



Системная склеродермия и остеопороз

Алекперов Р.Т.^{1,2} • Торопцова Н.В.²

Алекперов Ризван Таир оглы – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹, ст. науч. сотр.²
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 68 40.
E-mail: ralekperov@list.ru

Торопцова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией остеопороза²
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 614 42 80.
E-mail: torop@irramn.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

Системная склеродермия – аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани с полисиндромной клинической картиной. Одним из факторов, существенно влияющих на качество жизни таких больных, считается поражение скелета. Целью настоящего обзора стала оценка частоты остеопороза и связанных с ним переломов при системной склеродермии. Поиск работ проводился в системе Medline по ключевым словам: «системная склеродермия» (systemic sclerosis), «минеральная плотность костей» (bone mineral density) и «остеопороз» (osteoporosis). Из 118 публикаций для анализа были отобраны 18 работ, в которых проводилось исследование минеральной плотности костей у больных системной склеродермией и в контрольной группе здоровых лиц или в группах сравнения, включавших пациентов с другими ревматическими заболеваниями. По данным этих исследований, снижение минеральной плотности костей у больных системной склеродермией выявлялось с разной частотой – от 32 до 77%. Развитие остеопороза наблюдалось у 22–60% женщин с системной

склеродермией и встречалось значимо чаще, чем у здоровых женщин соответствующего возраста, – в 8–23%. Частота остеопоротических переломов у больных системной склеродермией, по данным разных авторов, составила от 2 до 38% и также была больше, чем у здоровых лиц контрольной группы (от 2 до 10%). В большинстве работ выявлена ассоциация остеопороза с традиционными факторами риска, а в отдельных исследованиях отмечалась ассоциация остеопороза с клиническими характеристиками системной склеродермии. Исследования проводились в относительно небольших группах больных; представленные результаты варьируют в широком диапазоне. Для уточнения механизмов развития остеопороза и его лечения и профилактики у больных системной склеродермией требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: системная склеродермия, минеральная плотность костей, остеопороз, переломы костей

doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-90-99

Системная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется распространенным поражением сосудов, аутоиммунными нарушениями, 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 становятся артралгии, остеолиты и контрактуры [2, 3]. Как показывают клинические наблюдения, в том числе собственные, у больных ССД помимо указанных выше вариантов отмечается частое развитие остеопороза, который в большинстве случаев остается



вне поля зрения врачей и становится объектом лечения только при развитии его осложнений – переломов.

Частота остеопороза у больных системной склеродермией

Уже первые исследования, проведенные в 90-е годы прошлого столетия, показали, что у больных ССД наблюдается значимое снижение минеральной плотности костей (МПК), а частота остеопороза выше по сравнению со здоровым контролем [4, 5, 6]. Это нашло подтверждение и в более поздних работах [7, 8, 9]. Так, R.V. Souza и соавт. [9] при денситометрии 43 больных ССД и 47 здоровых женщин в постменопаузе выявили остеопороз в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра у 32 и 51% пациенток с ССД соответственно, что было значительно больше, чем в здоровом контроле, – 15 и 19% соответственно. Согласно результатам нескольких исследований, МПК у больных ССД статистически значимо меньше, чем у здоровых, причем не только среди женщин в постменопаузе, но также и у женщин с сохранной функцией яичников [7, 8].

В систематическом обзоре M.A. O'neil и соавт., объединившем 15 контролируемых исследований, посвященных изучению МПК при ССД, в 10 работах было найдено значительное снижение МПК у больных ССД по сравнению со здоровым контролем [10]. При этом в разных исследованиях частота снижения МПК у больных составляла от 27 до 53%, а частота остеопороза колебалась в более широком диапазоне – от 3 до 51%. Y.N. Wan и соавт. провели метаанализ, включивший 12 исследований, в которых определили МПК у 662 пациентов с ССД и 886 человек контрольной группы. Оказалось, что у больных снижение МПК в позвоночнике, шейке и проксимальном отделе бедра было выражено в разной степени и составило в среднем $-0,104 \text{ г/см}^2$ в поясничном отделе позвоночника, $-0,343 \text{ г/см}^2$ в шейке бедра и $-0,084 \text{ г/см}^2$ в общем показателе бедра [11]. Только в единичных работах не было выявлено различий в МПК между больными ССД и здоровыми людьми [12].

