

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РОМАНОВСЬКИЙ АНДРІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК: 616.71-007.234 + 616.72-002.772

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.12 – ревматологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



А.В. Романовський

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
Коваленко Володимир Миколайович,
академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

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.

Дисертація присвячена актуальному питанню ревматології – удосконаленню діагностики системного остеопорозу (ОП) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) різного віку та статі на основі вивчення особливостей показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), якості кісткової тканини (TBS) та показників кісткового метаболізму.

У дослідження було включено, та DEXA 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% – 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, гематологічні, нервові, кістково-м'язеві захворювання, СНІД/ВІЛ-інфекція, амілоїдоз, виражена серцева та ниркова недостатність, онкологічні захворювання, будь-які захворювання сполучної тканини чи інші артрита, 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 окремими демографічними групами хворих.

У роботі встановлено, що у жінок з РА зниження МЩКТ спостерігається: в поперековому відділі хребта (L1-L4) в 42,7%, шийці стегнової кістки (ШСК) в 44,5%, середній третині передпліччя (СТКП) в 43,6%. У чоловіків з РА відповідні значення становлять: 47,2; 44,4 та 54,5%. У жінок з РА, порівняно з контрольною групою (КГ), спостерігається більша частота зниження МЩКТ на рівні L1-L4 – у 1,22 рази, ШСК – у 2,22, СТКП – у 1,54 рази. У чоловіків в 1,5 рази, більша частота ОП та остеопенії (Опн) спостерігалась на рівні ШСК.

Встановлено достовірне зниження абсолютних показників МЩКТ жінок з РА з віком, відносно молодших осіб (21-44 років). У жінок постменопаузального періоду (Ж-ПМП) з РА, порівняно з жінками репродуктивного періоду (Ж-РепП) спостерігається в 3 рази більша частота зниження МЩКТ у всіх відділах скелету. У чоловіків не виявлено вірогідних відмінностей показників МЩКТ між відповідними віковими групами.

Клініко-демографічними факторами втрати МЩКТ для різних груп пацієнтів ($p < 0.05$) були: Ж-РепП – рання (до 30 років) маніфестація РА та РФ(+) для МЩКТ передпліччя; Ж-ПМП – тривалість РА > 2 -х років для L1-L4 та передпліччя, та висока активність РА за DAS28 для стегнової кістки та передпліччя; для чоловіків – тривалість РА > 2 -х років для всіх відділів скелету та активність за DAS28 для L1-L4.

У жінок з РА, віком 21-66 років (36 – Ж-РепП, та 22 – Ж-ПМП) за даними дослідження показників метаболізму КТ встановлено, що знижений 25-гідроксихолекальциферол (VD3) мали 46,6% жінок з РА (Ж-РепП - 50,0%, Ж-ПМП 40,9%), спостерігали значно більшу частоту зниження в РепП ($p < 0,05$). Підвищення паратгормону (ПТГ) діагностовано у 24,1% (14/58), а остеопротегерину (OPG) у 15,5% (9/58) жінок з РА, без значної переваги, залежно від менопаузи. Підвищення RANKL спостерігалось у 29,8%, С-телопептиду колагену I типу (С-ТР) у 27,6%, а частота збільшення даних показників була вірогідно більше в ПМП ($p < 0,05$).

Не виявлено відмінностей між середніми рівнями VD3, ПТГ, OPG, RANKL, С-ТР у Ж-РепП та Ж-ПМП. За результатами вивчення співвідношення OPG/RANKL

встановлена тенденція ($F = 3,65$; $p = 0,06$) до більшого показника у Ж-РепП порівняно з Ж-ПМП. Крім того, у Ж-РепП виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між показниками ПТГ та VD3. У Ж-РепП рівень ПТГ асоціюється з серопозитивністю за РФ ($R=-0,34$), Ro-стадією ($R=0,38$) та кількістю ерозій ($R=0,48$); OPG пов'язаний з наявністю ерозій ($R=0,40$) і метакарпальним індексом (МКІ) ($R=-0,44$); рівень RANKL асоціювався з активністю РА ($R=0,35$). У Ж-ПМП достовірні кореляційні зв'язки визначені тільки між рівнем ПТГ та віком ($R=-0,45$), рівнем С-ТР та позитивністю за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду ($R=-0,46$).

При вивченні зв'язків між маркерами метаболізму кісткової тканини та МЩКТ, встановлено: Ж-РепП - показник МЩКТ ШСК достовірно ($p<0,05$) пов'язаний з рівнем ПТГ ($R=-0,38$), та OPG ($R=-0,33$); Ж-ПМП - МЩКТ на рівні кісток передпліччя достовірно ($p<0,05$) асоціюється з рівнем OPG ($R=(-0,46)$), та співвідношенням OPG/RANKL.

В дослідженні встановлено ефект лікування РА різними групами препаратів на кісткову тканину у різних груп пацієнтів. Застосування глюкокортикоїдів (ГК) достовірно негативно впливає на кісткову тканину усіх відділів скелету, причому в більшому ступені це має прояв в стегновій кістці в РепП. Застосування метотрексату (МТх) в ПМП, пов'язано зі зниженням показників МЩКТ L1-L4 та всієї стегнової кістки (ВСТ), а фактор використання біологічних агентів (БА) має протективний вплив на кісткову масу передпліччя. У чоловіків з РА, прийом ГК в дозі ≥ 5 мг/д асоційований зі зниженням МЩКТ L1-L4, а тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д зі зниженням МЩКТ у ШСК і середній третини кісток передпліччя.

У жінок та чоловіків з РА встановлено значно вищі, порівняно з КГ, 10-річні ризики переломів за FRAX для популяції населення України, як для основних остеопоротичних переломів (FRAX-ОП) (жінки: $9,1\pm 5,4$ vs $3,0\pm 0,93\%$; чоловіки: $3,8\pm 1,0$ vs $2,1\pm 0,3\%$), так й для переломів стегнової кістки (FRAX-СК) (жінки: $2,0\pm 2,7$ vs $0,2\pm 0,41\%$; чоловіки: $0,7\pm 0,5$ vs $0,3\pm 0,2\%$), ризики переломів достовірно збільшуються з віком та настанням менопаузи у жінок, та асоційовані з МКІ, тривалістю РА, рентгенологічною стадією, тривалістю прийому ГК у дозі ≥ 5 мг/добу.

Ризики переломів у пацієнтів з РА за FRAX для популяції населення України значно вищі у жінок, в порівняно з чоловіками.

За результатами оцінки якісних показників кісткової тканини визначено, що у жінок з РА, порівняно з КГ достовірно більше осіб мають деградовану кісткову структуру ($TBS \leq 1.2$). Виявлено достовірний зв'язок між зниженням TBS та збільшенням віку, тривалості постменопаузального періоду, кумулятивною дозою та тривалістю прийому ГК в дозі 5 мг/добу. Позитивний кореляційний зв'язок встановлено між TBS та МКІ та активністю артриту за DAS28. Визначено, що інформативність оцінки 10-річного ризику остеопоротичних переломів у хворих на РА не змінюється при додаванні до алгоритму значення TBS.

Наукова новизна полягає у встановленні вікових та статевих, а у жінок ще і залежні від менопаузи, особливостей 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 FRAX для популяції населення України. Визначені діагностичні критерії ОП для хворих на РА різного віку та статі.

Практична значимість отриманих результатів полягає у отриманні нових даних щодо кількісних та якісних показників, метаболізму кісткової тканини, ризиків переломів та їх взаємозв'язків з клінічними та демографічними факторами у хворих на РА. 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.

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

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 the Candidate of medical sciences scientific degree 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 devoted to the topical issue of rheumatology – improvement of the diagnosis of systemic osteoporosis (OP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) depending of age and gender based on reseach of particular qualities of bone mineral density (BMD), quality of bone tissue (TBS) and bone turnover markers.

The study included, and DEXA was performed in 151 RA patients aged 21-72 years, which were divided into 3 groups: 69 reproductive period women (RepP), age 38 [28; 43], 48 postmenopause women (PMP), age 58 [53,75 ; 61.25] and 34 men, age 49.5 [32; 62]. The diagnosis of RA was meet by the ACR 1987, ACR / EULAR 2010 criteria. Low-energy fractures of different localization were observed in 15.1% women with RA (8.9% - peripheral, 4.4% - vertebral, 1.8% - fractures of the femoral neck). Criteria for non-inclusion in the study were: severe body weight deficit, genetic diseases, hypogonadism, endocrine disorders (acromegaly, hypo- and hyperthyroidism, etc.), gastrointestinal diseases (surgery, inflammatory bowel disease, etc.), hematological (except inflammatory and iron deficiency), nervous, musculoskeletal diseases, HIV infection, amyloidosis, severe heart and kidney failure, cancer, any connective tissue disease or other arthritis, taking drugs that affect bone tissue such as heparin, barbiturates, antitumor, antiosteoporotic therapy. The control group - 102 people: 60 women, including 34 RepP, age 37 [28,25; 42], and 26 permanent residence, age 60 [58; 61], and 42 men, age 45 [33.5; 57], without data for chronic inflammatory diseases of the joints and chronic and endocrine disease, comparable by age in demographic groups.

RA women in 42.7% have decreased bone mineral density at the lumbar spine (L1-L4), 44.5%, femoral neck and at medial third of the forearm – 43,6%. Decreased BMD at

the relevant sites for male patients was found in 47.2; 44.4 and 54.5%. In comparison to control group (CG), RA women has greater frequency of decreased BMD at the L1-L4 - 1.22 times, femoral neck - 2.22, medial third of the forearm - 1.54. Mens have 1.5 times greater frequency of decreased BMD at the femoral neck.

In RA women was found significant decrease of absolute BMD depending on age, compared to younger group (21-44 years). Postmenopausal (PMP) RA women, compared to reproductive (RepP) RA women has three-times higher frequency of decreased BMD in all sites. In men group no found significant differences in BMD between age groups.

Clinical and demographic risk factors for BMD loss was found in different groups of patients ($p < 0.05$): RepP - early RA manifestation (up to 30 years) and RF (+) for forearm BMD; PMP - more than 2 years RA duration for L1-L4 and forearm BMD, DAS28 activity for hip and forearm; men - RA duration more than 2 years for all studied sites and DAS28 activity for lumbar spine.

The bone turnover markers were assessed in 21-66 year women (36 - RepP and 22 - PMP). Decreased vitamine D3 (VD3) levels was found in 46.6% RA women (RepP - 50.0%, PMP 40.9%), significantly higher frequency of decreased VD3 was in RepP ($p < 0.05$). Increased parathyroid hormone (PTH) was diagnosed in 24.1% (14/58) and osteoprotegerin (OPG) in 15.5% (9/58) of women with RA, without preference, depending on menopause. Increased RANKL was observed in 29.8% and increased C-telopeptide of type I collagen (C-TP) in 27.6% with significantly higher frequency in PMP ($p < 0.05$).

There no was found differences in mean values of VD3, PTH, OPG, RANKL, C-TP in RepP and PMP. According to the results of the study OPG/RANKL ratio have a tendency ($F = 3.65$; $p = 0.06$) to a higher rate in RepP compared to PMP. In RepP revealed a significant negative correlation between PTH and VD3, which is not observed in PMP. In RA RepP patients found association ($p < 0.05$) between PTH and positive RF ($R = -0.34$), Ro-stage ($R = 0.38$) and erosions score ($R = 0.48$). OPG level associated with the presence of erosions ($R = 0.40$) and metacarpal index ($R = -0.44$). RANKL associated with RA activity ($R = 0.35$). Among PMP, significant correlations were found only between the PTH level and age ($R = -0.45$), and C-TP level and anti-CCP positive patients ($R = -0.46$).

The association was found between bone turnover markers and BMD indicators: RepP - femoral neck BMD significantly ($p < 0.05$) correlates with the PTH level ($R = -0.38$) and OPG ($R = -0.33$); PMP - forearm BMD bones is significantly ($p < 0.05$) associated with the OPG ($R = -0.46$), and OPG/RANKL ratio.

The effect of RA treatment on bone tissue was studied in different groups of patients. Glucocorticoids (GC) significantly affects the BMD of all parts of the skeleton. It is most representative for hip zone in RepP. The use of MTx in PMP women is associated with a BMD decrease in L1-L4 and whole femur site. Biologic agents (BA) have protective effect on bone mass in forearm. In RA male, the dose of $GC \geq 5$ mg/day is associated with a decrease in L1-L4 BMD, and duration of GC at a dose ≥ 5 mg/day with a decrease in BMD in femoral neck and the middle third of the forearm.

Women and men with RA had a significantly higher (compared to CG) 10-year risk of major osteoporotic fractures (FRAX-MOF) (women: 9.1 ± 5.4 vs $3.0 \pm 0.93\%$; men: 3.8 ± 1.0 vs $2.1 \pm 0.3\%$) and hip fractures (FRAX-HF) (women: 2.0 ± 2.7 vs $0.2 \pm 0.41\%$, men: 0.7 ± 0.5 vs $0.3 \pm 0.2\%$) estimated by FRAX for the Ukrainian population. In RA women, the 10-year risk of fractures (FRAX-MOF and FRAX-HF) significantly increases with age, in postmenopausal period and correlated with: metacarpal index, duration of RA, radiological stage, duration of GC treatment dose ≥ 5 mg/day. Also, the risk of fractures in RA is much higher in women compared to men.

According to the TBS results was determined that in RA women, compared with CG, significantly more peoples have degraded bone structure ($TBS \leq 1.2$). There was a significant association between a decrease in TBS levels and age, duration of menopause period, cumulative dose and duration of GC at dose ≥ 5 mg/day. A positive correlation was found between TBS and methacarpal index, DAS28 activity. There no was found in RA patients significantly differences in FRAX when algorithm includes TBS value.

The scientific innovation is discoverind of age, gender and menopause differences in OP in RA patients with age and gender comparable CG. At the first time in male and female (PMP and RepP) RA patients was find associations between OP and clinical and radiological characteristics of RA, GC, MTx and biologic agents treatment. Was found relationship between OP and bone turnover markers in RA women of different

demographic and clinical characteristics. At the first time in male and female patients with RA was studied TBS values and 10-year risks of major osteoporotic fractures and femoral neck fractures for Ukrainian population. The diagnostic criteria of OP for different gender and age groups of patients with RA was determined.

The practical significance of the obtaining new data on quantitative, qualitative bone indicators and bone metabolism, risk of bone fractures and their relationship for Ukrainian population of RA patients. The diagnostic criteria of OP in patients with RA, depending on age, gender, menopause in women, clinical characteristics and previous therapy was defined for practical health care.

Key words: rheumatoid arthritis, bone mineral density, trabecular bone score, osteoporosis, bone turnover markers, risk of fractures.

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. Гарміш 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. Романовський 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).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2-10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ.....	13-14
ВСТУП	15-19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	20-38
1.1. Епідеміологія та фактори ризику розвитку остеопорозу та його ускладнень при ревматоїдному артриті у хворих різного віку та статі.....	20-24
1.2 Механізми втрати кісткової тканини при ревматоїдному артриті.....	24-31
1.3 Методи діагностики остеопорозу при ревматоїдному артриті.....	31-36
1.3.1 Рентгенологічні методики оцінки остеопорозу.....	31-34
1.3.2 Оцінка маркерів метаболізму кісткової тканини.....	34-36
1.4 Висновки з огляду літератури.....	36-38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	39-54
2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження	39-45
2.2 Методи дослідження	45-54
РОЗДІЛ 3 ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ....	55-67
3.1 Особливості стану кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит жіночої та чоловічої статі.....	55-59
3.2 Особливості стану кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит залежно від віку.....	59-66
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТОК З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПЕРІОДІВ.....	68-75
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПОПЕРЕДНЬОЇ ТЕРАПІЇ	76-108

5.1 Залежність показників кісткової тканини від особливостей клінічного перебігу ревматоїдного артриту.....	76-93
5.2 Показники кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит, залежно від терапії.....	93-106
5.2.1 Зв'язок між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та терапією ревматоїдного артриту у хворих чоловічої статі.....	93-97
5.2.2 Зв'язок між показниками мінеральної щільності й метаболізму кісткової тканини та терапією ревматоїдного артриту у жінок.....	97-106
РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ....	109-125
6.1 Особливості показників метаболізму кісткової тканини у жінок з ревматоїдним артритом, залежно від фізіологічних періодів	109-114
6.2 Зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини, маркерами перебігу ревматоїдного артриту та станом кісткової тканини.....	115-120
6.3 Зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини та терапією ревматоїдного артриту у хворих жіночої статі.....	120-124
РОЗДІЛ 7 ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ FRAX ТА TBS ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ РАЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ.....	126-144
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	145-163
ВИСНОВКИ	163-164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	166-186
ДОДАТКИ.....	187-198

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;

ЗпКП – загальний показник кісток передпліччя

Зр – зріст

ІЛ (IL) – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

КБС – кількість болючих суглобів

КГ – контрольна група

КПС – кількість припухлих суглобів

КТ – кісткова тканина

К-ТС – кортикально-трабекулярне співвідношення

МКІ – метакарпальний індекс

МРА – маніфестація ревматоїдного артрити

МТ – маса тіла

МТх – метотрексат

МЩКТ (BMD) – мінеральна щільність кісткової тканини

ОБ – остеобласт

ОК – остеокласт

ОП – остеопороз

Опн – остеопенія

ПМП – постменопаузальний період

ПТГ – паратгормон

РА – ревматоїдний артрит

РепП – репродуктивний період

РФ – ревматоїдний фактор

СРП – С-реактивний протеїн

СТКП – середня третина кісток передпліччя

ТПМП – тривалість постменопаузального періоду

ТРА – тривалість ревматоїдного артрити

ТФР – трансформуючий фактор росту

УДВКП – ультрадистальний відділ кісток передпліччя

ФНП(TNF) – фактору некрозу пухлини

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ШСК – шийка стегнової кістки

С-ТР – С-телопептид колагену I типу

DAS28 – Disease Activity Score (шкала активності захворювання з урахуванням 28 суглобів)

FRAX – інструмент для розрахунку 10-річного ризику переломів

FRAX-ОпП – показник FRAX для усіх остеопоротичних переломів

FRAX-СК – показник FRAX для переломів стегнової кістки

IOF – international osteoporosis foundation (міжнародна асоціація з остеопорозу)

L1-L4 – ділянка поперекового відділу хребта

NF κ B(NF-карпа В) – нуклеарний (ядерний) фактор каппа В.

OPG – остеопротегерин

SD – standard deviation (середнеквадратичне відхилення)

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора κ B

RANKL – ліганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B

Ro-ст. – рентгенологічна стадія

RXR – ретиноїдний рецептор X

TBS – trabecular bone score (показник якості трабекулярної кісткової тканини)

VD3(25(OH)D) – 25-гідроксихолекальциферол

VDR – ядерний рецептор рецептор вітаміну Д

1,25(OH)D – 1,25-дигідроксихолекальциферол

ВСТУП

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 ≥ 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 (TBS), 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 наукової роботи відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України «Вивчити особливості патогенезу коморбідних станів кісткової тканини у хворих на запальні артропатії (ревматоїдний та псоріатичний артрит, анкілозівний 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 тем.

Мета дослідження – оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит, з урахуванням додаткових клініко-інструментальних та лабораторних показників, оцінки факторів ризику остеопорозу та остеопоротичних переломів.

Завдання дослідження:

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 та постменопаузального 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, загальноклінічне, 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 (MKI), 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 одержаних 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 FRAX для популяції населення України. Визначені діагностичні критерії ОП для різних груп хворих на РА: жінок РепП 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, в тому числі одноосібна стаття в Українському ревматологічному журналі №74(4) 2018, 1 стаття в міжнародному науково-практичному фаховому виданні Республіки Казахстан, 4 тези: 1 на Міжнародному конгресі з остеопорозу 2016 року, 2 тез на конгресі EULAR – 2018 року, та 1 на конгресі EULAR – 2019 року.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія та фактори ризику розвитку остеопорозу та його ускладнень при ревматоїдному артриті у хворих різного віку та статі.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень розповсюдженість РА становить близько 0,5-1,5% населення в світі [1]. За даними відділу медичної статистики МОЗ в 2010 р. поширеність РА в Україні в абсолютних показниках становила 116492 хворих (серед яких понад 52 000 – особи працездатного віку), а захворюваність – 6190 осіб на рік. Рівень смертності у хворих на РА принаймні у два рази вищий, ніж у загальній популяції. Цей показник погіршується з кожним роком [2-4].

Остеопороз (ОП) у хворих з ревматоїдним артритом (РА) – одне з найбільш серйозних ускладнень перебігу захворювання [3-6]. У хворих на РА всіх вікових груп спостерігається 2-3-кратне збільшення частоти остеопорозу [7-10]. Вважають, що системний ОП виникає на більш пізніх стадіях РА на тлі хронічного автоімунного запалення [15-18], зменшення фізичної активності пацієнтів [19-23] і характеризується переважним зниженням щільності кісткової тканини в хребцях і шийці стегнової кістки [24-28]. Відзначається зв'язок втрати кісткової маси з тривалістю хвороби [29-33], активністю процесу [34-38], терапією [39-43]. На даний час системний ОП при РА розглядається як індикатор тяжкості запального процесу, що лежить в основі захворювання [42,44]. Додатковими факторами ризику є неадекватна терапія глюкокортикоїдами, рання менопауза у жінок, похилий вік [40,41,45].

За даними різних авторів у жінок, хворих на РА, в постменопаузальному періоді частота остеопорозу, встановленого за показниками МЩКТ, сягає від 25,6 до 86% на рівні поперекового відділу хребта і від 30,8 до 72% на рівні шийки стегнової кістки [43-45]. Серед молодих жінок з РА до 80% можуть мати зниження МЩКТ у різних ділянках скелету [21,50]. Результати більшості досліджень показали, що показники МЩКТ на рівні L1-L4 та стегнової кістки у хворих на РА, нижчі порівняно із загальною популяцією [5,6], водночас у іншому дослідженні [47]

повідомляють про відсутність достовірних відмінностей показників МЩКТ хребта та стегнової кістки у хворих на РА, які не приймають ГК, порівняно зі здоровими особами; достовірні відмінності визначають тільки на рівні кісток передпліччя (радіус 33%). Також дослідники переважно відзначають наявність ОП у L1-L4 та Опн на рівні стегнової кістки.

