



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

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунна хвороба з властивими їй множинними патологічними процесами в різних органах та системах, у тому числі й у кістковій, від тяжкості ураження яких залежить фізичний, психологічний і соціальний стан хворого [4]. Так, остеопороз (ОП) та симптоматичні переломи, що виникають у хворих на СЧВ, мають суттєвий негативний вплив на їхню якість життя (ЯЖ), який у разі компресійних переломів хребців полягає у нездатності впоратися із повсякденними завданнями через постійний біль у спині, а в разі перелому шийки стегна – обмежену мобільність [3]. Часто ця проблема стосується людей працездатного віку, а отже, має не тільки медичний, а й соціально-економічний характер [2].

Вважається, що у виникненні проблем із кістковою тканиною у хворих на СЧВ основну роль відіграють прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами, які продукуються в надлишку, особливо у фазі загострення хвороби, та порушення остеобластогенезу, внаслідок чого порушуються метаболічні процеси у кістці [1, 6]. Інтенсивність ремоделювання кістки залежить також від показників регуляції кальцієво-фосфорного обміну (КФО), а саме – вітаміну Д, дефіцит якого у хворих на СЧВ безпосередньо призводить не тільки до зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), але й до активізації автоімунних процесів та, як наслідок, додаткового каталізування порушень метаболізму в кістках.

До сьогодні насущною є проблема ефективного лікування кісток у хворих на СЧВ, немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання лікарських засобів (ЛЗ) із урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника [5], огульно з метою запобігти негативному впливу глюкокортикоїдів хворим на СЧВ призначають комбіновані лікарські

засоби (ЛЗ) солей кальцію і вітаміну Д, не беручи до уваги ступінь дефіциту вітаміну, а для мінімізації високого ризику виникнення вторинних переломів – ЛЗ антирезорбтивної дії, нехтуючи маркерами кісткового ремоделювання, що й визначило потребу виконання цього дослідження.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ (за критеріями ACR, 1997), жіночої статі у пременопаузальному періоді (вік 21–51 рік (середній вік на час обстеження $41,13 \pm 12,04$)) та ознак зменшення МЩКТ (за результатами двоенергетичної рентгенівської денситометрії (ДРА)), у дослідження залучено 57 хворих, які лікувалися у ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2012–2017 рр.

Середня тривалість хвороби $10,08 \pm 0,72$ року, усі хворі вживали метилпреднізолон (у перерахунку на преднізолон від 5,0 до 30,0 мг/добу (середня доза $8,99 \pm 0,65$ мг/добу, середня курсова доза $224,69 \pm 97,6$ г)) та ЛЗ кальцію (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з вітаміном Д (добова доза 400,0 МО); середня тривалість лікування глюкокортикоїдами (ГК) відповідала середній тривалості хвороби.

До контрольної групи (КГ) увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Дослідження виконували у два етапи. *Перший етап* поділено на два послідовні кроки. *Перший крок* присвячено дослідженню показників КФО і маркерів його регуляції за результатами оцінки вмісту загального Са, Ca^{2+} , Р, вітаміну Д й паратгормону (ПТГ) в сироватці крові та Са, Р в сечі, а також оцінюванню остеобластної функції за показниками вмісту в сироватці крові остеокальцину, P_1NP , а остеокластної – вмісту в сироватці крові β -crosslaps у хворих на СЧВ і КГ, порівнянню їх. *Другий крок* полягав у обґрунтуванні модифікованого комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

