

Минеральная плотность костной ткани у больных системной склеродермией

Р.Т. АЛЕКПЕРОВ^{1,2}, А.В. СМИРНОВ¹, Н.В. ТОРОПЦОВА¹, Д.М. КУДИНСКИЙ¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить частоту и выраженность снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ее связь с клиническими параметрами в российской популяции больных системной склеродермией (ССД).

Материалы и методы. Обследовали 56 женщин в постменопаузе в возрасте 45—71 (58,1±7,1) года с достоверной ССД и 44 сопоставимых по возрасту здоровых женщин. Всем включенным в исследование проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Hologic QDR 4500, Waltham, MA) поясничного отдела позвоночника (L₁—L_{IV}), шейки бедренной кости (ШБК) и проксимальной части бедренной кости.

Результаты. Между больными ССД и здоровыми женщинами не наблюдалось различий по индексу массы тела — ИМТ (24,7±4,6 и 25,7±3,5 кг/м² соответственно) и длительности постменопаузы (9,6±6,4 и 9,5±7,0 года соответственно); у больных ССД отмечалось более ранний возраст наступления менопаузы (46,9±3,6 и 49,7±3,0 года соответственно; $p<0,001$). МПКТ во всех исследованных отделах у больных ССД достоверно меньше, чем в контрольной группе (0,821±0,121 и 0,861±0,092 г/см² в поясничном отделе позвоночника, $p<0,05$; 0,620±0,129 и 0,736±0,112 г/см² в ШБК; $p<0,0001$; 0,736±0,148 и 0,884±0,124 г/см² в проксимальном отделе бедренной кости, $p<0,0001$). ОП выявлялся у 29 (52%) из 56 больных и только у 5 (11%) из 44 женщин контрольной группы ($p<0,0001$). У больных с диффузной ССД во всех участках отмечалось значительно большее снижение МПКТ, чем при лимитированной ССД. МПКТ у больных, принимавших глюкокортикостероиды (ГКС), достоверно меньше, чем у больных, которым не проводилось лечения ГКС. В контрольной группе МПКТ ассоциировалась с возрастом, длительностью менопаузы и ИМТ. У больных ССД наблюдалась корреляция МПКТ с ИМТ и обратная связь с длительностью менопаузы, а выраженность снижения МПКТ тесно ассоциировалась с длительностью болезни. У больных наблюдалась обратная связь МПКТ с суточной дозой ГКС.

Заключение. У женщин с ССД в постменопаузе в 80% случаев выявляется снижение МПКТ. Снижение МПКТ у женщин этой категории достоверно более частое и более выраженное, чем у здоровых женщин соответствующего возраста. Факторами риска снижения МПКТ и ОП у больных ССД женщин являются низкий ИМТ, диффузная форма ССД, длительность болезни, прием ГКС.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, системная склеродермия, женщины.

Bone mineral density in patients with scleroderma systematica

R.T. ALEKPEROV^{1,2}, A.V. SMIRNOV¹, N.V. TOROPTSOVA¹, D.M. KUDINSKY¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimiry Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Aim. To study the frequency and magnitude of a reduction in bone mineral density (BMD) and its association with clinical parameters in patients with scleroderma systematica (SDS).

Subjects and methods. Fifty-six postmenopausal women aged 45-71 years (58.1±7.1 years) with a valid diagnosis of SDS and 44 age-matched healthy women were examined. Dual-energy X-ray absorptiometry (Hologic QDR 4500, Waltham, MA) was performed in all the included patients to measure BMD in the lumbar spine (L₁—L_{IV}), femoral neck, and proximal femur.