Спостерігається залежність ерозивно-деструктивних змін в кистях і стопах зі змінами МЩКТ. За даними дослідження жінок з РА [48-50], тривалий перебіг захворювання, тривалість і кумулятивна доза ГК чинять негативний вплив на МЩКТ і ерозивно-деструктивні зміни в кистях і стопах. Зв'язок між ерозивними змінами в суглобах та системного остеопорозу у пацієнтів з РА простежується на підставі вивчення індексу Шарп та індексу деформації хребців. Збільшення індексу Шарп у кистях і стопах супроводжувалось зниженням МЩКТ у всіх відділах скелету і збільшенням індексу деформації хребців [16]. У жінок з РА вік на момент початку артриту і тривалість хвороби визначають вираженість ерозивно-деструктивних змін в кистях і стопах, зниження індексу деформацій хребців і МЩКТ у шийці стегнової кістки [46].

Імобілізація є незалежним фактором ризику ОП при РА [51]. Виявлений вірогідний зв'язок між силою квадрицепсу і показниками МЩКТ. При множинному регресійному аналізі, сила чотирьохголового м'язу стегна була предиктором змін МЩКТ, незалежно від віку, росту, ваги, тривалості артриту, функціонального статусу, болю, фізичної працездатності, кумулятивної дози ГКС. Але, не виявлено асоціації даного показника з МЩКТ в L1-L4 і дистальній частині передпліччя. Фізична активність, включаючи фізичні вправи, можуть мати роль в запобіганні зниження МЩКТ у пацієнтів з РА.

Суттєво менша кількість робіт щодо втрати кісткової маси у чоловіків, хворих на РА [52]. У дослідженні з чоловіками [18] кісткова щільність (за Z критерієм ≤ -1 SD) знижувалась вдвічі (28% у ділянці стегна і 39% в L1-L4) в порівнянні з 16% в референтній популяції. Рівень статевих гормонів, активність артриту, використання ГК не були пов'язані зі зниженням МЩКТ в цьому дослідженні. Ці дані суперечать іншому дослідженню [52], в якому показано, що рівень тестостерону і кумулятивна

доза ГК була незалежно пов'язана зі зниженням МЩКТ в стегновій кістці і L1-L4. Крім того, в іншому дослідженні [19] вираженість ерозій була чітко пов'язана з низькою МЩКТ.

За даними ряду досліджень [20,53], частота ОП, визначеного за Т-критерієм ($\leq -2,5$), у чоловіків з РА, у віці ≥ 50 років, становить 11,5-22,4%, що майже у 2 рази більше, ніж у здорових чоловіків відповідного віку, а порівняльні дослідження вказують, що частота ОП і переломів менші у чоловіків, ніж у жінок [52,45]. Підвищення активності РА є незалежним фактором ризику ОП у хворих-чоловіків [14,21,22].

При дослідженні впливу на МЩКТ терапії базисними хворобо-модифікуючими протиревматичними препаратами [54] доведено зниження рентгенологічної прогресії РА, та підтверджено, що запальна активність є фактором ризику не тільки рентгенологічної прогресії, а і ОП при РА.

У відкритому проспективному дослідженні [55] показано, що деоксипірідинолін, маркер активності остеокластів, підвищується і пов'язаний з ШОЕ і активністю за DAS28. На тлі терапії базисними хворобо-модифікуючими препаратами ШОЕ знижувалось на 38.5%, а активність захворювання на 29.3%, причому контроль денситометрії не показав зниження МЩКТ протягом 2-річного періоду спостереження. Це дослідження показало важливість контролю активності захворювання в запобіганні системної втрати кісткової тканини при РА.

Препаратом першої лінії в лікуванні РА є МТх [56]. У окремому дослідженні [57] було виявлено негативний вплив низьких доз МТх на кісткову тканину при РА: при трьохрічному спостереженні в групі комбінованої терапії МТх 10 мг/тиждень та преднізолоном 5 мг/добу зафіксоване більш виражене зниження МЩКТ в L1-L4, ніж в групі монотерапії преднізолоном 5 мг/добу. У інших дослідженнях цей ефект не було виявлено [27,28]. У пацієнтів з РА не виявлено негативного впливу метотрексату у низьких дозах (10 мг/тиждень) на формування кістки, оціненого за допомогою марерів формування кістки при біопсії. Враховуючи дані численних експериментальних та клінічних досліджень [29], накопичено достатньо відомостей про відсутність негативного впливу малих доз МТх, що застосовують у пацієнтів

для лікування РА, на показники ремоделювання кісткової тканини, ризик розвитку ОП, частоту малотравматичних переломів, а також запобігання виникнення та прогресії кісткових ерозій.

Іншими лікувальними засобами, що можуть призводити до зниження активності РА та сприяють досягненню ремісії, є ГК, вони мають не тільки потужну протизапальну і імунносупресивну дію, але й здатні знижувати швидкість формування ерозій при РА [47,48], навіть без попередньої терапії хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами [58]. Ефект низьких доз ГК на МЩКТ у пацієнтів з ревматоїдним артритом обговорюється протягом багатьох років. За даними деяких досліджень [23] зроблено висновок, що втрата кісткової тканини є системним проявом РА і може посилюватися терапією ГК. Навпаки, інші дослідники показали, що застосування ГК при ревматоїдному артриті безпосередньо не пов'язане з остеопорозом [4]. За даними дослідження деформацій хребців у 249 жінок з РА [59] припущено, що деформації хребців при РА пов'язані з рівнем МЩКТ і ГК, навіть незалежно від наявності РА. У багатоцентровому дослідженні [60] встановлено, що використання ГК мало тенденцію до збільшення ризику деформацій хребців і симптоматичних переломів, але ефект не був статистично значущим. У великому метааналізі [38] у пацієнтів з різними захворюваннями, що приймали ГК виявлено сильний достовірний зв'язок між сумарною дозою ГК і втратою МЩКТ, а також між добовою дозою ГК і ризиком переломів. Авторами зроблені висновки, що отримані дані вказують на підвищений ризик переломів у пацієнтів що приймають ГК, навіть незалежно від МЩКТ. Ризик вертебральних переломів у хворих на РА, що використовували ГК більше 12 міс, значно більше, ніж у хворих без ГК. Це дозволяє припустити, що на тлі ГК-терапії погіршується якість кісткової тканини [46]. У більш ніж у половини хворих на РА має місце дефіцит вітаміну D і у кожного четвертого – підвищення рівня ПТГ [47], що свідчить про розвиток вторинного гіперпаратиреозу, що також може бути пов'язано з терапією ГКС.

Ефективність застосування вищезазначених лікарських засобів обумовлює зниження активності та стабілізацію запального процесу, що повинно сприяти

зменшенню втрати кісткової маси [48], з іншого боку, тривале застосування й високі дози МТх та ГК можуть бути самостійними факторами її втрати [57]. Існуючі протиріччя щодо впливу протизапальних й хворобомодифікуючих препаратів на кісткову тканину можуть бути обумовлені різноманіттям аналізованих доз, тривалості їх прийому, різними ділянками дослідження МЩКТ, демографічними особливостями пацієнтів.

Дискусійним є питання впливу БА на показники МЩКТ у пацієнтів з РА. Використовуючи методологію PICOST (population, interventions, comparators, outcomes, study design, time, other) проведено пошук оригінальних досліджень з баз даних: Medline та Science Direct з 2003 по 2015 рік [61]. За результатами 28 проаналізованих досліджень зроблено висновки, що лікування БА пов'язане зі зниженням втрати МЩКТ. Дослідження з блокаторами фактору некрозу пухлини (ФНП) показують збереження або збільшення МЩКТ хребта та стегна, а також кращий профіль кісткових маркерів. Блокатори ІЛ-6 також показали зменшення локальної втрати кісткової тканини, що не спостерігалось при застосуванні ФНП.

У пацієнтів з РА [62] в проспективному досліджували змін МЩКТ та маркерів метаболізму кісткової тканини у 36 хворих через 12-місяців не було суттєвих змін МЩКТ поперекового відділу хребта, однак, виявлене значне зменшення МЩКТ шийки стегнової кістки і всієї стегнової кістки ($p = 0,001$). Крім того, спостерігалось значне збільшення проколагенного пропептиду типу 1 проколагену та кістково-лужної фосфатази; біомаркерів формування кісток ($p = 0,002$). Падіння МЩКТ сталося, незважаючи на поліпшення контролю захворювання. Жінки в постменопаузі мали нижчий середній показник BMD поперекового відділу хребта, стегнової кістки та передпліччя і після 12 місяців вони також мали більш високий рівень ремоделювання кісток.

1.2 Механізми втрати кісткової тканини на тлі ревматоїдного артриту.

Характерною особливістю РА до початку характерних клінічних проявів є локальна втрата МЩКТ, що також має назву периартикулярна остеопенія, через зменшення кісткових трабекул та набряк кісткового мозку [63-65]. Периартикулярна втрата МЩКТ є наслідком постійного впливу прозапальних цитокінів, таких як

інтерлейкін - 6 (IL-6) або фактор некрозу пухлини (ФНП) на навколосуглобові кістки [66], і частіше присутня у хворих на РА позитивних за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) [63,67,68]. Було продемонстровано, що АЦЦП виявляються за роки до клінічного початку РА, тому у деяких пацієнтів локальна втрата кісток вже присутня в доклінічній фазі РА [69,70]. Останні дослідження свідчать про прямий зв'язок між низькою МЩКТ, якістю кісткової тканини та титрами АЦЦП у хворих на РА [3,71]. На відміну від локальної остеопенії, системне зниження МЩКТ найбільш часто виникає при тривалому перебігу хвороби та неконтрольованій активності артриту, та пов'язане з порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини [3,4,72].

Ремоделювання кісткової тканини здійснюється протягом всього життя та проходить за рахунок активності клітин – остеокластів і остеобластів [73]. Швидкість відновлення всього скелету складає в середньому 10% на рік. Для кортикальної кістки, що складає 75% скелету, цей показник дорівнює – 4% на рік, в трабекулярній кістці (25% скелету) цей процес проходить значно швидше – 28% на рік. Крім того, резорбція окремої ділянки кістки проходить значно швидше – 2 тижні, ніж відбудовування нового кісткового матриксу – 3 місяці. Резорбція кісткової тканини виникає за рахунок активації остеокластів, що походять з гемопоетичних клітин моноцитарно-макрофагальної лінії. В той же час, відновлення кісткової тканини відбувається за рахунок остеобластів, що походять з мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітини [4,74]. Основною сигнальною системою, що регулює ремоделювання кісткової тканини є система RANKL/RANK/OPG. Відкриття системи RANKL/RANK/OPG в середині 1990-х років для регулювання резорбції кісток призвело до значних успіхів у розумінні ремоделювання кісткової тканини. До цього відкриття вже було відомо, що остеобластичні стромальні клітини регулюють утворення остеокластів, але не передбачалося, що вони впливають на цей процес через експресію членів сімейства ФНП: RANKL – ліганд рецептора-активатора нуклеарного фактора κ B, та OPG – хибний рецептор RANKL. Сигналізація RANKL/RANK регулює формування остеокластів, активацію та виживання при нормальному моделюванні та

реконструкції кісток та в різних патологічних станах, що характеризуються посиленням кісткового метаболізму. OPG захищає кістку від надмірної резорбції, зв'язуючись з RANKL і запобігаючи її зв'язуванню з RANK. Таким чином, співвідношення RANKL та OPG є головним визначальним фактором кісткової маси та міцності [75]. Експресія RANKL залежить від багатьох факторів. RANKL експресується на різних типах клітин, враховуючи стромальні клітини, остеобласти (ОБ), активовані Т лімфоцити, остеокласти (ОК), мезенхімальні періостальні клітини, хондроцити, ендотеліальні клітини. RANKL у більшості гомологічен іншим членам родини ФНП. При аналізі структури гену RANKL були виявлені елементи, що відповідають на активну форму вітаміну Д (1,25(OH)D) та ГК, а також ділянки зв'язування для ОБ-специфічного фактору транскрипції. Експресія мРНК RANKL підвищується у відповідь на ПТГ, VD3, ГК, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-11), онкостатин М, простогландин E2, та знижується під впливом трансформуючого фактору росту - β (ТФР- β). Парентеральне введення RANKL мишам призводить до зростання кількості ОК, розвитку ОП та вираженої гіперкальціємії [76]. RANK – рецептор-активатор нуклеарного фактора κ B є функціональним рецептором RANKL, його експресія характерна для ОК та дендритних клітин, а також В та Т лімфоцитів. Основним ланцюгом сигнального каскаду, що запускає RANK є активацією ядерного фактору κ B, що призводить до диференціювання та активації ОК [77]. Остеопротегерин на відміну від RANK – розчинний рецептор, що поступає з клітин в позаклітинне середовище, де може знаходитися на поверхні клітин, або у вільній формі. Він секретується клітинами багатьох типів, у том числі стромальними клітинами/остеобластами і конкурує з RANK за зв'язування з RANKL. Біологічні ефекти, що обумовлені секрецією OPG протилежні ефектам RANKL та включають пригнічення кінцевих стадій диференціювання ОК, супресію активації та індукції апоптозу зрілих ОК [78].

В цілому, вважають, що характер ремоделювання кісткової тканини багато в чому визначається балансом між продукцією RANKL і OPG. Підвищений співвідношення RANKL/OPG асоціюється зі здатністю підтримувати формування і

активацію ОК [79], тому визначення даних показників є визначальним для оцінки ремоделювання кісткової тканини.

При РА ерозії кісток є результатом остеокластичної резорбції кісток у місцях синовіту, де також обумовлено експресією RANKL. Втрата кісткової тканини у хворих на РА зафіксована як в кортикальній, так і в трабекулярній кістці. В лабораторній моделі артриту у мишей, що отримували OPG, не виникало локальне зниження МЩКТ, незважаючи на персистуюче запалення суглобів. Пригнічення остеокластів у пацієнтів з РА деносумабом (гуманізованим антитілом, що вибірково зв'язує RANKL) також зупиняє появу нових ерозій та втрату навколосуглобової кісткової тканини, однак не впливає на запальний процес в синовіальній оболонці суглоба[80].

При вивченні системи OPG/RANKL та МЩКТ у хворих з РА, порівняно з здоровими особами встановлено, що хворі на РА мають нижчі значення МЩКТ, порівняно з контролем у всіх досліджуваних ділянках. Порівняно з контрольною групою, у пацієнтів з РА виявляють значно вищі рівні RANKL, нижчі рівні OPG і нижче співвідношення OPG/RANKL. Збільшення RANKL та зниження OPG в периферичній крові, може сприяти розвитку ОП [80]. За сучасними уявленнями, порушення балансу в системі RANKL/RANK/OPG грає фундаментальну роль в патогенезі кісткової резорбції при РА [81] і є одним з найважливіших механізмів розвитку системного ОП при цьому захворюванні. При ад'ювантній моделі артриту у щурів і індукованому колагеном артриті у мишей, що подібно до РА у людини, патогенетично пов'язані з активацією Т-лімфоцитів спостерігається гіперекспресія RANKL, яка супроводжується підвищенням активності і активацією остеокластів, втратою кісткової тканини і деструкцією суглобів. При РА гіперекспресія RANKL теж спостерігається в багатьох клітинах, які беруть участь у розвитку артриту: Т-лімфоцитах, синовіальних фібробластах і остеокластах в зоні паннуса [78,82]. Синовіальні макрофаги в присутності RANKL і макрофагального колонієстимулюючого фактора можуть диференціюватись в остеокласти.

Істотну роль в розвитку кісткової резорбції і ОП при РА відіграють прозапальні цитокіни ФНП- α і, в меншій мірі, ІЛ-1, які індукують остеокластогенез

як за рахунок RANKL-залежних, так і RANKL-незалежних механізмів [83,84]. ФНП- α індукує остеокластогенез в присутності макрофагального колоніє-стимулюючого фактору, а на преостеокластах експресуються RANK, рецептор для макрофагального колоніє-стимулюючого фактору і ФНП- α рецептори типу I і II. При цьому OPG блокує остеокластогенез, індукований RANKL, але не ФНП- α . У той же час, миші з дефіцитом RANK стійкі до прорезорбтивної дії ІЛ-1 та ФНП- α . ФНП- α стимулює диференціювання остеокластів, а ІЛ-1 активність преактивованих остеокластів. Таким чином, при РА активація Т-лімфоцитів за допомогою виникнення дисбалансу в системі RANKL/RANK/OPG призводить до розвитку кісткової резорбції і генералізованого остеопорозу. Окрім цього RANKL/RANK/OPG грає важливу роль не тільки в регуляції кісткового обміну, а також у дозріванні пре-В-лімфоцитів та пре-Т-лімфоцитів у тимусі та кістковому мозку, а також у процесі взаємодії дендритних клітин та Т-лімфоцитів, а ФНП- α та ІЛ-1 не тільки мають головну роль в патогенезі синовіту при ревматоїдному артриті, а ще і є регуляторами остеокластичної кісткової резорбції при посередництві RANKL [85].

ПТГ – потужний стимулятор резорбції і надає двофазний ефект на формування кісткової тканини. Завдяки наявності на стромальних клітинах і остеобластах рецепторів до цього гормону ПТГ сприяє росту клітин остеобластичного ряду шляхом активації в них аденілатциклазної системи. У свою чергу, проостеобласти опосередковують вплив ПТГ на ОК через систему RANKL/RANK/OPG. Паратгормон індукує експресію RANKL стромальними клітинами і проостеобластами і зменшує експресію OPG [74].

VD3 – стероїдний гормон, що потрапляє в організм як з раціону харчування, так і при ендогенному синтезі. 1,25(OH)D є активною формою вітаміну Д і діє на клітини-мішені через ядерний рецептор вітаміну Д (VDR). Зв'язування 1,25(OH)D і VDR індукує гетеродимеризацію з RXR (ретиноїдний рецептор X), а комплекс VDR/RXR модулює як позитивно, так і негативно експресію багатьох генів. Активна форма вітаміну Д (1,25(OH)D) найбільшою мірою впливає на кишкову адсорбцію кальцію і фосфору, стимулюючи утворення елементів кальцій - всмоктувальної

системи в кишківнику і прямо впливає на кісткову і інші тканини. Він грає ключову роль в процесі диференціювання як остеокластів, так і проостеобластів [76-78].

При аналізі коморбідності у пацієнтів з РА встановлено [79], що ОП частково може бути пов'язаний із змінами в системі VD3/ПТГ [86]. Нормальний рівень VD3 є першорядним у запобіганні остеопорозу, пов'язаного з РА [87, 88]. Визначено, що кореляція між VD3 та ПТГ може бути менш лінійною при РА, тому дефіцит вітаміну Д недостатньо визначати одноразовим аналізом концентрації VD3 у плазмі крові. Багато пацієнтів із нормальним рівнем VD3 при одноразовому визначенні мають вторинний гіперпаратиреозу внаслідок неадекватних рівней вітаміну Д [89]. Тому при ревматоїдному артриті важливим є визначення не тільки VD3, но і ПТГ, а додавання до лікування вітаміну Д головним чином повинно бути спрямоване на корекцію рівня паратгормону, а не на нормалізацію концентрації VD3 у плазмі крові [90].

Додатковими факторами розвитку ОП при ревматичних захворюваннях може мати не тільки дефіцит, но і порушення синтезу і метаболізму VD3. Наприклад, при ад'ювантному артриті у щурів розвиток остеопенії асоціюється з гіперекспресією VDR на активованих Т-лімфоцитах і зниженням 1,25(OH)D в сироватці крові [80,91], що викликає підвищене поглинання вітаміну Д при активації імунної системи. При РА у людини виявлено негативний зв'язок між активністю захворювання і сироватковим рівнем метаболітів вітаміну Д і ПТГ і позитивний з концентрацією С-реактивного протеїну (СРП). Вважають, що це обумовлено збільшенням зв'язування 1,25(OH)D з його рецепторами на імунокомпетентних клітинах, а не зниженням активної форми вітаміну Д. Зниження рівня 1,25(OH)D веде до збільшення кісткової резорбції як за рахунок негативного кальцієвого балансу, так і порушення формування кісткової тканини. Крім того, дефіцит 1,25(OH)D викликаючи гальмування активації Т-лімфоцитів і процесу клітинної проліферації, може сприяти прогресуванню иммунопатологического процесу при РА. Дефіцит вітаміну Д можливо розглядати, як ймовірний предиктор високої активності РА [81].

В Українському дослідженні 93 хворих з РА, виконаному ДУ “Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України”, сумісно з Львівською обласною клінічною лікарнею [92] встановлено, що у хворих з III ступенем активності РА середній рівень VD3 у сироватці крові був достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з тими, в яких діагностовано РА I ступеня активності, пацієнти не відрізнялися за віком та ІМТ. Результати аналізу даних свідчать, що вміст VD3 у сироватці крові хворих достовірно негативно впливає на рівень DAS28-ШОЕ, СРП та ШОЕ та позитивно корелює із показником гемоглобіну обстежених пацієнтів. Також встановлено достовірний зв'язок між рівнем VD3 у сироватці крові та кількістю болючих і набряклих суглобів. Не виявлено впливу VD3 на вміст АЦЦП та РФ у сироватці крові пацієнтів. Згідно з отриманими результатами, для пацієнтів із РА рівень VD3 у сироватці крові $\leq 19,66$ нг/мл можна розглядати як вірогідний предиктор високої активності РА.

Безсумнівний інтерес представляє вивчення СРП, що розглядається як найбільш чутливий маркер активності запалення. Синтез СРП проходить у печінці та регулюється прозапальними цитокінами, в першу чергу ІЛ-6, ІЛ-1 та ФНП- α , які мають значну роль в іммунопатогенезі РА і розвитку ОП [81]. ІЛ-1 та ІЛ-6, секретуються активованими макрофагами, синовіальними фібробластами та Т-клітинами, призводять до запалення синовіальної оболонки, пошкодження кісток та системних проявів РА [82,83,93,94]. Ці цитокіни тісно пов'язані з фізіологією остеокластів, оскільки вони розширюють виживання та покращують активність зрілих остеокластів, головним чином, через RANKL-опосередковані та Wnt-сигнальні шляхи [84,95], а протизапальне лікування, особливо біологічними препаратами, на початку РА знижує швидкість втрати кісткової тканини [96].