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 22 хворі, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння (ГП) – 21 хвора, курацію яких здійснювали за стандартною методикою. Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення пацієнтами до та після лікування опитувальників якості життя (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. Оцінювання результатів лікування відповідало таким критеріям: відмінний результат – одужання; добрий результат – значне поліпшення, більшість показників нормалізувалися; задовільний результат – незначне поліпшення, окремі показники поліпшилися; поганий результат – без поліпшення; дуже поганий результат – погіршення, трансформація в онкологічну хворобу або смерть.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EViews (Quantitative Micro Software) та Excel (Microsoft) із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, z-критерію для порівняння двох часток. Отримані результати представляли у вигляді $M(p_1; p_2)$, де M – середнє арифметичне, p_1 – нижня межа 95,0%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, p_2 – верхня межа 95,0%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження, виконані як *перший крок першого етапу* (табл. 1), свідчать, що середні значення досліджуваних показників КФО у крові хворих на СЧВ і КГ достовірно не відрізнялися. Щодо маркерів регуляції мінерального обміну кісткової тканини, то на відміну від ПТГ, середні значення якого достовірно

не відрізнялися між хворими на СЧВ і здоровими, вміст вітаміну Д був достовірно меншим у хворих на СЧВ. Оцінюючи маркери остеобластної функції, ми виявили відмінність між показниками у хворих на СЧВ і жінок КГ, які полягали в тому, що середнє значення остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових осіб. Щодо оцінки показників остеокластної функції, то за середніми значеннями β -crosslaps спостерігалася достовірна різниця між двома обстежуваними когортами з більш високими показниками у хворих на СЧВ.

Таблиця 1

Середні значення показників ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові хворих дослідної групи та у здорових осіб контрольної групи

Показники	ДГ	КГ
Загальний Са (сироватка)	2,42 ± 0,26	2,43 ± 0,20
Ca^{2+} (сироватка)	1,24 ± 0,21	1,22 ± 0,30
Р (сироватка)	1,29 ± 1,36	1,22 ± 0,4
ПТГ (сироватка)	48,58 ± 41,97	46,89 ± 22,51
Вітамін Д	15,53 ± 8,13*	21,22 ± 10,29
Остеокальцин	11,19 ± 5,52*	18,34 ± 3,74
P_1NP	47,32 ± 27,21	39,67 ± 11,70
β -crosslaps	0,51 ± 0,28*	0,26 ± 0,06

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі.

Отримані результати свідчать про особливості кісткового ремоделювання у хворих на СЧВ, які стосуються недостатності вітаміну Д, порушення остеобластної та остеокластної функцій. Із огляду на це, виокремлено чотири групи хворих: I (16 хворих, 28,07 %) – зі зменшеним вмістом вітаміну Д (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II (4 хворі, 7,02 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III (16 хворих, 28,07 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV (19 хворих, 33,33 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями (табл. 2).

Другий крок першого етапу, який присвячений обґрунтуванню диференційованого комплексного лікування хворих на СЧВ, із огляду на особливості кісткового метаболізму у хворих на СЧВ, дозволяє призначити диференційоване лікування залежно від вмісту вітаміну Д, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій. Міцність кістки, як відомо, залежить від мінеральних речовин, представлених

переважно мікрокристалами фосфату кальцію. Дефіцит вітаміну Д призводить до зменшення всмоктання кальцію у кишці та збільшення його екскреції у нирках, що своєю чергою спричиняє активізацію резорбтивних процесів за участю остеокластів у кістковій тканині для відновлення сталої концентрації кальцію у сироватці крові. Недостатня мінералізація кістки виявляється ізольованим чи генералізованим болем у кістках і м'язах. Дефіцит вітаміну Д часто спричиняє міопатію, проявами якої є зниження м'язової сили, особливо у проксимальних м'язах, утруднення ходьби, порушення рівноваги, схильність до падінь, унаслідок чого збільшується ризик переломів.

