

Маркеры костного метаболизма у пациентов с системной склеродермией

Иванова Ю.Ю.¹, Бугрова О.В.¹, Нагорнова К.А.², Сайфутдинов Р.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6 / ул. М. Горького, 45 / пер. Дмитриевский, 7;

²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Механизм развития остеопороза (ОП) при системной склеродермии (ССД) остается до конца неясным.

Цель исследования – оценить состояние минеральной плотности кости (МПК) и уровень маркеров костного метаболизма (остеокальцина – ОК, – С-концевых телопептидов коллагена I типа – b-CrossLaps) в сыворотке крови у пациентов с ССД.

Пациенты и методы. Обследовано 65 больных ССД, 6 (9%) мужчин и 59 (91%) женщин, средний возраст которых составил 51 [39; 61] год (основная группа), и 35 здоровых лиц, сопоставимых по антропометрическим показателям (контрольная группа).

У всех обследованных были оценены важнейшие популяционные факторы риска ОП. МПК определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA); уровень витамина D, ОК и b-CrossLaps в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Снижение МПК статистически значимо чаще наблюдалось у больных ССД (46, 71%), чем в контроле (11, 31%). Значимыми факторами риска ОП при ССД были ранняя менопауза, низкая физическая активность, гиповитаминоз D, вероятно, высокая активность и длительность болезни. У пациентов с ССД отмечалось значимое снижение уровня ОК по сравнению с контролем; при сниженной МПК содержание ОК было значимо меньше, чем при нормальной МПК. Средние показатели b-CrossLaps в основной и контрольной группах оказались сопоставимыми, но у больных с ОП данный параметр был ниже, чем у лиц с нормальной МПК.

Заключение. У пациентов с ССД ОП развивается статистически значимо чаще по сравнению со здоровыми лицами. Факторами риска ОП являются ранняя менопауза, низкая физическая активность, высокая длительность и активность ССД. Отмечено преобладание нарушения костеобразования над резорпцией кости как механизма развития вторичного ОП.

Ключевые слова: системная склеродермия; остеопороз; факторы риска; минеральная плотность кости; остеокальцин; b-CrossLaps.

Контакты: Юлия Юрьевна Иванова; Romanchuk-1994@bk.ru

Для ссылки: Иванова ЮЮ, Бугрова ОВ, Нагорнова КА, Сайфутдинов РИ. Маркеры костного метаболизма у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2022;16(6):43–48. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-43-48

Bone metabolism markers in patients with systemic sclerosis

Ivanova Yu. Yu.¹, Bugrova O. V.¹, Nagornova K. A.², Sayfutdinov R. I.¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; ²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Sovetskay Street / 45, M. Gorkiy Street / 7, Dmitrievskiy Lane, 460000 Orenburg, Russia;

²41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

The mechanism of osteoporosis (OP) development in systemic sclerosis (SSc) remains unclear.

Objective: to assess bone mineral density (BMD) and the level of bone metabolism markers (osteocalcin – OC, – C-terminal type I collagen telopeptides – b-CrossLaps) in the blood serum of patients with SSc.

Patients and methods. 65 patients with SSc were examined, 6 (9%) men and 59 (91%) women, the average age was 51 [39; 61] year (main group), and 35 healthy individuals comparable in anthropometric parameters (control group). In all individuals were assessed the most important populational risk factors for OP. BMD was determined using dual energy X-ray absorptiometry (DXA); the level of vitamin D, OC and b-CrossLaps in blood serum – by enzyme immunoassay.

Results and discussion. A decrease in BMD was statistically significantly more common in patients with SSc (46, 71%), than in controls (11, 31%). Significant risk factors for OP in SSc were early menopause, low physical activity, hypovitaminosis D, and probably high activity and duration of the disease. In patients with SSc, there was a significant decrease in the level of OC compared with the controls; in patients with a reduced BMD, the content of OC was significantly less than in patients with normal BMD. The average values of b-CrossLaps in the main and control groups were comparable, but in patients with OP this parameter was lower than in those with normal BMD.