Хорошо известно, что частота остеопороза и остеопоротических переломов значительно повышена у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [13, 14, 15]. Сравнительный анализ показал, что остеопороз у больных ССД встречается с такой же частотой, как и при ревматоидном артрите, и значительно чаще, чем у здоровых людей (30,

32 и 11% соответственно) [16]. В еще одном аналогичном исследовании также была отмечена одинаковая частота остеопороза у больных ССД и ревматоидным артритом, и этот показатель был существенно больше, чем у больных с невоспалительными заболеваниями костно-мышечной системы ($p=0,054$) [17]. Авторы обращают внимание на то обстоятельство, что денситометрия при ССД выполнялась значительно реже, чем у больных с ревматоидным артритом (41 и 63% соответственно, $p<0,001$). В другом сравнительном исследовании, включавшем 43 больных ССД и 38 пациентов с ревматоидным артритом МПК и Т-критерий в поясничном отделе позвоночника также не различались между обеими группами, а в шейке бедра и общем показателе бедра эти параметры у больных ССД были значительно ниже, чем при ревматоидном артрите [18].

Результаты исследований дали основания для предположения, что ССД выступает самостоятельным фактором риска остеопороза [9].

Факторы риска остеопороза и переломов при системной склеродермии

Развитие остеопороза ассоциируется с большим числом факторов риска, которые подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые [19]. Большинство из них выявляются и у больных ССД, но помимо этого существует ряд других факторов риска остеопороза, связанных с самим заболеванием или его лечением (таблица).

В большинстве исследований у больных ССД была выявлена ассоциация сниженной МПК с традиционными факторами риска остеопороза. По данным систематического обзора, к ним относятся наследственность (семейный анамнез), возраст, менопауза, низкий уровень витамина D. Кроме того, отмечались и специфичные для ССД факторы: диффузная форма ССД, поражение внутренних органов и кальциноз [10]. Однако, как показал указанный системный анализ литературы, значение и роль каждого из факторов риска остеопороза при ССД существенно различаются между отдельными исследованиями.

Возраст

Как и в популяции в целом, у больных ССД основным фактором риска остеопороза признан возраст [7, 10, 16, 20, 21]. Обращает внимание, что МПК в отдельных участках скелета у женщин с ССД как в постменопаузе, так и в репродуктивном периоде жизни меньше, чем у здоровых женщин соответствующего возраста [8]. Хотя снижение МПК наблюдается у больных ССД во всех



Факторы риска остеопороза и переломов при системной склеродермии

Традиционные факторы риска		Факторы риска, связанные с системной склеродермией и/или фармакотерапией
модифицируемые	немодифицируемые	
Дефицит витамина D	Возраст старше 65 лет	Поражение желудочно-кишечного тракта / нарушения всасывания
Злоупотребление алкоголем	Гипогонадизм у мужчин и женщин	Ограничение физической активности
Курение табака	Длительная иммобилизация	Длительный прием глюкокортикостероидов
Низкая физическая активность	Европеоидная раса	Длительный прием ингибиторов протонной помпы
Низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела	Женский пол	
Низкое потребление кальция	Низкая минеральная плотность костей	
Склонность к падениям	Предшествующие переломы	
	Ранняя менопауза	

возрастных группах, степень этого снижения с возрастом становится больше [7].

Менопауза

Следующим по частоте фактором риска у больных ССД женщин, как и в популяции в целом, считается менопауза [10, 18, 21, 22, 23]. Уже в первых исследованиях МПК у пациентов с ССД было отмечено, что доля женщин в постменопаузе среди больных значимо больше, чем в сопоставимой по возрасту контрольной группе женщин [4]. По результатам многих исследований, у больных ССД женщин менопауза наступает в более раннем возрасте, чем у здоровых [8, 24]. Роль менопаузы в развитии остеопороза подтверждается результатами исследования М.А. Omair и соавт. [22], в котором снижение МПК у женщин с ССД в постменопаузе встречалось значительно чаще, чем у женщин с сохраненной менструальной функцией (83 и 47% соответственно).

Индекс массы тела

К существенным традиционным факторам риска остеопороза относят низкий индекс массы тела (ИМТ), пороговое значение которого 20 кг/м². Ассоциация остеопороза со снижением ИМТ обнаружена в ряде исследований и у больных ССД [7, 8, 21, 22, 23]. В некоторых из этих работ ИМТ был единственным показателем, который достоверно

различался между больными ССД и здоровым контролем [21]. Кроме того, было установлено, что возраст, менопауза и низкий ИМТ у больных ССД независимо друг от друга ассоциируются со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра [21]. В другом исследовании по результатам мультивариантного регрессионного анализа ИМТ оказался главным фактором, влияющим на МПК у женщин, страдающих ССД, как детородного возраста, так и в постменопаузе [8].