При РА АЦЦП є важливим прогностичним фактором втрати МЩКТ [97], викликаючи прямий та незалежний стимулюючий вплив на остеокласти та індукує підвищену резорбцію кісток [98]. Втрата кісток відбувається у позитивних за АЦЦП пацієнтів з РА, без ознак запалення [99]. Пацієнти, позитивні за АЦЦП, найчастіше мають не тільки більшу активність та інвалідізуючий вплив захворювання, але й більше рентгенологічне ураження кісток. У здорових людей, позитивних за АЦЦП

показник МЩКТ та товщина кортикальної кістки значно нижча [5]. Частота ОП та Опн вище у пацієнтів, позитивних за РФ [100], а пацієнти з високим рівнем С-реактивного протеїну (СРП) (> 20 мг/дл) мають більшу ймовірність знижених показників МЩКТ у L1-L4 та стегновій кістці [101]. Встановлено, що зниження рухливості, що пов'язано з болем або пошкодженням суглобів, підсилює втрату кісткової тканини [24]. Інвалідність викликана хворобою суглобів та оцінена за результатами опитування здоров'я (HAQ), не впливає на МЩКТ у поперековому відділі хребта, але зворотно пов'язана з МЩКТ у шийці стегнової кістки та при оцінці всього тіла [3].

В результаті дослідження якісних показників кісткової тканини у жінок з РА [102] було показано, що з віком знижуються показники TBS у поперековому відділі хребта та МЩКТ різних відділів скелету у хворих на РА жінок. Вік в однаковій мірі впливає як на якість кісткової тканини, так і на мінеральну щільність, і починаючи з 50 років дані показники ймовірно знижуються. Прийом ГК достовірно пов'язаний з порушенням якості кісткової тканини. Встановлено, що при призначенні ГК ймовірно знижується показник TBS L1-L4, в той час як ймовірних змін показників МЩКТ поперекового відділу хребта і стегнової кістки встановлено не було. Протягом року спостереження показник TBS L1-L4 у пацієнтів, що приймають ГК, зменшився на 5,8%, в той час як у пацієнтів, що не приймали ГК, тільки на 1,4%.

1.3 Методи діагностики остеопорозу при ревматоїдному артриті.

1.3.1. Рентгенологічні методики оцінки остеопорозу.

Згідно рекомендацій BOOЗ, у діагностиці остеопорозу використовують критерії, основані на визначенні МЩКТ, виміряної методом двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DEXA) [103]. Все більшого значення набуває оцінка ймовірного 10-річного ризику остеопоротичних переломів за допомогою інструменту FRAX [104-106]. FRAX розрахований в залежності від національних особливостей стану кісткової тканини в різних країнах, та враховує багато факторів ризику остеопоротичних переломів: вік, стать, масу тіла, зріст, паління, попередні переломи, родинний анамнез переломів, попереднє лікування ГК, вживання алкоголю. Оцінку за FRAX можна розраховувати під час проведення DEXA,

включаючи до оцінки показники МЩКТ, що є дуже зручним для прогнозування остеопоротичних переломів. РА є єдиним захворюванням, що окремо як фактор ризику (інші захворювання, такі як інсулін-залежний цукровий діабет, гіпогонадізм та інші віднесені до розділу вторинного ОП) остеопоротичних переломів включено до моделі FRAX. На підставі власних епідеміологічних досліджень співробітників ДУ “Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України” було розроблено модель FRAX для популяції населення України, що з 2016 року активно застосовується в сучасній клінічній практиці [105], а в 2019 році - оприлюднені нові дані щодо оцінки меж втручання на підставі визначення FRAX [106].

Але, під час обстеження пацієнта з підозрою на ОП і понині виникає багато питань. DEXA є деякі недоліки, що впливають на об’єктивність отриманих даних. Одним з основних недоліків є значна зона “перекриття” у осіб, у яких розвиваються переломи, що дає збільшені показники МЩКТ в обстежених ділянках, що є найбільш актуальним для відділу L1-L4. Наступним обмеженням застосування даної методики є диспропорційна оцінка кортикального шару кістки в залежності від обстеженої ділянки. Ці недоліки може виправити кількісна комп’ютерна томографія (QCT), дані якої є більш достовірнішими для оцінки ризику переломів, особливо при ОП викликаному ГК, шляхом окремого виміру кортикальної та трабекулярної кісткової тканини, при цьому остання, як відомо, найбільш серйозно уражається при ОП, викликаному ГК [107]. Але ця методика є дороговартісною, пов’язана з підвищенням, в порівнянні з DEXA, рентгенівським опроміненням та не може використовуватись в повсякденній клінічній практиці.

Зважаючи на те, що не всі остеопоротичні переломи можуть бути пояснені низькими показниками МЩКТ, була розроблена та запатентована в 2006 році методика TBS iNsight для оцінки показника якості трабекулярної кісткової тканини (Trabecular Bone Score - TBS), що визначає мікроархітектуру трабекулярної кісткової тканини, та надає додаткову до МЩКТ інформацію [108]. Перевагами TBS є те, що достовірні зміни показника МЩКТ під впливом лікування, або віку можна оцінити через роки а зміни в трабекулярній кістковій тканині, що визначає TBS, можуть відбуватись значно швидше (в 8 разів у порівнянні з кортикальною

кістковою тканиною). У зв'язку з цим визначення трабекулярної кісткової тканини збільшує точність і чутливість оцінки якості кісткової тканини і ризику переломів в клінічній практиці. Структуру трабекулярної кістки можна також оцінити шляхом використання магнітнорезонансної томографії високої роздільної здатності, або за допомогою пошарової комп'ютерної томографії, але обидві методики є дорогавартісними і не завжди доступні в клінічній практиці.

Аналіз показника TBS заснований на варіації сірих відтінків і амплітуді щільності пікселів рентгенівського зображення. Пакет програмного забезпечення встановлюється на персональних комп'ютерах рентгенівських денситометрів (GE Healthcare-Lunar і Hologic) розрахований для оцінки мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини на денситометричних зображеннях поперекового відділу хребта. Переваги використання методики TBS наступні: результат легко інтерпретується, немає необхідності в додаткових обстеженнях, можлива ретроспективна оцінка денситограм поперекового відділу хребта [109].

Згідно даних літератури, показник якості трабекулярної кісткової тканини (TBS) – дозволяє поліпшити чутливість FRAX у загальній когорті населення [110]. Однак, TBS має й незалежний внесок у прогнозуванні ризику остеопоротичних переломів. Доведено, що низький показник TBS L1-L4 є більш специфічним, порівняно з показниками МЦКТ за даними DEXA, предиктором виникнення вертебральних переломів у пацієнтів з РА [111]. Отже, TBS може стати новим і безпечним діагностичним інструментом для кількісної оцінки якісних змін кісток і пов'язаного з ними ОП при хронічних системних запальних ревматичних захворюваннях, в тому числі при РА, та має перевагу в оцінці впливу на кісткову тканину лікування ГК, що перш за все викликає ураженні трабекулярної кісткової тканини [112,113].

Також для діагностики ОП в реальній клінічній практиці, в тому числі локальних змін кісткової тканини на фоні запальних артритів, при відсутності можливості визначення МЦКТ за допомогою DEXA є можливість використання класичної методики кількісної рентгенівської денситометрії: метакарпального індекс (MKI) Barnett і Nordin за формулою: $IB = ((TW - MW) / TW) \cdot 100 \%$, де IB —

индекс Barnett і Nordin, TW — товщина другої пястної кістки, MW — ширина медулярного каналу. МКІ менше 45% свідчить про наявність ОП, а менше 35 % — про виражений ОП [114].

1.3.2 Оцінка маркерів метаболізму кісткової тканини.

Враховуючи, що RANKL/RANK/OPG залежні механізми є основними у ремоделюванні кісткової тканини [115,116], доцільним є визначення рівня RANKL та OPG у сироватці крові, особливо з огляду на деякі цікаві дослідження. У пацієнтів з РА виявлені достовірно підвищені рівні RANKL та OPG, відносно здорової групи контролю [117,118], а активність прозапальних цитокінів при РА пов'язана зі збільшенням OPG. Лікування блокаторами TNF- α приводить до нормалізації рівнів RANKL та OPG. В іншому дослідженні [119,120] також встановлено, що у пацієнтів з РА концентрація RANKL у сироватці крові була значно вищою ($p < 0,05$) у позитивних за АЦЦП пацієнтів, порівняно з пацієнтами, негативними за АЦЦП, і це також було підтверджено для синовіальної експресії RANKL, а значне зменшення рівня RANKL у сироватці крові та АЦЦП спостерігалось через 3 місяці лікування MTX ($p < 0,05$).

Вплив вітаміну D на виникнення та патогенез РА, та ОП складно переоцінити. Дослідження *in vivo* на трансгенній РА моделі мишей показало, що делеція рецепторів вітаміну D асоціювалась із підвищеною активністю запалення та подальшим зниженням МЩКТ [121], а 1,25(OH)D форма вітаміну D в патогенезі РА у цієї моделі мишей була залучена до захисних механізмів, що запобігали виникненню артриту [122]. Дослідження *in vitro* на різних клітинних лініях, що імітують РА, показали що вітамін D сприяє виникненню протизапальних ефектів [123]. В іншому дослідженні було виявлено, що поширеність РА знижена в популяції осіб з високим рівнем споживання вітаміну D, включаючи як дієтичні, так і медикаментозні форми вітаміну D [124]. Епідеміологічні дані виявили, що у значної кількості хворих на РА (30-63%) виявлено знижений рівень вітаміну D [125], а терапія вітаміном D зворотно пов'язана з активністю РА. [126]. Порушення в системі вітаміну D є фактором патогенезу ОП при запальних артритах, а поліморфізм рецепторів вітаміну D пов'язаний із втратою кісткової тканини при РА

[127]. В дослідженні встановлено нижчий показник МЩКТ у пацієнтів з РА, що є носіями генотипу BB та Bb поліморфізму рецепторів вітаміну Д BsmI, відносно пацієнтів з генотипом bb. Ці результати говорять про те, що алель В може бути маркером для посиленої реабсорбції кісток та втрати кісткової тканини при РА. Крім того, описано [128] значно більші значення ПТГ у пацієнтів з аутоімунними ревматичними захворюваннями відносно осіб контрольної групи, незважаючи на співставну концентрацію вітаміну Д у плазмі. Нарешті, при регресійному аналізі встановлено, що концентрація $VD3 < 75$ нмоль/л, вік ≥ 65 років та наявність аутоімунного ревматичного захворювання є незалежними передвісниками розвитку гіперпаратиреозу. У мультицентричному дослідженні [129] пацієнти з РА з активним формуванням ерозій мають більш високий рівень ПТГ, порівняно з пацієнтами з менш агресивним артритом, незважаючи на те, що вони мають співставні концентрації вітаміну Д. Можливим поясненням цих висновків є те, що хронічне запалення може знизити чутливість паратиреоїдних клітин до $1,25(OH)D$. Крім того, оскільки активний метаболіт вітаміну Д має імуносупресивну та імуnoreгуляторну дію, під час хронічного запалення імунні клітини можуть потребувати більшу кількість $1,25(OH)D$, призводичи до гіперпродукції ПТГ. Тому система вітамін Д/ПТГ, може брати участь у патогенезі остеопорозу у ревматичних пацієнтів і може бути перспективною терапевтичною метою.

Щодо біохімічних маркерів резорбції кісткової тканини, поширено визначення фрагментів колагену I типу, а також неколагенові білки (сіалопротеїн і кісткова кисла фосфатаза), що потрапляють в кровоплин із зони резорбції кісткового матриксу. Ці маркери визначають в сечі, або в сироватці крові. Серед продуктів деградації колагену I типу на особливу увагу заслуговують ті його фрагменти, до складу яких входять поперечні зшивки, що з'єднують молекули зрілого колагену. Зшивання, які є за своєю хімічною структурою переважно піридиноліну, формуються в кістковому матриксі у ділянці N- і C-кінцевих прямих ділянок (N- та C-телопептиду) молекул колагену та поєднують їх зі спіральними ділянками сусідніх молекул. В зоні резорбції кістки утворюються великі фрагменти C-телопептиду колагену I типу. Із зон резорбції N- і C-телопептиди зруйнованого

колагену, в результаті подальшого протеолізу з'являються у вільному вигляді в судинному руслі, а потім виводяться з сечею. Також, маркерами кісткової резорбції є: гідроксипролін і оксипролін, ця амінокислота становить близько 14% амінокислотного складу колагену I типу. Дослідження дозволяє виявити продукт деградації колагену I типу. Він є основним матеріалом органічного кісткового матриксу. У здорової людини малі фрагменти колагену, що утворюються при його деградації, надходять в кров і виводяться нирками з сечею. Їх концентрація носить циркадний ритм: максимальні значення спостерігаються опівночі. Фізіологічна або патологічна резорбція кісток прискорює швидкість руйнування колагену. Слід враховувати, що різні клінічні ситуації, що змінюють рівень кісткової резорбції (стан гіперпаратиреоїдизму, гіпертиреїдизму), можуть впливати на результати дослідження. Додатковими маркерами можуть бути галактозіл-гідроксилізін, кісткові сіалопротеїни. При клінічній інтерпретації даних визначення маркерів кісткового обміну важливо враховувати біологічну варіабельність їх рівнів. Встановлено великі коливання концентрацій більшості біохімічних маркерів в крові і сечі протягом доби, які проявляються, як правило, збільшенням рівня протягом ночі з максимальними значеннями до ранку і подальшим його зниженням. Для стандартизації досліджень кров рекомендується брати вранці натщесерце, а сечу збирати в перші ранкові години [129].

Висновки з огляду літератури

У пацієнтів з РА має місце змішаний ОП, первинний: сенільний, постменопаузальний, спадково-обумовлений; в поєднанні з вторинним: викликаним системним запальним процесом при РА, функціональним статусом пацієнта та його терапією. У зв'язку з цим, клінічна картина ОП при РА різноманітна: може спостерігатись або генералізоване зниження МЩКТ у всіх відділах, або в окремих відділах, включаючи локальний остеопороз при залученні в запальний процес окремих суглобів. Остеопоротичні переломи можуть виникати до діагностування остеопорозу за даними DEXA у зв'язку з порушенням якості кісткової тканини на фоні терапії ГК. Можливий розвиток ОП у осіб молодого віку внаслідок

недосігнення хворими пікової кісткової маси. При переважно ГК-асоційованому остеопорозі частіше виникають якісні зміни в хребті за рахунок більш швидких процесів ремоделювання трабекулярної кісткової тканини, а низький рівень вітаміну Д у зв'язку з гіперекспресією рецепторів 1,25(OH)D на активованих імунних клітинах може приводити до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, що додатково погіршує стан кісткової тканини у хворих на РА. Функціональні обмеження в окремих ділянках скелету можуть викликати зниження МЩКТ саме у цих відділах. Крім того, існує різниця в патогенезі ОП при серопозитивному РА, у позитивних за АЦЦП РА пацієнтів перші остеопоротичні зміни в кістковій тканині виникають у них навіть перед початком клінічної маніфестації РА. У зв'язку з цим, важливе визначення основних патофізіологічних факторів розвитку ОП, для ефективної профілактики переломів, що неможливо завдяки окремому вивченню показників МЩКТ. Треба враховувати також, що завдяки активному локальному ерозивному процесу при активному РА цінність біохімічних маркерів резорбції при діагностиці системного остеопорозу може бути недостатньою. На даний час, не дивлячись на значне покращення діагностика ОП, у зв'язку з впровадженням методик TBS, FRAX, FRAX з урахуванням TBS, появою FRAX для Української популяції, використанням нових маркерів кісткової резорбції, відсутні адекватні та актуальні критерії діагностики ОП у хворих на РА на підставі оцінки МЩКТ та використанням маркерів кісткового метаболізму. У хворих на РА недостатньо вивчені особливості маркерів метаболізму кісткової тканини та вплив супутньої терапії. Недостатньо вивчено вплив окремих маркерів метаболізму кісткової тканини у групах пацієнток РепП та ПМП для діагностики ОП та необхідність їх використання в реальній клінічній практиці. Окремої уваги заслуговують хворі на РА чоловіки, що аналогічно жінкам мають ті ж самі фактори ризику ураження кісткової тканини внаслідок активного запального процесу та терапії артриту, але у зв'язку з об'єктивними морфологічними та гуморальними особливостями повинні мати інші особливості розвитку ОП. Незважаючи на велику кількість даних існуючих незалежних досліджень, для оцінки ОП при РА використовують рекомендації по постменопаузальному, сенільному, ГК-асоційованому остеопорозу, остеопорозу у

чоловіків, що не передбачає оцінки багатьох додаткових вагомих ризиків РА. На сьогодні існує необхідність узагальнення даних, щодо розвитку ОП та переломів у хворих на РА та визначення діагностичних критеріїв ОП у хворих на РА різного віку та статі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

У роботі використовували ретроспективний та проспективний методи дослідження. Вивчення особливостей стану КТ у хворих на РА проводили за результатами проспективного обстеження 151 хворого на РА та 102 пацієнтів контрольної групи віком 21-72 роки ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України». Ретроспективні методи використовували при зборі анамнезу та вивченні відповідної медичної документації.

У всіх пацієнтів діагноз РА встановлений/підтверджений відповідно до критеріїв ACR/EULAR, 2010. Критеріями невиключення 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 кишечника 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.

Аналіз отриманих результатів проводили залежно від віку, особливостей клінічного перебігу РА, типу терапії по групах у цілому та у пацієнтів жіночої статі окремо залежно від фізіологічних періодів життя (репродуктивний та постменопаузальний). Зважаючи на те, що в джерелах як вітчизняної, так й закордонної літератури, в більшості випадків, висвітлені результати досліджень щодо РА та стану кісткової тканини в різних вікових групах хворих жіночої статі, а саме від 18 до 79 років, або тільки в постменопаузальному, або тільки в репродуктивному періодах, в нашій роботі ми вважали раціональним подати

результати досліджень як в цілому у групі пацієнток (21-72 рр.; Ж-вся група), так й окремо в репродуктивному (Ж-РепП) та постменопаузальному (Ж-ПМП) періодах.

Під час обстеження хворих використовували загальноприйняті методи: збір анамнезу, опитування, анкетування, огляд, загально-клінічне обстеження, анкетування, функціональне тестування, лабораторні й інструментальні методи дослідження. При зборі анамнезу та анкетуванні визначали наявність факторів ризику розвитку остеопорозу та/або втрати КТ, перенесених переломів, супутньої патології, прийому лікарських засобів з будь-якого приводу, з'ясовували вік настання менопаузи. Під час об'єктивного обстеження з метою дифдіагностики вивчали особливості ортопедичного статусу за стандартними методиками. При антропометричному обстеженні вимірювали масу тіла (МТ, кг) і зріст (Зр, м), вираховували індекс маси тіла (ІМТ, кг/м^2).

Мінеральну щільність кісткової тканини визначали за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (HOLOGIC Discovery, серійний № 85811, 2011 р.) на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4), проксимального відділу стегнової кістки (шийка стегнової кістки (ШСК), вся стегнова кістка (ВСК)), кісток передпліччя (середня третина кісток передпліччя (СТКП) – ділянка 33%, дистальна третина кісток передпліччя (ДТКП), ультра дистальний відділ кісток передпліччя (УДВКП), загальний показник кісток передпліччя (ЗпКП)). За результатами денситометричного обстеження оцінювали стан кісткової тканини за показниками Т- та Z-критеріїв відповідно до рекомендацій BOOZ та IOF для жінок у постменопаузальному періоді та чоловіків віком старше 50 років стан кісткової тканини визначали як: норма (Т-критерій $> (-1,0 \text{ SD})$), остеопенія ($\leq (-1,0 \text{ T-критерій} > (-2,5 \text{ SD})$), остеопороз (Т-критерій $\leq (-2,5 \text{ SD})$), «низька МЩКТ», що включає результати денситометричних досліджень, які відповідають остеопенії (Опн: $\leq (-1,0 \text{ T-критерій} > (-2,5 \text{ SD})$) та остеопорозу (ОП: Т-критерій $\leq (-2,5 \text{ SD})$); відповідно – за Z-критерієм для молодих чоловіків, та жінок в пременопаузі [30].

Отримані результати дослідження аналізувалися з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 7.0» Copyright© StatSoft,

Inc. Використовували параметричні та непараметричні методи. Відмінності показників вважали достовірними при $p < 0,05$.

З метою вивчення вікових та статевих особливостей МЩКТ, а також дослідження зв'язків аналізували дані обстеження 151 хворого на РА віком 21-72 роки, з них 117 жінок (77,5 %; середній вік $45,4 \pm 13,0$ років; середній зріст – $165,0 \pm 5,7$ см; середня маса тіла – $69,8 \pm 13,2$ кг) та 34 чоловіків (22,5 %; середній вік $47,0 \pm 16,3$ років; середній зріст – $174,7 \pm 6,3$ см; середня маса тіла – $75,9 \pm 16,1$ кг) Контрольні групи склали відповідно 60 жінок (58,8 %; середній вік $45,3 \pm 14,1$ років; середній зріст – $165,1 \pm 6,2$ см; середня маса тіла – $71,0 \pm 12,6$ кг) та 42 чоловіків (42,2 %; середній вік $44,9 \pm 15,8$ років; середній зріст – $175,7 \pm 5,3$ см; середня маса тіла – $85,1 \pm 13,8$ кг).

Серед усіх жінок з РА (n=117) - 18 (15,4%) мали низькоенергетичні переломи різної локалізації, з них – 4 пацієнтки в РепП та 14 в ПМП. Перелом шийки стегнової кістки мав місце у 1 жінки РепП та 2 у жінок в ПМП. В групі контролю низькоенергетичний перелом мала тільки 1 жінка (1,7%).

Рання менопауза (до 45 років) у пацієнток з РА спостерігалась у 4 з 43 (8,5%) жінок. У пацієнток групи контролю рання менопауза спостерігалась у 2 з 24 (8,3%).

З метою проведення порівняльної оцінки показників МЩКТ залежно від віку та статі обстежені були розподілені на вікові групи: 21-44 (молодий вік), 45-59 (середній вік) та 60-72 (похилий вік) роки. Розподіл по віковим підгрупам проводили згідно класифікації віку ВООЗ 2016 року.