Results. The patients with SDS and the healthy women showed no differences in body mass index (BMI) (24.7±4.6 and 25.7±3.5 kg/m², respectively) and postmenopause duration (9.6±6.4 and 9.5±7.0 years, respectively); menopause occurred earlier in the patients with SDS than in the healthy women (46.9±3.6 and 49.7±3.0 years, respectively) ($p<0.001$). The patients with SDS versus the controls had a significantly lower BMD in the lumbar spine (0.821±0.121 and 0.861±0.092 g/cm²; $p<0.05$), femoral neck (0.620±0.129 and 0.736±0.112 g/cm²; $p<0.0001$), and proximal femur (0.736±0.148 and 0.884±0.124 g/cm²; $p<0.0001$). Osteoporosis (OP) was detected in 29 (52%) of the 56 patients and in only 5 (11%) of the 44 control women ($p<0.0001$). The patients with diffuse SDS displayed a much greater reduction in BMD in all the regions than those with circumscribed SDS. BMD was significantly lower in the patients treated with glucocorticosteroids (GCS) than in the untreated ones. In the control group, BMD was associated with age, duration of menopause, and BMI. In the patients with SDS, BMD was correlated with BMI and inversely correlated with duration of menopause, and the magnitude of a BMD reduction was closely related to disease duration. The patients also showed an inverse correlation of BMD with the daily dose of GCS.

Conclusion. The postmenopausal women with SDS were found to have a lower BMD in 80% of cases. In this category of women, the reduction in BMD was significantly commoner and more pronounced than in the age-matched healthy women. Low BMI, diffuse SDS, disease duration, and GCS use are risk factors for reduced BMD and OP.

Keywords: bone mineral density, scleroderma systematica, women.

ГКС — глюкокортикостероиды
ИМТ — индекс массы тела
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
ОП — остеопороз

ОПе — остеопения
СО — стандартное отклонение
ВЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
ССД — системная склеродермия

ССД_д — диффузная форма ССД
 ССД_л — лимитированная форма ССД

ФР — фактор риска

Системная склеродермия (ССД) — хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется распространенным поражением сосудов, аутоиммунными нарушениями и фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Прогноз заболевания определяется характером и выраженностью поражения внутренних органов, прежде всего легких и сердца. Наряду с этим на качество жизни больных ССД большое влияние оказывает поражение костно-суставной системы, наиболее частыми проявлениями которого служат артралгии, остеолиты и контрактуры [2, 3]. Кроме того, показано, что у больных ССД достоверно снижена минеральная плотность костной ткани (МПКТ), а частота развития остеопороза (ОП) выше, чем в контроле [4–6]. Результаты исследований дали основания для предположения, что ССД является самостоятельным фактором риска (ФР) развития ОП [7]. Вместе с тем в некоторых работах не выявлено снижения МПКТ у больных ССД [8], а также представлены противоречивые данные о клинических ассоциациях сниженной МПКТ при ССД. Как показывают клинические наблюдения, ОП у больных ССД в большинстве случаев выявляется и становится объектом лечения только при развитии его осложнений.

Цель нашего исследования — изучение частоты и выраженности снижения МПКТ, ее связи с клиническими параметрами в российской популяции больных ССД.

Материалы и методы

В исследование включили 56 женщин в постменопаузе в возрасте 45–71 года с достоверной ССД, согласно критериям ACR и ACR/EULAR [9], и длительностью болезни от 1 года до 35 лет. Контрольную группу составили сопоставимые по возрасту с основной группой 44 женщины, отобранные из популяционной выборки одного из районов Москвы методом случайных чисел. Характеристика больных и контрольной группы представлена в табл. 1. В соответствии с классификацией E. LeRoy и соавт. [10] в большинстве случаев наблюдалась лимитированная форма ССД (ССД_л), а диффузная форма (ССД_д) отмечалась у 30% больных, что отражает обычное соотношение этих клинических форм заболевания в популяции больных.

Всем включенным в исследование проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Hologic QDR 4500A, Waltham, MA) поясничного отдела позвоночника (L₁–L_{IV}), шейки бедренной кости (ШБК) и всего проксимального отдела бедренной кости (ВПОБК). Результаты измерения МПКТ представлены в граммах на квадратный сантиметр и по *T*-критерию — количество стандартных отклонений (СО) от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых. Согласно критериям ВОЗ [11], ОП констатировали при *T*-критерии ≤ –2,5 СО.