Маркеры воспаления

Хроническое воспаление часто характеризуется дисбалансом между образованием и резорбцией костной ткани с преобладанием остеокластогенеза [25]. Сегодня в регуляции гомеостаза костной ткани все большее подтверждение находит роль провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и др. [26, 27, 28].

В экспериментальном исследовании было установлено, что моноклональные антитела, блокирующие одновременно ФНО- α и лиганд рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL), эффективно подавляют индуцированное каррагинаном локальное воспаление и индуцированный овариоэктомией остеопороз у BALB/c мышей [26].

Результаты клинических исследований ассоциации снижения МПК с воспалением достаточно противоречивы. В некоторых из этих работ не было выявлено корреляции между уровнем ИЛ-6 и МПК [29, 30], в других работах было показано повышение уровня маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и ИЛ-6, по мере прогрессирования остеопороза, что, по мнению авторов, указывает на возможную роль воспаления в его развитии [31, 32, 33, 34]. При лечении золедроновой кислотой у женщин с остеопорозом изменение содержания N-терминального телопептида коллагена I типа в моче, отражающего уровень активности остеокластов, прямо коррелировало с динамикой содержания высокочувствительного С-реактивного белка и ФНО- α , измеренных с интервалом в один год [35]. В ретроспективном исследовании, включившем 2800 женщин в возрасте 65 лет и более, уровень С-реактивного белка коррелировал с МПК при бивариантном анализе, но такая ассоциация не прослеживалась при мультивариантном анализе [36]. В большом популяционном исследовании T.R. Spohnoltz и соавт. [37] определяли уровни ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивного белка, а также проводили измерение МПК проксимального отдела бедренной



кости и поясничного отдела позвоночника у 2915 потомков членов Фремингеймского исследования – как у мужчин, так и у женщин в пременопаузе и постменопаузе, в том числе использующих и не получавших заместительную гормональную терапию эстрогенами. По результатам исследования, у мужчин маркеры воспаления не ассоциировались с МПК. Среди женщин в пременопаузе наблюдалась статистически значимая умеренная ассоциация ИЛ-6 и С-реактивного белка с МПК шейки бедра, а ФНО- α положительно ассоциировался с МПК поясничного отдела позвоночника. У женщин в постменопаузе, применяющих заместительную гормональную терапию, С-реактивный белок положительно ассоциировался с МПК шейки бедра; среди женщин, не получавших заместительную гормональную терапию, не наблюдалось каких-либо ассоциаций с МПК. Авторы пришли к заключению, что недостаточная согласованность результатов не позволяет считать повышение уровня биомаркеров воспаления фактором риска снижения МПК.

Среди системных ревматических заболеваний наиболее изучен ревматоидный артрит как фактор риска снижения костной массы. В этих работах была выявлена отрицательная связь между маркерами воспаления – ИЛ-6 и С-реактивный белок – и МПК [38, 39].

Взаимосвязь снижения МПК с воспалением, оцениваемым по уровню серологических маркеров, при ССД изучалась в нескольких исследованиях. В. Frediani и соавт. [7] не выявили различий МПК между больными с повышенными и нормальными значениями серологических маркеров воспаления. В другой работе МПК у больных ССД не коррелировала с маркерами воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) и маркерами костного метаболизма. Эти результаты, по мнению авторов, могут быть объяснены тем, что исследование было одномоментным и включало небольшое число больных с повышенным уровнем С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов [16].

Таким образом, вопрос роли воспаления в развитии остеопороза остается не полностью выясненным и требует дальнейшего решения.

Прием глюкокортикостероидов

Существенным фактором риска вторичного остеопороза считается длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС) [40], часто применяемых в лечении системных ревматических заболеваний, включая ССД. У больных, принимающих эти

препараты для лечения каких-либо заболеваний более 6 месяцев, частота ГКС-индуцированного остеопороза достигает 50% [41]. У длительно принимающих ГКС больных в $1/5$ – $1/3$ случаев могут развиваться переломы. Риск переломов ассоциируется с суточной и кумулятивной дозой ГКС, независимо от заболевания [42]. Механизм ГКС-индуцированного остеопороза включает комплекс факторов, связанных как с системными эффектами, так и с прямым влиянием ГКС на костный метаболизм [43]. ГКС подавляют абсорбцию кальция в кишечнике, повышают секрецию паратиреоидного гормона и почечную экскрецию кальция, снижают уровень половых гормонов за счет уменьшения секреции гонадотропина [44]. Эти эффекты находятся в прямой связи с суточной дозой ГКС. Установлено, что ГКС снижают репликацию, дифференциацию и функцию остеобластов и ускоряют апоптоз этих зрелых клеток, тем самым уменьшая популяцию остеобластов [45].