Таблиця 2

Групи хворих на системний червоний вовчак, виокремлені з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

Групи, N = 57	ДГ			КГ
	Віта- мін Д	Остео- кальцин	β -cross- laps	
I, n = 16	16,72 \pm 3,31	16,78 \pm 2,63	0,21 \pm 0,15	Вітамін Д – 21,22 \pm 10,29; остеокальцин – 18,34 \pm 3,74; β -crosslaps – 0,26 \pm 0,06
II, n = 4	9,04* \pm 1,39	19,48 \pm 3,71	0,69* \pm 0,08	Вітамін Д – 21,22 \pm 10,29; остеокальцин – 18,34 \pm 3,74; β -crosslaps – 0,26 \pm 0,06
III, n = 16	12,58* \pm 6,62	7,38* \pm 3,04	0,84* \pm 0,21	Вітамін Д – 21,22 \pm 10,29; остеокальцин – 18,34 \pm 3,74; β -crosslaps – 0,26 \pm 0,06
IV, n = 19	10,28* \pm 3,77	7,96* \pm 3,18	0,31 \pm 0,09	Вітамін Д – 21,22 \pm 10,29; остеокальцин – 18,34 \pm 3,74; β -crosslaps – 0,26 \pm 0,06

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі.

Таким чином, вітамін D у поєднанні з Ca має бути обов'язковим компонентом лікування кісток у хворих на СЧВ, призначеним у адекватних дозах. Хворим на СЧВ слід додати 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 – 600,0 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 з 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 ослабленою остеобластною функцією, біохімічним маркером якої є зменшений вміст остеокальцину – кісткового гліутамінового білка, що синтезується остеобластами

під час утворення кістки, рекомендуємо додати альфакальцидол дозою 1,0 мкг/добу, який стимулює процеси формування кістки через безпосередній вплив на остеобласти: їх синтез, проліферацію та диференціювання, а також поліпшує мінералізацію кісткового матриксу. Альфакальцидол є активним метаболітом вітаміну D, який поліпшує всмоктання кальцію і зменшує його екскрецію з сечею, тому не потребує додаткового призначення кальцію чи холекальциферолу. Хворим із посиленою остеокластною функцією, що характеризується підвищеною концентрацією у сироватці крові β -crosslaps – ізомеризованого C-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену I типу в кістці, радимо застосовувати бісфосфонати (БФ), які є потужними інгібіторами резорбції кісткової тканини завдяки зменшенню кількості остеокластів через прискорення їх апоптозу. БФ 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 виокремлених груп:

I група \Rightarrow кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л) / віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л) / віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, $< 10,0$ нг/л).

II група \Rightarrow кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л) / віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л) / віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, $< 10,0$ нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень.

III група \Rightarrow дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу + алендронат 70,0 мг/тиждень.

IV група \Rightarrow дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу.

Результати виконання *першого кроку другого етапу*, присвяченого оцінюванню ефективності лікування, яке передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення пацієнтами до початку й 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, представлені в табл. 3 та на рис. 1–3.

Показник ФА, що характеризує ступінь обмеження виконання фізичних навантажень через стан здоров'я, статистично достовірно ($p < 0,05$) підвищувався із 16,82 бала (15,01; 18,62) до 21,23 бала (19,42; 23,03) у хворих ДГ, на відміну від ГП, у яких ФА зменшилася з 17,42 бала (14,94; 19,15) до 16,04 бала (13,58; 18,52) ($p = 0,26$). Показник РФ, який відображає вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, у обох групах зростає, однак лише у хворих ДГ відбулося статистично достовірне ($p < 0,05$) поліпшення стану (з 5,05 бала (4,54; 5,55)

до 6,18 бала (5,56; 6,71). У хворих ГП зміни показника РФ були незначними, а саме – з 5,14 бала (4,68; 5,60) до 5,47 бала (5,02; 5,92); $p = 0,14$). У хворих ДГ підтверджувалося достовірне послаблення ІБ порівняно з початком модифікованого лікування (з 5,82 бала (4,81; 6,83) до 7,86 бала (6,78; 8,94); $p < 0,05$). Хворі, які отримували стандартне лікування, не зауважили суттєвого поліпшення, що відобразилося в оцінюванні показника ІБ – 6,67 бала (6,08; 7,25) до та 5,81 бала (4,76; 6,86); $p = 0,53$) після лікування.