Сведения об авторах:

Смирнов Александр Викторович — зав. лаб. лучевой диагностики ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой

Торонцова Наталья Владимировна — зав. лаб. остеопороза ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой

Кудинский Даниил Маркович — м.н.с. лаб. лучевой диагностики ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой

Таблица 1. Характеристика больных ССД и контрольной группы

Параметр	ССД	Контроль
Число больных	56	44
Возраст, годы	58,1±7,1	59,2±6,6
Лимитированная ССД	39 (70)	—
Длительность ССД, годы	11,2±8,0	—
ИМТ	24,78±4,62	25,73±3,59
Число случаев с ИМТ:		
>24 кг/м ²	26 (46)	28 (64)
<19 кг/м ²	4 (7)	—
Возраст менопаузы, годы	46,9±3,6*	49,7±3,0
Длительность менопауз, годы	9,6±6,4	9,5±7,0
Прием ГКС	37 (66)	—
Прием витамина D	23 (41)	—

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$. * — $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой. ГКС — глюкокортикостероиды.

Всем больным ССД проводили общеклиническое обследование, включая определение содержания высокочувствительного С-реактивного белка (ВЧСРБ), общего холестерина и его фракций. При необходимости дополнительно выполняли рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях, рентгенографию тазобедренных суставов.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ Statistica 6.0. Сравнение количественных параметров между двумя группами выполняли с применением критерия *U* Манна–Уитни. Корреляционные связи переменных изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных параметров между группами применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении группы больных с контролем не выявлено различий по ИМТ и длительности постменопаузы, в то же время обращал внимание достоверно более ранний возраст наступления менопаузы у больных ССД.

Результаты остеоденситометрии представлены в табл. 2. Как следует из полученных данных, МПКТ во всех исследованных областях у больных ССД достоверно меньше, чем в контрольной группе. Средняя МПКТ в L₁–L_{IV}, в ШБК и ВПОБК у больных ССД меньше, чем у женщин контрольной группы, на 4,7, 15,8 и 16,8% соответственно.

При денситометрическом обследовании ОП хотя бы в одной из измеренных областей скелета выявлен у 29 (52%) больных ССД и только у 5 (11%) женщин контрольной группы ($p < 0,0001$). При этом у 9 (16%) больных ССД снижение МПКТ по *T*-критерию на 2,5 СО и более обнаруже-

Контактная информация:

Алекперов Ризван Таир-оглы — с.н.с. лаб. микроциркуляции и воспаления ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой, проф. каф. терапии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; e-mail: ralekperov@list.ru

Таблица 2. МПКТ и Т-критерий у больных ССД и в контрольной группе (M±SD)

Параметр	ССД	Контроль	p
МПКТ L _I –L _{IV} , г/см ²	0,821±0,121	0,861±0,092	<0,05
T-критерий L _I –L _{IV}	-1,95±1,29	-1,65±0,82	<0,05
МПКТ ШБК, г/см ²	0,620±0,129	0,736±0,112	<0,0001
T-критерий ШБК	-2,04±1,15	-0,97±1,08	<0,0001
МПКТ ВПОБК, г/см ²	0,736±0,148	0,884±0,124	<0,0001
T-критерий ВПОБК	-1,55±1,24	-0,45±1,02**	<0,0001

но во всех 3 исследованных участках, в то время как в группе контроля — лишь у 1 (2%) женщины ($p=0,039$). Еще у 7 (13%) больных ССД ОП выявлен в двух участках скелета, а в контроле — у 1 (2%; $p=0,075$). Наиболее часто ОП выявлялся в одной из исследованных областей — у 13 (23%) больных ССД и у 3 (7%) женщин контрольной группы ($p=0,03$).