Взаимосвязь приема ГКС и развития остеопороза у больных ССД анализировалась только в двух исследованиях. В работе М. Atteritano и соавт. [46] не было выявлено различий в МПК между больными ССД, которые получали ГКС, и больными, которые никогда не принимали эти препараты. Кроме того, кумулятивная доза ГКС не различалась между больными ССД с остеопорозом и без него. P.D. Samraio-Barros и соавт. [8] при обследовании 61 женщины с ССД в возрасте от 26 до 51 года и 60 больных в постменопаузе не наблюдали ассоциации снижения МПК с предыдущим длительным приемом ГКС во всех возрастных группах. Однако эти результаты нельзя считать окончательными в проблеме изучения риска остеопороза у больных ССД.

Прием ингибиторов протонной помпы

При ССД вследствие гипотонии пищевода и нижнего пищеводного сфинктера развивается рефлюкс-эзофагит, из-за чего большинство больных нуждаются в длительном приеме ингибиторов протонной помпы. В нескольких исследованиях сообщалось о повышении частоты переломов костей у лиц, длительно принимающих препараты этой группы [47, 48, 49]. Причиной такого нежелательного действия ингибиторов протонной помпы является то, что продолжительное подавление секреции соляной кислоты в желудке приводит к нарушению абсорбции кальция [50]. Проспективное исследование S.L. Gray и соавт. [51] с участием 162 000 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, которых наблюдали

в течение 7,8 года, показало: относительный риск всех переломов при приеме ингибиторов протонной помпы составил 1,25 (95% доверительный интервал 1,15–1,36). На основании этих наблюдений авторы приходят к выводу, что применение ингибиторов протонной помпы в умеренной степени повышает частоту клинически манифестных форм переломов позвоночника, костей предплечья и запястья и общего числа переломов костей. Эти данные нашли подтверждение в метаанализе 11 международных исследований [52]. Было установлено, что ингибиторы протонной помпы, в отличие от блокаторов H₂-рецепторов гистамина, повышают риск переломов бедра, позвоночника или иных отделов скелета [52]. В экспериментальном исследовании *in vitro* была выявлена прямая связь между дозой ингибиторов протонной помпы и активностью остеокластов [53]. Следовательно, длительное лечение препаратами этой группы также может быть одной из причин высокой частоты остеопороза и остеопоротических переломов у больных ССД.

Дефицит витамина D

Патофизиология остеопороза при ССД мало изучена. Одним из известных этиологических факторов остеопороза признан стойкий дефицит витамина D, уровень которого прямо связан с МПК независимо от пола и расы [54]. Роль витамина D в развитии вторичного остеопороза при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз) подтверждается данными о его способности тормозить прогрессирование остеопороза у этих больных [55]. Дефицит витамина D считается одним из важных причинных факторов низкой массы костей из-за его участия в регуляции метаболизма кальция и фосфора. Витамин D также обладает иммуномодулирующими свойствами с потенциальным благоприятным действием при аутоиммунных заболеваниях [56]. Дефицит витамина D с высокой частотой выявляется при ревматических аутоиммунных заболеваниях, включая системную красную волчанку и ревматоидный артрит [57, 58, 59]. По данным исследований, у больных ССД также выявляется значимое снижение уровня витамина D в крови по сравнению со здоровыми людьми [24]. Так, при ССД снижение уровня витамина D регистрировали у 77% больных [60]. В исследовании P. Saramaschi и соавт. установлено, что у больных ССД с дефицитом витамина D болезнь была более выраженной по сравнению

с пациентами с недостаточностью витамина D [61]. Показано, что у больных ССД с низким уровнем витамина D снижение МПК встречалось чаще, чем у больных с нормальным его содержанием, – в 84 и 66% случаев соответственно [60]. В одной из работ у больных ССД выявлена корреляция между содержанием витамина D в крови и МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [24]. Кроме того, отмечалась обратная корреляция уровня 25(OH)D₃ в сыворотке крови с маркерами костного метаболизма и паратгормоном, уровень которых у больных ССД был повышен [46, 62]. Было продемонстрировано, что низкий уровень витамина D у больных ССД является фактором риска остеопоротических переломов [16].