Таблиця 3

Оцінка якості життя у хворих дослідної групи та групи порівняння за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування

№ з/п	Показники	До лікування		Після лікування	
		ДГ <i>n</i> = 22	ГП <i>n</i> = 21	ДГ <i>n</i> = 22	ГП <i>n</i> = 21
1	Фізична активність (ФА)	16,82 (15,01; 18,62)	17,05 (14,94; 19,15)	21,23* (19,42; 23,03)	16,04 (13,58; 18,52)
2	Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності (РФ)	5,05 (4,54; 5,55)	5,14 (4,68; 5,60)	6,18* (5,66; 6,71)	5,47 (5,02; 5,92)
3	Інтенсивність болю (ІБ)	5,82 (4,81; 6,83)	6,67 (6,08; 7,25)	7,86* (6,78; 8,94)	5,81 (4,76; 6,86)
4	Загальне здоров'я (ЗЗ)	14,68 (13,31; 16,05)	13,86 (12,07; 15,64)	19,95* (18,62; 21,29)	14,38 (12,39; 16,37)
5	Життєздатність (ЖЗ)	13,68 (12,11; 15,26)	14,86 (13,59; 16,12)	20,36* (19,05; 21,29)	15,85 (14,27; 17,45)
6	Соціальна активність (СА)	5,73 (4,49; 6,50)	6,10 (5,33; 6,86)	7,82* (7,13; 8,51)	6,38 (5,60; 7,16)
7	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності (РЕ)	3,95 (3,58; 4,33)	4,05 (3,74; 4,35)	5,14* (4,79; 5,50)	4,48 (3,94; 5,01)
8	Психічне здоров'я (ПЗ)	14,68 (12,86; 16,50)	15,57 (13,71; 17,43)	22,36* (19,95; 24,77)	17,52 (15,30; 19,75)
9	Загальний бал	80,41 (78,62; 82,20)	83,29 (77,30; 89,27)	110,91* (103,78; 118,03)	85,95 (77,59; 94,31)

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

Оцінка ЗЗ у хворих ДГ після проведеного лікування достовірно підвищилася з 14,68 бала (13,31; 16,05) до 19,95 бала (18,62; 21,29); $p < 0,05$). У хворих із ГП показник оцінки ЗЗ теж дещо поліпшився, проте недостовірно (з 13,86 бала (12,07; 15,64) до 14,38 бала (12,39; 16,37); $p = 0,32$). Оцінка ЖЗ достовірно зросла після лікування у хворих ДГ (з 13,68 бала (12,1; 15,26) до 20,36 бала (19,05; 21,29); $p < 0,05$). Серед хворих

ГП показник ЖЗ був у середньому оцінений майже на 1 бал вище (з 14,86 бала (13,59; 16,12) до 15,85 бала (14,27; 17,45); $p = 0,16$), проте ця різниця була статистично недостовірною. Суб'єктивна оцінка показника СА показала достовірне його поліпшення у пацієнтів ДГ (з 5,73 бала (4,49; 6,50) до 7,82 бала (7,13; 8,51); $p < 0,05$). У хворих ГП СА, яка визначалася їх емоційним і фізичним станом, дещо зросла після проведеного лікування, проте недостовірно (з 6,10 бала (5,33; 6,86) до 6,38 бала (5,60; 7,16); $p = 0,29$). Оцінка ступеня обмеження своєї щоденної діяльності через емоційні проблеми (показник РЕ) хворими ДГ до лікування була достовірно нижчою (3,95 бала (3,58; 4,33), ніж після лікування (5,14 бала (4,79; 5,50); $p < 0,05$). У хворих ГП позитивна динаміка показника РЕ після лікування не була такою ж переконливою (з 4,05 бала (3,74; 4,35) до 4,48 бала (3,94; 5,01) ($p = 0,08$). Ступінь ПЗ пацієнти ДГ оцінили у 14,68 бала (12,86; 16,50) до лікування та у 22,36 бала (19,95; 24,77) після лікування ($p < 0,05$). У осіб ГП також спостерігалися позитивні зміни щодо ПЗ (з 15,57 бала (13,71; 17,43) до 17,52 бала (15,30; 19,75), проте зростання показника ПЗ у хворих ГП є недостовірним ($p = 0,08$). Підсумова кількість балів до і після лікування, ми виявили їх достовірно зростання у хворих ДГ (з 80,41 бала (78,62; 82,20) до 110,91 бала (103,78; 118,03); $p < 0,05$). У хворих ГП зафіксовано зростання з 83,29 бала (77,30; 89,27) до 85,95 бала (77,59; 94,31), $p = 0,30$ (рис. 1, 2).