У больных ССД достоверно больше случаев ОП как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с контролем (табл. 3). Кроме того, достоверно чаще встречалась остеопения (ОПе) в ВПОБК у лиц с ССД. При суммарном учете ОП и ОПе частота сниженной МПКТ в ШБК и ВПОБК также достоверно больше в группе больных, чем у женщин контрольной группы. В основной группе число больных со сниженной МПКТ (ОП+ОПе) хотя бы в одной области измерения составило 80%.

В дальнейшем проведен анализ среди больных ССД для выявления ФР развития ОП. В табл. 4 представлены различия по МПКТ и T-критерию в L_I–L_{IV}, ШБК и ВПОБК между отдельными подгруппами больных. У 17 (30%) больных отмечалась ССД_н, а ССД_д — у 39 (70%). Сравнение между этими подгруппами пациентов показало достоверно большее снижение МПКТ у больных с ССД_д во всех областях измерения. Наибольшее различие отмечалось в ШБК и проксимальном отделе бедренной кости (на 18 и 13% соответственно), а в поясничном отделе позвоночника это различие составило 10%.

ГКС (метилпреднизолон) принимали 37 (66%) из 56 пациентов в суточной дозе от 3 до 12 мг (в среднем 5,97±2,38 мг). МПКТ во всех исследованных участках у этих больных была достоверно меньше, чем у больных, которые не получали данный препарат.

Уровень ВЧСРБ определяли у 38 больных ССД, а повышение его содержания выявлено у 19 (50%). Как показал сравнительный анализ, МПКТ у больных с повышенным содержанием ВЧСРБ была меньше, чем у больных с нормальным его уровнем, но эти различия оказались статистически значимыми только для L_I–L_{IV}.

Переломы костей в анамнезе имелись у 10 (18%) больных. Сравнение двух групп больных с переломами костей в анамнезе с больными без переломов показало достоверно более значительное снижение МПКТ в 1-й группе больных во всех областях измерения (табл. 4).

В табл. 5 представлены результаты корреляционного анализа ассоциаций МПКТ с традиционными ФР развития ОП и с отдельными клиническими характеристиками больных ССД. Как следует из полученных данных, в контрольной группе МПКТ тесно ассоциировалась с возрастом, длительностью постменопаузы и ИМТ. У больных

Таблица 3. Частота развития ОПе/ОП у больных ССД и в контрольной группе

Параметр	ССД	Контроль	p
T-критерий L _I –L _{IV} (n=56):			
норма	14 (25)	11 (25)	Нд
ОПе+ОП	42 (75)	33 (75)	Нд
ОП	19 (34)	4 (9)	0,003
T-критерий ШБК (n=44):			
норма	9 (20)	20 (45)	0,013
ОПе+ОП	37 (80)	24 (55)	0,012
ОП	18 (39)	2 (5)	0,0001
T-критерий ВПОБК (n=44):			
норма	16 (38)	34 (77)	0,0004
ОПе+ОП	26 (62)	10 (23)	0,0004
ОП	12 (29)	2 (5)	0,0031

Примечание. Нд — различия недостоверны, здесь и в табл. 4, 5: в скобках процент.

ССД также наблюдалась прямая корреляция МПКТ с ИМТ и обратная — с длительностью постменопаузы. В то же время при ССД МПКТ не коррелировала с возрастом больных, но выраженность снижения МПКТ у больных ССД тесно ассоциировалась с длительностью болезни; наблюдалась обратная связь между МПКТ и суточной дозой ГКС.