Клинические ассоциации и факторы риска остеопороза при системной склеродермии

Во многих работах оценивалась связь снижения МПК с отдельными клиническими параметрами ССД. Полученные в настоящее время результаты исследований остаются противоречивыми. Так, в исследовании H.C. da Silva и соавт. костная масса в разных участках значимо не различалась между больными с лимитированной и диффузной формами ССД [12]. В других работах, с включением большего числа больных (90 женщин – в исследовании G. La Montagna и соавт. [4], 84 пациента – в исследовании С.С. Mok и соавт. [21]), не удалось обнаружить корреляции МПК с распространенностью поражения кожи или вовлечением внутренних органов у больных ССД. В исследовании G. Kilic и соавт. [18] МПК не различалась у больных с лимитированной и диффузной формами ССД, но в то же время МПК бедра ассоциировалась с кожным счетом и активностью болезни. P.D. Samraio-Barros и соавт. [8] также не выявили ассоциации МПК с клиническими вариантами болезни как у фертильных больных, так и у женщин с ССД в постменопаузе.

Вместе с тем в ряде исследований было показано, что у больных с диффузной формой ССД показатели МПК во всех отделах скелета были ниже, чем при лимитированной форме [5, 7]. В. Frediani и соавт. [7] отметили значительное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра только у женщин с диффузной формой ССД, тогда как у женщин с лимитированной ССД эти показатели не отличались от таковых у здоровых женщин соответствующего возраста.

Большее совпадение результатов регистрировали при оценке связи МПК с длительностью



течения ССД. В немногочисленных пока работах было выявлено прогрессирующее снижение МПК по мере увеличения длительности болезни [5, 23].

У. Ibn Yasoub и соавт. [24] наблюдали ассоциацию МПК с синдромом мальабсорбции и наличием антител к топоизомеразе 1. Наоборот, в работе В. Frediani и соавт. [23] МПК у больных, у которых выявлялись специфичные для ССД аутоантитела, не отличалась от аналогичного показателя у больных без этих серологических маркеров.

Наличие кальцинатов, по данным одного из исследований, не оказывало какого-либо влияния на МПК [5], хотя в другом исследовании костная масса в проксимальном отделе бедра у больных с кальцинатами была меньше, чем в их отсутствие [12].

Остеопоротические переломы

Частота остеопоротических переломов костей при ССД, по данным разных исследований, значительно варьирует и колеблется от 2 до 38% [10].

При сравнении 54 больных ССД женщин со здоровым контролем умеренные или выраженные переломы позвонков были выявлены у 24% больных и только у 2% женщин в группе контроля [46]. В большом популяционном исследовании, проведенном на Тайване, были изучены частота и факторы риска остеопоротических переломов у 1712 больных ССД [63]. За время наблюдения, в среднем 5,2 года, у 54 (3%) больных были зафиксированы переломы позвонков, у 17 (1%) – переломы бедра и еще у 7 (0,4%) – переломы лучевой кости, при этом частота переломов составила 6,99, 2,18 и 0,9 на 1000 человеко-лет соответственно. По сравнению с контролем относительный риск остеопоротических переломов у больных ССД был в 1,78 раза выше для переломов позвонков и в 1,89 раза – для переломов бедра. При этом у больных ССД переломы отмечались в значимо более раннем возрасте, чем в контроле, – в 67 и 75 лет соответственно, а годовая смертность вследствие перелома позвоночника была значимо больше – 13 и 3% соответственно. Факторами риска остеопоротических переломов, по данным мультивариантного анализа, оказались возраст, женский пол, прием преднизолона в суточной дозе более 7,5 мг и дисфункция кишечника.

В другом исследовании сравнивали частоту остеопоротических переломов у 71 больного ССД, 139 больных ревматоидным артритом и у 227 здоровых женщин соответствующего возраста [16]. Частота всех переломов у больных ССД и ревматоидным артритом оказалась одинаковой и в обеих

группах была выше, чем у здоровых женщин (35, 33 и 10% соответственно; $p=0,9$ при сравнении группы больных ССД с группой больных ревматоидным артритом, $p<0,001$ при сравнении контрольной группы с группами пациенток с ССД и ревматоидным артритом). Факторами риска переломов у больных ССД и ревматоидным артритом по результатам этого исследования были возраст и низкий уровень витамина D. По данным анкетного опроса, частота переломов в анамнезе при ССД была сопоставима с этим показателем у больных ревматоидным артритом и невоспалительными заболеваниями костно-мышечной системы (35, 37 и 43% соответственно, $p=0,5$) [17].

М.А. Omair и соавт. [22] сравнивали 10-летний риск остеопоротического перелома с помощью модели FRAX v2.0 у больных ССД с низкой и нормальной МПК. Больные обеих подгрупп не различались по возрасту и длительности болезни. Исходно 10-летний риск переломов шейки бедра и всех остеопоротических переломов костей был выше у больных с низкой МПК – 10 и 5% соответственно, однако это различие оказалось статистически незначимым. За время наблюдения в течение 2 лет остеопоротические переломы преобладали в группе больных с низкой МПК и развились у 4 из 28 (14%) пациентов с низкой МПК и только у 1 из 17 (6%) пациентов с нормальной МПК.

