

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

**РОМАНОВСЬКИЙ АНДРІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ**

УДК: 616.71-007.234 + 616.72-002.772

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ  
У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ-2020**

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України **Коваленко Володимир Миколайович**, директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Рекалов Дмитро Геннадійович**, професор кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, завідувачий відділенням ревматології КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня», м. Запоріжжя

доктор медичних наук, професор **Хіміон Людмила Вікторівна**, завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться « 20 » жовтня 2020 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « 18 » вересня 2020 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ревматоїдний артрит (РА) є запальним захворюванням, що призводить до розвитку остеопорозу (ОП) (Adami G. 2019). Хворі на РА мають вдвічі більшу частоту переломів, що залежить від багатьох клінічних факторів, таких як тяжкість захворювання, вік, використання глюкокортикоїдів (ГК) та нерухомість (Rateman H.G., 2019). РА визнано незалежним фактором 10-річного ризику переломів за FRAX (Madsen O.R., 2016), не пов'язаного із віком та менопаузою (МП). Молоді жінки з РА в 80% можуть мати зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у різних ділянках скелету (Gabdulina G., 2018). У чоловіків з РА у віці  $\geq 50$  років, частота ОП, в 2 рази більше, ніж у здорових чоловіків відповідного віку (Kweon S.M. et al. 2018).

На сьогодні за даними ВООЗ та міжнародної фундації остеопорозу (IOF), золотим стандартом діагностики ОП є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) (Czerwinski E. et al., 2011), все більшого значення набуває оцінка ризику переломів за FRAX. Опубліковані дані (Поворознюк В.В. та інші, 2019) щодо меж втручання для популяції населення України, що значно покращує діагностику ОП. Для оцінки стану кісткової тканини (КТ) у пацієнтів з РА недостатньо визначення МЩКТ. Після 40 років у жінок низькоенергетичні переломи виявляють у 43% при остеопенії (Опн), та у 41% - з нормальною МЩКТ (Поворознюк В.В., 2011), що вказує на існування інших механізмів розвитку переломів. Тому, актуальним і доцільним є визначення якості кісткової тканини (ТБС), а також оцінки специфічних для РА факторів ризику: вік початку та тривалість РА, активність артриту, рентгенологічні прояви (рентген стадія, кількість ерозій за Шарпом, метакарпальний індекс), порушення функції суглобів та терапії. Суперечливими залишаються дані щодо впливу на кісткову тканину (КТ) базисної хворобо-модифікуючої терапії та біологічної терапії, а також низьких доз ГК. Враховуючи вплив прозапальних цитокінів на деструкцію КТ (Tanaka S., 2019), особливого значення набуває визначення маркерів метаболізму КТ. В той же час, враховуючи значні відмінності в процесах ремоделювання КТ в залежності від гормонального стану організму (Eastell R., 2020), необхідне окреме вивчення КТ у чоловіків та жінок різних фізіологічних періодів.

До нинішнього часу вітчизняними та зарубіжними дослідниками, проведена недостатня кількість досліджень, присвячених проблемі ОП при РА. Недостатньо вивчено стан КТ у чоловіків з РА, не встановлено показники FRAX для популяції України, взаємозв'язок МЩКТ з маркерами метаболізму КТ, взаємозв'язки МЩКТ із особливостями перебігу та терапії артриту. Врахування всіх вказаних факторів дозволить покращити діагностику ОП у хворих на РА.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової НДР відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Вивчити особливості патогенезу коморбідних станів кісткової тканини у хворих на запальні артропатії (ревматоїдний та псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт та інші спондилоартропатії) та розробити раціональні програми їх виявлення та фармакотерапії» № держреєстрації

0113U000029, «Оцінити серцево-судинний ризик атеросклеротичних уражень судин у хворих на запальні хвороби суглобів» № держреєстрації 0119U100121. Автор є співвиконавцем вказаних НДР.

**Мета і задачі дослідження.** Оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит, з урахуванням клініко-інструментальних та лабораторних показників, оцінки факторів ризику остеопорозу та остеопоротичних переломів.

Для досягнення мети були сформовані наступні завдання:

1. Встановити вікові та статеві особливості ОП у хворих на РА в порівнянні зі співставними за віком особами контрольної групи відповідної статі.
2. Виявити особливості ОП у хворих на РА жінок, залежно від фізіологічних періодів, в порівнянні з відповідною контрольною групою.
3. Встановити закономірності ОП у хворих на РА, залежно від його клінічного перебігу та попередньої терапії РА.
4. Визначити зв'язок між ОП та метаболізмом КТ у хворих на РА жінок, залежно від віку, фізіологічних періодів та клінічного перебігу артриту.
5. Вивчити якісні зміни кісткової тканини, особливості розвитку малотравматичних переломів та 10-річні ризики остеопоротичних переломів у хворих на РА, в порівнянні зі співставними за віком особами КГ відповідної статі.
6. Враховуючи виявлені у хворих на РА особливості стану КТ, визначити діагностичні критерії ОП для різних груп хворих: жінок репродуктивного (РепП) та постменопаузального (ПМП) періодів, та чоловіків.

*Об'єкт дослідження:* кісткова тканина у хворих на ревматоїдний артрит.

*Предмет дослідження:* фактори ризику втрати кісткової тканини, залежно від статі, віку, фізіологічних періодів, особливостей клінічного перебігу ревматоїдного артриту, терапії, особливості метаболізму кісткової тканини, ризик розвитку остеопоротичних переломів у хворих на ревматоїдний артрит.

*Методи дослідження:* У дослідженні використовували: опитування, загально-клінічне, антропометричне, фізикальне та ревматологічне обстеження з оцінкою кількості болючих та припухлих суглобів, порушення функції суглобів, активність РА визначали за DAS28, вираховували кумулятивну дозу ГК з перерахунком на одиницю площі поверхні тіла, визначали ризик переломів за FRAX та FRAX з урахуванням TBS, визначали лабораторні показники (RANKL, OPG, 25(OH)D, ПТГ, СТР, СРБ, РФ) та проводили інструментальні дослідження: рентгенографія кистей та стоп з визначенням рентгенологічної стадії (Ro-ст), кількості ерозій за Шарпом (КЕШ), метакарпального індексу (МКІ), DEXA з визначенням TBS, статистичні методи обробки даних. Всі перераховані методи дослідження виконувались в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлені вікові та статеві, а у жінок ще і залежні від менопаузи, особливості ОП у хворих на РА в порівнянні з співставними за віком особами відповідної статі. Вперше у хворих різної статі та фізіологічних періодів встановлено зв'язки ОП та клініко-рентгенологічних характеристик РА, застосування ГК, МТх та БА. У жінок з РА визначено зв'язок між ОП та метаболізмом кісткової тканини, з урахуванням

демографічних та клінічних особливостей. Вперше у хворих на РА чоловічої та жіночої статі встановлені показники TBS, характер ОП переломів та 10-річні ризики переломів за FRAХ для популяції населення України. Визначені діагностичні критерії ОП для різних груп хворих на РА: жінок РепІІ та ПМП, чоловіків.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначені діагностичні критерії ОП для використання в практичній охороні здоров'я у хворих на РА, залежно від віку, статі, фізіологічних періодів життя хворих жінок, особливостей клінічного перебігу та попередньої терапії РА.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисертації було впроваджено в практику роботи відділу некоронарних хвороб серця та ревматології та поліклінічного відділу ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кардіоревматологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №6, терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні №7, ревматологічного відділення Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором. Здобувач самостійно провів патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасної наукової світової літератури, визначив мету та задачі дослідження. Автор самостійно проводив відбір, обстеження та спостереження всіх хворих. Пошукувачем самостійно створені бази даних, проведена статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих результатів, разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автор приймав участь у підготовці статей, тез, підготовці доповідей на конференціях і конгресах. В роботі не були використані ідеї і розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на засіданні апробаційної ради ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України 11 лютого 2020 р. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговоренні на наступних медичних форумах і конференціях: науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних хвороб», (жовтень 2015 р., м Київ), науково-практичній конференції Стражесківські читання «Актуальні питання сучасної кардіології», (березень 2018 р., м. Київ), науково-практичній конференції «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні і системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування» (листопад 2018 р., м Київ), науково-практичній конференції «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», (31 жовтня-1 листопада 2019 р., м Київ).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з яких 5 статей у фахових періодичних наукових виданнях, 4 з яких внесені до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття в закордонному

міжнародному науково-практичному фаховому виданні, що індексується в міжнародних наукометричних базах, 4 англомовні тези.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 198 сторінках і складається з анотації, списку опублікованих праць, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури – 178 джерел (29 з них кирилицею та 149 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 72 таблицями та 19 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». У дослідження було включено, та DEXA була проведена 151 хворому на РА віком 21-72 роки, що були розподілені на 3 групи: 69 жінок РепП, вік 38[28;43] р., 48 ПМП жінок, вік 58[53,75;61,25] р., 34 чоловіки, вік 49,5[32;62] р. Діагноз РА встановлено за критеріями ACR 1987 р., ACR/EULAR 2010 р. Низькоенергетичні переломи різної локалізації в анамнезі спостерігали у 15,1% жінок з РА (8,9% – периферичні, 4,4% – вертебральні, 1,8% – переломи шийки стегнової кістки). Критеріями невключення у дослідження були: виражений дефіцит маси тіла, генетичні захворювання, гіпогонадні стани, ендокринні порушення (акромегалія, гіпо- та гіпертиреоз та інші), гастроентерологічні захворювання (хірургічні втручання, запальні хвороби кишківника та інші), гематологічні (окрім запальної та залізодефіцитної анемії), нервові, кістково-м'язеві захворювання, СНІД/ВІЛ-інфекція, амілоїдоз, виражена застійна серцева та ниркова недостатність, онкологічні захворювання, будь-які захворювання сполучної тканини чи інші артрити неревматичного та ревматичного походження, прийом препаратів, що впливають на КТ, окрім протиревматичних: гепарин, барбітурати, протипухлинні, антиостеопоротична терапія. До контрольної групи включено 102 особи: 60 жінок, з них 34 РепП, вік 37[28,25; 42] р., та 26 ПМП, вік 60[58; 61] р., та 42 чоловіки, вік 45[33,5; 57] р., без даних за хронічні запальні захворювання суглобів та хронічні декомпенсовані захворювання, захворювання ендокринних органів, співставних за віком за групами хворих.

Серед включених в дослідження хворих на РА жіночої статі МТх приймали 87,0% Ж-РепП та 85,4% Ж-ПМП. ГК приймали 62,3% Ж-РепП та 77,1% Ж-ПМП. Частки пацієнтів, що приймали БА склали відповідно 46,4 та 33,3%. Чоловіки з РА приймали МТх в 67,6%, ГК в 64,7%, та не отримували БА в анамнезі. В ході дослідження проведено порівняння показників МЦКТ залежно від вікових груп за ВООЗ: 18-44, 45-59 та 60-74 р., а у жінок, також, за десятиріччями: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 та >60 р.. Проведено аналіз МЦКТ у хворих на РА, в залежності від тривалості захворювання з моменту встановлення діагнозу: до 2-х років, 2-10 років та більше 10 р. Проаналізовано вплив на МЦКТ: РФ, активності за DAS28, Ro-ст., РЕШ, МКІ, медикаментозної терапії РА.

У 58 жінок з РА (36-РепП вік 36,5[28; 42,25] р., 22-ПМП, вік 57[54; 60] р.) вивчено маркери кісткового обміну: ПТГ, 25(OH)D3, RANKL, OPG, СТР-I, та проаналізовано зв'язок з МЩКТ, РФ, активністю за DAS28, рентгенологічними ознаками (Ro-ст., КЕШ, МКІ), терапією РА. У 55 жінок (РепП – 36, вік 37[28; 43] р., ПМП – 19 вік 58[56,5; 62,5] р.) та 11 чоловіків вік 41[32; 61,25] р. з РА та 30 осіб КГ (20 – жінок, вік 45[29; 52] р., 10 – чоловіків, вік 50[26,5; 57] р. встановлено TBS. У 98 пацієнтів з РА (77 жінок, вік 53[47; 59] р., 21 чоловік, вік 62[52; 65] р. та 62 осіб КГ (37 – жінок, вік 58[45; 61] р., 25 – чоловіків, вік 55[50; 63,25] р., у жінок віком від 40 років, та чоловіків від 50 років оцінено 10-річний ризик FRAX-ОпП, та FRAX-СК. Визначали 10-річні ризики FRAX з урахуванням TBS.

Проводили загально-клінічне, антропометричне та об'єктивне обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, КБС, КПС), оцінювали активність РА за DAS28. Кількісну оцінку деструктивного артриту суглобів кистей та стоп проводили за допомогою методики Sharp в модифікації van der Heijde, МКІ за Barnett-Nordin.

МЩКТ визначали в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» за допомогою ДРА (HOLOGIC Discovery, серійний № 85811, 2011 р.) на рівні L1-L4, ШСК, ВСК, СТКП, ДТКП, УДВКП, ЗпКП. Якість трабекулярної кісткової тканини на денситометричних зображеннях поперекового відділу хребта за методикою «TBS Insight» з програмним забезпечення кампанії «Med-Imaps».

Маркери метаболізму кісткової тканини: ПТГ (ELISA, IBL-INTERNATIONAL), VD3 (OSTEIA), RANKL (BIOMEDICA), OPG (BioVendor), СТР-I (STEL), визначали за допомогою імуоферментного фотоелектричного аналізатора iEMS №140100-164 (Labsystems, Фінляндія). С-реактивний білок визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора, BTS-330 (“BioSystems”, Іспанія), РФ - за допомогою латекс-тесту.

Діагноз системного ОП встановлювали згідно критеріїв ВООЗ ([www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf](http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf)), IOF ([www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)). Згідно даних рекомендацій після завершення дослідження призначали лікування.

Статистичний аналіз проводили з визначенням параметричних та непараметричних критеріїв. При аналізі використовували пакети програм «Statistika 6.0» (Copyright©StatSoft, Inc. 1984-2001, Serialnumber 31415926535897). Відповідність розподілу ознак закону нормального розподілу визначали з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка. Залежно від розподілу представляли у вигляді середнього значення (M) і середнього квадратичного відхилення (SD) при нормальному розподілі, або у вигляді медіани (Me) і інтерквартильного розмаху [LQ; UQ] при розподілі відмінному від нормального. При нормальному розподілі використовували критерій Ст'юдента (t). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, або вивчали номінальні показники, порівняння двох незалежних груп використовували тест Вілкоксона-Манна-Уїтні, для множинних порівнянь застосовувався аналіз Крускала-Уолліса. Для оцінки зв'язків між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона (r) і непараметричний кореляційний аналіз Спірмена (R). Зв'язки між перемінними аналізували з використанням коефіцієнтів кореляції. З метою дослідження впливу декількох чинників на показник застосовували множинний, логістичний регресійний чи багатofакторний дисперсійний аналізи. Критичний рівень значущості -  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** За результатами ДРА 151 пацієнта з РА та 102 осіб КГ встановлено, що у жінок з РА (n=117) спостерігається зниження МЩКТ у різних відділах скелету: L1-L4 – 42,7%, ШСК – 44,5%, СТКП – 43,6%. У жінок КГ, (n=60) відповідні значення склали: 35%, 20% та 28,3%. У жінок з РА, порівняно з КГ, спостерігали більшу частоту зниження МЩКТ (ОП та Опн) на рівні: L1-L4 – у 1,22 рази, ШСК – у 2,22, СТКП – у 1,54 рази. У чоловіків з РА (n=34) спостерігається зниження МЩКТ у різних відділах скелету: L1-L4 – 44,1%, ШСК – 47%, СТКП – 53,0%. У чоловіків КГ (n=42) відповідні значення склали: 38,2; 28,6 та 23,8. У чоловіків з РА, порівняно з КГ, спостерігали більшу частоту зниження МЩКТ на рівні: L1-L4 – у 1,15 рази, ШСК – у 1,64, СТКП – у 2,22 рази (табл. 1).

Таблиця 1.

**Частка змін стану МЩКТ у жінок та чоловіків з РА**

Групи Відділ	Жінки					
	Хворі на РА			КГ		
	Норма	Опн	ОП	Норма	Опн	ОП
L1-L4	67(57,3%)	28(23,9%)	<b>22(18,8%)*</b>	39(65,0%)	16(26,7%)	5(8,3%)
ШСК	65(55,5%)	<b>34(29,1%)*</b>	<b>18(15,4%)*</b>	48(80,0%)	11(18,3%)	1(1,7%)
СТКП	66(56,4%)	24(20,5%)	<b>27(23,1%)*</b>	43(71,7%)	12(20,0%)	5(8,3%)
	Чоловіки					
L1-L4	19(55,9%)	7(20,6%)	<b>8(23,5%)*</b>	26(61,8%)	13(31,0%)	3(7,1%)
ШСК	18(53,0%)	<b>15(44,1%)*</b>	1(2,9%)	30(71,4%)	10(23,8%)	2(4,8%)
СТКП	16(47,0%)	<b>12(34,8%)*</b>	<b>6(18,2%)*</b>	32(76,2%)	7(16,7%)	3(7,1%)

Примітки: \* – достовірні відмінності ОП та Опн з КГ,  $p < 0,05$ .

Встановлено достовірне зниження абсолютних показників МЩКТ жінок з РА у вікових групах 45-59 та 60-72 р., відносно осіб молодого віку (21-44 р.), та між групами 45-59 та 60-72 роки. У чоловіків з РА не виявлено вірогідних відмінностей показників МЩКТ між дослідженими віковими групами (табл. 2).

Таблиця 2.

**Показники МЩКТ (г/см<sup>2</sup>) в хворих на РА різних вікових груп**

Групи МЩКТ	Жінки			Чоловіки		
	21-44 р.	45-59 р.	60-72 р.	21-44 р.	45-59 р.	60-72 р.
Осіб	56	45	16	13	10	11
Вік, р.	36[27;40]	53[50;57]	63[61;66]	31[27;32]	51[48;57]	65[63;66,5]
L1-L4	0,993±0,14	<b>0,929±0,1*</b>	<b>0,905±0,1*</b>	0,994±0,1	0,936±0,1	0,969±0,12
ШСК	0,789±0,12	<b>0,725±0,1*</b>	<b>0,687±0,1*</b>	0,812±0,1	0,779±0,1	0,798±0,12
СТКП	0,670±0,08	<b>0,606±0,1*</b>	<b>0,525±0,1*</b>	0,739±0,1	0,797±0,1	0,740±0,03

Примітки: 1. Результати у вигляді  $M \pm SD$ , вік у ( $Me \pm Q$ ); 2.\* – достовірні відмінності з групою 21-44 р.,  $p < 0,05$ .

З метою оцінки впливу МП на МЩКТ у жінок з РА виділені групи жінок РепП та ПМП, 45-55 років, що вірогідно не відрізнялись за віком. Показники МЩКТ у жінок з РА ПМП, були достовірно нижчі, в порівнянні з РепП тільки у передпліччі, без відмінностей у L1-L4 та ШСК (табл. 3).



Таблиця 3.

## Показники МЩКТ у хворих на РА жінок 45-55 років РепП та ПМП.

Показники \ Групи	РепП	ПМП	р-показник
Вік, роки (Me±Q)	49,5[48; 52]	51,5 [49; 53]	p>0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	26,6±4,59	26,9±3,68	0,85
СТКП BMD (M ± SD)	<b>0,56±0,07*</b>	<b>0,47±0,1*</b>	<b>0,03*</b>

Примітка: \* - достовірна відмінність між жінками РепП та ПМП, p<0,05.

Серед пацієнтів з РА, РФ(+) були 95 (81,2%) жінок та 23 (65,7%) чоловіків. Результати дисперсійного аналізу виявили вірогідно гірші показники МЩКТ в СТКП (Z=2,50; p=0,01) та ДТКП (Z=2,01; p=0,04) у РФ(+) Ж-РепП.

Встановлені достовірні зв'язки між МЩКТ та клініко-рентгенологічними проявами РА. У Ж-РепП МЩКТ ДТКП пов'язана (R=0,33) з віком манифестації РА, а МКІ (<45%) з МЩКТ усіх ділянок скелету, окрім L1-L4 та УДВКП. У Ж-ПМП тривалість РА пов'язана з МЩКТ СТКП (R=-0,41) та УДВКП (R=-0,39), встановлено зв'язок активності за DAS28 з МЩКТ ШСК (R=0,31), та УДВКП (R=0,33); Ro-ст пов'язана зі зменшенням МЩКТ ВСК (R=-0,45), а КЕШ з МЩКТ ВСК (R=-0,37) та УДВКП (R=-0,35). МКІ в ПМП пов'язаний з МЩКТ L1-L4 (R=0,31), СТКП (R=0,49), ДТКП (R=0,51), та УДВКП (R=0,42). У чоловіків з РА тривалість артриту пов'язана з МЩКТ L1-L4 (R=-0,50) та ШСК (R=-0,40), а Ro-ст з МЩКТ усіх відділів хребта (R = від -0,56 до -0,87), окрім УДВКП.

За результатами дисперсійного аналізу у Ж-РепП не виявили достовірних відмінностей МЩКТ, залежно від тривалості РА. Ж-ПМП з тривалістю РА більше 2 років мали вірогідно нижчі показники МЩКТ на рівні L1-L4 порівняно з групою до 2-х р. (T=2,02; p=0,04). Чоловіки з тривалістю РА більше 2 років, порівняно з чоловіками з меншою тривалістю артриту, мали вірогідно нижчі показники МЩКТ на рівні L1-L4 (T=3,04; p=0,002), ШСК (T=2,30; p=0,02) та УДВКП (T=2,12; p=0,03). За дисперсійним аналізом встановлено, що у Ж-ПМП з високим, на відміну від середнього, ступенем активності за DAS28 вірогідно нижчими є показники МЩКТ на рівні ШСК (T=2,42; p=0,02), ВСК (T=2,49; p=0,01) та СТКП (T=2,19; p=0,03). У чоловіків з високим ступенем активності достовірно нижчою є МЩКТ L1-L4 (T=1,99; p=0,05).

При вивченні впливу терапії на МЩКТ у Ж-РепП дозозалежний прийом МТх пов'язаний зі зниженням МЩКТ СТКП (R=-0,36) та ШСК (R=-0,30). У Ж-ПМП дозозалежний прийом ГК достовірно асоціювався зі зниженням МЩКТ на рівні L1-L4 (R=-0,49), а МТх з МЩКТ L1-L4 (R=-0,35) та МКІ (R=-0,36). У хворих чоловічої статі дозозалежний прийомом ГК асоціювався зі зниженням МЩКТ L1-L4 (R=-0,5), ШСК(R=-0,44). Достовірних зв'язків між МЩКТ та МТх у чоловіків не виявлено. При аналізі індексів стандартизації ГК (доза ГК≥5 мг/д, кумулятивна доза ГК, кумулятивна доза ГК на одиницю площі поверхні тіла) у Ж-РепП всі індекси, достовірно негативно корелювали з МЩКТ ШСК (r= від -0,33 до -0,39); У Ж-ПМП всі індекси стандартизації вірогідно пов'язані тільки з МЩКТ L1-L4 (r= від -0,22 до -0,25). У чоловіків з РА встановлено зв'язок між МЩКТ усіх ділянок скелету, окрім УДВКП, з дозою ГК≥5 мг/д (L1-L4 (r=-0,41), СТКП (r=-

0,49), ДТКП( $r=-0,49$ )); кумулятивною дозою ГК (МЩКТ L1-L4 ( $r=-0,38$ ), ШСК ( $r=-0,38$ ), СТКП ( $r=-0,36$ ), ДТКП( $r=-0,43$ )), кумулятивною дозою ГК, розрахованою на одиницю площі поверхні тіла (L1-L4 ( $r=-0,37$ ), ШСК ( $r=-0,37$ ), СТКП ( $r=-0,37$ ), ДТКП( $r=-0,44$ )). За допомогою регресійного аналізу у Ж-РепП визначена тенденція до негативний вплив ГК на МЩКТ ШСК ( $p=0,009$ ), у Ж-ПМП виявлено достовірний негативний вплив МТх на МЩКТ L1-L4 ( $p=0,02$ ), та позитивний вплив БА ( $p=0,03$ ) на МЩКТ ЗпКП. У чоловіків, хворих на РА, не визначено достовірного впливу МТх та ГК на МЩКТ різних відділів скелету.

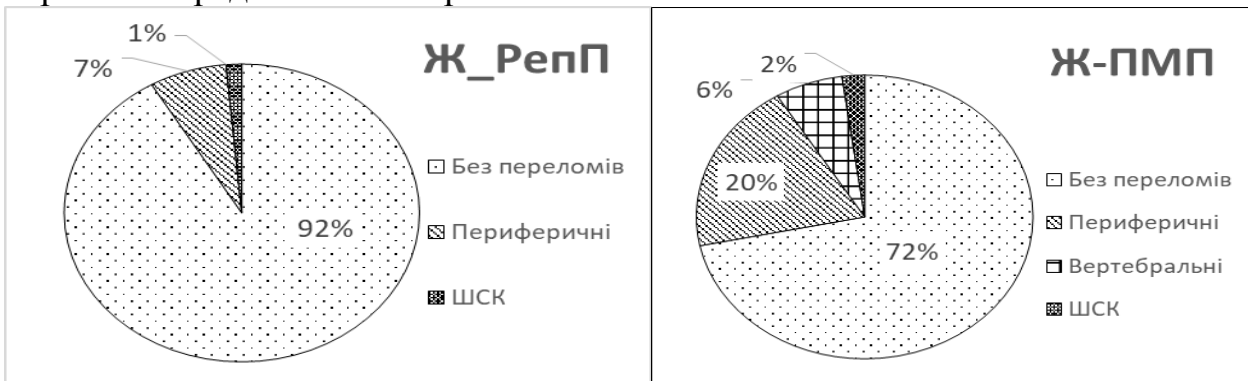
З метою вивчення особливостей показників метаболізму КТ, а також зв'язків між ними та МЩКТ й клінічним перебігом РА проведено аналіз даних 58 жінок з РА (36 – РепП та 22 – ПМП). За середніми величинами показників: 25(OH)D, ПТГ, ОРГ, RANKL, СТР, залежно від МП, у обстежених жінок, не виявлено достовірних відмінностей. Рівень VD3  $<30$  нг/мл було діагностовано у 46,6% (27/58) хворих, причому, серед пацієток РепП кількість осіб зі зниженим рівнем VD3 була достовірно більшою – 50,0% (18/36) ( $\chi^2=8,4$ ;  $p<0,05$ ), порівняно з ПМП – 40,9% (9/22). Підвищений рівень ПТГ ( $>75,0$  пг/мл) діагностовано у 24,1% (14/58) жінок з РА. Рівень ОРГ вище за референтні значення ( $>6,4$  пмоль/л) мали 11,1% РепП та 13,6% ПМП. Підвищені показники RANKL ( $>0,43$  пмоль/л) визначені у 16,7% Ж-РепП та 33,3% Ж-ПМП, що достовірно відрізнялось між групами ( $\chi^2=6,3$ ;  $p<0,05$ ). Рівень СТР в сироватці крові  $>0,4$  нг/мл мали 27,6% (16/58) (Ж-РепП – 22,2% (8/36), Ж-ПМП – 36,4% (8/22)), причому частка Ж-ПМП з підвищеним СТР була вірогідно більшою ( $\chi^2=10,1$ ;  $p=0,002$ ). За результатами вивчення співвідношення ОРГ/RANKL встановлена тенденція ( $T = 3,65$ ;  $p = 0,06$ ) до вищого показника у Ж-РепП, порівняно з Ж-ПМП.

При оцінці впливу метаболізму КТ у жінок з РА встановлено: у Ж-РепП з РА ПТГ пов'язаний з Ro-ст. ( $R=0,38$ ), РЕШ ( $R=0,48$ ), та РФ(+) ( $R=-0,34$ ); ОРГ з наявністю ерозій ( $R=0,40$ ) та МКІ ( $R=-0,44$ ); RANKL з активністю РА ( $R=0,35$ ). МЩКТ ШСК вірогідно асоційована з ПТГ ( $R=-0,38$ ;  $p<0,05$ ), а МЩКТ ШСК з ОРГ ( $R=-0,33$ ;  $p<0,05$ ). У Ж-ПМП визначено зв'язок між ПТГ та віком ( $R=-0,45$ ); рівнем СТР та АЦЦП ( $R=-0,46$ ). МЩКТ передпліччя достовірно ( $p<0,05$ ) пов'язана з ОРГ ( $R=-0,46$ ) та співвідношенням ОРГ/RANKL ( $R=-0,53$ ).

При аналізі зв'язків метаболізму КТ та терапії РА у хворих жіночої статі виявлені наступні закономірності: у Ж-РепП встановлено достовірний ( $p<0,05$ ) зв'язок між ПТГ та застосування БА ( $R=-0,51$ ), застосування ГК ( $R=-0,45$ ) та їх доза ( $R=-0,64$ ) пов'язані з СТР, за допомогою регресійного аналізу встановлено, що у Ж-РепП на рівень ПТГ впливає прийом БА ( $p=0,007$ ), рівень RANKL достовірно пов'язаний із застосуванням БА ( $p=0,008$ ), а СТР з прийомом ГК ( $p=0,04$ ); у Ж-ПМП прийом ГК асоційований з ОРГ/RANKL ( $R=-0,54$ ), та БА з ОРГ ( $R=-0,46$ ), за допомогою регресійного аналізу встановлено, що на рівень ПТГ впливає доза ГК  $\geq 5$  мг/д ( $p=0,004$ ), МТх ( $p=0,0009$ ) та його доза ( $p=0,0003$ ).

На наступному етапі вивчали особливості виникнення ОП переломів, якості кісткової тканини та ризику виникнення переломів за FRAX. Чоловіки з РА не мали ОП переломів, а серед осіб КГ тільки 1 Ж-ПМП мала ОП перелом. Серед пацієток, хворих на РА ( $n=117$ ), 20 жінок (17,0%) мали ОП переломи різної локалізації, із них 10,9% мали периферичні, 4,4% – вертебральні та 1,8% –

переломи ШСК. Розподіл пацієток Ж-РепП та Ж-ПМП залежно від ОП переломів представлено на рис. 1.

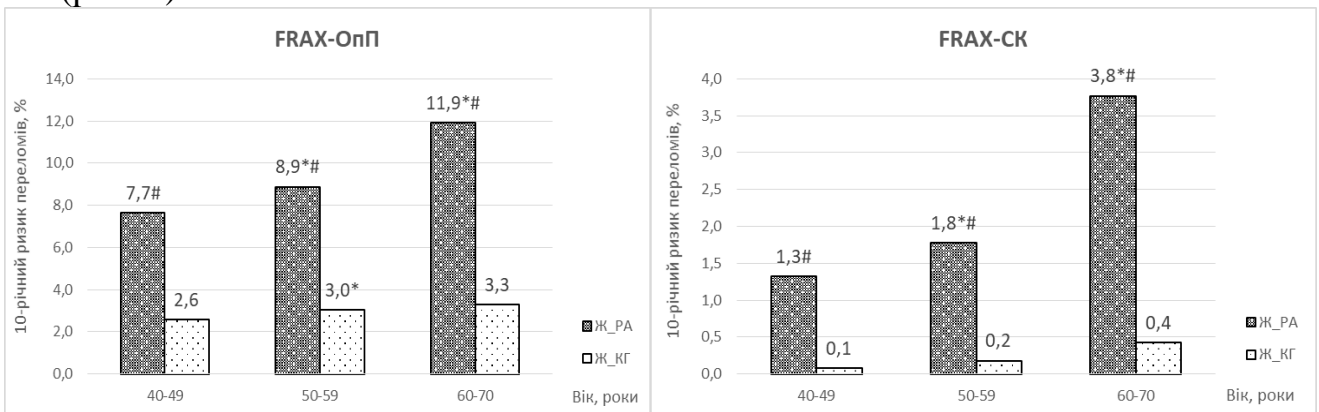


**Рис.1. Частки ОП переломів у хворих на РА жінок РепП та ПМП.**

Серед жінок з РА РепП у всіх 6 (8%) переломи виникли у віці 20-30 років, а РА дебютував у віці від 18 до 23 років та мали МКІ<45%. Проведено порівняння групи жінок з РА з ОпП (сер. вік  $50,6 \pm 12,84$ ), та без них (сер. вік  $44,4 \pm 12,92$ ), співставних за віком ( $p=0,06$ ). Пацієтки з ОпП достовірно відрізнялись від пацієток без переломів за середніми значеннями МЩКТ ВСК ( $p=0,03$ ) та ДТКП ( $p=0,04$ ). Пацієтки з переломами мали більший рівень ПТГ ( $p=0,006$ ).

За допомогою української моделі FRAX із використанням МЩКТ, встановлені показники: FRAX-ОпП та FRAX-СК у хворих на РА в порівнянні з КГ. Хворі на РА жіночої статі мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК ( $T=-3,9$ ;  $p=0,0001$ ) та СТКП ( $T=-2,6$ ;  $p=0,001$ ), а також вірогідно більші показники FRAX-ОпП ( $T=8,1$ ;  $p<0,00001$ ) та FRAX-СК ( $T=6,3$ ;  $p<0,00001$ ). Чоловіки, хворі на РА, не відрізнялись від КГ мали вірогідно більші показники FRAX-ОпП ( $T=5,0$ ;  $p<0,00001$ ) та FRAX-СК ( $T=4,2$ ;  $p=0,00003$ ).

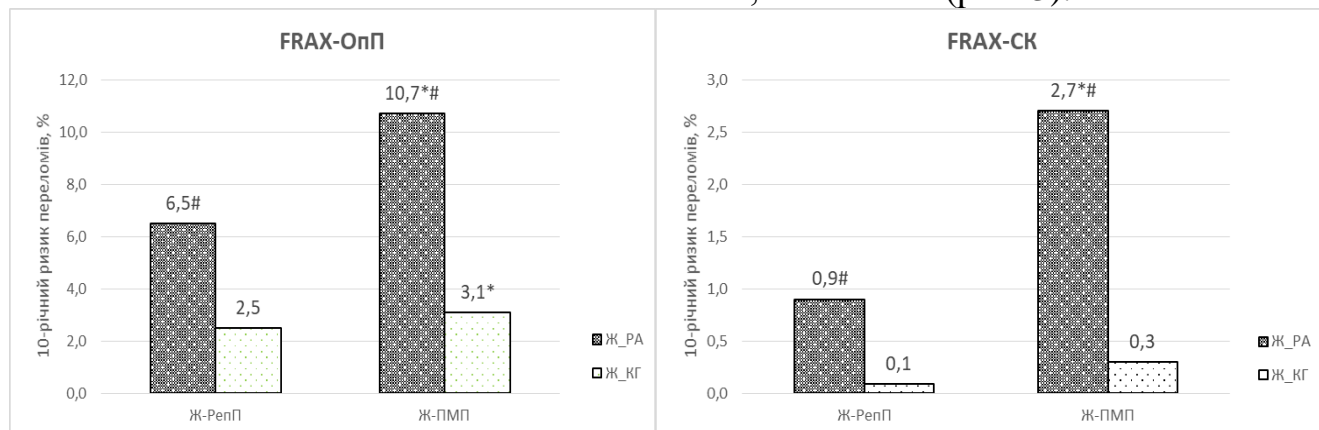
Далі аналізували особливості FRAX-ОпП та FRAX-СК у жінок з РА, порівняно з КГ залежно від віку та фізіологічних періодів. Сформовані підгрупи за віком: 40-49 (Ж-РА - 26, Ж-КГ - 13), 50-59 (Ж-РА - 35, Ж-КГ - 10) та 60-70 років (Ж-РА - 16, Ж-КГ - 14), та окремо: РепП (РА - 29, КГ - 11) та ПМП(РА - 48, КГ - 26). За результатами дисперсійного аналізу у жінок з РА встановлено достовірне збільшення ризику за FRAX-ОпП та FRAX-СК, з віком та порівняно з КГ (рис. 2).



**Рис. 2. Вікові особливості FRAX-ОпП та FRAX-СК у хворих жіночої статі.**

Примітки: 1. \* – відмінності з 40-49 pp.;  $p<0,05$ ; 2. # – відмінності з КГ;  $p<0,05$ .

Крім того, жінки, хворі на РА, порівняно з КГ мали вірогідно більші показники FRAX-ОпП та FRAX-СК як в РепП, так й ПМП(рис. 3).



**Рис. 3. FRAX-ОпП та FRAX-СК у жінок з РА РепП та ПМП.**

Примітки: 1. \* – відмінності з РепП;  $p < 0,05$ ; 2. # – відмінності з КГ;  $p < 0,05$ .

З метою вивчення особливостей показника TBS у хворих на РА обстежено 55 жінок (сер. вік  $44,5 \pm 13,8$ ) (РепП – 36, ПМП – 19) та 10 чоловіків (сер. вік  $49,4 \pm 17,8$ ); відповідні КГ: 20 жінок (сер. вік  $40,9 \pm 14,8$ ) (Ж-РепП – 10, Ж-ПМП – 10) та 10 чоловіків (сер. вік  $44,0 \pm 18,3$ ). За допомогою дисперсійного аналізу визначено, що TBS достовірно менший у Ж-ПМП порівняно з Ж-РепП, як в основній, так й в КГ.

У чоловіків, хворих на РА ( $TBS = 1,375 \pm 0,216$ ) достовірно не відрізнявся від КГ ( $TBS = 1,422 \pm 0,080$ ). За результатами кореляційного аналізу у жінок з РА, встановлені достовірні зв'язки між TBS та іншими досліджуваними параметрами: віком ( $R = -0,61$ ), тривалістю ПМП ( $R = -0,71$ ), кумулятивною дозою ГК ( $R = -0,31$ ) та тривалістю прийому ГК в дозі  $> 5$  мг/д ( $R = -0,36$ ). Позитивні кореляції визначені між TBS та МЦКТ L1-L4 ( $R = 0,46$ ), ШСК ( $R = 0,35$ ), ВСК ( $R = 0,33$ ), СТКП ( $R = 0,51$ ), УДВКП ( $R = 0,50$ ), та МКІ ( $R = 0,48$ ), активністю за DAS28 ( $R = 0,35$ ). Після перерахунку FRAX-ОпП та FRAX-СК, у жінок з РА, залежно від віку та фізіологічних періодів, FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК не змінювались. Встановлено, що єдиним параметром, який достовірно негативно корелює з усіма показниками FRAX у жінок є МКІ. Тривалість РА вірогідно позитивно асоціюється з показниками FRAX-ОпП та FRAX-СК. З цими ж показниками, та додатково з FRAX-TBS-ОпП, корелюють Ro-стадія й тривалість прийому ГК у дозі  $\geq 5$  мг/д, а FRAX-TBS-СК крім МКІ пов'язаний тільки з DAS28 (табл. 4).

**Таблиця 4.**

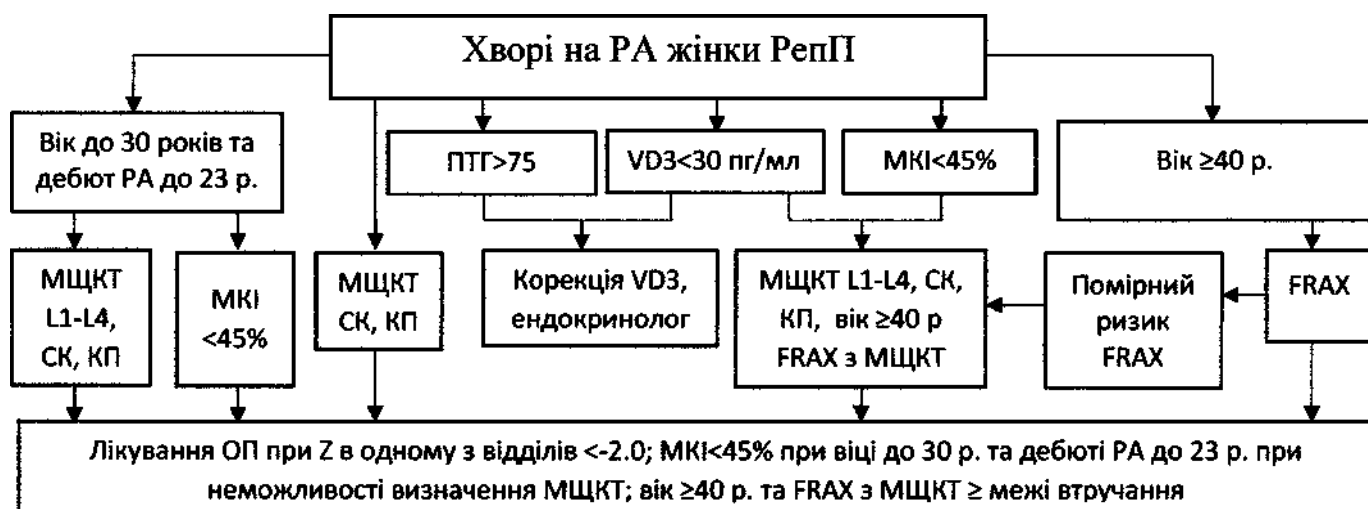
**Кореляційні зв'язки FRAX та перебігу РА у хворих жіночої статі (R)**

	FRAX-ОпП	FRAX-СК	FRAX-TBS-ОпП	FRAX-TBS-СК
Тривалість РА	<b>0,32*</b>	<b>0,29*</b>	0,10	0,17
Ro-стадія	<b>0,40*</b>	<b>0,32*</b>	<b>0,38*</b>	0,22
МКІ	<b>-0,39*</b>	<b>-0,38*</b>	<b>-0,40*</b>	<b>-0,41*</b>
DAS28	-0,19	-0,21	-0,28	<b>-0,35*</b>
ТрГК $\geq 5$ мг/д	<b>0,43*</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,41*</b>	0,31

Примітки: 1. ТрГК – тривалість прийому ГК; 2. \* – достовірні зв'язки,  $p < 0,05$ .

Хворі на РА, порівняно з КГ, мають вірогідно більший ризик за FRAX-ОпП (жінки:  $9,1 \pm 5,4$  vs  $3,0 \pm 0,93\%$ ; чоловіки:  $3,8 \pm 0,9$  vs  $2,1 \pm 0,3\%$ ), так й FRAX-СК (жінки:  $2,0 \pm 2,7$  vs  $0,2 \pm 0,41\%$ ; чоловіки:  $1,0 \pm 0,5$  vs  $0,3 \pm 0,2\%$ ). У жінок, хворих на РА, достовірно збільшується показник FRAX з віком та з настанням МП. Показник TBS у хворих на РА РепП та ПМП достовірно менший порівняно з КГ.

Відповідно до результатів дослідження та даних світової літератури визначені діагностичні критерії ОП у хворих на РА різного віку та статі. Усім хворим на РА, жінкам РепП, рекомендовано проводити ДРА у СК, КП, визначати рівень ПТГ, VD3. При неможливості визначення МЩКТ у жінок РепП з РА рекомендовано проводити вимірювання МКІ. У жінок віком до 30 років з дебютом РА до 23 років рекомендовано виконувати ДРА усіх основних зон скелету (L1-L4, стегнова кістка, кістки передпліччя). При визначенні Z в одному з відділів  $< -2.0$  рекомендовано лікування ОП. Хворим віком до 30 років з дебютом РА до 23 років при неможливості визначення МЩКТ та  $МКІ < 45\%$  рекомендовано лікування ОП. У жінок віком  $\geq 40$  р необхідно визначення FRAX, при високих ризиках FRAX рекомендовано призначення лікування. Хворим, у яких визначено  $VD3 < 30,0$  пг/мл, або  $МКІ < 45\%$ , або помірний ризик за FRAX (жінки з  $РА \geq 40$  р.) – виконувати ДРА усіх основних зон скелету (L1-L4, стегнова кістка, кістки передпліччя). При визначенні Z в одному з відділів  $< -2.0$ , або FRAX з урахуванням МЩКТ більше за вік залежну межу втручання (Поворознюк В.В., 2019.) рекомендовано лікування ОП. Лікування ОП показано при Z в одному з відділів  $< -2.0$ . Всім хворим з рівнем ПТГ  $> 75,0$  пг/мл, або VD3 до 30,0 пг/мл рекомендована корекція рівня VD3 та консультація ендокринолога (Рис. 4).



**Рис. 4. Визначення стану КТ у жінок РепП з РА.**

Усім ПМП пацієнткам рекомендовано дослідження МЩКТ L1-L4, ВСК, ШСК та TBS, а також визначати 10-річний ризик ОП переломів за допомогою української моделі FRAX, для хворих на РА жінок у ПМП важливим є визначення ПТГ, особливо при  $РА > 2$  р., активності за DAS28  $> 5,1$  та Ro-ст. III-IV, прийомі ГК  $\geq 5$  мг/д та МТх  $> 10$  мг/тиждень, помірному ризику за FRAX. При TBS  $< 1,2$ , та прийомі ГК  $> 5$  мг/добу більше 3-х місяців рекомендовано лікування РА. У жінок з РА, з підвищеним рівнем ПТГ необхідним є визначення МКІ, за неможливості визначення МЩКТ, при  $МКІ < 45\%$  рекомендовано лікування ОП (Рис. 5).

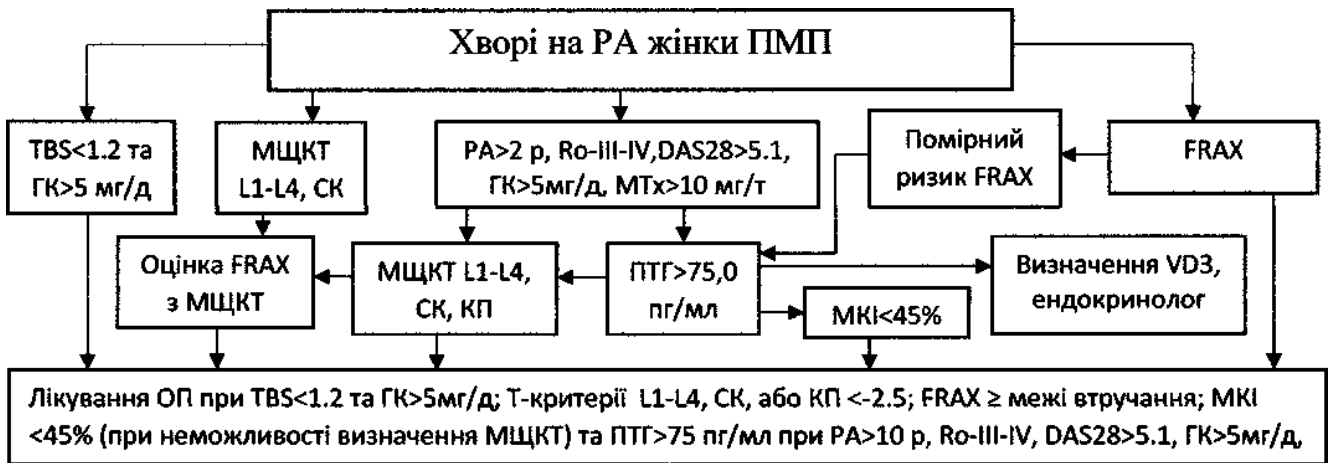


Рис. 5. Визначення стану КТ у жінок ПМП з РА.

Щодо діагностики ОП у чоловіків, хворих на РА, віком до 60 років, ми рекомендуємо виконувати ДРА у L1-L4 та СК. У чоловіків з РА віком  $\geq 50$  років необхідним є визначення FRAX, при високих 10-річних ризиках переломів рекомендовано призначення лікування, у цієї групи хворих проведення ДРА необхідно для визначення динаміки показників та ефективності лікування. У чоловіків з помірним ризиком FRAX необхідним, також, є визначення МЩКТ усіх основних зон скелету (L1-L4, стегнова кістка, кістки передпліччя), переоцінка FRAX з результатами МЩКТ. У чоловіків віком  $\geq 60$  років, та віком до 60 років з тривалістю РА  $> 2$  р., або Das28  $> 5.1$ , або Re  $\geq$  II ст. необхідним є визначення МЩКТ усіх основних зон скелету (L1-L4, стегнова кістка, кістки передпліччя) (рис. 6).

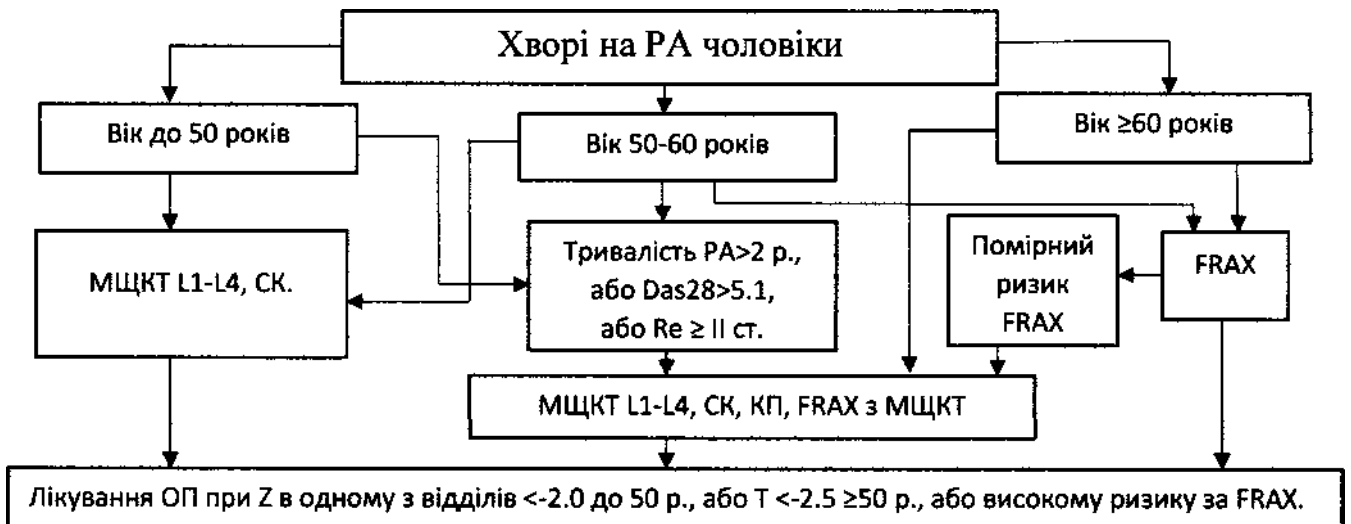


Рис. 6. Визначення стану КТ у хворих на РА чоловічої статі.

Додатково треба вказати, що у Ж-РепП при низьких показниках МЩКТ у СК та передпліччі та виражених рентгенологічних змінах (Ro-ст. III-IV, МКІ  $< 45\%$ ) пріоритетним в лікуванні РА є зменшення дози ГК  $< 5$  мг/добу та призначення БА.

Рівень СТР не включено до обстеження пацієнтів, але його можна використовувати у Ж-РепП: збільшення СТР пов'язано з негативним впливом ГК на КТ. У Ж-РепП рівень OPG асоційований з наявністю ерозій, зменшенням МКІ, зменшенням МЩКТ ШСК, а RANKL зі збільшенням активності РА. У хворих на

РА в ПМП OPG та OPG/RANKL асоціюються зі зниженням МЦКТ на рівні кісток передпліччя.

Таким чином, результати нашої роботи, а саме диференційований підхід до верифікації остеопорозу у хворих на РА різного віку та статі залежно від фізіологічних періодів життя жінок, особливостей перебігу та одержуваної терапії РА, дають можливість застосовувати заходи ранньої діагностики втрати кісткової маси у хворих на РА, що може бути базисною інформацією у лікуванні та профілактиці остеопорозу у зазначених категоріях хворих.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та вирішено актуальну задачу ревматології – визначені діагностичні критерії остеопорозу у хворих на РА жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, чоловіків.

1. Хворі на РА жінки, порівняно із КГ, мають достовірно гірші показники МЦКТ усіх відділів скелету, незалежно від вікових груп, наявності менопаузи. Менопауза у пацієток з РА є самостійним фактором зниження МЦКТ у передпліччі. Жінки з РА з надлишковою масою тіла мають нижчі показники МЦКТ у поперековому відділі хребта та передпліччі.

2. Факторами ризику зниження МЦКТ для хворих на РА Ж-РепП є маніфестація РА до 30 років; для Ж-ПМП – тривалість РА > 2-х років для поперекового відділу хребта, активність за DAS28 > 5,1 для стегнової кістки, обидва фактори сприяють втраті МЦКТ на рівні кісток передпліччя; для чоловіків – тривалість РА > 2-х років для усіх відділів скелету, активність за DAS28 > 5,1 для поперекового відділу хребта.

3. У загальній групі хворих на РА жінок, метаболізм КТ характеризується прискоренням процесів ремоделювання завдяки підвищеним рівням RANKL та OPG, що асоціюється з високою активністю за Das28, тривалістю артриту та його рентгенологічними проявами. Жінки РепП мають більшу, ніж в ПМП, частоту зниження VD3, що пов'язано з підвищенням ПТГ та МЦКТ кісток передпліччя. Жінки ПМП частіше, ніж в РепП, мають підвищений рівень ПТГ, що пов'язано зі збільшенням тривалості РА та його рентгенологічними проявами. Зі змінами в системі OPG/RANKL асоційовані знижені показники МЦКТ на рівні СК у Ж-РепП та передпліччя – у Ж-ПМП.

4. Застосування ГК у жінок з РА достовірно негативно впливає на МЦКТ усіх відділів скелету. Застосування МТх у ПМП пацієток пов'язано зі зниженням МЦКТ L1-L4 та ВСТ, а БА мають протективні властивості щодо збереження МЦКТ на рівні ВСК та УДВКП. У чоловіків з РА доза ГК  $\geq 5$  мг/д негативно впливає на МЦКТ L1-L4 а тривалість ГК в дозі  $\geq 5$  мг/д на МЦКТ ШСК і СТКП.

5. Відповідно до української моделі FRAX хворі на РА, порівняно з КГ, мають вірогідно більший ризик за FRAX-ОпП й FRAX-СК. У хворих на РА жінок спостерігається достовірне збільшення FRAX з віком та настанням МП. Показник TBS у хворих на РА жіночої статі достовірно менший, ніж в КГ, як у РепП, так й ПМП. Якість кісткової тканини пов'язана з віком, тривалістю МП, МЦКТ, активністю РА й тривалістю терапії ГК у дозі  $\geq 5$  мг/д. У жінок з РА, використання FRAX з показником TBS не змінює прогностичної цінності.

Остеопоротичні переломи у жінок з РА асоційовані з МЩКТ ВСК, передпліччя та рівнем ПТГ. У Ж-РепП вік дебюту РА до 23 років за умови МКІ<45% є фактором ризику переломів, що виникають до 30 років.

6. Визначені діагностичні критерії ОП у хворих на РА дозволяють виявляти групи ризику раннього розвитку ОП та своєчасно застосовувати лікувально-профілактичні заходи.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою ранньої діагностики ОП усім хворим на РА, що вперше обстежуються у спеціалізованих медичних закладах, разом з артрит-специфічними методами досліджень рекомендовано визначати МЩКТ методом DEXA з урахуванням віку та статі відповідно до визначених діагностичних критеріїв.

2. Пацієнткам з РА РепП рекомендовано досліджувати рівень 25(OH)D та ПТГ, а у ПМП – ПТГ у сироватці крові, особливо у випадках тривалості РА >2 р., активності РА за DAS28 >5,1, та рентгенологічної стадії III-IV, прийомі ГК  $\geq$ 5 мг/д та МТх >10 мг/т, помірному ризику за FRAX.

3. З метою раннього виявлення ОП та своєчасного застосування лікувально-профілактичних заходів у спеціалізованому медичному закладі хворим на РА рекомендовано виконувати дослідження стану КТ відповідно до визначених діагностичних критеріїв.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Романовський АВ. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит різного віку та статі. Український ревматологічний журнал. 2018; 74(4): 56-61. (Автором проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створенно базу даних, проведено статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

2. Гармиш ОО, Романовський АВ, Орлик ТВ, Зеніна ТІ. Вікові та статеві особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит. Український медичний часопис. 2018; 128(6): 43-46. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.128.134725 (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

3. Романовський АВ, Орлик ТВ. Оцінка впливу терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів обох статей із ревматоїдним артритом. Український медичний часопис. 2019; 133(5): 41-44. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.133.162723 (Автором проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, проведено їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

4. Романовский АВ, Гармиш ЕА, Коваленко ВН, Гавриленко ТИ. Оценка маркеров метаболизма и минеральной плотности костной ткани у женщин, больных ревматоидным артритом. Медицина. 2019; 207(9): 41-49. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-41-49 (Автор самостійно проводив клінічне обстеження хворих, збір та статистичну обробку і інтерпретацію результатів дослідження, написання і підготовку статті до друку, формулювання висновків).



5. Романовський АВ, Орлик ТВ. Оцінка ризику остеопоротичних переломів у хворих на ревматоїдний артрит із застосуванням показників FRAX та TBS. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2019; 18(4): 23-40. (Автор самостійно проводив клінічне обстеження хворих, збір та обробку і інтерпретацію результатів дослідження, написання і підготовку статті до друку, формулювання висновків).

6. Garmish O, Romanovskyi A, Levchenko V, Gavrylenko T. Osteoporosis in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis patients. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; abstract. 2016 Apr 14-17; Malaga, Spain. p. 308. (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).

7. Garmish O, Orlyk T, Romanovskyi A, Gavrylenko T. Assessment of bone turnover markers in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR journal. 2019, p. 938. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5272 (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).

8. Garmish O, Romanovskyi A, Orlyk T. Comparative assessment of BMD in pre-, postmenopausal women and man with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR journal. 2019, p.1360. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5260 (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).

9. Garmish O, Romanovskyi A. CG and DMARDs induced BMD changes in pre, postmenopausal women and men with rheumatoid arthritis (RA). Annals of the Rheumatic Diseases. The EULAR journal. 2019, p. 1885. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4327 (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Романовський А.В. Оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у пацієнтів з ревматоїдним артритом різного віку та статі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2020.

У дисертаційній роботі вивчено особливостей мінеральної щільності та якості кісткової тканини, маркерів її метаболізму, залежно від віку, статі, фізіологічних періодів, клінічного перебігу, рентгенологічних ознак та терапії ревматоїдного артрита. Встановлено 10-річні ризики основних остеопоротичних переломів та переломів шийки стегнової кістки у пацієнтів з ревматоїдним артритом за допомогою Української моделі FRAX. На підставі виявлених особливостей стану кісткової тканини визначені рекомендації щодо своєчасної діагностики остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит різного віку та статі.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, мінеральна щільність кісткової тканини, трабекулярний кістковий індекс, остеопороз, маркери метаболізму кісткової тканини, ризик переломів.

## АННОТАЦИЯ

**Романовский А.В. Оптимизация диагностики остеопороза и его осложнений у пациентов с ревматоидным артритом разного возраста и пола.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 ревматология – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2020.

В диссертационной работе изучены особенности минеральной плотности и качества костной ткани, маркеров ее метаболизма, в зависимости от возраста, пола, физиологических периодов, маркеров, клинического течения, рентгенологических особенностей и терапии основного заболевания. Установлены 10-летние риски основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедренной кости у пациентов с ревматоидным артритом с использованием Украинской модели FRAX. На основании выявленных особенностей состояния костной ткани определены рекомендации по своевременной диагностике остеопороза у больных ревматоидным артритом разного возраста и пола.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, минеральная плотность костной ткани, трабекулярный костный индекс, остеопороз, маркеры метаболизма костной ткани, риск переломов.

## SUMMARY

**Romanovskyi A.V. Optimization of diagnosis of osteoporosis and its complications in rheumatoid arthritis patients depending of age and gender.** - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.12 – rheumatology. – State Institution "National scientific center" Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko" National academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is dedicated to the improvement of the diagnosis of osteoporosis (OP) in rheumatoid arthritis (RA) patients, depending on bone mineral density (BMD) quality (TBS), bone turnover markers, demography, clinical and therapy features.

Was obtained data that RA women in comparison to control group (CG), has greater frequency of decreased BMD at the lumbar spine, femoral neck, medial third of forearm. RA men have greater frequency of decreased BMD at the femoral neck. RA women aged  $\geq 45$  years have significant decrease of BMD, compared to 21-44 years. Men no represent significant differences in absolute BMD between age groups. Clinical and demographic factors of BMD loss was: for RepP – early (up to 30 years) RA manifestation; for PMP –  $>2$  years of RA duration for L1-L4 and forearm, DAS28 index for hip and forearm; for men –  $>2$  years of RA duration for all studied bone sites and DAS28 index for lumbar spine.

Decreased 25(OH)D were found in 46.6% RA women, significantly higher in RepP ( $p < 0.05$ ). Increased Parathormone (PTH) was diagnosed in 24.1% (14/58), increased osteoprotegerin (OPG) in 15.5% (9/58) of women with RA, without preference, depending on menopause. Increased RANKL was found in 29.8% and C-

telo peptide (CTP) in 27.6% with significantly higher frequency in PMP group. There were no differences in mean values of 25(OH)D, PTH, OPG, RANKL, C-TP depending on menopause status. In RepP found association ( $p < 0.05$ ) between PTH and positive RF, radiological stage and erosion score. OPG level associated with the presence of erosions and metacarpal index (MCI). RANKL associated with RA activity. Among W-PMP, significant correlations were found between the PTH and age, and the level of C-TR and positive Anti-CCP. In RepP was found association between femoral neck BMD and PTH with OPG. In PMP forearm BMD significantly associated with OPG.

Glucocorticoids (GC) significantly affects the BMD of all parts of the skeleton, especially hip in RepP. The MTx treatment in PMP associated with decreased BMD in L1-L4 and hip. Biologic agents have protective effects on bone mass in forearm. In RA men,  $GC \geq 5$  mg/day dose associated to decreased L1-L4 BMD, and  $GC \geq 5$  mg/day treatment period to decreased BMD in femoral neck and middle third of the forearm.

RA women and men had a significantly higher 10-year risk of major osteoporotic fractures and hip fractures estimated by FRAX for the Ukrainian population. RA women have increased FRAX due to age and menopause and it is associated with MCI, RA duration, radiological stage, duration of GC treatment dose  $\geq 5$  mg/day. FRAX was higher in RA women compared to RA men. In RA women, compared to CG, significantly more people have degraded trabecular bone structure ( $TBS \leq 1.2$ ) with association to age, menopause duration, cumulative GC dose and  $GC \geq 5$  mg/day treatment duration. FRAX index does not change depending on the TBS correction.

The practical significance is recommendation for early diagnostic of osteoporosis in RA patients of different age and gender.

**Key words:** rheumatoid arthritis, bone mineral density, trabecular bone score, osteoporosis, bone turnover markers, probability of fracture.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

БА – біологічні агенти

ВСК – вся стегнова кістка

ГК – глюкокортикоїди

ДРА (DEXA) – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія

ДТКП – дистальна третина кісток передпліччя

Ж-ПМП – жінки постменопаузального періоду

Ж-РепП – жінки репродуктивного періоду

ЗГЖ – загальна група жінок

ЗпКП – загальний показник кісток передпліччя

ІМТ – індекс маси тіла

КБС – кількість болючих суглобів

КГ – контрольна група

КП – кістки передпліччя

КПС – кількість припухлих суглобів

КТ – кісткова тканина

МКІ – метакарпальний індекс

МП – менопауза

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини  
ОП – остеопороз  
Опн – остеопенія  
ОпП – остеопоротичний перелом  
ПМП – постменопаузальний період  
ПТГ – паратгормон  
РА – ревматоїдний артрит  
РепП – репродуктивний період  
РЕШ – рахунок ерозій за Шарпом  
РФ – ревматоїдний фактор  
СК – стегнова кістка.  
СТКП – середня третина кісток передпліччя  
УДВКП – ультрадистальний відділ кісток передпліччя  
ШСК – шийка стегнової кістки  
СТР – С-телопептид колагену I типу  
DAS28 – Disease Activity Score (шкала активності РА з урахуванням 28 суглобів)  
FRAX – інструмент для розрахунку 10-річного ризику переломів  
FRAX-ОпП – FRAX основних остеопоротичних переломів  
FRAX-СК – FRAX переломів стегнової кістки  
FRAX-TBS-ОпП – FRAX основних остеопоротичних переломів з поправкою TBS  
FRAX-TBS-СК – FRAX переломів стегнової кістки з поправкою TBS  
L1-L4 – поперековий відділу хребта  
МТх – метотрексат  
OPG – остеопротегерин  
RANKL – ліганд рецепторів остеопротегерину  
Ро-ст. – рентгенологічна стадія  
TBS – trabecular bone score (показник якості трабекулярної кісткової тканини)  
VD3 – 25(OH) вітамін D3





Підписано до друку 17.09.2020. Формат 60×90/16мм.  
Обл.-вид. арк. 0,9. Ум.-друк. арк. 0,9  
Папір офісний. Друк цифровий. Тираж 110 прим.  
Видавництво по пр. Повітрофлотський, 50/2, 03151, м. Київ.  
Свідоцтво про внесення до державного реєстру  
Серія В03 № 465168 від 11.09.2008 р.  
+38 063 624 97 84  
nadruk.com.ua