Обсуждение

Данная работа является первым исследованием МПКТ в российской популяции больных ССД. Исследование проведено в репрезентативной группе больных ССД женщин в постменопаузе и в сопоставимой по возрасту контрольной группе. Полученные результаты убедительно показали достоверное снижение МПКТ у больных ССД по сравнению с контрольной группой. Эти данные согласуются с результатами большинства исследований МПКТ у больных ССД и были вполне ожидаемыми [7, 12–17]. В частности, в обзоре М. O'raig и соавт. [18] 12 работ, посвященных изучению МПКТ при ССД, в 10 из них найдено достоверное снижение МПКТ у больных ССД по сравнению со здоровым контролем и только в 2 работах различий не наблюдалось. При этом в разных исследованиях частота снижения МПКТ составила 27–53%, а частота ОП варьировала в более широком диапазоне — от 3 до 51%. В нашем исследовании сниженная МПКТ выявлялась в 75% случаев в L_I–L_{IV}, в 80% в ШБК и 62% в ВПОБК. При этом в группе больных сниженная МПКТ в ШБК и ВПОБК встречалась достоверно чаще, чем у жен-

Таблица 4. МПКТ и Т-счет у отдельных подгрупп больных ССА

Параметр	ССД _д		ССД _н		ГКС (-)		ГКС (+)		СРБ ≤3 мг/л		СРБ >3 мг/л		D3(-)		D3(+)		Перелом (-)		Перелом (+)		p
	SSD _д	p	SSD _н	p	ГКС (-)	p	ГКС (+)	p	СРБ ≤3 мг/л	p	СРБ >3 мг/л	p	D3(-)	p	D3(+)	p	Перелом (-)	p	Перелом (+)		
МПКТ L _I -L _{IV}	0,784±0,087	0,034	0,868±0,166	0,034	0,930±0,134	0,034	0,801±0,137	0,001	0,870±0,113	0,031	0,783±0,123	0,031	0,890±0,129	0,031	0,774±0,157	0,002	0,854±0,151	0,002	0,757±0,071	0,025	
МПКТ ШБК	0,547±0,082	0,002	0,669±0,145	0,002	0,677±0,118	0,002	0,584±0,124	0,018	0,637±0,123	Нд	0,587±0,133	Нд	0,663±0,129	Нд	0,537±0,091	0,001	0,649±0,138	0,001	0,526±0,060	0,0041	
МПКТ ВПОБК	0,674±0,132	0,042	0,779±0,170	0,042	0,811±0,133	0,042	0,689±0,139	0,012	0,795±0,118	Нд	0,698±0,158	Нд	0,780±0,150	Нд	0,652±0,117	0,004	0,768±0,167	0,004	0,635±0,099	0,010	
T L _I -L _{IV}	-2,39±0,79	Нд	-1,74±1,53	Нд	-1,26±1,10	Нд	-2,16±1,40	0,003	-1,50±1,00	Нд	-2,48±1,11	Нд	-1,49±1,20	Нд	-2,61±1,17	0,001	-1,82±1,40	0,001	-2,68±0,65	0,030	
T ШБК	-2,71±0,73	0,003	-1,67±1,29	0,003	-1,49±1,10	0,003	-2,36±1,08	0,013	-1,66±1,19	Нд	-2,36±1,16	Нд	-1,64±1,18	Нд	-2,75±0,75	0,0009	-1,83±1,24	0,0009	-2,94±0,52	0,002	
T ВПОБК	-2,15±1,08	0,029	-1,28±1,40	0,029	-0,79±1,01	0,029	-2,03±1,14	0,001	-1,23±1,03	Нд	-2,19±1,36	Нд	-1,21±1,23	Нд	-2,39±0,98	0,0015	-1,38±1,39	0,0015	-2,50±0,81	0,008	

Таблица 5. Корреляции ОП с традиционными ФР и клиническими параметрами у больных ССА