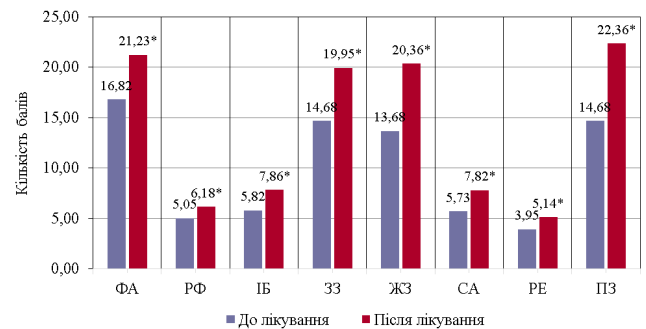


Рис. 1. Оцінка ЯЖ у хворих ДГ за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування.

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

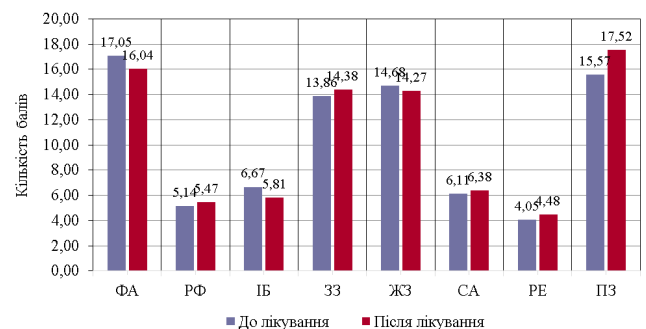


Рис. 2. Оцінка ЯЖ у хворих ГП за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування.

Результати об'єктивного оцінювання дослідником ефективності диференційованого лікування з урахуванням особливостей ремодельовання кісткової тканини представлені у табл. 4 і на рис. 3.

Таблиця 4

Результати об'єктивного оцінювання ефективності диференційованого лікування хворих дослідної групи та групи порівняння

№ з/п	Результат лікування	ДГ n = 22		ГП n = 21	
		N	%	N	%
1	Відмінний	0	0,00	0	0,00
2	Добрий	12	54,55	7	33,33*
3	Задовільний	6	27,27	8	38,10*
4	Поганий	4	18,18	6	28,57*
5	Дуже поганий	0	0,00	0	0,00

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

Відмінного результату лікування не досягнуто у хворих жодної групи. Добрий результат зафіксовано у 12 хворих ДГ (54,55 %) і 7 хворих ГП (33,33 %), задовільний – у 6 (27,27 %) і 8 хворих (38,10 %) відповідно, а поганий – у 4 (18,18 %) і 6 хворих (28,57 %) відповідно. Дуже поганий результат лікування не зафіксовано ні серед хворих ДГ, ні ГП ($p < 0,05$).

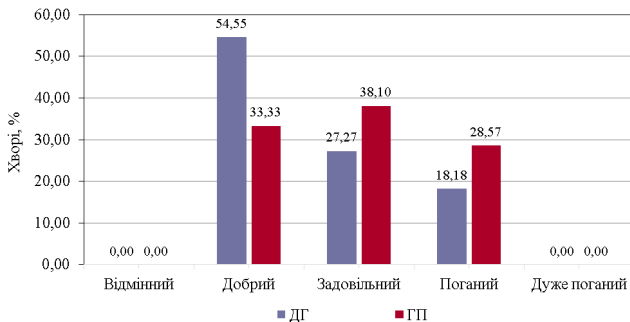


Рис. 3. Результати об'єктивного оцінювання ефективності диференційованого лікування хворих ДГ і ГП.

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

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. 5 і на рис. 4.

Таблиця 5

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-36

№ з/п	Показники	ДГ, %	ГП, %
1	Фізична активність (ФА)	26,22*	-5,92
2	Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності (РФ)	22,38*	6,42
3	Інтенсивність болю (ІБ)	35,05*	-12,89
4	Загальне здоров'я (ЗЗ)	35,90*	3,75
5	Життєздатність (ЖЗ)	48,83*	6,66
6	Соціальна активність (СА)	36,47*	4,59
7	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності (РЕ)	30,13*	10,62
8	Психічне здоров'я (ПЗ)	52,32*	12,52
9	Загальний бал	37,93*	3,19

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

Отримані результати оцінювання анкети SF-36 свідчать про поліпшення ЯЖ у хворих обох груп після проведеного лікування, за винятком ФА та ІБ, які погіршилися у ГП. Проте лише у пацієнтів, які отримували модифіковане лікування, спостерігався достовірно виражений позитивний вплив на показники фізичного та психічного здоров'я.

Показник ФА у ДГ зріс на 26,22 %, на відміну від ГП, де ступінь обмеження виконання навантажень через фізичний стан погіршився на 5,92 %. У двох групах після проведеного лікування фізичний стан пацієнтів і далі обмежував їхню повсякденну діяльність, однак у ДГ за оцінкою респондентів спостерігалось зростання РФ на 22,38 %, у ГП – лише на 6,42 %. Хворі, які отримували диференційоване лікування, підтвердили послаблення ІБ на 35,05 %, натомість особи ГП зауважили посилення ІБ на 12,89 %. 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 (6,66 %). Респонденти обох груп указали на 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, а ГП лише на 10,62 %. У хворих на СЧВ спостерігалися достовірні

позитивні зміни, які стосувалися психічного благополуччя, на 52,37 % після отриманого модифікованого лікування у ДГ та на 12,52 % у ГП (рис. 4).

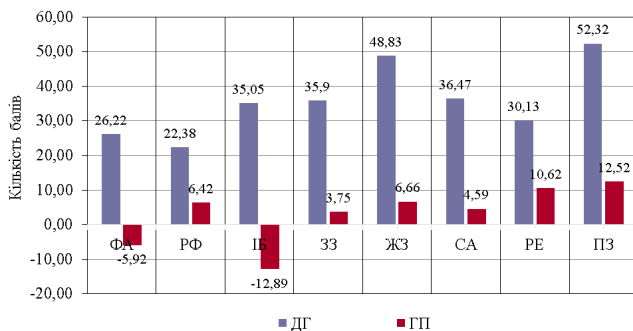


Рис. 4. Результати порівняння об'єктивної оцінки ефективності лікування кісток за модифікованою і стандартною методиками у хворих на СЧВ.

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

Отримані нами результати свідчать про достовірно вищу ефективність запропонованого диференційованого лікування кісток у хворих на СЧВ, на що вказують оцінювання анкет ЯЖ, загальний бал яких зріс у ДГ на 37,93 % проти 3,19 % у ГП, а також комплексне об'єктивне оцінювання результатів лікування лікарями-дослідниками.

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, а у жінок ГП – задовільний і поганий.

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

Список літератури

1. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, 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 (Tsyhanyk L, Abrahamovych U, Romaniuk O. The analysis of the effect of systemic lupus erythematosus selected indicators and its treatment on bone mineral density. Lviv Clinical Bulletin. 2018;3(23):24-33) (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.024>
2. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):426-432. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000290>
3. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000098. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000098>
4. Olesinska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. Reumatologia. 2018;56(1):45-54. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.74750>
5. Sapkota S, Baig S, Hess T, O'Connell AM, Menk J, Shyne M, Fazeli P et al. Vitamin D and bisphosphonate therapy in systemic lupus erythematosus patients who receive glucocorticoids: are we offering the best care? Lupus Sci Med. 2020;29(3):e000098. <https://doi.org/10.1177/0961203320903086>
6. Tang Y, Xie H, Chen J, Geng L, Chen H, Li X et al. Activated NF-κB 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. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0226>

Стаття надійшла до редакції журналу 8.02.2020 р.

Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

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

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунна хвороба з властивими їй множинними патологічними процесами в різних органах і системах, у тому числі й у кістковій, від тяжкості ураження яких залежить фізичний, психологічний та соціальний стан хворого. До сьогодні не розв'язано проблему ефективного лікування кісток у хворих на СЧВ, немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання лікарських засобів із урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника.

Мета. З'ясувати ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ, жіночої статі у пременопаузальному періоді та ознак зменшення мінеральної щільності кісткової тканини у дослідження залучено 57 хворих. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових жінок відповідного віку.

Дослідження виконували у два етапи. *Перший етап* присвячений з'ясуванню особливостей кісткового ремоделювання у хворих на системний червоний вовчак та обґрунтуванню модифікованого комплексного диференційованого їх лікування з урахуванням особливостей кісткового метаболізму. *Другий етап* полягав у оцінюванні ефективності модифікованого лікувального комплексу та порівнянні з ефективністю лікування за стандартною методикою. Для виконання другого етапу хворих на системний червоний вовчак поділили рандомізованим способом на дві групи: дослідну, до якої увійшли хворі, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння, курація у якій здійснювалася за стандартною методикою. Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме заповнення пацієнтами до початку та після лікування опитувальників якості життя – 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. У хворих на системний червоний вовчак виявлено особливості кісткового ремоделювання, які стосуються недостатності вітаміну Д, порушення остеобластної та остеокластної функцій. На цій підставі виокремлено чотири групи хворих: I (16 хворих, 28,07 %) – зі зменшеним вмістом вітаміну Д (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями, II (4 хворі, 7,02 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III (16 хворих, 28,07 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV (19 хворих, 33,33 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями.

Беручи до уваги особливості кісткового ремоделювання, ми розробили алгоритм комплексного диференційованого лікування хворих кожної із чотирьох виокремлених груп: I група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л)/віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л)/віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, <10,0 нг/л); II група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л)/віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л)/віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, <10,0 нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень; III група – дієта збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу + алендронат 70,0 мг/тиждень; IV група – дієта збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу.

Отримані результати свідчать про достовірно вищу ефективність запропонованого диференційованого лікування кісток у хворих на СЧВ, на що вказують оцінювання анкет якості життя, загальний бал яких зріс у хворих дослідної групи на 37,93 % проти 3,19 % у жінок групи порівняння, а також комплексне об'єктивне оцінювання результатів лікування лікарями-дослідниками: у хворих дослідної групи достовірно частіше фіксували добрий результат лікування, а у жінок групи порівняння – задовільний і поганий.

Висновки. Удосконалене комплексне диференційоване лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини дає змогу поліпшити якість життя хворих на 37,93 % та достовірно підвищити ефективність їхнього лікування.

Ключові слова: системний червоний вовчак, остеопороз, ремоделювання кісткової тканини, вітамін Д, остеобласти, остеокласти.

The Efficiency of Complex Differential Treatment of the Patients with Systemic Lupus Erythematosus Considering the Features of Bone Tissue Structure Remodeling

U. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, O. Abrahamovych, M. Farmaha, O. Romaniuk

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with peculiar plural and pathological processes in different organs and systems including bone tissue. Patient's physiological, social and psychological states depend on the degree of damage of bone system. Nowadays, the issue of efficient bone treatment of the patients with SLE remains unsolved. There are no methodological recommendations which would involve a differential use of medicines considering the priority of a pathogenic factor.