Conclusion. In patients with SSc, OP develops statistically significantly more often than in healthy individuals. Risk factors for OP are early menopause, low physical activity, long duration and high activity of SSc. The predominance of bone formation impairment over bone resorption as a mechanism for the development of secondary OP was noted.

Keywords: systemic sclerosis; osteoporosis; risk factors; bone mineral density; osteocalcin; b-CrossLaps.

Contact: Yulia Yurievna Ivanova; Romanchuk-1994@bk.ru

For reference: Ivanova Yu Yu, Bugrova OV, Nagornova KA, Sayfutdinov RI. Bone metabolism markers in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):43–48. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-43-48

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое заболевание соединительной ткани, характеризующееся выраженным фиброзом кожи и внутренних органов, патологией сосудов по типу облитерирующего эндартериита и распространенными васоспастическими нарушениями, а также поражением опорно-двигательного аппарата [1]. Наряду с другими системными ревматическими заболеваниями ССД рассматривается как важный фактор риска развития остеопороза (ОП) [2–6]. При этом одни авторы склоняются к большей роли популяционных факторов риска в развитии ОП, а другие считают, что не меньшее влияние на состояние костной ткани оказывает клиническое течение ССД: ее продолжительность, диффузная форма, высокий кожный счет по Роднану, поражение внутренних органов [2, 5–7]. Так, в исследовании С. Midol и соавт. [2], значимыми факторами риска ОП у больных ССД признаны диффузная форма болезни, кожный счет >10 баллов и поражение легких. Прослежена отрицательная связь между минеральной плотностью кости (МПК) при ССД и кожным счетом по Роднану. Было отмечено, что выраженный фиброз кожи и внутренних органов может предсказывать развитие ОП при ССД [7]. Имеются единичные работы, посвященные костному метаболизму и механизмам развития ОП при ССД, причем, как правило, у женщин в постменопаузе [7–11]. В ряде исследований у пациенток с ССД в постменопаузе наблюдался значимо более высокий уровень остеокальцина (ОК) [7, 9], тогда как в других работах он не отличался от среднего показателя в контроле [10]. По данным В.Н. Варгиной [11], при ССД выявлялась нормальная либо сниженная активность остеобластов с учетом уровня ОК и повышенная активность остеокластов с учетом содержания С-концевых тепепептидов I типа (b-CrossLaps) в моче. Есть мнение, что при ССД ОП характеризуется высокой скоростью костного ремоделирования, хотя не все исследователи разделяют эту точку зрения. Некоторые авторы полагают, что ряд регуляторов костного обмена, подавляющих активность остеобластов, отражают процесс и степень фиброза, а не ОП [7]. Из-за малого количества исследований сложно сделать определенный вывод о механизмах снижения МПК у пациентов с ССД, что диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования – оценить состояние МПК и уровень маркеров костного метаболизма (ОК, b-CrossLaps) в сыворотке крови у пациентов с ССД.

Пациенты и методы. В основную группу включено 65 больных с ССД, медиана возраста – 51 [39; 61] год, длительности заболевания – 5 [3; 10] лет. Большинство составляли женщины (91%) в постменопаузе (66,1%), медиана возраста наступления менопаузы – 45 [43; 49] лет, а ее продолжительности – 7 [5; 18] лет. Диагноз ССД был верифицирован по общепринятым диагностическим критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), 2013 г. [1]. Диффузная форма диагностирована у 50 (77%) пациентов, лимитированная форма – у 15 (23%). Хроническое медленно прогрессирующее течение ССД наблюдалось у 33 (51%) больных, подострое – у 31 (47%), острое – у 1 (2%). Средний индекс активности заболевания по шкале EScSG (European Scleroderma Study Group) 2001 г. без учета уровня комплемента был равен 5,0 [3,5; 6,5] баллам. У 39 (60%) лиц заболевание находилось в стадии развернутых клинических проявлений. Поражение кожи было выявлено у всех пациентов, средний кожный счет по