Параметр	Возраст		ИМТ		Длительность менопаузы		Длительность болезни		Доза ГКС	
	ССД	контроль	ССД	контроль	ССД	контроль	ССД	контроль	ССД	контроль
МПКТ L _I -L _{IV}	Нд	R=-0,34; p=0,022	ССД	R=0,39; p=0,009	ССД	R=-0,37; p=0,026	ССД	R=-0,39; p=0,008	ССД	R=-0,31; p=0,024
МПКТ ШБК	Нд	R=-0,47; p=0,001	ССД	R=0,36; p=0,026	Нд	Нд	ССД	R=-0,47; p=0,001	ССД	R=-0,34; p=0,024
МПКТ ВПОБК	Нд	R=-0,26; p=0,08	ССД	R=0,33; p=0,041	Нд	Нд	ССД	R=-0,28; p=0,065	ССД	R=-0,37; p=0,013
T-счет L _I -L _{IV}	Нд	R=-0,34; p=0,022	ССД	R=0,38; p=0,006	Нд	R=-0,39; p=0,015	ССД	R=-0,38; p=0,009	ССД	Нд
T-счет ШБК	Нд	R=-0,46; p=0,001	ССД	R=0,41; p=0,009	Нд	Нд	ССД	R=-0,47; p=0,001	ССД	R=-0,30; p=0,048
T-счет ВПОБК	Нд	R=-0,32; p=0,031	ССД	R=0,37; p=0,025	Нд	Нд	ССД	R=-0,34; p=0,022	ССД	R=-0,45; p=0,003

щин контрольной группы, у которых частота выявления сниженной МПКТ в этих областях измерения составила 55 и 23% соответственно. Эти различия были более значительными при сравнении частоты развития ОП у больных ССД и в контрольной группе. Так, ОП выявлялся при ССД в L_I-L_{IV}, в ШБК и ВПОБК у 34, 39 и 29% больных и только у 9, 5 и 5% лиц в контрольной группе соответственно.

МПКТ у больных с ССД_д был существенно меньше, чем у больных с ССД_н. Это различие, вероятно, обусловлено более выраженной активностью болезни при ССД_д, более частым применением ГКС и более низким ИМТ. Результаты других работ по изучению связи МПКТ с клиническими формами ССД противоречивы. В исследовании Н. da Silva и соавт. [8], включавшем 25 женщин (13 в постменопаузе), МПКТ достоверно не различалась между больными с ССД_д и ССД_н. В других работах с включением большего числа больных — 90 женщин в исследовании G. La Montagna и соавт. [4] и 84 больных в исследовании С. Mok и соавт. [17] также не выявлено корреляции МПКТ с распространенностью поражения кожи или вовлечением внутренних органов у больных ССД. В исследовании G. Kılıc и соавт. [15] МПКТ не различалась между больными с ССД_д и ССД_н, но МПКТ проксимального отдела бедренной кости ассоциировалась с кожным счетом и активностью болезни. P. Sampaio-Barros и соавт. [13] также не выявили ассоциации МПКТ с клиническими вариантами болезни во всех возрастных группах женщин с ССД. Вместе с тем в ряде исследований показано, что у больных с ССД_д МПКТ во всех отделах скелета был ниже, чем при ССД_н [5, 12].

Большее совпадение результатов отмечается при оценке связи МПКТ с длительностью ССД. В немногочисленных пока работах выявлено прогрессирующее снижение МПКТ по мере увеличения длительности болезни [5, 19]. В нашем исследовании также наблюдалась достоверная обратная связь МПКТ во всех изученных участках скелета с длительностью ССД.

Развитие ОП ассоциируется с большим числом ФР: возраст, женский пол, ранняя менопауза, постменопауза, низкий ИМТ, низкая физическая активность, недостаточное поступление кальция и др. [20]. Однако проведенный систематический обзор показал, что значение каждого из перечисленных ФР развития ОП у больных ССД неоднозначно и существенно различается между отдельными исследованиями [18].

В этом исследовании мы не обнаружили корреляции МПКТ с возрастом больных, хотя во многих работах выявлена обратная связь этих параметров [12, 14, 16, 17]. Возможно это связано с относительно небольшими возрастными рамками включенных в наше исследование женщин. Другим объяснением может служить то, что выявленные в нашем исследовании многочисленные ассоциации МПКТ с другими традиционными ФР и клиническими параметрами могли нивелировать роль возраста в снижении МПКТ и развитии ОП в данной группе больных.