The aim of the study. To find out the efficiency of differential treatment of the patients with systemic lupus erythematosus considering the peculiarities of bone tissue remodeling.

Materials and methods. We have randomly involved 57 patients with prior certification and SLE diagnosis. The patients under research were females in premenopausal period with the features of the decrease of bone tissue mineral

density. Control group consisted of 25 almost healthy women of appropriate age. We have done our research in *two stages*. The first one was dedicated to finding out the peculiarities of bone remodeling for the patients with systemic lupus erythematosus and reasoning a modified complex differential treatment of the patients considering bone metabolism. The *second stage* consisted in the evaluation of efficiency of modified treatment complex and the comparison to the treatment efficiency and standard methods. To fulfill the second stage the patients with systemic Lupus Erythematosus were divided into two subgroups: a research group consisted of the patients who received treatment according to the modified methodology when contrast group was supervised by a standard methodology. The efficiency of treatment presupposed a "subjective" evaluation, namely filling in the application of the surveys of LQ - MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) with statistically processed data in both groups as well as "objective", the so-called evaluation made by the researcher of clinical and instrumental indices of the patients to and after the course of treatment having compared the data.

Results. We have discovered the specificities of bone remodeling which concern the vitamin D, the deviations of osteoblast and osteoclast functions for the patients with systemic lupus erythematosus. This allows us to define 4 groups of patients: I (16 patients, 28.07 %) - with low content of vitamin D (<30.0 ng/l), preserved osteoblast and osteoclast functions; II (4 patients, 7.02 %) - with the lack of vitamin D (<30.0 ng/l), with preserved osteoblast and osteoclast functions; III (16 patients, 28.07 %) - with the lack of vitamin D (<30.0 ng/l), with a weakened osteoblast and osteoclast functions; IV (19 patients, 33.33 %) - with the lack of vitamin D (<30.0 ng/l), with a weakened osteoblast and osteoclast functions. Considering the peculiarities of bone remodeling, we have developed an algorithm of a complex differential treatment of patients out of each subgroups: I group - calcium carbonate /calcium citrate 1000.0 mg/a day + vit D 600.0 IU/a day (Vitamin D deficiency (≥ 20.0 ng/l)/ vit D1000.0 IU/a day (vitamin D deficiency (10.0-20.0 ng/l)/ vit D 2000.0 vitamin D deficiency (<10.0 ng/l); II subgroup - calcium carbonate/calcium citrate 1000.0 mg/a day + vit D 600.0 IU/ a day (vitamin D deficiency(≥ 20.0 ng/l)/ vit D1000.0 IU/ a day (vitamin D deficiency (10.0-20.0 ng/l)/ vit D2000.0 vitamin D deficiency (<10.0 ng/l) + alendronate 70.0 mg/a week; III subgroup - the diet enriched with calcium + alfalcidol 1.0 mcg/24 hrs + alendronate 70.0 mg/ a week; IV subgroup - the diet enriched with calcium+ alfalcidol 1.0 mcg/24 hrs.

Received data testify to the fact of a reliably higher efficiency of our suggested differential treatment of bones for the patients with SLE. The evaluation of the application forms of LQ proves this fact. A general score of the patients of research group has increased up to 37.93 % versus 3.19 % for the women of research group, the same has a complex objective evaluation of the results of treatment by the doctors and researchers: the patients out of research group experienced a positive result of treatment more often while the ones out of comparison group - satisfactory and negative.

Conclusions. An improved complex differential treatment of the patients with systemic lupus erythematosus considering bone tissue remodeling allows us to improve the quality of life of the patients up to 37.93 % and reliably raise its efficiency of their treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, bone remodeling, vitamin D, osteoblasts, osteoclasts.