Заключение

Проведенные к настоящему времени исследования убедительно демонстрируют высокую распространенность остеопороза и его осложнений у больных ССД. Частота остеопороза при ССД статистически значимо превышает его распространенность в популяции во всех возрастных группах. Эти данные указывают на то, что в развитии остеопороза при ССД наряду с традиционными факторами риска большую роль играют механизмы, непосредственно связанные с заболеванием. Однако результаты исследований клинических ассоциаций остеопороза при ССД достаточно противоречивы. Несогласованность результатов работ, возможно, обусловлена тем, что исследования проводились с включением относительно небольших групп больных и клинической гетерогенностью самой ССД. Следует отметить: проспективных работ по изучению состояния МПК при динамическом наблюдении больных ССД не проводилось. Несомненно, что необходимы дальнейшие исследования и для определения тактики профилактики и лечения остеопороза при ССД. ©



Литература

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина; 1993. 269 с.
2. Lóránd V, Czirájk L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e315–28. doi: 10.1016/j.lpm.2014.03.027.
3. Tedeschini E, Pingani L, Simoni E, Ferrari D, Giubbarelli C, Giuggioli D, Lumetti F, Rigatelli M, Ferri C, Ferrari S. 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):186–94. 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.
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):407–12.
6. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(4):371–2.
7. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filipponi G, Spreafico A, Chellini F, Capperucci C, Filipponi P, Galeazzi M, Marcolongo R. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):326–7.
8. 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):180–4.
9. Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):384–7.
10. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1881–90. doi: 10.3899/jrheum.130032.
11. Wan YN, Zhang L, Wang YJ, Yan JW, Wang BX, Wang J. The association between systemic sclerosis and bone mineral density – a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(8):845–55. doi: 10.1111/1756-185X.12395.
12. da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(1):40–6.
13. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(4):559–71. doi: 10.1517/14656566.2015.997709.
14. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(1):2–8. doi: 10.1002/acr.20568.
15. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):123–32.
16. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, Cormier C, Allanore Y. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(12):1871–8. doi: 10.1002/acr.21761.
17. Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1073–8.
18. Kilic G, Kilic E, Akgul 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.
19. Беневоленская ЛИ, Торопцова НВ. Остеопороз. В: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, ред. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 589–607.
20. 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):14865–73.
21. 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.
22. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6 Suppl 86):S28–32.
23. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filipponi G, Spreafico A, Siagri C, Chellini F, Capperucci C, Filipponi P, Galeazzi M, Marcolongo R. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(3):313–8.
24. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):3143–8.
25. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo.* 2014;66(2):125–35. doi: 10.4081/reumatismo.2014.785.
26. Qian H, Yuan H, Wang J, Du Y, Zhang X, Sun Y, Li Z, Zhao W. A monoclonal antibody ameliorates local inflammation and osteoporosis by targeting TNF- α and RANKL. *Int Immunopharmacol.* 2014;20(2):370–6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.03.017.
27. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(2):101–8. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5.
28. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(3):234–50. doi: 10.1038/nrd3669.
29. Kania DM, Binkley N, Checovich M, Havighurst T, Schilling M, Ershler WB. Elevated plasma levels of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(3):236–9.
30. McKane WR, Khosla S, Peterson JM, Egan K, Riggs BL. Circulating levels of cytokines that modulate bone resorption: effects of age and menopause in women. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1313–8.
31. Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnero P, Humphries SE, Greenspan SL. 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(1):255–9.
32. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science.* 1992;257(5066):88–91.
33. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Rodan GA, Costantini F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.* 1994;13(5):1189–96.
34. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J. 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(5):2032–42.
35. Sykiotis A, Papaioannou G, Mavropoulos J, Triantaphyllopoulou M, Papandroulaki F, Ktena V, Thanou S, Pardalakis A, Kaltsa A, Karga H. Markers of inflammation after zoledronic acid redosing. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(1):72–7. doi: 10.1007/s00774-013-0467-4.
36. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc.* 2005;97(3):329–33.
37. Sponholtz TR, Zhang X, Fontes JD, Meigs JB, Cupples LA, Kiel DP, Hannan MT, McLean RR. Association between inflammatory biomarkers and bone mineral density in a communi-