Существенным по значению ФР у женщин является менопауза. Роль менопаузы в снижении МПКТ показана и у больных ССД. Еще в первых исследованиях МПКТ при ССД отмечено, что доля женщин в постменопаузе среди больных достоверно больше, чем у здоровых женщин соответствующего возраста [4]. По результатам неко-

торых исследований, у больных ССД женщин менопауза наступает в более раннем возрасте, чем у здоровых женщин [13, 19]. Эти данные еще раз подтвердились полученными в нашем исследовании результатами. В частности, возраст наступления менопаузы у больных был достоверно меньше, чем в контрольной группе, а МПКТ находилась в обратной связи с длительностью менопаузы. Роль менопаузы в развитии ОП подтверждается результатами исследования М. Omai и соавт. [21], в котором сниженная МПКТ у женщин с ССД в постменопаузе встречалась достоверно чаще, чем у женщин с сохраненным менструальной функцией, — у 83 и 47% соответственно.

Другим универсальным ФР развития ОП считается низкий ИМТ. По нашим наблюдениям, МПКТ достоверно коррелировала с ИМТ как в контрольной группе, так и у больных ССД. Аналогичные данные получены в ряде других исследований при изучении МПКТ у лиц, страдающих ССД [12, 13, 17, 19, 21]. Более того, в одной из этих работ ИМТ был единственным показателем, который достоверно различался между больными ССД и здоровым контролем [17].

Хроническое воспаление часто характеризуется дисбалансом между образованием и резорбцией костной ткани, с преобладанием остеокластогенеза [22]. В нескольких работах показано повышение уровня маркеров воспаления, таких как СРБ и ИЛ-6, по мере прогрессирования ОП у женщин в постменопаузе, что, по мнению авторов, указывает на возможную роль воспаления в его развитии [23–25]. Как показало наше исследование, МПКТ в поясничном отделе позвоночника у больных ССД с повышенным содержанием ВЧСРБ достоверно меньше, чем у больных с нормальным его уровнем. В других участках также наблюдалась тенденция к большему снижению МПКТ у больных с повышенным уровнем ВЧСРБ. Взаимосвязь снижения МПКТ с воспалением, оцениваемого по уровню серологических маркеров, при ССД изучалась в нескольких исследованиях с противоречивыми результатами. В. Frediani и соавт. [12] не выявили различий МПКТ между больными с повышенными или нормальными уровнями серологических маркеров воспаления. В другой работе также не выявлено корреляции МПКТ с маркерами воспаления (СРБ, СОЭ) и маркерами костно-

го метаболизма. Эти результаты, по мнению авторов, могут быть объяснены тем, что исследование было одномоментным и включало небольшое число больных с повышенным уровнем СРБ и СОЭ [14]. Возможно также играет роль большая скорость изменений серологических маркеров воспаления по сравнению с МПКТ.

Статистический анализ показал, что МПКТ во всех исследованных областях скелета у больных, принимавших ГКС, достоверно меньше, чем у больных, которые не получали ГКС. Кроме того, наблюдалась достоверная обратная связь МПКТ с суточной дозой ГКС. Известно, что длительный прием ГКС является существенным фактором, способствующим снижению МПКТ и развитию вторичного ОП [26]. У больных, принимающих эти препараты более 6 мес, частота развития ОП, индуцированного ГКС, достигает 50% [27]. Представленные в литературе результаты исследований по изучению МПКТ у больных ССД на фоне приема ГКС достаточно противоречивы. Так, в работе М. Atteritano и соавт. [28] не выявлено различий в МПКТ между больными ССД, которые получали ГКС, и теми, кто никогда не принимал эти препараты. Р. Samraio-Barros и соавт. [13] при обследовании 61 женщины с ССД в возрасте 26–51 года и 60 больных в постменопаузе не наблюдали ассоциации снижения МПКТ с предыдущим приемом ГКС во всех возрастных группах больных. Вместе с тем в большом популяционном исследовании, проведенном в Тайване и включавшем 1712 больных ССД (79% женщин), многофакторный регрессионный анализ показал тесную связь приема ГКС в суточной дозе >7,5 мг с развитием ОП и остеопоротических переломов у больных ССД [29].