Роднану составил 20 [12; 27] баллов. При этом плотный отек кожи имелся у 30 (46%) больных, индурация – у 21 (32%), атрофия – у 14 (22%). Гиперпигментация регистрировалась в 83% случаев, депигментация – в 14%. У всех пациентов определялся синдром Рейно, при этом дистальные язвы отмечались у 22 (34%). У многих больных обнаружено поражение внутренних органов: пневмофиброз – у 44 (68%), повышение систолического давления в легочной артерии >35 мм рт. ст. по данным эхокардиографии – у 8 (12%), клапанные пороки сердца – у 33 (51%), поражение пищевода – у 39 (60%), полиартрит – у 33 (51%), поражение мышц – у 17 (26%). Хроническая склеродермическая нефропатия диагностирована у 5 (8%) пациентов. Медиана скорости клубочковой фильтрации составила 95 [84; 106] мл/мин/1,73 м².

Большинство больных (78%) получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 7,0 [4; 8] мг/сут, средняя длительность их приема – 4,0 [2; 7] года. Д-пеницилламин использовали 34 (52%) пациента, препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, антагонисты кальция или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), были назначены всем больным. Помимо этого, 15 (23%) участникам исследования проводилось лечение метотрексатом. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) и препараты кальция и витамина D длительно принимали 78 и 63% пациентов соответственно.

В контрольную группу вошли 35 здоровых лиц, не имевших признаков острых или хронических воспалительных заболеваний, сопоставимых по возрасту и антропометрическим показателям с пациентами основной группы.

Больные ССД были обследованы согласно российским клиническим рекомендациям [1]. Оценка МПК проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dualenergy X-ray absorptiometry, DXA) в поясничном отделе позвоночника (L₁₋₄), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) на аппарате OsteoSys DEXXUM T. Значение T-критерия ≤–2,5 SD соответствовало показателю ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет. У женщин в пременопаузе и у мужчин моложе 50 лет снижением костной массы ниже возрастной нормы считали уровень Z-критерия ≤–2,0 SD. У всех обследованных были оценены популяционные факторы риска ОП [12–15].

Физическая активность определялась с помощью коэффициента физической активности (КФА) как отношение среднесуточных затрат энергии индивида к затратам энергии в состоянии покоя – так называемой величине основного обмена [16]. Физическая активность соответствовала низкому уровню при КФА от 1,2 до 1,69 балла.

Концентрацию витамина D в крови исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью набора DIAsource 25OH Vitamin D Total ELISA. Для диагностики состояния костного метаболизма измеряли уровни ОК и b-CrossLaps в сыворотке крови с использованием наборов IDS N-MID Osteocalcin ELISA и IDS Serum CrossLaps ELISA соответственно.

Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считали значимыми при p<0,05.

Таблица 1. Содержание маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у лиц контрольной группы и пациентов с ССД в зависимости от состояния МПК
Table 1. The contents of bone metabolism markers in the blood serum of individuals in the control group and in patients with SSс, depending on the state of the BMD

Показатель	Группа обследованных	Группа в целом	норма	МПК остеопения	ОП
ОК, нг/мл	Основная (n=65) Контрольная (n=35)	6,4 [4,9; 10,2]* 24,5 [11,8; 39,5]	14,4 [11; 16,9] (n=8)* 39,5 [19,8; 52,2] (n=15)	5,5 [4,9; 16,2] (n=11)* 18,1 [9,2; 31,8] (n=9)	6,2 [4,3; 7,9] (n=46)** 12,5 [10,6; 24,5] (n=11)
b-CrossLaps, нг/мл	Основная (n=65) Контрольная (n=35)	0,3 [0,2; 0,6] 0,35 [0,23; 0,5]	0,65 [0,42; 0,8] (n=8)* 0,23 [0,16; 0,34] (n=15)	0,3 [0,2; 0,3] (n=11) 0,3 [0,29; 0,4] (n=9)	0,3 [0,2; 0,6] (n=46)** 0,6 [0,5; 0,7] (n=11)