З метою проведення порівняльного аналізу між показниками МЩКТ різних відділів скелету у пацієнток з РА та контрольної групи обстежених розділили на групи за віком по десятиріччям: 20-29, 30-39-, 40-49, 50-59 та 60-70 років.

З метою вивчення особливостей стану КТ у жінок, хворих на РА, залежно від фізіологічних періодів життя усіх обстежених пацієнток (Ж-Вся група; n=117) розподілили на пацієнток в репродуктивному (Ж-РепП; n=69) та постменопаузальному (Ж-ПМП; n=48) періодах.

З метою вивчення зв'язків між показниками МЩКТ та маркерами клінічного перебігу РА проведено аналіз даних 151 хворого на РА віком 21-72 роки, з них 117 –

жіночої та 34 – чоловічої статі. З метою нівелювання впливу менопаузи, який був доведений у попередньому розділі, у жінок, хворих на РА, статистичні аналізи проводили окремо для пацієнток репродуктивного та постменопаузального періодів.

У групі Ж-РепП переважна більшість хворих мали показники МЩКТ, що відповідають нормі: на рівні L1-L4 та ШСК - 73,9% (51/69), на рівні СТКП – 81,2% (56/69); знижені показники МЩКТ (ОП та Опн) визначені відповідно у 26,1% (18/69) та 18,8% (13/69) обстежених.

У групі Ж-ПМП навпаки, переважна більшість хворих мали знижені показники МЩКТ усіх досліджуваних ділянок: на рівні L1-L4 – 66,7% (32/48), ШСК – 70,8% (34/48), СТКП – 79,2% (38/48), відповідно у межах норми – 33,3% (16/48), 29,2% (14/48) та 20,8% (10/48).

Серед хворих чоловічої статі нормальні показники МЩКТ на рівні L1-L4 мали 55,9% (19/34), знижені – 44,1% (15/34); на рівні ШСК показники МЩКТ в межах норми – 52,9% (18/34), знижені – 47,1 % (16/34), на рівні СТКП МЩКТ в межах норми – 47,1% (16/34), знижені – 52,9 (18/34).

З метою вивчення особливостей стану МЩКТ у хворих на РА різної статі, обстежених пацієнтів розподілили на групи залежно від тривалості захворювання з моменту встановлення діагнозу РА в роках: до 2-х років (n=36), 2-10 років (n=61) та більше 10 років (n=48). Аналіз проводили окремо у підгрупах пацієнток Ж-РепП і Ж-ПМП та у пацієнтів чоловічої статі. Сформовані групи у підгрупах залежно від тривалості РА достовірно не відрізнялись за віком, ІМТ, віком маніфестації РА та активністю захворювання за DAS28.

З метою вивчення особливостей стану МЩКТ у хворих на ревматоїдний артрит залежно від серопозитивності за РФ (+/-) обстежені групи пацієнтів різної статі поділили на підгрупи залежно від наявності позитивного ревматоїдного фактора (РФ). Серопозитивних (РФ (+)) пацієнтів серед осіб жіночої статі було 95 (81,2%), серед хворих чоловіків – 23 (65,7%). Обстежені пацієнти різної статі, сформовані у групи залежно від наявності позитивного РФ, достовірно не відрізнялися за віком, ІМТ, віком маніфестації та тривалістю РА, а також за активністю захворювання за DAS28 та рівнем СРП у сироватці крові.

З метою вивчення особливостей стану МЦКТ у хворих на ревматоїдний артрит залежно від активності ревматоїдного артриту обстежених пацієнтів з РА різної статі розподілили на групи залежно від ступеня активності захворювання за DAS28: 1 ст. – низький ступінь активності ($\text{DAS28} = 2,6-3,2$); 2 ст. – середній ($\text{DAS28} = 3,3-5,1$) та 3 ст. – високий ступінь активності захворювання ($\text{DAS28} > 5,1$). Враховуючи недостатню кількість пацієнтів з низьким (1) ступенем активності РА за DAS28 подальший аналіз проводили між групами пацієнтів з середнім (2) та високим (3) ступенями DAS28.

Сформовані залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту за DAS28 групи хворих різної статі достовірно не відрізнялися за віком, ІМТ, віком маніфестації та тривалості РА, рівнем СРП у сироватці крові.

З метою вивчення зв'язків між МЦКТ та рентгенологічними ознаками РА хворих різної статі розподілили на групи залежно від рентгенологічної стадії за класифікацією Штейнброека: I – навколосуглобовий остеопороз; II – остеопороз + звуження суглобової щілини, поодинокі ерозії; III – ознаки попередньої стадії + множинні ерозії + підвивихи в суглобах; IV – ознаки попередньої стадії + кістковий анкілоз. У групі Ж-РепП зі збільшенням рентгенологічної стадії (Ro-ст.) РА достовірно ($p < 0,05$) збільшувалась тривалість захворювання, починаючи від II Ro-ст.. Крім того пацієнтки, що мали IV Ro-ст. були вірогідно старші за віком, порівняно з особами з I-II Ro-ст., мали достовірно більшу активність захворювання за DAS28 порівняно з II Ro-ст. та вірогідно менший показник кортикально-трабекулярного співвідношення (К-ТС) порівняно із хворими усіх попередніх Ro-стадій (I-III). Підгрупи хворих Ж-ПМП достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись за ІМТ, який був найнижчим в осіб I та IV Ro-ст. Крім того, пацієнтки III та IV Ro-ст. мали достовірно ($p < 0,05$) менший вік маніфестації та більшу тривалість РА; у хворих з III Ro-ст. активність РА за DAS28 та К-ТС достовірно відрізнялись від відповідних показників пацієнток з I Ro-ст. Серед пацієнтів чоловічої статі достовірні ($p < 0,05$) відмінності встановлені у хворих з III Ro-ст. – вони були молодші за віком, мали нижчий ІМТ, більшу тривалість РА та більшу його активність за DAS28.

Встановлені відмінності між групами є логічно-обумовленими особливостями перебігу РА, описаними в літературі, та не перешкоджають проведенню подальшого аналізу. За іншими показниками достовірних відмінностей між групами не виявлено.

З метою вивчення особливостей показників метаболізму кісткової тканини, а також зв'язків між ними та показниками МЩКТ й маркерами та регуляторами клінічного перебігу РА проведено аналіз даних 58 хворих на РА жіночої статі віком 21-66 років, з них 36 – Ж-РепП та 22 – Ж-ПМП. За основними клініко-анамнестичними показниками групи Ж-РепП та Ж-ПМП достовірно не відрізнялись, окрім ІМТ, який був вірогідно більшим у хворих в постменопаузі ($p < 0,05$), що, на нашу думку, не перешкоджає проведенню подальшого аналізу.

Зв'язок між станом кісткової тканини, маркерами її метаболізму та терапією РА вивчали окремо у хворих на РА чоловічої та жіночої статі. Виходячи з початкових даних, у пацієнтів чоловічої статі вивчали вплив метотрексату (МТх) та глюкокортикоїдів (ГК) на стан кісткової тканини. У хворих жіночої, залежно від фізіологічного періоду, – вплив МТх, ГК та біологічних агентів (БА) на стан кісткової тканини та показники її метаболізму.

Більшість пацієнтів чоловічої статі приймали МТх (67,6%) та ГК (64,7%), тому, на нашу думку та згідно даних літератури, ми вважали раціональним вивчити вплив МТх та ГК на стан кісткової тканини. З цією метою обстежених пацієнтів розподілили на групи залежно від наявності МТх чи ГК в схемах лікування. За основними клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи не відрізнялись.

Хворих на РА жіночої статі розділили на групи залежно від прийому МТх, ГК та БА. Серед пацієток жіночої статі, як в Ж-РепП, так й у Ж-ПМП, більшість хворих приймали МТх (87,0 та 85,4%) та ГК (62,3 та 77,1%). Частки пацієнтів, які приймали БА склали відповідно 46,4 та 33,3%.

Зважаючи на нерівномірний розподіл пацієток, що приймали окремі біологічні агенти, аналіз проводили для усієї групи препаратів біологічної терапії (БА), а не для конкретних лікувальних засобів.

Хворих жіночої статі розподілили на групи залежно від фізіологічних періодів та наявності лікування МТх, ГК чи БА. За основними клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи достовірно відрізнялись ($p < 0,05$), зокрема за віком та тривалістю РА, які, як встановлено у попередніх розділах, являються самостійними факторами втрати кісткової маси при РА. Тому, у даному блоці дослідження абсолютні середні показники МЩКТ досліджуваних ділянок скелету не порівнювали, а використовували відносні величини й непараметричні методи статистичного аналізу.

При визначенні 10-річного ризику остеопоротичних переломів за допомогою української моделі FRAX із використанням показників МЩКТ, обстежено 98 хворих на РА (77 жіночої статі та 21 – чоловік), та 62 особи контрольної групи (37 – жіночої статі, 25 – чоловіки) віком 40-70 років.

Хворі на РА жінки не відрізнялись від осіб контрольної групи за віком, ІМТ та МЩКТ L1-L4, однак мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК та СТКП порівняно з відповідними контрольної групи. Групи пацієнтів чоловічої статі достовірно не відрізнялись за усіма клінічними характеристиками. Аналіз показників FRAX, FRAX з урахуванням TBS проводили у хворих на РА жіночої статі ≥ 40 років, та чоловіків ≥ 50 років.

2.2 Методи дослідження

Обстеження хворих на РА проводили на основі стандартизованої тематичної карти ревматологічних хворих ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», яка включала розділи: опитування, анкетування, результати загально-клінічних обстежень, функціонального тестування, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Звертали увагу на скарги пацієнтів, початок перших проявів ревматоїдного артриту, інших захворювань кістково-м'язової системи, наявність у минулому переломів, їх кількість та обставини виникнення, з'ясовували наявність можливих екзо- та ендогенних факторів ризику захворювань кістково-м'язової системи, зокрема втрати кісткової тканини. Також збирали анамнез щодо віку та характеру

настання менопаузи, супутньої патології, прийому лікарських засобів для лікування ревматоїдного артриту, у тому числі базисної та біологічної терапії, глюкокортикоїдів, НПЗП, переломів в анамнезі, антиостеопоротичної терапії та застосування лікарських засобів з будь-якого іншого приводу. Отриману інформацію вносили в індивідуальну карту пацієнта.

Під час об'єктивного обстеження визначали ознаки активності ревматоїдного артриту, кількість припухлих та болючих суглобів, їх функціональний статус, особливості постави, наявність деформацій органів опорно-рухового апарату, об'єм рухів у суглобах, стан шкіри та жирової клітковини, наявність ознак супутньої патології. Антропометричні виміри проводили у першій половині дня на оголеній людині. Визначали зріст (Зр; ростомір «РП-2000», 22.11.2011; межі похибки вимірювання (± 4 мм)), дані щодо зміни зросту у дорослому віці, та масу тіла (МТ; терези медичні «РП-150» №10471018, 2011; межі похибки вимірювання (± 250 мг)), на основі яких обраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою (2.1):

$$\text{ІМТ} = \text{МТ (кг)} / \text{Зр}^2 \text{ (м)}, \text{ де:}$$

1. ІМТ – індекс маси тіла, кг/м^2 ; МТ – маса тіла, кг; Зр – зріст, м.

Результат інтерпретували за класифікацією ВООЗ [130].

Діагноз РА встановлювали/підтверджували згідно критеріїв ACR/EULAR, 2010 [131,132]. Пацієнти, у яких оцінка склала ≥ 6 балів з можливих 10 за критеріями ACR/EULAR 2010 р. та пацієнти, які мали ерозивні зміни, характерні для РА, або відповідний анамнез, який ретроспективно задовольняв би критерії ACR/EULAR 2010 р., вважали такими, які мають РА. Пацієнтів, у яких оцінка склала < 6 балів з 10, не вважали такими, які мають РА.

Шляхом опитування та ретроспективно, базуючись на інформації з особистих медичних карток пацієнтів, визначали вік маніфестації та тривалість РА, анамнез щодо застосування лікарських засобів, результати скринінгових досліджень сироватки крові на наявність позитивних РФ та/чи АЦЦП.

Активність РА визначали за допомогою клінічного індексу DAS28. Для обрахунку використовувались офіційні онлайн-калькулятори за посиланням:

<http://www.4s-dawn.com/DAS28/>

DAS28 – індекс активності захворювання з урахуванням 28 суглобів (2 плечових, 2 ліктьових, 2 променево-зап'ястних, по 2 п'ясно-фалангових 1-5 пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових 2-5 пальців кисті, 2 колінних), шкали оцінки активності захворювання пацієнтом за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та ШЗЕ на момент обстеження, використовуючи формулу 2.2:

$$\text{DAS28(ШЗЕ)} = 0,56\sqrt{\text{КБС}} + 0,28\sqrt{\text{КПС}} + 0,70[\ln(\text{ШЗЕ})] + 0,014 \text{ ЗОАЗП, де:}$$

1. КБС – кількість болючих суглобів (0-28);
2. КПС – кількість припухлих суглобів (0-28);
3. ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів в мм/год;
4. ЗОАЗП – загальна оцінка активності пацієнтом за ВАШ в мм (0-100).

Активність РА за індексом DAS28 (діапазон – 0,49-9,07) інтерпретували як: низька – $\text{DAS28} \leq 3,2$; помірна – $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$; висока – $\text{DAS28} > 5,1$; ремісія – $\text{DAS28} < 2,6$.

Визначали функціональний клас пацієнтів на момент обстеження за категоріями [133]:

- I – повністю збережені можливості до самообслуговування, може займатися непрофесійною і професійною діяльністю;
- II – збережені можливості до самообслуговування, може займатися непрофесійною діяльністю, обмежена здатність займатися професійною діяльністю;
- III – збережені можливості до самообслуговування, обмежені можливості займатися непрофесійною і професійною діяльністю;
- IV – обмежені можливості до самообслуговування, не може займатися непрофесійною і професійною діяльністю.

Діагноз системного ОП встановлювали згідно критеріїв BOOZ та IOF базуючись на показниках мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (денситометрії, ДРА), враховуючи наявність факторів ризику та низькоенергетичних переломів в анамнезі [134]. Пацієнтам зі встановленим діагнозом остеопорозу призначали антиостеопоротичне лікування після завершення їх участі в дослідженні.

Згідно алгоритму FRAX оцінювали фактори ризику в жінок у постменопаузі та у чоловіків старших 50 років. Результатом підрахунку є 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів: клінічно значимих переломів тіл хребців, переломів дистального відділу кісток передпліччя, проксимального відділу стегнової або плечової кісток. Для обрахунку використовували офіційну модель на сайті FRAX за посиланням: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>

За допомогою української моделі FRAX з використанням показників МЩКТ [104] визначали показники 10-річного ризику (%) остеопоротичних переломів FRAX-ОпП – ризик основних остеопоротичних переломів (стегнової, плечової, променевої кісток, клінічно значущі переломи тіл хребців) та переломів стегнової кістки (FRAX-СК) та, відповідно, із додаванням показника TBS, – FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК: <https://www.sheffield.ac.uk/TBS/CalculationTool.aspx>

Для вирішення питання щодо необхідності лікування жінок з РА використані нові дані з межами втручання для української моделі FRAX. З метою більшої об'єктивності Для цього оцінювали показники FRAX основних остеопоротичних переломів без використання показників МЩКТ, та з МЩКТ за даними DEXA [104].

Інформацію щодо прийому, тривалості та доз окремих лікарських засобів (МТх, ГК, БА) одержували шляхом опитування та підтверджували даними з особистих медичних карток пацієнтів. Залежно від одержаної інформації визначали категорії пацієнтів:

- за фактом прийому ГК, МТх, БА: пацієнти, що одержують (+) та не одержують (–) відповідні лікувальні засоби;
- дозозалежний вплив ГК та МТх: пацієнти, які одержують ГК по преднізолону у дозах до 5 мг/добу та більше 5 мг/добу; пацієнти, які одержують МТх до 10 мг/тиж., 10-15 мг/тиж. та більше 15 мг/тиж.;
- за тривалістю прийому ГК у дозі більше 5 мг/добу: до 3-х місяців, від 3-х міс. до 2-х років, 2-5 років та більше 5 років.

Крім того, обраховували наступні індекси стандартизації дози ГК:

- кумулятивна доза ГК (КД ГК, г) – визначали, враховуючи усі прийняті дози ГК-препаратів за весь період лікування у перерахунку по преднізолону;

– кумулятивна доза ГК на площу поверхні тіла (ППТ): (КД ГК/ППТ, г/м²).

ППТ розраховували за формулою Мостеллера:

$$\text{ППТ} = \sqrt{(\text{маса тіла (кг)} * \text{зріст (см)})/3600}$$

Перерахунок дози різних ГК-препаратів на відповідну дозу по преднізолону (ПР) проводили за допомогою калькулятора за посиланням: <http://reference.medscape.com/calculator/corticosteroid-dosing-glucocorticoid>.

Мінеральну щільність кісткової тканини визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті HOLOGIC Discovery (серійний № 85811, 2011 р.) на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4), проксимального відділу стегнової кістки (шийка стегнової кістки (ШСК), вся стегнова кістка (ВСК)), кісток передпліччя (середня третина кісток передпліччя (СТКП) – ділянка 33%, дистальна третина кісток передпліччя (ДТКП), ультра дистальний відділ кісток передпліччя (УДВКП), загальний показник кісток передпліччя (ЗпКП)).

Оцінювали наступні показники:

– мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ; англ. BMD – bone mineral density) – значення маси кісткової тканини віднесене до одиниці площі (г / см²) (межі похибки вимірювання ($\pm 0,01$ %));

– Z-критерій (Z-score) – кількість стандартних відхилень (SD), на яку встановлене значення вище або нижче середнього значення для осіб даного віку, статі, маси тіла, етнічної або расової групи;

– T-критерій (T-score) – кількість стандартних відхилень (SD), на яку встановлене значення вище або нижче середнього значення для молодих осіб.

Відповідно до рекомендацій BOOЗ та IOF для ПМП жінок та чоловіків віком 50 років та старше стан кісткової тканини визначали як: норма (T-критерій $> (-1,0)$ SD), остеопенія (T-критерій $\leq (-1,0)$ та $> (-2,5)$ SD), остеопороз (T-критерій $\leq (-2,5)$ SD). Для жінок РепП та чоловіків віком 20-49 років показники МЩКТ оцінювали за Z-критерієм: норма (Z-критерій $> (-1,0)$ SD), остеопенія (Z-критерій $\leq (-1,0)$ та $> (-2,0)$ SD), виражена остеопенія (Z-критерій $\leq (-2,0)$ SD). Треба окремо відзначити, що за сучасною класифікацією IOF за даними оцінки Z критерію у жінок РепП та чоловіків віком 20-49 років, при значеннях Z -критерію $\leq (-2,0)$ SD у зв'язку з

відсутністю чіткої залежності між ризиком переломів та зниженням МЩКТ замість терміну остеопороз використовують термін «кісткова маса нижче за вікову норму», та потребує оцінки щодо можливого розвитку вторинного остеопорозу. Згідно рекомендацій IOF [37] у клінічних дослідженнях правомірним є використання терміну «низька мінеральна щільність кісткової тканини», що включає результати денситометричних досліджень, які відповідають остеопенії (Опн: $\leq (-1,0)$ Т-критерій $> (-2,5)$ SD) та остеопорозу (ОП: Т-критерій $\leq (-2,5)$ SD), що також було використано у даній роботі.

Для оцінки показника якості трабекулярної кісткової тканини (TBS — trabecular bone score) використовували запатентовану у 2006 році компанією «Med-Imaps» (м. Бордо, Франція) нову методику «TBS Insight». При оцінці показника не проводиться пряме фізичне вимірювання кісткової мікроархітектури, показник обчислюють за проекцією 3D структури на 2D площині. Аналіз заснований на варіації сірих відтінків і амплітуді щільності пікселів рентгенівського зображення (<http://www.med-imaps.com>). Пакет програмного забезпечення інстальований на персональному комп'ютері двохенергетичного рентгенівського денситометра HOLOGIC Discovery (серійний № 85811, 2011 р.). TBS використовують для оцінки мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини та визначають на денситометричних зображеннях поперекового відділу хребта (L1-L4).

З метою більш точного визначення 10-річного ризику (%) остеопоротичних переломів використані значення FRAX-TBS: FRAX-TBS-ОпП – ризик усіх остеопоротичних переломів (стегнової, плечової, променевої кісток, клінічно значущі переломи тіл хребців) та переломів стегнової кістки (FRAX-TBS-СК), які обчислювали за посиланням <https://www.sheffield.ac.uk/TBS/CalculationTool.aspx>.

Рентгенографічне дослідження кистей та стоп виконували за допомогою апарата Shimadzu (Японія, 2008) у прямих проекціях з дотриманням стандартних умов. На рентгенограмах визначали наступні показники:

- наявність ерозій (НЕР.);
- рентгенологічна стадія за Штейнброкером (Ro-ст.);
- кількість ерозій за Шарпом (КЕШ);

– кортикально-трабекулярне співвідношення (К-ТС, %).

Рентгенологічну стадію визначали за класифікацією Штейнброека [135].

Кількісну оцінку враженості деструктивного артрити дрібних суглобів кистей та стоп проводили за допомогою методики Sharp в модифікації van der Heijde [136]. Відповідно до цієї методики оцінювали кількість ерозій у 16 суглобах кожної кисті (II-V проксимальні міжфалангові, I-V п'ястнофалангові, I зап'ястно-п'ястний, I міжфаланговий суглоб), а також на суглобових поверхнях кісток зап'ястя (човноподібна, півмісячна, тригранна кістки, трапеція і трапецієвидна як одна область), 6 суглобів дистальних суглобів стоп (1-5 плюсне-фалангові суглоби, міжфаланговий суглоб 1-го пальця ступні). Для оцінки звуження суглобових щілин оцінювали 15 суглобів в кожній кисті (2-5 проксимальний міжфаланговий, 1-5 п'ястно-фаланговий, 3-5 зап'ястно-п'ясткові суглоби, човноподібно-трапецієподібний, човноподібно-напівмісячний і променезап'ясткових суглобів) і 6 суглобів кожної ступні (1-5 плюсне-фалангові суглоби, міжфаланговий суглоб 1-го пальця ступні).