Заключение

Таким образом, у женщин с ССД в постменопаузе в 80% случаев выявлялось снижение МПКТ, которое встречалось достоверно чаще и было более выраженное, чем у здоровых женщин соответствующего возраста. ФР снижения МПКТ и ОП у больных ССД женщин являются низкий ИМТ, диффузная форма ССД, длительность болезни, прием ГКС.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. *Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы*. М.: Медицина; 1993.
2. Lorand V, Czirjak L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10, Pt 2):315-328. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.027.
3. Tedeschini E, Pingani L, Simoni E, Ferrari D et al. Correlation of articular involvement, skin disfigurement and unemployment with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis: a hospital sample. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):186-194. doi:10.1111/1756-185X.12100.
4. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol.* 1991;10(1):18-22. doi:10.1007/bf02208027.
5. Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, Ferdeghini M, Pitaro N, Latorraca A, Ferri C. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol.* 1995;14(4):407-412. doi:10/1007/bf02207673.
6. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(4):371-372. doi:10.1093/rheumatology/38.4.371.
7. Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss: the role of disease and body composition. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):384-387. doi:10.1080/03009740600704296.

8. da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(1):40-46. doi:10.1590/s0104-42301997000100010.
9. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnsn SR, Baron M, Tyndall A, Matsuuchi M, Naden R, Pope J. on behalf of all experts committed to the working group for Classification Criteria for SSc. Classification criteria for systemic sclerosis: preliminary results. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):A59. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.238.
10. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-205.
11. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4:368-381. doi:10.1007/BF01622200.
12. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Chellini F, Capperucci C, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:326-327. doi:10.1136/ard.2003.011064.
13. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):180-184. doi:10.1007/s10067-004-0961-0.
14. Avouc J, Koumakis E, Toth E, Meunier M et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(12):1871-1878. doi:10.1002/acr.21761.
15. Kilic G, Kilic E, Akgol O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2013. doi:10.1111/1756-185X.12242.
16. Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, Toumi H, Lespessailles E. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget.* 2015;6(17):14865-14873. doi:10.18632/oncotarget.3806.
17. Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(2):296-303. doi:10.1093/rheumatology/kes240.
18. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1881-1890. doi:10.3899/jrheum.130032.
19. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hasouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationship with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):3143-3148. doi:10.1007/s00296-011-2150-1.
20. *Ревматология: национальное руководство.* Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
21. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6)(Suppl 86):28-32. doi:10.2899/jrheum.130032.
22. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic disease. *Reumatismo.* 2014;66(2):125-135. doi:10.4081/reumatismo.2014.785.
23. Ferrari SL, Ahn-Luona L, Garnerio P et al. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:255-259. doi:10.1210/jc.2001-020092.
24. Jilka RL, Hangoc C, Girasole G et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by interleukin-6. *Science.* 1992;257:88-91. doi:10.1126/science.1621100.
25. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G et al. Serum Interleukin-6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2032-2042. doi:10/1210/jcem.86.5.7445.
26. Pereira RMR, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics.* 2010;65(11):1197-1205. doi:10.1590/s1807-59322010001100024.
27. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-787. doi:10.1007/s001980200108
28. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers and Fractures in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Control Study. *PLoS ONE.* 8(6). doi:10.1371/journal.pone.0066991.
29. Lai CC, Wang SH, Chen WS, Liu CJ, Chen YJ, Lee PC, Chang YS. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1347-1352. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204832.

Поступила 30.12.2015