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; ** $p < 0,05$ при сравнении с соответствующей подгруппой пациентов с ССД.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (№60 от 11.06 2022 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. ОП значительно чаще наблюдался при ССД – у 46 (71%) больных, чем у лиц контрольной группы, – у 11 (31%). Остеопения отмечалась у 11 (17%) пациентов с ССД, тогда как нормальные значения МПК во всех областях определялись только у 8 (12%). Больные со сниженными параметрами МПК были значительно старше, чем пациенты с нормальными показателями МПК: средний возраст составил 52 [44; 64] года и 37 [34; 38] лет соответственно. Женщин в постменопаузе было статистически значимо больше среди лиц с остеопенией и ОП – 37 (65%) и 2 (25%) соответственно ($p < 0,05$). Средний возраст наступления постменопаузы у пациенток с ССД оказался меньше – 45 [44; 50] лет, чем в контроле, – 53 [49; 53] года ($p = 0,002$). Анализ клинического течения ССД показал, что больные с низкой МПК имели значимо более высокий индекс активности ESсSG – 5,5 [4; 6,5] балла, большую продолжительность заболевания – 5 [3; 10] лет, выраженный фиброз кожи – 20 [13; 27] баллов по Роднану и преимущественно диффузную форму болезни – 47 (82%) [2, 11]. При оценке клинических проявлений у пациенток в пре- и постменопаузе с ССД и ОП обнаружено, что в постменопаузальном периоде значимо чаще выявлялся пневмофиброз. По остальным характеристикам заболевания пациентки не различались. Среди больных с ОП и остеопенией было больше лиц, принимавших ГК и ИПП (по 82% соответственно), чем среди участников с нормальными значениями МПК – 50%. Средняя длительность приема ГК и их дозы также были значимо выше у пациентов с ОП и остеопенией.

При анализе популяционных факторов риска ОП обнаружено, что у больных с ССД и ОП частота низкой физической активности была выше, чем в контроле: 65 и 27% соответственно ($p = 0,02$). Более низкий уровень физической нагрузки наблюдался у пациентов с ССД и сниженной МПК по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения МПК, однако различия не были статистически значимыми.

Средний уровень витамина D при ССД был ниже, чем в контроле: 22,5 [14; 34,6] и 35,3 [28,8; 38,7] нг/мл соответственно. Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови больных оказалось сниженным и практически не зависело от пола, наличия или отсутствия низкой МПК. Концентрация витамина D у женщин в пре- и постменопаузе с ССД была сопоставима. Полученные данные подтверждались отсутствием связи между уровнем 25(ОН)D и МПК, а также особенностями течения ССД.

Среднее значение ОК у больных ССД составило 6,4 [4,9; 10,2] нг/мл, что было значимо ниже, чем в контроле, – 24,5 [11,8; 39,5] нг/мл. У пациентов с ССД, имевших ОП, уровень ОК в среднем равнялся 6,2 [4,3; 7,9] нг/мл и был сопоставим с таковым у больных с остеопенией – 5,5 [4,9; 16,2] нг/мл, но статистически значимо ниже, чем при неизменной МПК – 14,4 [11; 16,9] нг/мл ($p < 0,05$). Однако, независимо от значения МПК, при ССД содержание ОК было значимо меньше соответствующего показателя у здоровых лиц (табл. 1). Только у 2 пациенток с ОП (одна – в постменопаузе, другая – в пременопаузе) концентрация ОК превышала норму в 1,5 раза. В остальных случаях данный параметр был снижен.