- ty-based cohort of men and women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1233–40. doi: 10.1002/acr.22270.
38. Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:841–7.
 39. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, Nguyen T, Emery P. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1282–9.
 40. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197–205.
 41. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777–87.
 42. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319–28.
 43. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):370–5.
 44. Popp AW, Isenegger J, Buergi EM, Buergi U, Lippuner K. Glucocorticosteroid-induced spinal osteoporosis: scientific update on pathophysiology and treatment. *Eur Spine J*. 2006;15(7):1035–49.
 45. Pereira RM, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone*. 2001;28(5):484–90.
 46. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, Visalli E, Bagnato G. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991.
 47. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(2):76–83.
 48. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24):2947–53.
 49. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179(4):319–26. doi: 10.1503/cmaj.071330.
 50. Graziani G, Badalamenti S, Como G, Gallieni M, Finazzi S, Angelini C, Brancaccio D, Ponticelli C. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion. *Nephron*. 2002;91(3):474–9.
 51. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cawley JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):765–71. doi: 10.1001/archinternmed.2010.94.
 52. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011;124(6):519–26. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.
 53. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J*. 2013;280(20):5052–64. doi: 10.1111/febs.12478.
 54. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18–28.
 55. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, Horvath C, Takacs I, Foldes J, Speer G, Bossanyi A. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol*. 2000;59 Suppl 1:48–52.
 56. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szegedi G, Brun JG, Gesztelyi R, Zeher M, Bodolay E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*. 2008;68(3):261–9. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x.
 57. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(5):532–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e-32830a991b.
 58. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17(1):6–10.
 59. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):530–5.
 60. Rios-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Fernández-Roldán C, Simeón-Aznar CP, García-Hernández F, Castillo-García MJ, Fonollosa Pla V, Barnosi Marín AC, González-Gay MÁ, Ortego-Centeno N. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):905–11.
 61. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, Barausse G, Bambara LM, Biasi D. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1419–25. doi: 10.1007/s10067-010-1478-3.
 62. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, Rozin A, Clements PJ, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2201–5.
 63. Lai CC, Wang SH, Chen WS, Liu CJ, Chen TJ, 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):1347–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204832.

References

1. Guseva NG. Sistemnaya sklerodermiya i pseudosklerodermicheskie sindromy [Systemic sclerosis and pseudo-sclerodermic syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 269 p. (in Russian).
2. Lóránd V, Cziráj L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e315–28. doi: 10.1016/j.lpm.2014.03.027.
3. Tedeschi E, Pingani L, Simoni E, Ferrari D, Giubbarelli C, Giuglioli D, Lumetti F, Rigatelli M, Ferri C, Ferrari S. 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):186–94. 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.
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):407–12.
6. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(4):371–2.
7. 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(3):326–7.
8. 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):180–4.
9. Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss:

- the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):384–7.
10. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1881–90. doi: 10.3899/jrheum.130032.
11. Wan YN, Zhang L, Wang YJ, Yan JW, Wang BX, Wang J. The association between systemic sclerosis and bone mineral density – a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(8):845–55. doi: 10.1111/1756-185X.12395.
12. da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EL. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(1):40–6.
13. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):559–71. doi: 10.1517/14656566.2015.997709.
14. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):2–8. doi: 10.1002/acr.20568.
15. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):123–32.
16. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, Cormier C, Allanore Y. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1871–8. doi: 10.1002/acr.21761.
17. Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1073–8.
18. Kilic G, Kilic E, Akgul 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.
19. Benevolenskaya LI, Toroptsova NV. Osteoporoz [Osteoporosis]. In: Nasonov EL, Nasonova VA, red. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: Russian guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 589–607 (in Russian).
20. 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):14865–73.
21. 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.
22. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S28–32.
23. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Siagri C, Chellini F, Cappeucci C, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):313–8.
24. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laataris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3143–8.
25. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014;66(2):125–35. doi: 10.4081/reumatismo.2014.785.
26. Qian H, Yuan H, Wang J, Du Y, Zhang X, Sun Y, Li Z, Zhao W. A monoclonal antibody ameliorates local inflammation and osteoporosis by targeting TNF- α and RANKL. *Int Immunopharmacol*. 2014;20(2):370–6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.03.017.
27. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):101–8. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5.
28. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):234–50. doi: 10.1038/nrd3669.
29. Kania DM, Binkley N, Checovich M, Havighurst T, Schilling M, Ershler WB. Elevated plasma levels of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(3):236–9.
30. McKane WR, Khosla S, Peterson JM, Egan K, Riggs BL. Circulating levels of cytokines that modulate bone resorption: effects of age and menopause in women. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1313–8.
31. Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnerio P, Humphries SE, Greenspan SL. 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(1):255–9.
32. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*. 1992;257(5066):88–91.
33. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Rodan GA, Costantini F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J*. 1994;13(5):1189–96.
34. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J. 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(5):2032–42.
35. Sykiotis A, Papaioannou G, Mavropoulos J, Triantaphyllopoulou M, Papandroulaki F, Ktena V, Thanou S, Pardalakis A, Kaltsa A, Karga H. Markers of inflammation after zoledronic acid redosing. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(1):72–7. doi: 10.1007/s00774-013-0467-4.
36. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(3):329–33.
37. Sponholtz TR, Zhang X, Fontes JD, Meigs JB, Cupples LA, Kiel DP, Hannan MT, McLean RR. Association between inflammatory biomarkers and bone mineral density in a community-based cohort of men and women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1233–40. doi: 10.1002/acr.22270.
38. Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:841–7.
39. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, Nguyen T, Emery P. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1282–9.
40. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197–205.
41. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777–87.
42. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319–28.
43. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):370–5.
44. Popp AW, Isenegger J, Buergi EM, Buergi U, Lippuner K. Glucocorticosteroid-induced spinal osteoporosis: scientific update on pathophysiology and treatment. *Eur Spine J*. 2006;15(7):1035–49.
45. Pereira RM, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone*. 2001;28(5):484–90.
46. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, Visalli E, Bagnato G. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991.



47. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(2):76–83.
48. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296(24):2947–53.
49. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179(4):319–26. doi: 10.1503/cmaj.071330.
50. Graziani G, Badalamenti S, Como G, Gallieni M, Finazzi S, Angelini C, Brancaccio D, Ponticelli C. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion. *Nephron.* 2002;91(3):474–9.
51. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Caucey JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765–71. doi: 10.1001/archinternmed.2010.94.
52. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124(6):519–26. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.
53. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J.* 2013;280(20):5052–64. doi: 10.1111/febs.12478.
54. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18–28.
55. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, Horvath C, Takacs I, Foldes J, Speer G, Bossanyi A. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 1:48–52.
56. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szegedi G, Brun JG, Gesztelyi R, Zeher M, Bodolay E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* 2008;68(3):261–9. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x.
57. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):532–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e-32830a991b.
58. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus.* 2008;17(1):6–10.
59. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlsson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):530–5.
60. Rios-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Fernández-Roldán C, Simeón-Aznar CP, García-Hernández F, Castillo-García MJ, Fonollosa Pla V, Barnosi Marín AC, González-Gay MÁ, Ortego-Centeno N. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):905–11.
61. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, Barausse G, Bambara LM, Biasi D. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29(12):1419–25. doi: 10.1007/s10067-010-1478-3.
62. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, Rozin A, Clements PJ, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2201–5.
63. Lai CC, Wang SH, Chen WS, Liu CJ, Chen TJ, 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):1347–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204832.

Systemic sclerosis and osteoporosis

Alekperov R.T.^{1,2} • Toroptsova N.V.²

Systemic sclerosis is an autoimmune inflammatory disease of connective tissue with multi-syndrome clinical manifestations. Skeletal damage is considered to be one of significant contributors to the quality of life of these patients. The purpose of this review was to assess the prevalence of osteoporosis and associated fractures in systemic sclerosis. We performed a search in Medline database by the following key words: "systemic sclerosis", "bone mineral density" and "osteoporosis". From 118 publications we selected for further analysis 18 papers which contained comparisons of bone mineral density in patients with systemic sclerosis and in control groups of healthy subjects or in patients with other rheumatic disorders. These trials showed various proportions of systemic sclerosis patients with decreased bone mineral density in the range of 32 to 77%. Osteoporosis was found in 22 to 60% women with systemic sclerosis which was significantly more frequent than in healthy

age-matched women (from 8 to 23%). The rates of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis, according to data given by various authors, were in the range of 2 to 38%, being higher than in healthy controls (from 2 to 10%). In the majority of publications, there was an association of osteoporosis with conventional risk factors, and in some studies there was an association of osteoporosis with clinical characteristics of systemic sclerosis. The studies were performed in relatively small patient groups and their results vary widely. Further studies are necessary to elucidate the mechanisms of osteoporosis and improve its treatment and prevention in patients with systemic sclerosis.

Key words: systemic sclerosis, bone mineral density, osteoporosis, fracture

doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-90-99

Alekperov Rizvan Tair oğlu – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty¹, Senior Research Fellow²
 ✉ 61/2-9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 68 40.
 E-mail: ralekperov@list.ru

Toroptsova Natal'ya V. – MD, PhD, Head of Laboratory of Osteoporosis²
 ✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 614 42 80.
 E-mail: torop@irramn.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation