. Treatment of systemic lupus erythematosus: modern principles taking into account pathogenetically associated lesions of other organs and systems. Scientific Achievements of Modern Society: IX International Scientific and Practical Conferences. 2020 April 28-30. Liverpool, United Kingdom. Liverpool; 2020. P. 17-19. *(Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).*

Додаток Д

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Стан кісток за результатами ультразвукової та рентгеностеоденситометрії у хворих на системний червоний вовчак. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції *«Нове у медицині сучасного світу»*. 15-16 листопада 2013 р., Львів, 2013 р. С. 73-74. – Публікація тез.
2. Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Оцінка індексу мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак із різною тривалістю захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції *«Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини в ХХІ ст.»*. 24-25 січня 2014 р. Одеса, 2014 р.. С. 102–103. – Публікація тез.
3. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ. Частота подовженого коригованого інтервалу QT, його тривалість та залежність цих показників від дози глюкокортикоїдних препаратів у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції *«Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук»*. 5-6 червня 2015 р., Київ, 2015 р.. С. 90–91. – Публікація тез.
4. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак за результатами рентгеностеоденситометрії. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції *«Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя»*. 5-6 жовтня 2018 р. Київ, 2018 р.. С. 65–70. – Публікація тез.
5. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції *«Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на*

- розвиток медичної практики». 1-2 березня 2019 р. Київ, 2019 р.. С. 19–22. – Публікація тез.*
6. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV. Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції *«Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку»*. 7-8 серпня 2015 р., Одеса, 2015 р. С. 86–87. – Публікація тез.
 7. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O, Synenkyi O. Mineral Density of Bone Tissue Evaluation Among the Patients with Systemic Lupus Erythematosus With the Help of Ultrasound densitometry. Science and Technology of the Present Time. International Multidisciplinary Conference “Priority Development Directions of Ukraine and Poland”. 19-20 October 2018, Wolomin (Republic of Poland), 2018 р. Р. 54-59. – Публікація тез.
 8. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O, Guta S. Vitamin D and total score of the sledai scale: interrelation Analysis. Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic; 22 February 2019. Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 2019. Р. 22-27. – Публікація тез.
 9. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Guta S, Romaniuk O. The Contents of β -Cross Laps in Blood and the Efficiency of Systemic Lupus Erythematosus According to Sledai. 6th International Scientific Conference: “Correlation Science progress in European countries: new concepts and modern solutions”. 19 April 2019. Stuttgart, 2019. Р. 190-193. – Публікація тез.
 10. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Guta SI, Romaniuk OT. The study of osteoblastic function and its dependence on SLEDAI activity of the patients suffering from systemic lupus erythematosus. International scientific conference: “Medicine under the modern conditions of integration development of European countries”. 10-11 May 2019. Lublin (Republic of Poland), 2019. Р. 11-15. – Публікація тез.

11. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Romaniuk O. The Analysis of the Interrelation of Paratiroid Hormone Levels With 25-(OH)D and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. 1st International scientific and practical conference: *"Topical issues in pharmacy and medical sciences"*. 20-22 October. 2019. Tokyo (Japan), 2019. P. 59-62. – Публікація тез.
12. Abrahamovych OO, Abrahamovych UO, Tsyhanyk LV, Romaniuk OT. The Analysis of the Indexes of Calcium and Phosphor Interchanges and Separate Indexes of Systemic Lupus Erythematosus. Abstracts of II International Scientific and Practical Conferences: *"Scientific Achievements of Modern Society"*. 09-11 October 2019. Liverpool (United Kingdom), 2019. P. 368-372. – Публікація тез.
13. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Chemes V. Relationship between decline in bone mineral density and digestive system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. The 8th International scientific and practical conference: "Topical issues of the development of modern science". 8-10 April 2020. Sofia (Bulgaria), 2020. P. 72-78. – Публікація тез.
14. Tsyhanyk L, Abrahamovych O, Abrahamovych U, Farmaha M, Romaniuk O. Influence of certain lesions of respiratory system on bone health in patients with systemic lupus erythematosus. Матеріали I міжнародної науково-практичної конференції: «Modern Science: Problems And Innovations». 5-7 квітня 2020 р. Стокгольм (Швеція), 2020 р. С. 79–83. – Публікація тез.
15. Abrahamovych U, Tsyhanyk L, Synenkyi O. Treatment of systemic lupus erythematosus: modern principles taking into account pathogenetically associated lesions of other organs and systems. IX International Scientific and Practical Conferences *"Scientific Achievements of Modern Society"*. 28-30 April 2020. Liverpool (United Kingdom), 2020. P. 17-19. – Публікація тез.

Додаток Е

Акти впровадження

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП «4-та міська
керівник установи

клінічна лікарня м.Львова»

в якій впроваджена пропозиція

Чуловський Я.Б.

прізвище, ініціали, підпис

22.04.

дата, печатка установи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

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

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Циганик Л. В.,

Абрагамович О. О., Фармага М. Л.,

Романюк О. Т.

Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини / Абрагамович У. О., Циганик Л. В., Абрагамович О. О., Фармага М. Л., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. – 2020. – № 1. – С. 13-20.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП «4-та міська клінічна лікарня

назва установи, в якій

м. Львова»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження 2020

6. Загальна кількість спостережень – 42 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,5 %	80,6 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність лікування
у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

зав. ревматологічного відділу КНП «4
та міська клінічна лікарня м. Львова»

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“22” 04 2020р.

Гриценко Г.М.
Зав. ревматологічного відділу
клінічної лікарні м. Львова

к.мед.н. Гриценко Г.М.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП «4-та міська
керівник установи

клінічна лікарня м. Львова»
в якій впроваджена пропозиція

Чуловський Я.Б.

прізвище, ініціали, підпис

26.12. дата, печатка установи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики стану мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

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

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Циганик Л. В.,

Романюк О. Т.

Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини / Абрагамович У. О., Циганик Л. В., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. – 2018. – № 3. – С. 24-33.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП «4-та міська клінічна лікарня

назва установи, в якій

м. Львова»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 56 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	93,3 %	84,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики

у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“26” 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП «4-та міська клінічна лікарня м. Львова»

к.мед.н. Гриценко Г.М.

ГРИЦЕНКО
Галина Григорівна
Зав. ревматологічного відділу
КНП «4-та міська клінічна лікарня м. Львова»

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП «4-та міська
керівник установиклінічна лікарня м. Львова
в якій впроваджується пропозиція

Чуловський Я.Б.

прізвище, ініціали, підпис

26. 12.

дата, печатка установи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення
маркерів остеопорозу.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Синенький О. В., Циганик Л. В., Кушина А. П.

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О.,

Синенький О. В., Циганик Л. В., Кушина А. П.

Сучасні погляди на проблему остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак (огляд сучасної
літератури та опис клінічного випадку)/ У. О. Абрагамович., О. О. Абрагамович, О. В. Синенький,
Л. В. Циганик, А. П. Кушина // Український ревматологічний журнал. – 2014. – № 1. – С. 44-50.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП «4-та міська клінічна лікарня

назва установи, в якій

м. Львова»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 59 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	92,9 %	83,3 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики

у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“26” 12 2019р.

зав. ревматологічного відділу КНП «4-
та міська клінічна лікарня м. Львова»

к.мед.н. Гриценко Г.М.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП «4-та міська

керівник установи

клінічна лікарня м. Львова»

в якій впроваджена пропозиція

Чуловський Я.Б.

прізвище, ініціали, підпис

26. 12

дата початку установи

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчак шляхом додаткового проведення ультразвукової денситометрії, рентгеностеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Синенький О. В., Гута С. І.

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О.,

Циганик Л. В., Синенький О. В., Гута С. І.

Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеностеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак/ Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Синенький О. В., Гута С. І. // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 1. – С. 32-37.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в

ревматологічному відділі КНП «4-та міська клінічна лікарня

назва установи, в якій

м. Львова»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 68 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	96,1 %	88,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“26” 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП «4-та міська клінічна лікарня м. Львова»

к.мед.н. Гриценко Г.М.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська

керівник установи

обласна клінічна лікарня»

в якій впроваджена пропозиція

Гичка М. М.

прізвище, ініціали, підпис

дата, печатка установи

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового проведення ультразвукової денситометрії, рентгеноденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Синенький О. В., Гута С. І.

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О.,

Циганик Л. В., Синенький О. В., Гута С. І.

Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак/ Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Синенький О. В., Гута С. І. // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 1. – С. 32-37.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в

консультативній поліклініці КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна

назва установи, в якій

лікарня»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 98 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	79,1 %	73,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

Заступник генерального директора з поліклінічного розділу роботи та експертизи тимчасової непрацездатності КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“25” 12 2019 р.

ЗАКАЛЮЖНИЙ
Заступник генерального директора з поліклінічного розділу роботи та експертизи тимчасової непрацездатності КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

Закалюжний І.С.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



керівник КНП ЛОР «Львівська
обласна клінічна лікарня»

керівник установи

підписана пропозиція

прізвище, ініціали, підпис

2019 р.

дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення показників остеопорозу.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

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

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, L. Tsyhanyk,
O. Synenkyi, O. Romaniuk

The influence of system lupus erythematosus duration upon bone remodeling with osteoporosis / U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, O. Synenkyi, O. Romaniuk. // Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н. А. Джавахишвили. – Тбилиси, 2015. – № 3. – С. 9–14.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 67 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	91,1 %	86,5 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“25” 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»



к. мед. н. Синенький О. В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
Одеська клінічна лікарня»
Григор М. М.
підпис, ініціали, підпис
25.12. 2019 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики кальцієво-фосфорного обміну і стану кісток у хворих на цироз печінки.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Яковлева Р. О., Чемес В. В., Циганик Л. В.

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О.,
Яковлева Р. О., Чемес В. В., Циганик Л. В.

Остеопороз, поєднаний із атеросклерозом, у хворих на цироз печінки: клініко-патогенетичні особливості, принципи діагностики та лікування (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку) / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Яковлева Р. О., Чемес В. В., Циганик Л. В. // Acta medica Leopoliensia. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 76–85.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в гастроентерологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 96 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	91,1 %	82,3 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“25” 12 2019 р.

зав. гастроентерологічного відділу КНП ЛОР
«Львівська обласна клінічна лікарня»

ЛЛЛ Завідувач
гастроентерологічного
відділення
ЛИСАК
Любомира Федорівна
Лисак Л. Ф.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи

обласна клінічна лікарня»

в якій впроваджена пропозиція

Гичка М. М.

прізвище, ініціали, підпис

дата, печатка установи

20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення
маркерів кісткового ремоделювання.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

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

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Циганик Л. В.,

Абрагамович О. О., Романюк О. Т.,

Гута С. І.

Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного
червоного вовчака / Абрагамович У. О., Циганик Л. В., Абрагамович О. О., Романюк О. Т.
Гута С. І. // Львівський клінічний вісник. – 2018. – № 4. – С. 51-60.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в

консультативній поліклініці КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна

назва установи, в якій

лікарня»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 66 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	69,9 %	63,3 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики

у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

Заступник генерального директора
з поліклінічного розділу роботи та
експертизи тимчасової непрацездатності
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

“ 25 ” 12 2019 р.

ЗАКАЛЮЖНИЙ Ігор Степанович
Заступник генерального директора
з поліклінічного розділу роботи
та експертизи тимчасової непрацездатності
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

Закалюжний І.С.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи

якій впроваджена пропозиція

Гичка М. М.

прізвище, ініціали, підпис

25.12. 2019 р.

дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ1. Діагностична цінність лабораторних маркерів кальцієвофосфорного обміну у хворих на
ревматоїдний артрит

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

Абрагамович У. О., Чемес В. В., Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Гута С. І.

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Чемес В. В.,

Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Гута С. І.

Особливості кальцієвофосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит:патогенез, діагностика та принципи диференційованого лікування / Абрагамович У. О., ЧемесВ. В., Абрагамович О. О., Циганик Л. В., Гута С. І. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – №1. – С. 51-62.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в

ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна

назва установи, в якій

лікарня»

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 73 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	87,3 %	82,4 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики

у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“25” 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР
«Львівська обласна клінічна лікарня»

к. мед. н. Синенький О. В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення маркерів кісткового ремоделювання у жінок у постменопаузі.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4

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

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович У. О., Абрагамович О. О.,

Циганик Л. В., Синенький О. В., Романюк О. Т.

Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак / У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, О. В. Синенький, О. Т. Романюк. // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 2 (10) – 3(11). – С. 21–26.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

назва установи, в якій

впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019

6. Загальна кількість спостережень – 64 хворих

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	91,2 %	86,4 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“25” 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

відділенням КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

кандидат медичних наук

Синенький

Олександр Володимирович

к. мед. н. Синенький О. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету імені Данила
Галицького

Член-кореспондент НАМН України
д. мед. н., професор М. Р. Гжегоцький

« 24 » 12 20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес медичних факультетів зі спеціальності «Лікувальна
справа» навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби»

1. **Найменування впровадження:** Удосконалення діагностики системного червоного вовчака.
2. **Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 260-30-66.
3. **Автори розробки:** Абрагамович У.О., Циганик Л.В.
4. **Джерела інформації:**
 - The influence of system lupus erythematosus duration upon bone remodeling with osteoporosis / U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, O. Synenkyi, O. Romaniuk. // Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н. А. Джавахишвили. – Тбилиси, 2015. – № 3. – С. 9–14.
 - Сучасні погляди на проблему остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак (огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку)/ У. О. Абрагамович., О. О. Абрагамович, О. В. Синенький, Л. В. Циганик, А. П. Кушина // Український ревматологічний журнал. – 2014. – № 1. – С. 44-50.
 - Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака / Абрагамович У. О., Циганик Л. В., Абрагамович О. О., Романюк О. Т. Гута С. І. // Львівський клінічний вісник. – 2018. – № 4. – С. 51-60.
5. **Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
6. **Термін впровадження:** січень-грудень 2019 року.
7. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішня медицина».

8. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено підготовку студентів з тем «Системні захворювання сполучної тканини: системний червоний вовчак», «Ведення хворого зі суглобовим синдромом», «Ведення хворого з лихоманкою», «Ведення хворого зі схудненням».
9. **Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішні хвороби»: лекція для студентів V курсу «Системні захворювання сполучної тканини», практичні заняття для студентів V курсу «Системний червоний вовчак» та студентів VI курсу «Ведення хворого з болем у спині та кінцівках», «Ведення хворого з суглобовим синдромом», «Ведення хворого з лихоманкою», «Ведення хворого з пурпурою».

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри

внутрішньої медицини №1

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

д. мед. н., професор



О.О. Абрагамович

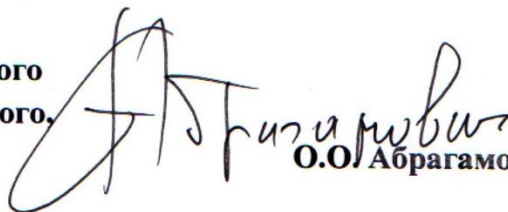
Відповідальний за наукову роботу:

завідувач кафедри

внутрішньої медицини №1

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

д. мед. н., професор



О.О. Абрагамович

Відповідальний за навчальну роботу:

доцент кафедри

внутрішньої медицини №1

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

к. мед. н.



Л.М. Пронів