У женщин с ССД содержание ОК составило 6,2 [4,8; 10,2] нг/мл и практически не отличалось от такового у мужчин – 6,8 [4,9; 18,0] нг/мл. Содержание ОК в сыворотке крови у пациенток в пре- и постменопаузе с ССД не имело статистически значимых различий и составило 5,4 [4,15; 9,05] и 7,5 [4,9; 11,4] нг/мл соответственно. Уровень ОК существенно различался у женщин в пре- и постменопаузе в контрольной группе: 17,4 [8,7; 33,8] и 26,5 [12,5; 51,0] нг/мл соответственно и был значимо выше в обоих случаях, чем у пациенток с ССД.

При диффузной форме ССД среднее значение ОК составило 5,45 [4,3; 9,6] нг/мл, у пациентов с индексом активности ESсSG >3 баллов – 5,4 [4,5; 9,6] нг/мл и у получавших ГК – 6,2 [4,3; 9,5] нг/мл, что во всех случаях было ниже ($p < 0,05$), чем при лимитированной форме заболевания – соответственно 7,9 [6,2; 12,0] нг/мл, 9,05 [7,5; 13,3] нг/мл и 9,6 [5,3; 16,2] нг/мл (табл. 2). Длительность ССД (>5 лет или <5 лет), варианты течения болезни, а также кожный счет по Роднану (>14 баллов или <14 баллов) не влияли на уровень ОК.

При ССД и ОП статистически значимо более низкие концентрации ОК в сыворотке крови наблюдались при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной: 5,3 [4; 7,7] против 7,7 [6,85; 11,4] нг/мл соответственно; при индексе активности ESсSG >3 баллов в противоположность его более низким показателям: 5,4 [4,3; 7,7] против 7,9 [7,5; 13,3] нг/мл соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Корреляционный анализ выявил наличие связи между содержанием ОК в сыворотке крови и уровнем b-CrossLaps ($r = 0,42$), МПК L_{I-IV} ($r = 0,3$), ШБ ($r = 0,36$) и ПОБ ($r = 0,54$), $p < 0,05$ во всех случаях.

Содержание маркера резорбции костной ткани b-CrossLaps в сыворотке крови у больных ССД и здоровых лиц было сопоставимо: 0,3 [0,2; 0,6] и 0,35 [0,23; 0,5] нг/мл соответственно (см. табл. 1). Уровень b-CrossLaps у пациентов с ССД и ОП

Таблица 2. Уровень ОК и b-CrossLaps в сыворотке крови у пациентов с ССД в зависимости от клинических характеристик заболевания (n=65)
Table 2. Serum levels of OC and b-CrossLaps in patients with SSc depending on the clinical characteristics of the disease (n=65)

Клинические параметры ССД	Уровень ОК, нг/мл	Уровень b-CrossLaps, нг/мл
Форма:		
диффузная (n=50)	5,45 [4,3; 9,6]*	0,3 [0,2; 0,55]*
лимитированная (n=15)	7,9 [6,2; 12,0]*	0,33 [0,3; 0,9]*
Длительность:		
<5 лет (n=25)	7,1 [4,9; 10,0]	0,55 [0,2; 0,6]*
5–10 лет (n=23)	5,4 [3,6; 7,0]	0,3 [0,2; 0,4]*
>10 лет (n=17)	7,9 [5,0; 11,4]	0,3 [0,2; 0,4]*
Течение:		
острое (n=1)	18,0	0,5
подострое (n=31)	5,4 [4,5; 10,0]	0,4 [0,2; 0,6]
хроническое (n=33)	7,0 [5,3; 10,2]	0,3 [0,2; 0,5]
Индекс активности (EScSG):		
<3 баллов (n=14)	9,05 [7,5; 13,3]*	0,72 [0,4; 0,9]*
>3 баллов (n=51)	5,4 [4,5; 9,6]*	0,3 [0,2; 0,5]*
Кожный счет:		
<14 баллов (n=24)	7,5 [4,85; 12,1]	0,57 [0,365; 0,8]*
>14 баллов (n=41)	6,2 [4,9; 9,6]	0,2 [0,2; 0,3]*
Лечение ГК:		
получали (n=51)	6,2 [4,3; 9,5]*	0,3 [0,2; 0,5]*
не получали (n=14)	9,6 [5,3; 16,2]*	0,55 [0,3; 0,6]*

*p<0,05 при сравнении подгрупп больных ССД.

был ниже, чем при ССД с неизменной МПК: 0,3 [0,2; 0,6] против 0,65 [0,42; 0,8] нг/мл (p<0,05), как и у женщин по сравнению с мужчинами: 0,3 [0,2; 0,55] против 0,6 [0,5; 0,6] нг/мл. У женщин в пре- и постменопаузе данный параметр был сопоставим и составил в среднем 0,25 [0,2; 0,5] и 0,3 [0,2; 0,55] нг/мл соответственно. У 28 (43%) пациентов с ССД было обнаружено повышение концентрации b-CrossLaps >0,4 нг/мл, из них у 19 отмечался ОП, у остальных – остеопения или нормальная МПК.

Статистически значимо более высокие показатели b-CrossLaps выявлены при лимитированной форме ССД – 0,33 [0,3; 0,9] нг/мл, длительности заболевания <5 лет – 0,55 [0,2; 0,6] нг/мл, индексе активности EScSG <3 баллов – 0,72 [0,4; 0,9] нг/мл, кожном счете по Роднану <14 баллов – 0,57 [0,365; 0,8] нг/мл и отсутствии применения ГК – 0,55 [0,3; 0,6] нг/мл (см. табл. 2). Корреляционный анализ показал наличие связи между уровнем b-CrossLaps и МПК ПОБ (r=0,27, p<0,05). Отмечалась обратная связь между содержанием b-CrossLaps в сыворотке крови и кожным счетом по Роднану (r=-0,46), индексом активности EScSG (r=-0,49) и длительностью ССД (r=-0,3), p<0,05 во всех случаях.

Обсуждение. Снижение МПК до степени ОП и остеопении при ССД обнаружено у большинства обследованных – в 71 и 17% случаев соответственно, что в целом соответствует данным литературы [3, 14, 17]. При этом закономерно больные со сниженными параметрами МПК были значимо старше, чем лица, которые имели ее нормальные значения, также среди них было больше женщин с ранней менопаузой, находившихся в постменопаузе, на что также указывают большинство исследователей [1, 3, 5, 9, 10]. Анализ клинического течения ССД у пациентов со сниженной МПК свидетельствовал о

значимо более высокой активности, тяжелых органических поражениях с выраженным фиброзом кожи, наличием диффузной формы при длительном течении болезни, что показано и в других работах [2, 5, 6, 7, 11]. У женщин в постменопаузальном периоде значимо чаще выявлялся пневмофиброз. Средние значения длительности приема ГК и их доз, а также ИПП были значимо выше у больных с ОП и остеопенией, что, по мнению отечественных авторов, играет существенную роль в возникновении ОП [12, 14], хотя не все исследователи разделяют эту точку зрения [11].

Оценка популяционных факторов риска ОП при ССД обнаружила преобладание лиц с низкой физической активностью по сравнению с контролем, что, безусловно, связано с органическими конституциональными поражениями и активностью заболевания. Наши данные совпадают с результатами L. Carbone и соавт. [18], хотя в других работах пациенты ССД не отличались по уровню физической нагрузки от лиц контрольной группы [4, 8]. Следует отметить, что данный фактор риска ОП, несмотря на его важность [15], нечасто обсуждается в контексте ОП при ССД.

Изучение другого популяционного фактора риска ОП – уровня витамина D – подтвердило его снижение его уровня у больных ССД, на что указывалось в ранее опубликованных исследованиях [3, 7, 12, 14]. При этом его значения практически не различались в зависимости от пола, наличия или отсутствия снижения МПК, менопаузы, течения ССД. Отсутствие связи между уровнем витамина D и МПК, параметрами течения ССД выявлено и в нашей работе. Несмотря на важную роль низкой концентрации витамина D в развитии ОП как в популяции, так и у больных ССД [13–15], существует мнение, что гиповитаминоз D не является фактором риска ОП при этом заболевании в силу превалирования сниженной концентрации 25(OH)D у больных независимо от региона проживания [2]. Это обуславливает необходимость дальнейшего исследования влияния гиповитаминоза D на возникновение ОП у пациентов с ССД.

Обнаружено значимое снижение (до 6,4 нг/мл) уровня маркера костеобразования ОК у больных ССД по сравнению с таковым в контрольной группе (24,5 нг/мл). У пациентов с ОП и остеопенией содержание ОК было сопоставимым, но значимо ниже, чем у лиц с нормальной МПК. Его уровень почти не различался у лиц мужского и женского пола, у пациентов в пре- и постменопаузе, что свидетельствует о снижении костеобразования у женщин с ССД независимо от наличия менопаузы. Наши данные совпадают с результатами работы В.Н. Варгиной [11], хотя в других исследованиях [6, 8] констатированы значимо более высокие уровни этого маркера у пациенток в постменопаузе с ССД либо его нормальная концентрация [9]. Мы выявили повышенный уровень ОК только у 2 пациенток с ОП (одна – в постменопаузе, другая – в пременопаузе). При ССД снижение костеобра-

зования, определенное по уровню ОК, оказалось значимо большим при ОП, диффузной форме, высоком индексе активности, приеме ГК.

Показатель резорбции костной ткани b-CrossLaps у пациентов с ССД в среднем был сопоставим с таковым в контрольной группе. При этом его концентрация у больных ССД с ОП была значимо ниже, чем у лиц с нормальной МПК. У пациенток в пре- и постменопаузе данный параметр не различался. Умеренное повышение b-CrossLaps при ССД было отмечено в 43% случаев, преимущественно при наличии ОП. Повышенная активность остеокластов по содержанию b-CrossLaps в моче при ССД была продемонстрирована ранее [11], что позволило авторам прийти к выводу, что ОП при ССД характеризуется высокой скоростью костного ремоделирования, обусловленной повышенной активностью остеокластов и нормальной либо сниженной активностью остеообластов. Оценка параметра резорбции кости в зависимости от характеристик ССД раньше не проводилась. По нашим данным, более высокие значения b-CrossLaps имелись при лимитированной форме ССД, длительности заболевания <5 лет, индексе активности EScSG <3 баллов, кожном счете по Роднану <14 баллов и отсутствии применения ГК. Полученные результаты, очевидно, свидетельствуют о разнонаправленных изменениях уровня b-CrossLaps у пациентов с ССД. Его повышение предполагает усиленную резорбцию кости, особенно на начальных стадиях болезни, до развития значительного фиброза, и относительно неизменную при длительно текущем процессе и закономерном наличии системного фиброза.

Заключение. У пациентов с ССД значимо чаще развивается ОП по сравнению со здоровыми лицами. Ожидаемыми факторами риска развития ОП при данном заболевании явились: ранняя менопауза и низкая физическая активность на фоне активного ОП. Гиповитаминоз витамина D отмечался у всех больных независимо от МПК. Следует отметить значимую роль длительности и клинической активности ССД. Учитывая обнаруженное нами существенное снижение уровня ОК при значениях b-CrossLaps в сыворотке крови, в среднем близких к контрольным, с большой долей уверенности можно предположить преобладание нарушения костеобразования над резорбцией кости как механизма развития вторичного ОП. При этом наибольшее подавление костеобразования по параметру ОК ожидаемо ассоциируется с более тяжелым течением ССД (диффузная форма, высокая активность) и приемом ГК. Интересно, что в этих случаях показатель резорбции кости оказался ниже по сравнению с таковым на начальных стадиях заболевания, при невыраженном фиброзе, в том числе кожи, и при отсутствии приема ГК, что, возможно, отражает наличие системных склеротических изменений, включая костную ткань. Одновременное подавление костеобразования, очевидно, приводит к неизбежному развитию ОП у большинства пациентов с ССД.

Таким образом, преобладающим механизмом, способствующим развитию ОП при ССД, вероятно, является снижение интенсивности процессов костеобразования в условиях более тяжелого течения и высокой активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
2. Midol C, Wiebe E, Siebert E, et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis of Two European Prospective Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 10):1136.
3. Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, et al. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *Calcif Tissue Int.* 2016 Jul;99(1):23-9. doi: 10.1007/s00223-016-0119-5. Epub 2016 Feb 22.
4. Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2019;13(1):58-63. [Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(1):58-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-58-63
5. Marighela TF, Genaro PD, Pinheiro MM, et al. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2013 Jul;32(7):1037-44. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1. Epub 2013 Apr 3.
6. Marot M, Valery A, Esteve E, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget.* 2015 Jun 20;6(17):14865-73. doi: 10.18632/oncotarget.3806.
7. Taylan A, Birlik M, Kenar G, et al. Osteoprotegerin Interacts with Biomarkers and Cytokines that Have Roles in Osteoporosis, Skin Fibrosis, and Vasculopathy in Systemic Sclerosis: A Potential Multifaceted Relationship Between OPG/ RANKL/TRAIL and Wnt Inhibitors. *Mod Rheumatol.* 2019 Jul;29(4):619-624. doi: 10.1080/14397595.2018.1500736. Epub 2018 Sep 25.
8. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 22;20(23):5867. doi: 10.3390/ijms20235867.
9. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013 Jun 20;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991. Print 2013.
10. Dovoia A, Data V, Carignola R, et al. Circulating Osteoprotegerin and Soluble RANK Ligand in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2206-13. doi: 10.3899/jrheum.080192. Epub 2008 Oct 1.
11. Варгина ВН. Остеопороз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией и его коррекция альфакальцидолом. Дисс. канд. мед. наук. Волгоград; 2005. 238 с. [Vargina VN. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma and its correction with alfacalcidol. Diss. cand. med. sci. Volgograd; 2005. 238 p.]
12. Lai EL, Huang WN. Ten-Year Fracture Risk by FRAX and Osteoporotic Fractures in Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Lupus.* 2019 Jul;28(8):945-53. doi: 10.1177/0961203319855122. Epub 2019 Jun 9.
13. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы «Остеоскрининг-Россия». Современная ревматология. 2018;12(3):76-81. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV, Nasonov EL. Risk factors for osteoporosis in men aged 40 years or older: the results of the program «Osteoscreening-Russia». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(3):76-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-76-81
14. Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ и др. Факторы риска низкой

минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):592-8.

[Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovol'skaya OV, et al. Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):592-8. (In Russ.)].

15. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекоменда-

ции по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47.

[Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)].

16. Никитюк ДБ, Погожева АВ, Шарафетдинов ХХ и др. Стандарты лечебного питания. Москва; 2017. 313 с.

[Nikityuk DB, Pogozheva AV, Sharafetdinov

KhKh, et al. *Standarty lechebnogo pitaniya* [Standards of medical nutrition]. Moscow; 2017. 313 p.]

17. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3): 313-8.

18. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, et al. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Apr;38(4):371-2. doi: 10.1093/rheumatology/38.4.371.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.07.2022/7.09.2022/12.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Иванова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8623-3208>

Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9478-8916>

Нагорнова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Сайфутдинов Р.И. <https://orcid.org/0000-0001-6504-8900>