Кожну ерозію враховували як 1, з максимальним значенням 5 для кожної ділянки (5 – втрата більше 50% об'єму кістки). Центральне звуження суглобової щілини вважали за 1, дифузне менше 50% від ширини щілини в нормі – 2, зменшення суглобової щілини більше 50% – 3, анкілоз – 4, при цьому підвивихи не враховували. Загальна кількість рахунку ерозій за Шарпом – у межах від 0 до 170, звуження суглобових щілин – від 0 до 144.

Кортикально-трабекулярне співвідношення (К-ТС, %) визначали базуючись на обчисленні метакарпального індексу Barnett-Nordin. Оцінювали середнє значення співвідношення кортикальної та трабекулярної кісткової тканини II, III та IV п'ясткових кісток [137].

Маркери метаболізму кісткової тканини і рівні 25(OH)D, вивчали за допомогою імуноферментного методу на імуноферментному фотоелектричному аналізаторі iEMS №140100-164 (Labsystems, Фінляндія). Серед маркерів метаболізму КТ визначали рівні у сироватці крові:

– RANKL (TNFSF11) (BIOMEDICA) – цитокін родини факторів некрозу пухлини, ліганд для рецепторів остеопротегерину та RANK, основний фактор диференціювання та активації остеокластів (референтні значення 0,04-0,43 пмоль/л) [138,139].

– Остеопротегерин (OPG) (ELISA, BioVendor) – фактор інгібіції остеокластогенезу, шляхом зв'язування з RANKL запобігає активації RANK-опосередкованого ядерного фактору каппа В (NF-κB) [140], який є центральним і швидким фактором дії транскрипції для пов'язаних з імунною відповіддю генів. Інгібує диференціювання попередників остеокластів у зрілі остеокласти (референтні значення 1,8-6,4 пмоль/л) [141,142].

– Паратгормон (ПТГ) (ELISA, IBL-INTERNATIONAL) – гормон, що секретується головними клітинами паращитоподібних залоз. Основна дія гормону полягає у підвищенні концентрації кальцію в плазмі крові. Основними органами-мішенями є нирки, скелетна система та кишківник. ПТГ стимулює вивільнення у кровотік кальцію з великих кальцієвих запасів у кістках, що прискорює їх руйнування і зменшує утворення нової кістки. У нирках ПТГ знижує втрату кальцію з сечею, також стимулює утворення активного вітаміну D у нирках. У кишківнику ПТГ опосередковано збільшує всмоктування кальцію з їжі через його вплив на метаболізм вітаміну D (референтні значення 9,5-75,0 пг/мл) [143,144].

– Вітамін D3 (OSTEIA) – D-гормон, який є прометаболітом активного 1,25-ОН-VitD і основною циркулюючою в крові формою вітаміну D, є одним з основних регуляторів метаболізму кісткової тканини та має безліч плейотропних ефектів в організмі людини (референтні значення 30,0-50,0 пг/мл) [145,146].

– С-кінцевий телопептид колагену типа I (CTEL) – показник резорбції кісткової тканини, що значно підвищується при стимулюванні остеокласів RANKL у діапазоні, аналогічному тому, в якому він индукує остеокластичне диференціювання. Є надійним маркером кісткової резорбції (референтні значення < 40,0 пг/мл) [147].

C-реактивний білок визначали за допомогою напіваавтоматичного біохімічного аналізатора, BTS-330 ("BioSystems", Іспанія), вміст у крові РФ визначали за допомогою латекс-тесту.

Забір лабораторних зразків виконувався в один і той самий час, зранку з 09:00 до 11:00, не виконувався в зимовий та літній періоди для стандартизації рівнів маркерів кісткової тканини.

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; при рівні значущості $p < 0,05$ розподіл вважали відмінним від нормального. Залежно від характеристик показників (кільнісні, якісні, номінальні, нормальності розподілу та рівності дисперсій) використовували параметричні та непараметричні методи статистичної обробки даних [148].

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 середніх значень та рівних дисперсіях двох груп використовували критерій Ст'юдента (t). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, або вивчали номінальні показники, порівняння двох незалежних груп досліджуваної змінної проводили за допомогою тесту Вілкоксона-Манна-Уїтні, для множинних порівнянь застосовувався аналіз Крускала-Уолліса [149].

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, значення яких можуть змінюватися у межах від (+ 1,0) до (- 1,0). Коефіцієнт рівний 0 свідчить про відсутність лінійного зв'язку між двома перемінними; значення коефіцієнта кореляції близько ($\pm 0,1$) вважаються «малими», близько ($\pm 0,3$) — «середніми» і,

якщо вони перевищують ($\pm 0,5$) то їх можна вважати «великими». [150] З метою дослідження впливу декількох чинників, зокрема різних лікарських засобів, а також їх комбінацій, на величину досліджуваного показника застосовували множинний, логістичний регресійний чи багатофакторний дисперсійні аналізи. Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

3.1 Особливості стану кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит жіночої та чоловічої статі.

З метою встановлення відмінностей стану кісткової тканини у хворих на РА жіночої та чоловічої статі обстежено 253 особи: 151 хворого на РА та 102 особи КГ, віком 21-72 роки. Обстежено 117 жінок та 34 чоловіків, хворих на РА (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клінічні та об'єктивні характеристики статевих груп хворих на РА

Показники	Жінки	Чоловіки
Кількість, n	117	34
Вік, роки (Me±Q)	46 [37; 56]	49,5[32; 62]
Зріст, см (Me± Q)	165 [162;168]	174,5[170; 179,5]
Вага, кг (Me± Q)	69 [62; 75]	77,5[66,5; 85,75]
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±SD)	26,7±4,73	25,0±4,33
Тривалість РА, роки(Me±Q)	8,0 [3,25;13,17]	4,0 [0,6;6,75]
Тривалість РА >2 років, %	80,4	58,8
Кількість хворих в постменопаузі, %	41,0	-
Серопозитивний варіант РА, %	88,9	70,6
К-ть з РА I рентген-стадії, %	7,7	29,4
К-ть з РА II рентген-стадії, %	30,8	35,3
К-ть з РА III рентген-стадії, %	61,5	35,3
К-ть, що приймали ГК, %	68,4	64,7
К-ть, що приймали МТх, %	86,4	67,7
К-ть, що приймали БА, %	41,0	-
К-ть хв. з нормою за МЦКТ, %	55,5	57,1
К-ть хв. з низькою МЦКТ, %	44,5	42,9

Серед осіб КГ до обстеження включено 60 жінок, та 42 чоловіки. Об'єктивні характеристики статевих груп КГ надані у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Об'єктивні характеристики КГ жіночої та чоловічої статі.

Показники	Жінки	Чоловіки
Кількість, n	60	42
Вік, роки ($Me \pm Q$)	45 [33,5; 59]	45 [33,5; 57,57]
Зріст, см ($Me \pm Q$)	165 [160; 168,25]	175 [172,5; 179,75]
Вага, кг ($Me \pm Q$)	71,5 [60,75; 79,5]	85 [78,5; 92]
Індекс маси тіла, $кг/м^2$ ($M \pm SD$)	26,27 $\pm$ 5,4	27,6 $\pm$ 2,36

При вивченні статевих відмінностей середніх значень МЦКТ, Т та Z критеріїв, в порівнянні з КГ, встановлено, що вірогідні відмінності показників МЦКТ спостерігали тільки у жінок у всіх досліджуваних ділянках (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Значення МЦКТ у жінок та чоловіків, хворих на РА та КГ ($M \pm SD$).

Групи Показник	Жінки			Чоловіки		
	Хворі на ревматоїдний артрит					
МЦКТ	Абс.	Т-крит	Z-крит	Абс.	Т-крит	Z-крит
L1-L4	0,95±0,15	-0,9*±1,38	-0,22*±1,36	0,96±0,14	-1,2±1,35	-0,83±1,39
ШСК	0,74*±0,15	-0,89*±1,13	-0,34*±1,09	0,81±0,12	-0,86±0,9	-0,24±0,91
СТКП	0,62*±0,11	-1,11±1,77	-0,44*±1,54	0,74±0,08	-1,3±1,62	-0,84±1,71
Контрольна група						
МЦКТ	Абс.	Т-крит	Z-крит	Абс.	Т-крит	Z-крит
L1-L4	0,99±0,14	-0,49±1,2	0,29±1,13	0,96±0,16	-0,71±1,14	-0,39±1,2
ШСК	0,84±0,1	-0,2±0,96	0,47±0,99	0,84±0,16	-0,63±1,04	-0,04±0,97
СТКП	0,69±0,09	-0,17±1,4	0,5±1,26	0,82±0,14	-0,2±1,31	0,2±1,29

Примітки: 1.* – достовірні відмінності з КГ за Т-критерієм Стьюдента, $p < 0,05$.

Серед усієї когорти обстежених жінок, хворих на РА (n=117), знижені показники МЩКТ (ОП та Опн) на рівні поперекового відділу хребта мали 42,7% пацієнток, на рівні шийки стегнової кістки – 44,5%, на рівні середньої 1/3 кісток передпліччя – 43,6%. Відповідні показники для пацієнтів чоловічої статі (n=34) склали: 44,1; 47,0 та 53,0% (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частка змін стану мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з РА.

Групи Показники	Норма	Остеопенія	Остеопороз
Хворі на ревматоїдний артрит			
L1-L4	67(57,3%)	28(23,9%)	22(18,8%)*
ШСК	65(55,5%)	34(29,1%)*	18(15,4%)*
СТКП	66(56,4%)	24(20,5%)	27(23,1%)*
Контрольна група			
L1-L4	39(65,0%)	16(26,7%)	5(8,3%)
ШСК	48(80,0%)	11(18,3%)	1(1,7%)
СТКП	43(71,7%)	12(20,0%)	5(8,3%)

Примітки: *– достовірні відмінності в частоті остеопорозу та остеопенії, порівняно з відповідною контрольною групою, за Хі-квадрат Пірсона $p<0,05$.

У жінок з РА, порівняно з співставною КГ, частки низьких показників МЩКТ, що відповідають ОП, були достовірно більшими для усіх досліджуваних ділянок (L1-L4, ШСК, СТКП), а остеопенії – для ділянки ШСК ($p<0,05$). Частота зниженої МЩКТ (ОП та Опн) у жінок з РА, відносно КГ, була більше: у поперековому відділі хребта в 1,22 рази, шийці стегнової кістки в 2,2 рази, середній третині кісток передпліччя в 1,54 рази [151].

У чоловіків, хворих на РА, порівняно з КГ, встановлено достовірно більші частки остеопорозу на рівні L1-L4 та СТКП, остеопенії – на рівні ШСК та СТКП ($p<0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Частка змін стану мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків з РА.

Групи Показники	Норма	Остеопенія	Остеопороз
Хворі на ревматоїдний артрит			
L1-L4	19(55,9%)	7(20,6%)	8(23,5%)*
ШСК	18(53,0%)	15(44,1%)*	1(2,9%)
СТКП	16(47,0%)	12(34,8%)*	6(18,2%)*
Контрольна група			
L1-L4	26(61,8%)	13(31,0%)	3(7,1%)
ШСК	30(71,4%)	10(23,8%)	2(4,8%)
СТКП	32(76,2%)	7(16,7%)	3(7,1%)

Примітки: *– достовірні відмінності порівняно з відповідною контрольною групою, $p < 0,05$ за Хі-квадрат Пірсона (з поправкою Йейтса при значеннях < 10 , при значеннях < 5 використовували точний критерій Фішера).

Частота зниженої МЩКТ (ОП та Опн) у чоловіків з РА, відносно КГ була більше: у поперековому відділі хребта в 1,15 рази, шийці стегнової кістки в 1,64 рази, середній третині кісток передпліччя в 2,23 рази [151].

Виявлені деякі відмінності показників МЩКТ у жінок та чоловіків, в залежності від індексу маси тіла. Жінки з РА, з ІМТ у межах норми (18,5-24,99 кг/м²) порівняно з контрольною групою стандартизованою за віком, мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК та ВСК ($p < 0,05$), а пацієнтки з надлишковою масою тіла (ІМТ більше 25 кг/м²) – вірогідно менші показники МЩКТ ще й на рівнях L1-L4, СТКП та ЗпКП ($p < 0,05$). (табл. 3.6). У чоловіків подібних відмінностей не знайдено. У пацієнток з РА зі збільшеним ІМТ, окрім шийки стегнової кістки, вірогідно знижені показники МЩКТ виявлені в поперековому відділі хребта, середній третині кісток передпліччя, загальній частині кісток передпліччя.

Таблиця 3.6

Показники мінеральної щільності кісткової тканини (г/см²) у жінок та чоловіків РА та КГ, залежно від індексу маси тіла (кг/м²) ($M \pm SD$).

Групи МЩКТ	Жінки		Чоловіки	
	РА	КГ	РА	КГ
Нормальний ІМТ (18,5-24,99 кг/м ²)				
L1-L4	0,968±0,136	0,969±0,138	0,948±0,164	0,980±0,115
ШСК	0,745±0,124*	0,827±0,075	0,810±0,139	0,838±0,135
ВСК	0,823±0,135*	0,894±0,122	0,905±0,143	0,938±0,093
СТКП	0,629±0,110	0,676±0,088	0,713±0,102	0,807±0,099
ДТКП	0,531±0,082	0,570±0,065	0,547±0,097	0,686±0,151
УДВКП	0,399±0,080	0,417±0,081	0,407±0,156	0,533±0,071
ЗпКП	0,501±0,084	0,529±0,060	0,542±0,097	0,670±0,084
Надлишковий ІМТ (більше 25 кг/м ²)				
L1-L4	0,957±0,145*	1,018±0,141	1,032±0,082	0,954±0,171
ШСК	0,763±0,122*	0,847±0,122	0,842±0,108	0,843±0,163
ВСК	0,869±0,116*	0,941±0,132	0,991±0,116	0,950±0,138
СТКП	0,621±0,113*	0,697±0,091	0,780±0,065	0,837±0,155
ДТКП	0,523±0,091	0,576±0,068	0,664±0,100	0,717±0,117
УДВКП	0,400±0,082	0,446±0,084	0,465±0,079	0,562±0,088
ЗпКП	0,501±0,086*	0,554±0,066	0,631±0,084	0,687±0,094

Примітки: 1. * – достовірні відмінності порівняно з пацієнтами контрольної групи за Т-критерієм Стьюдента; $p < 0,05$.

3.2 Особливості мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит залежно від віку.

З метою проведення порівняльної оцінки показників МЩКТ, залежно від віку, обстежені розподілені на вікові групи: 21-44, 45-59 та 60-72 роки, відповідно до класифікації віку за ВООЗ 2017 року: від 18 до 44 років – молодий вік, 45-59 рр. –

середній (зрілий), 60-74 рр. – похилий. Об’єктивна та клінічна характеристика хворих на РА різних вікових груп представлена в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Об’єктивна та клінічна характеристика хворих на РА різних вікових груп.

Показники	21-44 рр.	45-59 рр.	60-72 рр.
Жінки (n=117)			
Кількість, n	56	45	16
Вік, роки (Me±Q)	36 [27;40]	53 [50;57]	63 [61;66]
Маса тіла, кг (Me±Q)	65 [55,5;73,1]	75 [68;84]	69 [62;75]
Зріст, см (Me±Q)	165 [162,5; 168]	164 [160; 168]	165 [159,5;167,5]
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±SD)	23,7±4,3	27,9±4,5	25,9±3,8
Тривалість РА, роки (Me±Q)	5,96 [2,92; 9,25]	12 [7; 17]	12 [5,125; 15]
Тривалість РА >2 років, %	73,2	91,1	75,0
Серопозитивний варіант РА, %	87,5	88,9	93,8
К-ть хв., що приймали ГК, %	58,9	80,0	68,8
К-ть хв., що приймали МТХ, %	83,9	93,3	75,0
К-ть хв., що приймали БА, %	42,9	53,3	0
Чоловіки (n=34)			
Кількість, n	13	10	11
Вік, роки (Me±Q)	31 [27; 32]	51 [48,25;56,75]	65 [63; 66,5]
Маса тіла, кг (Me±Q)	67 [60; 75]	80 [68,75;89,25]	80 [75,5; 85]
Зріст, см (Me±Q)	175 [170; 181]	176 [174; 180]	173 [170; 176]
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±SD)	22,6±4,35	25,4±3,9	27,4±3,44
Тривалість РА, роки (Me±Q)	1 [0,5; 4,0]	3 [0,625; 4,75]	4 [2,5; 10]
Тривалість РА >2 років, %	50,0	50	66,7
Серопозитивний варіант РА, %	74,3	50,0	44,4
К-ть хв., що приймали ГК, %	57,1	33,4	22,3
К-ть хв., що приймали МТХ, %	52,9	11,8	35,3
К-ть хв., що приймали БА, %	-	-	-

Об'єктивна характеристика контрольної групи, розподіленої на різні вікові групи представлена в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів КГ, залежно від віку.

Показники	21-44 pp.	45-59 pp.	60-72 pp.
Жінки (n=60)			
Кількість, n	27	12	21
Вік, роки (Me±Q)	31 [28; 39]	52 [47; 57,5]	61 [61; 64]
Маса тіла, кг (Me±Q)	62 [56;73,5]	76 [71,5; 85]	76 [65,75; 79,85]
Зріст, см (Me±Q)	166[164,5;170]	159 [156;170]	165[159,75;166,75]
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	23,8±5,0	29,5±4,75	27,8±4,8
Чоловіки (n=42)			
Кількість, n	20	12	10
Вік, роки (Me±Q)	33 [28; 38]	50 [47,75; 54]	65 [63; 66]
Маса тіла, кг (Me±Q)	83 [78; 92]	93,5 [84,75;100]	82 [80; 90]
Зріст, см (Me±Q)	175 [174; 180]	176,5[175;179,25]	175 [170; 177]
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	26,9±3,15	29,7±2,45	26,6±4,0

Вікові зміни показників МЩКТ досліджуваних ділянок скелету були вивчені для хворих чоловічої та жіночої статі, у вікових підгрупах. За результатами аналізу встановлено, що у хворих на РА жіночої статі старших вікових груп, порівняно з групою пацієнток молодого віку (21-44 років) достовірно нижчі показники МЩКТ деяких відділів скелету у групі середнього (45-59 років) віку: на рівні L1-L4 (T=2,25; p=0,03), ШСК (T=2,82; p=0,005), СТКП (T=3,19; p=0,001), ДТКП (T=2,05; p=0,04), ВС (T=3,10; p=0,002) та всіх досліджуваних показників МЩКТ у групі похилого віку (60-72 роки): на рівні L1-L4 (T=2,18; p=0,03), ШСК (T=2,63; p=0,009), ВСК (T=2,32; p=0,02), СТКП (T=3,36; p<0,0001), ДТКП (T=3,79; p=0,0001), УДВКП (T=2,63; p=0,008), ЗЧКП (T=4,75; p<0,0001). Крім того, у пацієнток з РА 60-72 років достовірно гірші показники МЩКТ усіх ділянок кісток передпліччя (СТКП (T=2,21;

$p=0,03$), ДТКП ($T=2,24$; $p=0,03$), УДВКП ($T=2,25$; $p=0,03$)) та ВС ($T=2,97$; $p=0,003$), порівняно з відповідними показниками у групі 45-59 років. Крім того, порівняно з КГ, пацієнтки з РА мали вірогідно нижчі за Т-критерієм, ($p<0,05$) показники МЩКТ на рівні ШСК у всіх вікових підгрупах; на рівні ВСК та ДВКП – у підгрупі 60-72 р., на рівні СТКП – у 21-44 р. та ВСК – у 21-44 й 45-59 р (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники МЩКТ (г/см²) в хворих жіночої статі різних вікових груп ($M \pm SD$).

Групи МЩКТ	21-44 р.	45-59 р.	60-72 р.
Жінки, хворі на ревматоїдний артрит			
L1-L4	0,993±0,136	0,929±0,146*	0,905±0,114*
ШСК	0,789±0,124 [^]	0,725±0,107* [^]	0,687±0,122* [^]
ВСК	0,866±0,130	0,834±0,120	0,783±0,126*& # [^]
СТКП	0,670±0,076 [^]	0,606±0,114*	0,525±0,117*& #
ДТКП	0,554±0,066 [^]	0,519±0,088*	0,451±0,093*& # [^]
УДВКП	0,407±0,067	0,407±0,087	0,344±0,081*& #
ЗЧКП	0,534±0,068 [^]	0,490±0,081* [^]	0,416±0,074*& #
Жінки контрольної групи			
L1-L4	1,017±0,113	1,017±0,155	0,918±0,143
ШСК	0,856±0,104	0,823±0,111	0,825±0,089
ВСК	0,926±0,118	0,915±0,142	0,905±0,131
СТКП	0,716±0,037	0,680±0,090	0,653±0,132
ДТКП	0,596±0,037	0,582±0,073	0,517±0,063
УДВКП	0,438±0,041	0,454±0,116	0,389±0,065
ЗЧКП	0,565±0,042	0,543±0,066	0,505±0,075

Примітки: 1. * – достовірні відмінності з групою 21-44 роки, $p<0,05$; 2. & – достовірні відмінності з групою 45-59 років, $p<0,05$; 3. # – достовірні відмінності за Т-критерієм, з хворими на РА протилежної статі відповідного віку, $p<0,05$; 4. [^] – достовірні відмінності за Т-критерієм, з пацієнтами КГ відповідного віку, $p<0,05$.

Порівняно з чоловіками, пацієнтки з РА мали достовірно гірші показники МЩКТ тільки у віковій групі 60-72 роки: ВСК ($T=2,77$; $p=0,006$), СТКП ($T=2,93$; $p=0,003$), ДТКП ($T=2,46$; $p=0,01$), УДВКП ($T=2,08$; $p=0,04$) та ВСК ($T=3,02$; $p=0,002$) (табл. 3.12). У чоловіків з РА, вірогідних відмінностей між показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету різних вікових підгруп не виявлено. Порівняно з відповідною КГ, хворі на РА чоловічої статі 21-44 та 45-59 рр., мали вірогідно менші (гірші; $p<0,05$) показники МЩКТ тільки на рівні передпліччя (таб. 3.10).

Таблиця 3.10

Показники МЩКТ (г/см²) в хворих чоловічої статі різних вікових груп.

Групи	18-44 рр.	45-59 рр.	60-74 рр.
Чоловіки, хворі на ревматоїдний артрит			
L1-L4	0,994±0,17	0,936±0,129	0,969±0,118
ШСК	0,812±0,12	0,779±0,099	0,798±0,121
ВСК	0,935±0,139	0,871±0,114	0,957±0,154
СТКП	0,739±0,115	0,797±0,104 ^	0,740±0,029
ДТКП	0,613±0,152^	0,670±0,142 ^	0,580±0,035
УДВКП	0,406±0,120^	0,410±0,089 ^	0,478±0,108
ЗпКП	0,583±0,134	0,610±0,065 ^	0,583±0,035
Чоловіки контрольної групи			
L1-L4	0,980±0,109	0,931±0,195	0,962±0,185
ШСК	0,901±0,169	0,799±0,146	0,782±0,135
ВСК	0,955±0,111	0,928±0,157	0,954±0,129
СТКП	0,866±0,113	0,808±0,131	0,800±0,212
ДТКП	0,755±0,122	0,717±0,087	0,603±0,129
УДВКП	0,580±0,066	0,575±0,076	0,464±0,089
ЗпКП	0,709±0,076	0,691±0,090	0,612±0,101

Примітки: 1. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$; 2. ^ – достовірні відмінності порівняно з пацієнтами контрольної групи відповідного віку, $p<0,05$.

За результатами кореляційного аналізу Пірсона між показниками МЩКТ різних відділів скелета та віком у хворих на РА жіночої статі встановлено, що фактор віку статистично значимо негативно асоційований з показниками МЩКТ всіх відділів скелету, окрім МЩКТ на рівні ультрадистального відділу кісток передпліччя, де кореляційний зв'язок виявився не достовірним. У групі хворих на РА чоловічої статі не виявлено жодного вірогідного кореляційного зв'язку між віком та показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету (табл. 3.11).

Таблиця 3.11.

Кореляційні зв'язки між показниками мінеральної щільності кісткової тканини (г/см^2) різних відділів скелета та віком у хворих на ревматоїдний артрит, Т.

Показники МЩКТ	Жінки		Чоловіки	
	Т	р	Т	Р
L1-L4	-0,24	0,01	-0,01	>0,05
ШСК	-0,35	0,0002	-0,26	
ВСК	-0,22	0,02	0,06	
СТКП	-0,46	<0,0001	0,10	
ДТКП	-0,34	0,0003	0,17	
УДВКП	-0,10	0,31	0,38	
ЗпКП	-0,41	<0,0001	0,11	

У чоловіків, хворих на РА, показники МЩКТ досліджуваних ділянок вірогідно не відрізнялись від відповідних в контрольній групі, стандартизованій за віком та індексом маси тіла.

З метою проведення порівняльного аналізу між показниками МЩКТ різних відділів скелету у пацієток з ревматоїдним артритом та контрольної групи обстежених розділили на групи за віком по десятиріччям: 20-29, 30-39-, 40-49, 50-59 та 60-70 років. Клініко-анамнестична характеристика даних 10-річних вікових груп представлена в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Характеристика пацієнтів жіночої статі з РА та КГ різних вікових груп

Показники	20-29 pp.	30-39 pp.	40-49 pp	50-59 pp	60-70 pp
Жінки з ревматоїдним артритом					
Кількість, n	21	19	26	35	16
Вік, роки (Me±Q)	26[23;28]	37[36;38]	43[41;47]	55[53;58]	63[61,5;65]
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	23,2±4,3	23,0±4,1	25,8±4,4	27,6±4,4	25,6±3,3
L1-L4 (M±SD)	0,97±0,16*	0,99±0,12*	0,99±0,13*	0,93±0,15*	0,9±0,12*
ШСК (M±SD)	0,8±0,11*	0,76±0,15*	0,79±0,1*	0,72±0,1*	0,69±0,12*
ВСК (M±SD)	0,87±0,11*	0,83±0,16*	0,88±0,12*	0,83±0,11*	0,78±0,12*
ДТКП (M±SD)	0,64±0,09*	0,69±0,05*	0,66±0,1*	0,6±0,11*	0,52±0,12*
Жінки контрольної групи					
Кількість, n	13	10	13	10	14
Вік, роки (Me±Q)	26[23;29]	37[36,2;38,8]	45[44;45]	58[57;59]	61[61;64]
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	21,8±4,4	25,3±5,4	27,5±4,8	29,3±5,4	27,8±4,8
L1-L4 (M±SD)	1,0±0,1	1,09±0,08	1,05±0,06	1,02±0,22	0,96±0,14
ШСК (M±SD)	0,86±0,07	0,88±0,09	0,84±0,13	0,86±0,1	0,83±0,1
ВСК (M±SD)	0,9±0,09	0,98±0,1	0,98±0,14	0,88±0,17	0,95±0,09
ДТКП (M±SD)	0,7±0,03	0,74±0,02	0,74±0,06	0,63±0,08	0,69±0,13

Примітки: * - достовірні відмінності показників МЦКТ, в порівнянні з контрольною групою.

За результатами дисперсійного та факторного аналізів встановлено, що у пацієток з РА фактор віку має неоднаковий вплив на МЦКТ різних відділів скелета. Так, показник МЦКТ на рівні L1–L4 був достовірно ($p \leq 0,05$) нижчим лише у групі віком 60–70 років порівняно із хворими віком 30–39 та 40–49 років. Показник МЦКТ на рівні ШСК достовірно зменшується з віком ($F=3,66$; $p=0,01$) та є вірогідно нижчим у вікових групах 50–59 та 60–70 років порівняно із хворими віком 20–29 ($p=0,005$) та 40–49 років ($p=0,01$), а ВСК, так само як на рівні L1–L4, —

вірогідно нижчий лише у віковій групі 60–70 років порівняно з групами віком 20–29 ($p=0,04$) та 40–49 років ($p=0,01$).

Показники МЩКТ на рівні кісток передпліччя статистично значимо зменшуються з віком у всіх досліджуваних відділах: СТКП (ділянка 33%) ($F=14,11$; $p<0,0001$), ДТКП ($F=9,66$; $p<0,0001$), УДВКП ($F=3,38$; $p=0,01$) та були вірогідно нижчими у віковій групі 60–70 років.

За результатами порівняльного аналізу показників МЩКТ хворих на РА та практично здорових жінок визначено, що хворі на РА мають вірогідно гірші показники МЩКТ усіх відділів скелету незалежно від вікової групи.

Висновки до третього розділу:

1. Вірогідні відмінності абсолютних показників МЩКТ, в порівнянні з КГ, спостерігали у жінок з РА у всіх досліджуваних ділянках, та не спостерігали у чоловіків. Щодо частки пацієнтів зі зниженими показниками МЩКТ: у жінок з РА, частка зниженої МЩКТ (ОП та Опн) відносно КГ, в середньому, була більше у поперековому відділі хребта в 1,22 рази, шийці стегнової кістки в 2,2 рази, середній третині кісток передпліччя в 1,54 рази; у чоловіків з РА, у поперековому відділі хребта в 1,15 рази, шийці стегнової кістки в 1,64 рази, середній третині кісток передпліччя в 2,23 рази.

2. У жінок з РА з надлишковою масою тіла вірогідно менші показники МЩКТ спостерігали у більшій кількості відділів (не тільки у стегновій кістці, як у жінок з нормальною масою тіла, а і у ділянках L1-L4, СТКП та ЗпКП). У чоловіків подібних відмінностей не знайдено.

3. Хворі на РА жінки мають вірогідно гірші показники МЩКТ усіх відділів скелета незалежно від вікової групи. У пацієнток з РА МЩКТ достовірно знижується, порівняно з показниками МЩКТ жінок більш молодшого віку, починаючи з 50 років у ділянці ШСК, та з 60 років у ділянці ВСК, L_I–L_{IV} та на рівні кісток передпліччя.

Матеріали даного розділу висвітлено в публікаціях:

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. Гарміш 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. 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).

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТОК З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПЕРІОДІВ.

Суттєвим фактором, що має вплив на стан МЩКТ в жіночій популяції, є менопауза. З метою вивчення особливостей стану КТ у жінок, хворих на РА, було досліджено зв'язок зазначеного фактору з показниками МЩКТ. Усіх обстежених пацієнток (n=117) розподілили залежно від фізіологічних періодів життя: репродуктивний період (Ж-РепП; n=69) та постменопаузальний період (Ж-ПМП; n=48). Клінічна характеристика груп представлена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Клінічна характеристика хворих на РА різних фізіологічних періодів

Показники	Жінки РепП	Жінки ПМП
Жінки, хворі на ревматоїдний артрит		
Кількість, n	69	48
Вік, роки (Me±Q)	38[28;43]	58[53,75;61,25]
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±SD)	24,2±4,4	27,7±4,4
Тривалість РА, роки (Me±Q)	7[3;11,58]	11,54[5,69;17,5]
Тривалість РА >2 років, %	76,8	85,4
Серопозитивний варіант РА, %	84,6	95,8
К-ть хв. з РА І рентген-стадії, %	11,6	2,8
К-ть хв., що приймали глюкокортикоїди, %	62,3	77,1
К-ть хв., що приймали метотрексат, %	86,9	85,4
К-ть хв., що приймали біологічні агенти, %	46,4	33,4

Характеристика жінок РепП та ПМП контрольної групи представлена в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Характеристика жінок КГ, в залежності від фізіологічних періодів

Показники	Жінки РепП	Жінки ПМП
Жінки контрольної групи		
Кількість, n	34	26
Вік, роки (Me±Q)	37[28,25; 42]	60[58; 61]
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±SD)	24,6±5,3	28,5±4,9

У групі жінок РепП знижені показники МЩКТ (ОП та Опн) визначені відповідно у 26,1% (18/69) та 18,8% (13/69) обстежених (рис. 4.1). У групі жінок ПМП навпаки, переважали хворі, що мали знижені показники МЩКТ усіх досліджуваних ділянок: L1-L4 – 66,7% (32/48), ШСК – 70,8% (34/48), СТКП – 79,2% (38/48), у межах норми – 33,3% (16/48), 29,2% (14/48) та 20,8% (10/48) (рис. 4.2).

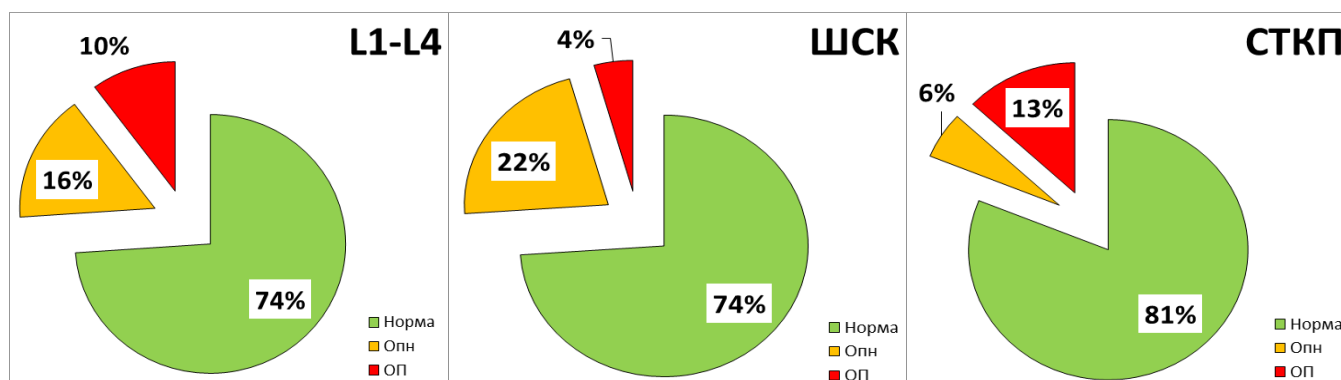


Рис. 4.1 Частка порушення мінеральної щільності кісткової тканини різних відділів скелету у хворих на РА репродуктивного періоду.

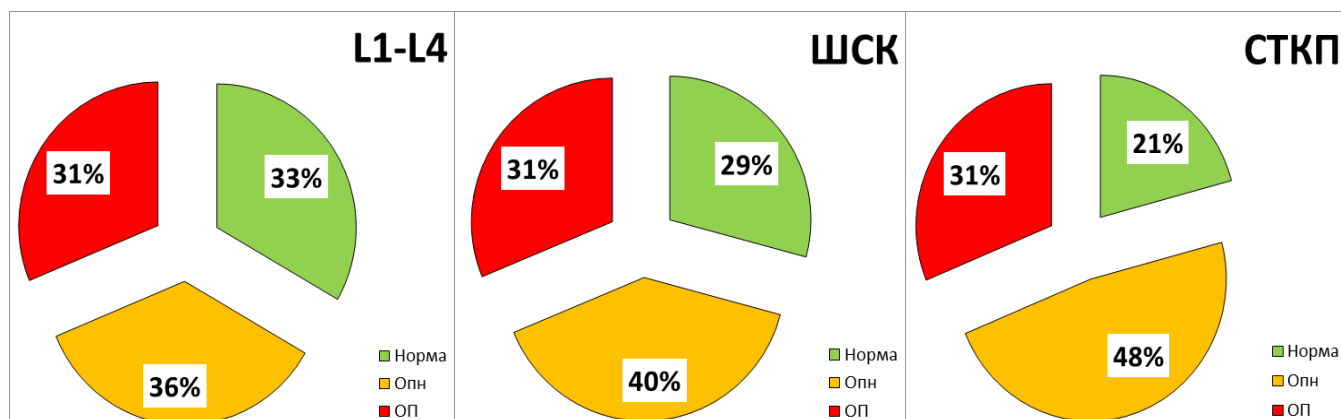


Рис. 4.2 Частка порушення мінеральної щільності кісткової тканини різних відділів скелету у хворих на РА постменопаузального періоду.

За результатами кростабуляційного аналізу встановлено вірогідно більшу частку хворих на РА зі зниженими показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету (ОП та Опн) у пацієток Ж-ПМП порівняно з відповідними показниками в Ж-РепП, як за рахунок осіб з остеопенією (36-48% vs 6-22%), так й з остеопорозом (31% vs 4-43%) ($\chi^2=19,7$; $p<0,0001$).

Порівняно з контрольною групою, відсоток хворих на РА, що мають знижені показники МЩКТ досліджуваних ділянок скелету, був вірогідно більшим ($p<0,01$), як у Ж-РепП, так й у Ж-ПМП.

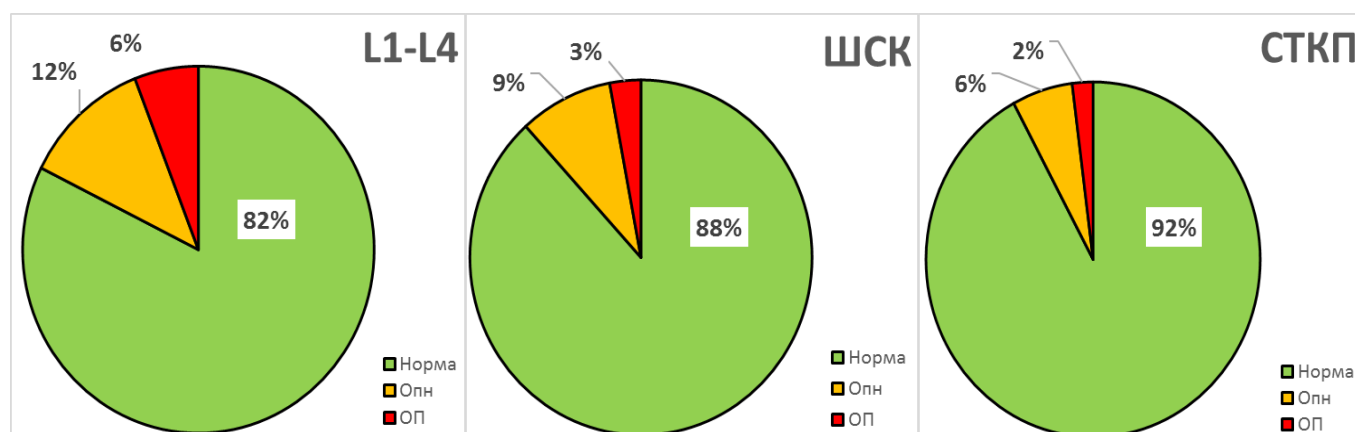


Рис. 4.3 Частка порушення мінеральної щільності кісткової тканини різних відділів скелету у пацієток контрольної групи в репродуктивному періоді;

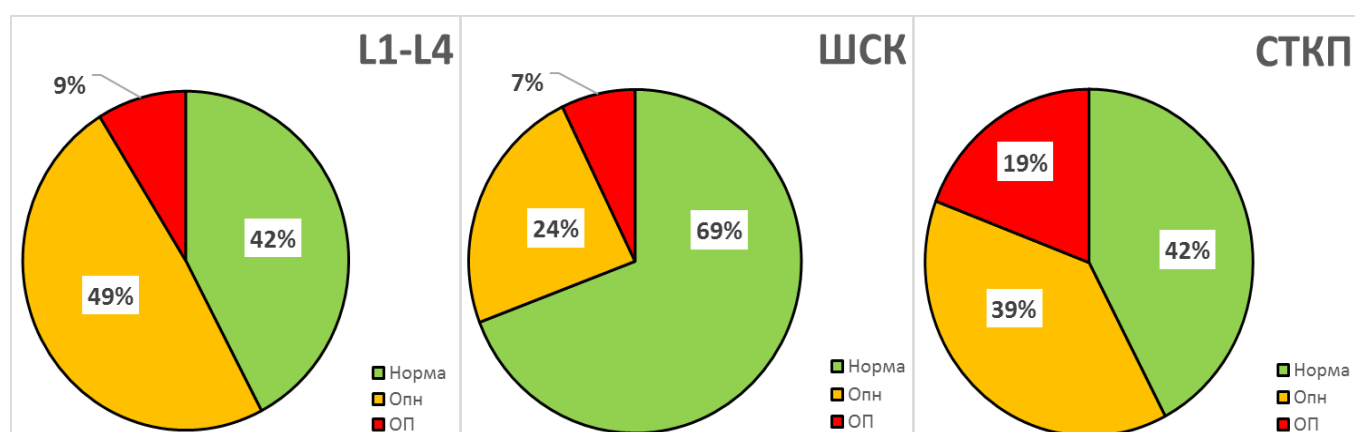


Рис. 4.4 Частка порушення мінеральної щільності кісткової тканини різних відділів скелету у пацієток контрольної групи в постменопаузальному періоді.

За результатами порівняльного аналізу, встановлено, що пацієтки, хворі на РА у репродуктивному періоді, порівняно з контрольною групою, мають вірогідно нижчі (гірші; $p<0,05$) показники МЩКТ у всіх досліджуваних ділянках, окрім L1-L4 та УДВКП ($p>0,05$) (табл. 4.3) [152].

Таблиця 4.3

Показники МЩКТ хворих на РА та КГ жіночої статі репродуктивного періоду.

МЩКТ, г/см ²	Хворі на ревматоїдний артрит		Контрольна група	
	РепП (n=69)	ПМП (n=48)	РепП (n=34)	ПМП (n=26)
L1-L4	0,996±0,132	0,900±0,136	1,040±0,123	0,935±0,142
ШСК	0,788±0,122*	0,697±0,104*	0,845±0,106	0,827±0,099
ВСК	0,869±0,126*	0,804±0,122*	0,934±0,124	0,895±0,131
СТКП	0,669±0,080*	0,563±0,115*	0,711±0,061	0,659±0,109
ДТКП	0,556±0,067*	0,484±0,091*	0,595±0,052	0,543±0,069
УДВКП	0,415±0,069	0,375±0,088	0,450±0,078	0,409±0,083
ЗпКП	0,533±0,068*	0,455±0,082*	0,561±0,051	0,520±0,070

Примітки. * – достовірні відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

За результатами порівняльного аналізу, встановлено, що хворі на РА жінки постменопаузального періоду, порівняно з контрольною групою, також мають вірогідно нижчі ($p < 0,05$) показники МЩКТ у всіх досліджуваних ділянках, окрім L1-L4 та УДВКП ($p > 0,05$) (табл. 4.4) [153].

Таблиця 4.4

Показники МЩКТ хворих на РА та КГ жіночої статі ПМП періоду.

МЩКТ, г/см ²	Хворі на ревматоїдний артрит		Контрольна група	
	РепП (n=69)	ПМП (n=48)	РепП (n=34)	ПМП (n=26)
L1-L4	0,996±0,132	0,900±0,136	1,040±0,123	0,935±0,142
ШСК	0,788±0,122*	0,697±0,104*	0,845±0,106	0,827±0,099
ВСК	0,869±0,126*	0,804±0,122*	0,934±0,124	0,895±0,131
СТКП	0,669±0,080*	0,563±0,115*	0,711±0,061	0,659±0,109
ДТКП	0,556±0,067*	0,484±0,091*	0,595±0,052	0,543±0,069
УДВКП	0,415±0,069	0,375±0,088	0,450±0,078	0,409±0,083
ЗпКП	0,533±0,068*	0,455±0,082*	0,561±0,051	0,520±0,070

Примітки. * – достовірні відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

У пацієнток з РА встановлені достовірні негативні кореляційні зв'язки між показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету та віком настання менопаузи й тривалістю постменопаузального періоду (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки між показниками МЩКТ та особливостями фізіологічних періодів у жінок з РА, R ($p < 0,05$)

Показники МЩКТ	Вік МП, роки	ТПМП, роки
L1-L4, г/см ²	-0,36*	-0,34*
ШСК, г/см ²	-0,38*	-0,36*
ВСК, г/см ²	-0,28*	-0,27*
СТКП, г/см ²	-0,48*	-0,49*
ДТКП, г/см ²	-0,40*	-0,41*
УДВКП, г/см ²	-0,24*	-0,26*
Все передпліччя, г/см ²	-0,48*	-0,49*

Примітки: 1. МП – менопауза; 2. ТПМП – тривалість постменопаузального періоду; 3. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що фізіологічні періоди у жінок з РА мають суттєвий вплив на показники МЩКТ різних відділів скелету – з віком та часом з настанням менопаузи достовірно збільшується відсоток пацієнток зі зниженими показниками МЩКТ.

З метою більш об'єктивної оцінки впливу менопаузи на жінок з РА виділено окрему вікову групу, від 45 до 55 років, та окремо оцінені показники МЩКТ в РепП та ПМП (табл. 4.6). Середній вік Ж-РепП – $48,75 \pm 2,6$ років, середній вік Ж-ПМП – $52,31 \pm 2,49$ років, вірогідно не відрізнялись за віком. Показники МЩКТ у жінок з РА ПМП, віком 45-55 років були достовірно нижчі, в порівнянні з жінками РепП у всіх відділах передпліччя, без статистично-значних відмінностей у поперековому відділі хребта та шийці стегна. Можна зробити висновок, що менопауза у пацієнтів з РА є самостійним (без фактора віку) фактором ризику зниження МЩКТ у всіх ділянках передпліччя.

Таблиця 4.6

Показники МЩКТ у жінок з РА РепП та ПМП, віком 45-55 років.

Показники \ Групи	РепП	ПМП	р-показник
Кількість пацієнтів	10	10	-
Вік, роки (Me±Q)	49,5[48; 52]	51,5 [49; 53]	0,12
Вага, кг (Me±Q)	78,5[66; 84]	69 [64; 70,5]	0,18
Зріст, см (Me±Q)	168[163; 174] *	159,5[157;164] *	0,005*
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	26,6±4,59	26,9±3,68	0,85
L1-L4 BMD (M±SD)	0,98±0,13	0,92±0,15	0,3
L1-L4 T-score (M±SD)	-0,6±1,19	-1,18±1,35	0,32
L1-L4 Z-score (M±SD)	0,13±1,17	-0,35±1,38	0,41
ШСК BMD (M±SD)	0,76±0,12	0,69±0,1	0,2
ШСК T-score (M±SD)	-0,8±1,0	-1,48±0,74	0,1
ШСК Z-score (M±SD)	-0,09±0,97	-0,67±0,68	0,14
ВСК BMD (M±SD)	0,87±0,11	0,78±0,15	0,14
ВСК T-score (M±SD)	-0,56±0,89	-1,24±1,26	0,18
ВСК Z-score (M±SD)	-0,09±0,88	-0,69±1,28	0,24
СТКП BMD (M±SD)	0,56±0,07*	0,47±0,1*	0,03*
СТКП T-score (M±SD)	-0,91±1,17*	-2,44±1,62*	0,03*
СТКП Z-score (M±SD)	-0,21±0,98*	-1,58±1,82*	0,04*
ДТКП BMD (M±SD)	0,65±0,08*	0,53±0,12*	0,02*
ДТКП T-score (M±SD)	-0,72±1,22*	-2,32±1,78*	0,03*
ДТКП Z-score (M±SD)	0,06±1,18*	-1,64±1,8*	0,02*
ЗчКП BMD (M±SD)	0,52±0,06*	0,43±0,08*	0,01*
ЗчКП T-score (M±SD)	-0,93±1,2*	-2,5±1,41*	0,01*
ЗчКП Z-score (M±SD)	-0,38±1,18*	-1,85±1,42*	0,02*

Примітки: * - достовірні відмінності за параметричними показниками оцінені за Т-критерієм, непараметричні оцінені за U-тестом Манн-Уитни, $p < 0,05$.

При дослідженні показників TBS та FRAX вище-вказаних груп пацієнтів не було знайдено достовірних відмінностей (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Показники TBS та FRAX у жінок з РА РепП та ПМП, віком 45-55 років.

Показники	Групи	РепП	ПМП	р-показник
Кількість пацієнтів		10	10	-
Вік, роки (Me±Q)		49,5[48; 52]	51,5 [49; 53]	0,12
FRAX-ОпП (Me±Q)		6,6[4,3;10]	10,45[7,6;15]	0,09
FRAX-СК (Me±Q)		0,5[0,2;2,1]	2,6[1;3,9]	0,2
TBS BMD (Me±Q)		1,03[0,89; 1,13]	0,78[0,74; 0,81]	0,24
TBS (Me±Q)		1,41[1,39;1,53]	1,33[1,33;1,34]	0,24
FRAX-ОпП з TBS (Me±Q)		9,45[6,5;13]	9,2[7,3;10,0]	0,86
FRAX-СК з TBS (Me±Q)		0,9[0,6;2,5]	1,6[1,5;1,7]	0,62

Примітки: * - достовірні відмінності за параметричними показниками оцінені за Т-критерієм, непараметричні оцінені за U-тестом Манн-Уитни, $p < 0,05$.

Висновки до четвертого розділу:

1. Порівняно з контрольною групою, відсоток хворих на РА, що мають знижені показники МЩКТ досліджуваних ділянок скелету, був вірогідно більшим ($p < 0,01$), як у Ж-РепП, так й у Ж-ПМП. Пацієнтки, хворі на РА, як у репродуктивному, так й постменопаузальному періодах, порівняно з контрольною групою, мають вірогідно нижчі (гірші; $p < 0,05$) показники МЩКТ на рівнях усіх досліджуваних ділянок, окрім L1-L4 та УДВКП ($p > 0,05$). З віком та часом з настанням менопаузи достовірно збільшується відсоток пацієнток зі зниженими показниками МЩКТ.

2. При порівнянні показників МЩКТ жінок з РА віком 45-55 років, встановлено, що ПМП в порівнянні з жінками РепП, показники МЩКТ були достовірно нижчі, у всіх відділах передпліччя, без статистично-значімих

відмінностей у поперековому відділі хребта та шийці стегна. Менопауза у пацієнток з РА є фактором ризику зниження МЩКТ у всіх відділах передпліччя.

3. Жінки, хворі на РА, порівняно з контрольною групою, мають вірогідно більші показники FRAX-ОпП та FRAX-СК, як в репродуктивному, так й постменопаузальному періодах.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

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. 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).

3. 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).

4. 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).

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПОПЕРЕДНЬОЇ ТЕРАПІЇ

З метою вивчення зв'язків між показниками МЩКТ та маркерами клінічного перебігу РА проведено аналіз даних 151 хворого на РА віком 18-72 роки, з них 117 – жіночої (69 – в репродуктивному та 48 – в постменопаузальному періодах) та 34 – чоловічої статі. З метою нівелювання впливу менопаузи, який був доведений у попередньому розділі, у жінок, хворих на РА, статистичний аналіз проводили окремо для пацієнток репродуктивного (Ж-РепП) та постменопаузального (Ж-ПМП) періодів. Враховуючи отримані у попередньому розділі результати та дані літератури, зокрема наявність достовірних відмінностей між показниками МЩКТ у осіб жіночої та чоловічої статі, а також у жінок в різні фізіологічні періоди життя, показники МЩКТ не порівнювали між групами залежно від статі та/чи фізіологічного періоду життя.

5.1 Залежність показників кісткової тканини від особливостей клінічного перебігу ревматоїдного артриту.

На початковому етапі, обстежених пацієнтів розподілили на групи залежно від тривалості захворювання з моменту встановлення діагнозу РА в роках: до 2-х років (n=36), 2-10 років (n=61) та більше 10 років (n=48). Клініко-анамнестична характеристика груп представлена в таблиці 5.1. Сформовані групи у підгрупах за статтю залежно від тривалості РА достовірно не відрізнялись за віком, ІМТ, віком маніфестації РА та активністю захворювання за DAS28.

Таблиця 5.1

Клініко-анамнестична характеристика груп хворих на ревматоїдний артрит різної статі, залежно від тривалості захворювання ($M \pm SD$)

Показники / Групи	До 2-х років	2-10 років	Більше 10 років
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді (n=69)			
Кількість, n	16	33	20
Вік, років	32,2 $\pm$ 7,7	34,8 $\pm$ 8,1	34,0 $\pm$ 8,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	24,6 $\pm$ 4,6	23,2 $\pm$ 4,4	25,6 $\pm$ 4,0
Вік РА, років	30,0 $\pm$ 8,7	28,5 $\pm$ 8,6	29,9 $\pm$ 8,8
Активність за DAS28	5,2 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 1,4
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді (n=48)			
Кількість, n	10	14	24
Вік, років	59,0 $\pm$ 4,9	57,5 $\pm$ 5,6	57,2 $\pm$ 6,5
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,4 $\pm$ 4,8	30,0 $\pm$ 4,3	26,2 $\pm$ 3,7
Вік РА, років	57,4 $\pm$ 5,1	50,0 $\pm$ 6,3	47,2 $\pm$ 10,4
Активність за DAS28	5,0 $\pm$ 0,9	4,6 $\pm$ 1,3	4,3 $\pm$ 1,3
Пацієнти чоловічої статі (n=34)			
Кількість, n	14	10	10
Вік, років	44,8 $\pm$ 16,6	49,1 $\pm$ 14,0	50,8 $\pm$ 14,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,2 $\pm$ 4,8	22,0 $\pm$ 4,0	24,9 $\pm$ 3,9
Вік РА, років	44,2 $\pm$ 16,5	34,3 $\pm$ 14,7	50,3 $\pm$ 14,9
Активність за DAS28	5,2 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 1,1	5,5 $\pm$ 1,7

Примітки: 1. * – достовірні відмінності у підгрупах різної статі, залежно від тривалості РА, $p < 0,05$.

За результатами дисперсійного аналізу у групі Ж-РепП не виявили достовірних відмінностей показників МЦКТ досліджуваних ділянок залежно від тривалості РА. Хворі Ж-ПМП з тривалістю захворювання 2-10 років мали вірогідно гірші показники МЦКТ на рівні L1-L4 порівняно з обстеженими з тривалістю РА до

2-х років ($T=2,02$; $p=0,04$). У пацієнтів чоловічої статі, зі збільшенням тривалості РА, достовірно погіршуються показники МЩКТ на рівні L1-L4 – порівняно з пацієнтами з тривалістю РА до 2-х років, як у групі з тривалістю захворювання 2-10 ($T=3,04$; $p=0,002$), так й більше 10 років ($T=2,50$; $p=0,01$). На рівні стегнової кістки встановлені вірогідно гірші показники МЩКТ, в хворих з тривалістю РА 2-10 років, порівняно з групою з тривалістю РА до 2-х років, причому як у ділянці ШСТ ($T=2,30$; $p=0,02$), так й ВСК ($T=2,77$; $p=0,006$). Показники МЩКТ на рівні кісток передпліччя окремих досліджуваних зон, так як і на рівні L1-L4, достовірно погіршуються зі збільшенням тривалості РА: порівняно з пацієнтами з тривалістю РА до 2-х років, як у групі 2-10, так й більше 10 років. У чоловіків з тривалістю РА 2-10 років достовірно гірші показники МЩКТ на рівні УДВКП порівняно як з хворими з тривалістю РА до 2-х років ($T=2,12$; $p=0,03$), так й більше 10 років ($T=2,02$; $p=0,04$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники (г/см^2) МЩКТ у хворих різної статі, залежно від тривалості ревматоїдного артрити ($M \pm SD$)

Показники / Групи	До 2-х років	2-10 років	Більше 10 років
Пацієнтки в репродуктивному періоді (n=69)			
L1-L4	1,027 $\pm$ 0,134	0,985 $\pm$ 0,143	0,989 $\pm$ 0,110
ШСК	0,830 $\pm$ 0,104	0,772 $\pm$ 0,134	0,782 $\pm$ 0,112
ВСК	0,902 $\pm$ 0,109	0,855 $\pm$ 0,132	0,866 $\pm$ 0,129
СТКП	0,692 $\pm$ 0,040	0,650 $\pm$ 0,089	0,683 $\pm$ 0,083
ДТКП	0,564 $\pm$ 0,069	0,546 $\pm$ 0,066	0,566 $\pm$ 0,070
УДВКП	0,420 $\pm$ 0,044	0,400 $\pm$ 0,064	0,436 $\pm$ 0,087
ЗпКП	0,554 $\pm$ 0,054	0,520 $\pm$ 0,073	0,536 $\pm$ 0,069
Пацієнтки в постменопаузальному періоді (n=48)			
L1-L4	1,000 $\pm$ 0,158	0,864 $\pm$ 0,144*	0,900 $\pm$ 0,110
ШСК	0,708 $\pm$ 0,106	0,704 $\pm$ 0,124	0,686 $\pm$ 0,087
ВСК	0,836 $\pm$ 0,119	0,831 $\pm$ 0,133	0,770 $\pm$ 0,109

Продовження таблиці 5.2

Показники / Групи	До 2-х років	2-10 років	Більше 10 років
СТКП	0,617±0,095	0,587±0,113	0,524±0,115
ДТКП	0,504±0,091	0,506±0,086	0,459±0,093
УДВКП	0,397±0,079	0,399±0,094	0,347±0,081
ЗпКП	0,473±0,078	0,474±0,076	0,432±0,086
Пацієнти чоловічої статі (n=28)			
L1-L4	1,058±0,135	0,867±0,085 *	0,948±0,123 *
ШСК	0,881±0,136	0,760±0,080 *	0,768±0,093
ВСК	0,994±0,141	0,845±0,098 *	0,913±0,126
СТКП	0,832±0,046	0,684±0,096*	0,740±0,029*
ДТКП	0,743±0,069	0,529±0,101	0,580±0,035*
УДВКП	0,501±0,086	0,335±0,058* #	0,478±0,108
ЗпКП	0,695±0,069	0,505±0,080*	0,583±0,035*

Примітки: 1. * – достовірні відмінності у підгрупах різної статі між показниками МЦКТ порівняно з групою з тривалістю РА до 2-х років, $p < 0,05$;
 2. # – достовірні відмінності у підгрупах різної статі між показниками МЦКТ порівняно з групою з тривалістю РА більше 10 років, $p < 0,05$.

На наступному етапі вивчали особливості стану МЦКТ у хворих на РА залежно від клінічних його маркерів, зокрема серопозитивності за РФ (+/-) та активності захворювання за індексом DAS28.

Обстежених пацієнтів різної статі поділили на підгрупи залежно від наявності позитивного ревматоїдного фактора (РФ). Серопозитивних (РФ (+)) пацієнтів серед осіб жіночої статі було 95 (81,2%), серед хворих чоловіків – 23 (65,7%). Обстежені пацієнти різної статі, сформовані у групи залежно від наявності позитивного РФ, достовірно не відрізнялися за віком, ІМТ, віком маніфестації та тривалістю РА, а також за активністю захворювання за DAS28 та рівнем СРП у сироватці крові.

Результати дисперсійного аналізу показників МЦКТ, залежно від наявності позитивного РФ, виявили достовірні відмінності тільки у групі хворих Ж-РепП,

зокрема за показниками СТКП ($T=2,50$; $p=0,01$) та ДТКП ($T=2,01$; $p=0,04$), які виявилися у серопозитивних пацієнток вірогідно гіршими (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Клініко-анамнестична характеристика груп хворих на ревматоїдний артрит різної статі залежно від наявності позитивного ревматоїдного фактора ($M \pm SD$)

Показники \ Групи	Жінки		Чоловіки	
	РФ (+)	РФ (-)	РФ (+)	РФ (-)
Кількість, n	95	22	23	11
Вік, роки	46,2 $\pm$ 13,5	43,6 $\pm$ 12,5	44,8 $\pm$ 15,5	53,8 $\pm$ 15,7
ІМТ, кг/м ²	25,6 $\pm$ 4,9	27,0 $\pm$ 4,2	25,0 $\pm$ 4,9	24,9 $\pm$ 2,9
Тривалість РА, років	9,3 $\pm$ 7,8	7,3 $\pm$ 5,6	4,3 $\pm$ 4,2	4,6 $\pm$ 4,4
Активність за DAS28	4,9 $\pm$ 1,1	4,5 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,1	5,8 $\pm$ 1,4
СРБ, мг/л	21,7 $\pm$ 24,9	16,2 $\pm$ 20,7	18,9 $\pm$ 18,5	32,6 $\pm$ 23,8

У групах Ж-ПМП та чоловічої статі достовірних відмінностей показників МЦКТ усіх досліджуваних ділянок скелету залежно від наявності РФ не виявлено.

Надалі обстежених пацієнтів з РА різної статі розподілили на групи, залежно від ступеня активності захворювання за DAS28: 0 ст. – ремісія ($DAS28 < 2,6$); 1 ст. – низький ступінь активності ($DAS28 = 2,6-3,2$); 2 ст. – середній ($DAS28 = 3,3-5,1$) та 3 ст. – високий ступінь активності захворювання ($DAS28 > 5,1$).

Враховуючи недостатню кількість пацієнтів з низьким (1) ступенем активності РА за DAS28, подальше порівняння проводили між групами пацієнтів з середнім (2) та високим (3) ступенями активності за DAS28. Клініко-анамнестична характеристика груп представлена в таблицях 5.4 і 5.5. Сформовані залежно від ступеня активності РА за DAS28 у підгрупах хворих різної статі достовірно не відрізнялися за віком, ІМТ, віком маніфестації та тривалості РА, рівнем СРП у сироватці крові.

Таблиця 5.4

Хворі різної статі залежно від активності ревматоїдного артриту за DAS28

Ступінь активності	Ж-РепП	Ж-ПМП	Чоловіки
2 (середній)	33 (47,8%)	28 (58,3%)	12 (35,7%)
3 (високий)	32 (46,4%)	16 (33,3%)	20 (57,1%)

Таблиця 5.5

Клініко-анамнестична характеристика груп хворих на ревматоїдний артрит різної статі залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту за DAS28 ($M \pm SD$)

Групи Показник	Ж-РепП		Ж-ПМП		Чоловіки	
	2 ст.	3 ст.	2 ст.	3 ст.	2 ст.	3 ст.
Кількість, n	33	32	28	16	10	16
Вік, років	35,9 $\pm$ 8,5	37,5 $\pm$ 9,9	58,5 $\pm$ 5,7	55,6 $\pm$ 5,6	46,8 $\pm$ 18,3	44,2 $\pm$ 16,4
ІМТ, кг/м ²	23,6 $\pm$ 4,1	24,3 $\pm$ 4,8	26,6 $\pm$ 3,7	28,3 $\pm$ 4,9	24,7 $\pm$ 3,6	23,9 $\pm$ 5,2
Вік РА, років	28,1 $\pm$ 8,7	30,7 $\pm$ 8,3	45,5 $\pm$ 10,7	44,9 $\pm$ 11,2	43,6 $\pm$ 18,6	40,0 $\pm$ 15,5
ТРА, років	7,9 $\pm$ 5,8	7,2 $\pm$ 6,4	13,0 $\pm$ 8,2	10,7 $\pm$ 10,4	3,4 $\pm$ 3,5	4,3 $\pm$ 4,1
DAS28	4,2 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 0,7*	4,0 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 0,7*	4,4 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,7*
СРП, мг/л	16,4 $\pm$ 13,8	22,9 $\pm$ 21,1	19,2 $\pm$ 15,2	19,3 $\pm$ 16,5	14,1 $\pm$ 12,8	32,3 $\pm$ 26,3

Примітки: 1. ТРА – тривалість ревматоїдного артриту; 2.* – достовірні відмінності між пацієнтами різної статі залежно від ступеня активності за DAS28, $p < 0,05$.

За результатами дисперсійного аналізу встановлено достовірне зниження показників МЦКТ деяких досліджуваних ділянок зі збільшенням ступеня активності РА за DAS28 у певних категоріях хворих. Так, у пацієток Ж-ПМП з високим індексом DAS28 виявлено вірогідно нижчі показники МЦКТ на рівні ШСК ($Z=2,42$; $p=0,02$), ВСК ($Z=2,49$; $p=0,01$) та СТКП ($Z=2,19$; $p=0,03$) порівняно з

відповідними показниками хворих з середнім ступенем активності. У пацієнтів чоловічої статі з 3 ст. порівняно з особами з 2 ст. активності достовірно гіршим виявився показник МЩКТ L1-L4 ($Z=1,99$; $p=0,05$) (табл. 5.6).

У групі Ж-РепП не виявлено вірогідних відмінностей між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелету залежно від ступеня активності РА за DAS28 (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Показники мінеральної щільності кісткової тканини (г/см^2) у хворих різної статі залежно від ступеня активності ревматоїдного артрити за DAS28 ($M \pm SD$)

Групи Показники	Жінки РепП		Жінки ПМП		Чоловіки	
	2 ст.	3 ст.	2 ст.	3 ст.	2 ст.	3 ст.
L1-L4	1,012 $\pm$ 0,140	0,981 $\pm$ 0,113	0,950 $\pm$ 0,157	0,880 $\pm$ 0,125	0,989 $\pm$ 0,156	0,959 $\pm$ 0,147*
ШСК	0,793 $\pm$ 0,132	0,775 $\pm$ 0,116	0,746 $\pm$ 0,108	0,664 $\pm$ 0,093*	0,821 $\pm$ 0,132	0,808 $\pm$ 0,128
ВСК	0,869 $\pm$ 0,149	0,862 $\pm$ 0,106	0,864 $\pm$ 0,114	0,763 $\pm$ 0,115*	0,904 $\pm$ 0,138	0,937 $\pm$ 0,148
СТКП	0,677 $\pm$ 0,069	0,665 $\pm$ 0,091	0,584 $\pm$ 0,130	0,552 $\pm$ 0,105*	0,693 $\pm$ 0,115	0,770 $\pm$ 0,073
ДТКП	0,558 $\pm$ 0,061	0,553 $\pm$ 0,074	0,491 $\pm$ 0,098	0,479 $\pm$ 0,085	0,565 $\pm$ 0,121	0,621 $\pm$ 0,122
УДВКП	0,416 $\pm$ 0,070	0,410 $\pm$ 0,065	0,413 $\pm$ 0,104	0,357 $\pm$ 0,073	0,370 $\pm$ 0,084	0,450 $\pm$ 0,122
ЗпКП	0,537 $\pm$ 0,062	0,530 $\pm$ 0,076	0,464 $\pm$ 0,093	0,453 $\pm$ 0,076	0,533 $\pm$ 0,101	0,605 $\pm$ 0,102

Примітка: * – достовірні відмінності між пацієнтами різної статі залежно від ступеня активності за DAS28, $p < 0,05$.

Серед пацієнток Ж-РепІ зі збільшенням рентгенологічної стадії (Ro-ст.) РА достовірно ($p < 0,05$) збільшувалась тривалість захворювання починаючи від II Ro-ст.. Крім того пацієнтки, що мали IV Ro-ст. були вірогідно старші за віком порівняно з особами з I-II Ro-ст., мали достовірно більшу активність захворювання за DAS28 порівняно з II Ro-ст. та вірогідно менший показник кортикально-трабекулярного співвідношення (К-ТС) порівняно із хворими усіх попередніх Ro-стадій (I-III). Групи Ж-ПМП достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись за ІМТ, який був найнижчим в осіб I та IV Ro-ст. Крім того, пацієнтки з III та IV Ro-ст. мали достовірно ($p < 0,05$) менший вік маніфестації та більшу тривалість РА; у хворих з III Ro-ст. активність РА за DAS28 та К-ТС достовірно відрізнялись від відповідних показників пацієнток з I Ro-ст.. Серед пацієнтів чоловічої статі достовірні ($p < 0,05$) відмінності встановлені у хворих з III Ro-ст. – вони були молодші за віком, мали нижчий ІМТ, довшу тривалість РА та більшу його активність за DAS28. Встановлені відмінності між групами є логічно-обумовленими особливостями перебігу РА, описаними в літературі та не перешкоджають проведенню подальшого аналізу. За іншими показниками достовірних відмінностей між групами не виявлено (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Клініко-анамнестична характеристика груп хворих на ревматоїдний артрит різної статі залежно рентгенологічної стадії захворювання ($M \pm SD$)

Показники / Групи	I	II	III	IV
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді (n=69)				
Кількість, n	9	23	32	5
Вік, років	34,4±9,7	34,9±8,3	37,5±9,4	46,0±7,2* [#]
ІМТ, кг/м ²	23,1±6,3	24,9±4,0	23,7±3,9	26,6±5,7
Вік РА, років	32,3±10,5	29,5±8,5	28,1±8,6	29,6±5,1
Тривалість РА, років	2,5±2,2	5,8±4,2*	9,4±5,6*	16,4±7,3* ^{#&}
Активність за DAS28	5,1±1,5	4,7±1,1	4,9±1,2	5,7±1,1 [#]
С-реакт. протеїн, мг/л	15,4±15,2	28,7±22,8	27,7±23,5	26,8±15,5
К-ТС, %	50,6±9,5	50,9±6,5	48,5±8,5	40,1±8,7 * ^{#&}

Продовження таблиці 5.7

Показники / Групи	I	II	III	IV
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді (n=48)				
Кількість, n	6	12	24	6
Вік, років	66,5±6,6	59,3±4,8	56,5±5,6*	56,2±6,8
ІМТ, кг/м ²	22,2±0,9	29,4±4,3*	28,2±4,4	23,9±2,2 #&
Вік РА, років	53,5±6,6	54,5±4,8	42,1±10,9 #	38,5±12,9 #
Тривалість РА, років	13,0±4,0	13,5±4,7	14,8±9,2* #	17,7±8,3 #
Активність за DAS28	3,0±0,5	4,4±1,0	4,8±1,3*	4,0±1,0
С реакт. протеїн, мг/л	9,6±3,8	28,3±27,8	13,4±10,6	8,2±8,1
К-ТС, %	35,0±0,5	45,0±5,4	37,2±8,4* #	39,8±12,3
Пацієнти чоловічої статі (n=34)				
Кількість, n	10	12	12	0
Вік, років	43,9±15,8	54,7±13,0	39,7±17,6* #	—
ІМТ, кг/м ²	28,2±4,6	24,3±3,8	21,3±2,9 *	—
Вік РА, років	41,9±15,8	50,9±12,6	33,3±16,7	—
Тривалість РА, років	4,1±2,1	3,9±3,6	6,6±3,7 *	—
Активність за DAS28	4,9±1,3	5,3±1,3	5,7±1,2 *	—
С реакт. протеїн, мг/л	21,0±16,6	34,3±30,7	20,9±9,1	—
К-ТС, %	нд	нд	нд	—

Примітки: 1. К-ТС – кортикально-трабекулярне співвідношення;

2. * – достовірні відмінності у підгрупах різної статі залежно від рентгенологічної стадії ревматоїдного артрити порівняно з пацієнтами з I ст., $p < 0,05$;

3. # – достовірні відмінності у підгрупах різної статі залежно від рентгенологічної стадії ревматоїдного артрити порівняно з пацієнтами з II ст., $p < 0,05$;

4. & – достовірні відмінності у підгрупах різної статі залежно від рентгенологічної стадії ревматоїдного артрити порівняно з пацієнтами з II ст., $p < 0,05$;

5. нд – недостатньо даних;

За результатами дисперсійного аналізу залежно від Ro-ст. визначено, що пацієнтки Ж-ПМП з III-IV Ro-ст. РА мають достовірно нижчі показники МЩКТ на рівні ШСК (III Ro-ст.: $T=2,61$; $p=0,01$. IV Ro-ст.: $T=2,69$; $p=0,01$), ВСК (III Ro-ст.: $T=1,98$; $p=0,05$. IV Ro-ст.: $T=2,16$; $p=0,04$) та СТКП (III Ro-ст.: $T=2,92$; $p=0,003$. IV Ro-ст.: $T=2,24$; $p=0,03$). Крім того, пацієнтки з IV Ro-ст. мали достовірно нижчі показники МЩКТ УДВКП ($T=2,16$; $p=0,04$) порівняно з особами з I Ro-ст. й ШСК ($T=2,59$; $p=0,01$) та ВСК ($T=2,53$; $p=0,01$) – з хворими з II Ro-ст. (табл. 5.7).

У хворих на РА чоловічої статі достовірні відмінності показників МЩКТ різних відділів скелету встановлені вже починаючи з II Ro-ст. Так, порівняно з пацієнтами з I Ro-ст. в осіб з II та III Ro-ст. достовірно нижчими виявилися показники МЩКТ на рівні L1-L4 (II Ro-ст.: $T=3,23$; $p=0,001$. III Ro-ст.: $T=3,22$; $p=0,001$), ШСК (II Ro-ст.: $T=3,02$; $p=0,003$. III Ro-ст.: $T=2,91$; $p=0,004$) та ВСК (II Ro-ст.: $T=2,61$; $p=0,01$. III Ro-ст.: $T=2,69$; $p=0,007$). Хворі з III Ro-ст. мали вірогідно нижчі показники МЩКТ у передпліччі, зокрема ДТКП порівняно з особами як з I Ro-ст. ($T=2,45$; $p=0,01$), так й II Ro-ст. ($T=2,20$; $p=0,03$), та МЩКТ ЗчКП – порівняно з особами як з I Ro-ст. ($T=2,20$; $p=0,03$), так й II Ro-ст. ($T=1,97$; $p=0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Показники МЩКТ (г/см^2) у хворих різної статі залежно від рентгенологічної стадії ревматоїдного артрити за класифікацією Штейнброекера ($M \pm SD$)

Показники / Групи	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді ($n=69$)				
L1-L4	$1,014 \pm 0,177$	$0,990 \pm 0,100$	$0,991 \pm 0,137$	$1,017 \pm 0,172$
ШСК	$0,788 \pm 0,108$	$0,828 \pm 0,097$	$0,758 \pm 0,136$	$0,796 \pm 0,136$
ВСК	$0,859 \pm 0,118$	$0,911 \pm 0,084$	$0,846 \pm 0,149$	$0,846 \pm 0,122$
СТКП	$0,677 \pm 0,051$	$0,686 \pm 0,056$	$0,662 \pm 0,093$	$0,631 \pm 0,116$
ДТКП	$0,543 \pm 0,057$	$0,577 \pm 0,062$	$0,547 \pm 0,067$	$0,541 \pm 0,103$
УДВКП	$0,469 \pm 0,046$	$0,446 \pm 0,045$	$0,404 \pm 0,081$	$0,455 \pm 0,095$
ЗчКП	$0,522 \pm 0,051$	$0,562 \pm 0,057$	$0,518 \pm 0,071$	$0,513 \pm 0,099$

Продовження таблиці 5.8

Показники / Групи	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді (n=48)				
L1-L4	1,000±0,010	0,900±0,200	0,884±0,108	0,873±0,134
ШСК	0,749±0,079	0,742±0,132	0,680±0,092*	0,668±0,083* #
ВСК	0,867±0,099	0,870±0,145	0,795±0,098*	0,688±0,101* #
СТКП	0,629±0,106	0,564±0,018	0,536±0,110*	0,553±0,143*
ДТКП	0,543±0,088	0,510±0,090	0,463±0,083	0,512±0,121
УДВКП	0,436±0,021	0,411±0,104	0,361±0,084	0,350±0,074*
ЗчКП	0,471±0,015	0,494±0,080	0,439±0,077	0,446±0,107
Пацієнти чоловічої статі (n=28)				
L1-L4	1,110±0,076	0,931±0,107*	0,884±0,134*	—
ШСК	0,937±0,098	0,769±0,083*	0,753±0,104*	—
ВСК	1,043±0,118	0,897±0,099*	0,850±0,129*	—
СТКП	0,804±0,067	0,754±0,061	0,693±0,083	—
ДТКП	0,713±0,083	0,631±0,054	0,511±0,051* #	—
УДВКП	0,500±0,071	0,418±0,012	0,384±0,137	—
ЗчКП	0,672±0,072	0,591±0,028	0,513±0,073* #	—

Примітки: 1. * – достовірні відмінності у підгрупах різної статі залежно від рентгенологічної стадії РА порівняно з пацієнтами з I ст., $p < 0,05$;

2. # – достовірні відмінності у підгрупах різної статі залежно від рентгенологічної стадії РА порівняно з пацієнтами з II ст., $p < 0,05$.

Слід окремо відзначити, що в групі Ж-РепП достовірних відмінностей між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок залежно від Ro-ст. не виявлено (табл. 5.8).

Проведено кореляційний аналіз між показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету та клінічними, серологічними, рентгенологічними показниками перебігу РА, дослідженими у попередньому підрозділі, залежно від статі та/чи фізіологічного періоду життя.

Встановлені достовірні зв'язки ($p < 0,05$) між показниками МЩКТ та віком маніфестації та тривалістю РА, у хворих як жіночої, так й чоловічої статі. У пацієнток Ж-РепП показники МЩКТ кісток передпліччя достовірно ($p < 0,05$) позитивно корелюють з віком маніфестації РА – чим пізніше маніфестує основне захворювання, тим менша втрата КТ у зазначеній ділянці. У даної категорії пацієнток не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між показниками МЩКТ та тривалістю РА. У пацієнток Ж-ПМП стан КТ досліджуваних ділянок не пов'язаний з віком маніфестації РА, однак достовірно негативно корелює з тривалістю захворювання, зокрема у ділянках всієї стегнової кістки, середньої 1/3 та ультрадистального відділу кісток передпліччя – чим більша тривалість РА, тим менші показники МЩКТ зазначених ділянок (табл. 4.3). У чоловіків, хворих на РА, зниження показників МЩКТ у ділянках L1-L4 та ШСК достовірно ($p < 0,05$) негативно корелюють з тривалістю РА – зі збільшенням тривалості основного захворювання зменшуються зазначені показники МЩКТ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Кореляційні зв'язки між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та часовими маркерами ревматоїдного артрити залежно від статі, R

Показники МЩКТ, г/см ²	Вік маніфестації РА, роки	Тривалість РА, роки
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді		
L1-L4	0,21	-0,09
ШСК	0,11	-0,16
ВСК	0,22	-0,14
СТКП	0,21	-0,04
ДТКП	0,33*	-0,13
УДВКП	0,27*	0,06
ЗпКП	0,27*	-0,19
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді		
L1-L4	0,09	-0,11
ШСК	-0,00	-0,15

Продовження таблиці 5.9

Показники МЩКТ, г/см ²	Вік маніфестації РА, роки	Тривалість РА, роки
ВСК	0,12	-0,32*
СТКП	0,23	-0,41*
ДТКП	0,12	-0,26
УДВКП	0,22	-0,39*
ЗпКП	0,14	-0,30*
Пацієнти чоловічої статі		
L1-L4	0,15	-0,50*
ШСК	-0,10	-0,40*
ВСК	0,16	-0,31
СТКП	0,27	-0,53
ДТКП	0,28	-0,44
УДВКП	0,55	0,05
ЗпКП	0,31	-0,45

Примітка. * – достовірні відмінності у підгрупах., $p < 0,05$;

При аналізі зв'язків між показниками МЩКТ та ознаками клінічного перебігу РА встановлені нечисельні достовірні ($p < 0,05$) кореляції у групі Ж-ПМП, зокрема між МЩКТ ШСК, ВСК та УДВКП й індексом DAS28; МЩКТ УДВКП та кількістю припухлих суглобів; МЩКТ ВСК, СТКП, УДВКП та ЗпКП й кількістю болючих суглобів (табл. 5.10). У хворих Ж-РепП визначений єдиний достовірний кореляційний зв'язок між показником МЩКТ СТКП та ступенем функціональної недостатності суглобів. У чоловіків не виявлено жодного достовірного кореляційного зв'язка між показниками МЩКТ та клінічними ознаками ревматоїдного артрити (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Кореляційні зв'язки між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та клінічними ознаками ревматоїдного артриту залежно від статі, R

Показники МЩКТ, г/см ²	ФНС ст.	DAS28 інд.	DAS28 ст.	КПС	КБС
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді					
L1-L4	-0,08	-0,03	-0,04	0,02	0,10
ШСК	-0,03	-0,05	-0,13	-0,07	0,03
ВСК	-0,12	-0,07	-0,14	-0,01	0,08
СТКП	-0,26*	0,05	-0,01	0,03	0,12
ДТКП	-0,22	-0,01	-0,04	-0,08	-0,03
УДВКП	-0,01	-0,06	-0,10	-0,01	-0,03
ЗпКП	-0,23	0,00	-0,02	-0,10	-0,02
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді					
L1-L4	0,01	0,21	0,24	0,10	0,09
ШСК	0,08	0,31*	0,25	0,11	0,12
ВСК	-0,05	0,29*	0,23	0,26	0,34*
СТКП	-0,12	0,27	0,17	0,21	0,29*
ДТКП	-0,26	0,18	0,04	0,22	0,27
УДВКП	-0,22	0,33*	0,26	0,34*	0,39*
ЗпКП	-0,09	0,22	0,13	0,23	0,33*
Пацієнти чоловічої статі					
L1-L4	-0,29	0,02	-0,07	0,12	0,00
ШСК	-0,32	-0,06	-0,11	0,00	-0,05
ВСК	-0,29	0,12	0,01	0,21	0,17
СТКП	-0,26	0,35	0,39	0,31	0,44
ДТКП	-0,42	-0,04	0,03	-0,10	0,02
УДВКП	-0,51	0,03	0,04	0,08	0,15
ЗпКП	-0,34	0,20	0,27	0,15	0,27

Примітка: * – Достовірні відмінності між підгрупами, $p < 0,05$.

При вивченні наявності можливих зв'язків між показниками МЩКТ та серологічними маркерами РА, встановлені вірогідні зв'язки тільки у пацієток в постменопаузі. Так, показники МЩКТ ШСК, ВСК, СТКП та УДВКП достовірно корелювали тільки з рівнем СРП у сироватці крові. Інших вірогідних зв'язків, у тому числі з показниками АЦСП, РФ, в усіх групах не виявлено (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Кореляційні зв'язки між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та серологічними показниками ревматоїдного артрити залежно від статі, R

Показники МЩКТ, г/см ²	АЦСП	РФ	СРП
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді			
L1-L4	0,05	-0,16	0,12
ШСК	-0,10	-0,13	0,03
ВСК	-0,11	-0,23	-0,08
СТКП	-0,19	-0,17	0,12
ДТКП	-0,11	-0,10	0,16
УДВКП	0,08	-0,14	0,10
ЗпКП	-0,13	-0,07	0,14
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді			
L1-L4	-0,01	-0,03	0,18
ШСК	-0,23	0,25	0,30*
ВСК	-0,17	0,15	0,31*
СТКП	0,00	0,16	0,36*
ДТКП	-0,01	0,19	0,20
УДВКП	-0,14	0,06	0,40*
ЗпКП	-0,18	0,06	0,27
Пацієнти чоловічої статі			
L1-L4	-0,12	-0,05	-0,13
ШСК	-0,04	-0,07	-0,14
ВСК	0,06	0,12	-0,18

Продовження таблиці 5.11

Показники МЩКТ, г/см ²	АЦЦП	РФ	СРП
СТКП	0,26	0,35	-0,21
ДТКП	-0,06	0,23	-0,30
УДВКП	0,19	0,46	-0,15
ЗпКП	0,19	0,40	-0,18

Примітки: 1. * - достовірні відмінності між підгрупами, $p < 0,05$.

Найбільш чисельними виявлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками МЩКТ та рентгенологічними ознаками РА в усіх досліджуваних групах. Так, у пацієток Ж-РепП метакарпальний індекс (<45%) вірогідно корелював з показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок, окрім УДВКП.

Так само й в групі Ж-ПМП зазначений показник достовірно корелював з показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок, окрім ШСК та ВСК. Крім того, в хворих даної групи встановлені вірогідні зв'язки між кількістю ерозій за Шарпом та МЩКТ ШСК, ВСК, ДВКП, УДВКП та ЗпКП. А показник рентгенологічної стадії за Штейнброкером – з показниками МЩКТ ШСК та ВСК. Слід окремо зазначити, що у пацієток з РА Ж-РепП, так й Ж-ПМП, наявність ерозій не мала достовірних кореляційних зв'язків з МЩКТ усіх досліджуваних ділянок. У хворих чоловічої статі, навпроти, встановлені достовірні кореляційні зв'язки між наявністю ерозій й рентгенологічною стадією за Штейнброкером та показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелета, окрім показника МЩКТ УДВКП (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Кореляційні зв'язки між показниками МЩКТ та рентгенологічними ознаками ревматоїдного артрити залежно від статі, R

Показники МЩКТ, г/см ²	НЕР.	Ро-ст.	КЕШ	МКІ
Пацієнтки жіночої статі в репродуктивному періоді				
L1-L4	0,04	0,05	0,04	0,26*
ШСК	0,06	-0,14	-0,07	0,37*

Продовження таблиці 5.12

Показники МЩКТ, г/см ²	НЕР.	Ro-ст.	КЕШ	МКІ
ВСК	0,02	-0,12	-0,06	0,44*
СТКП	-0,01	-0,10	-0,09	0,32*
ДТКП	0,04	-0,08	-0,11	0,35*
УДВКП	0,15	0,09	0,14	0,23
ЗпКП	0,05	-0,15	-0,15	0,41*
Пацієнтки жіночої статі в постменопаузальному періоді				
L1-L4	-0,11	-0,16	-0,26	0,31*
ШСК	-0,17	-0,27*	-0,22*	0,22
ВСК	-0,19	-0,45*	-0,37*	0,25
СТКП	0,04	-0,25	-0,25	0,49*
ДТКП	-0,19	-0,12	-0,29*	0,51*
УДВКП	-0,14	-0,26	-0,35*	0,42*
ЗпКП	0,03	-0,22	-0,30*	0,56*
Пацієнти чоловічої статі				
L1-L4	-0,72*	-0,66*	нд	нд
ШСК	-0,66*	-0,60*	нд	нд
ВСК	-0,59*	-0,56*	нд	нд
СТКП	-0,66*	-0,67*	нд	нд
ДТКП	-0,72*	-0,87*	нд	нд
УДВКП	-0,54	-0,57	нд	нд
ЗпКП	-0,72*	-0,77*	нд	нд

Примітки: 1. НЕР. – наявність ерозій; 2. Ro-ст. – рентгенологічна стадія за Штейнброкером; 3. КЕШ – кількість ерозій за Шарпом; 4. МКІ – метакарпальний індекс; 5. * - достовірні відмінності виділені жирним курсивом, $p < 0,05$; 6. нд – недостатньо даних.

Таким чином, у хворих на РА стан МЩКТ пов'язаний з особливостями клінічного перебігу захворювання та зв'язки між ними відрізняються залежно від

статі та фізіологічних періодів. Факторами ризику щодо втрати кісткової маси є: для хворих жінок у репродуктивному віці – рання маніфестація РА та серопозитивність за РФ (МЩКТ кісток передпліччя); для хворих жінок у постменопаузі – тривалість РА >2-х років (МЩКТ L1-L4) та висока активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ стегнової кістки), обидва фактори сприяють втраті МЩКТ на рівні кісток передпліччя; для чоловіків, хворих на РА – тривалість РА >2-х років (МЩКТ усіх відділів скелету) та активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ L1-L4).

5.2 Показники кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит, залежно від терапії

5.2.1 Зв'язок між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та терапією ревматоїдного артриту у хворих чоловічої статі

З метою вивчення впливу терапії РА на стан кісткової тканини у хворих чоловічої статі, обстежених пацієнтів розділили на групи залежно від наявності у складі лікування метотрексату (МТх) та глюкокортикоїдів (ГК), як найбільш часто застосовуваних лікувальних засобів. Розподіл обстежених залежно від терапії представлено в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Розподіл хворих чоловічої статі залежно від терапії ревматоїдного артриту метотрексатом та глюкокортикоїдами

Тип терапії	Частка хворих	Частка хворих з МТХ	Частка хворих з ГК
Без терапії	20,6% (7/34)		
МТХ	14,7% (5/34)	67,6% (23/34)	
МТХ+ГК	52,9% (18/34)		64,7% (22/34)
ГК	11,8% (4/34)		

Більшість пацієнтів приймали МТх (60,7%) та ГК (64,3%), тому, на нашу думку та згідно даних літератури, було доцільним вивчити вплив МТх та ГК на стан

кісткової тканини. З цією метою обстежених пацієнтів розподілили на групи залежно від наявності МТх чи ГК в схемах лікування. За основними клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи за типом терапії не відрізнялись. Клініко-анамнестична характеристика груп представлена в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ревматоїдний артрит чоловічої статі залежно від терапії

Показники \ Групи	Метотрексат		Глюкокортикоїди	
	(+)	(–)	(+)	(–)
Кількість, n	23	11	22	12
Вік, років	44,9±17,8	48,6±15,8	43,9±17,7	47,8±16,7
ІМТ, кг/м ²	24,9±5,1	24,1±3,8	24,0±4,2	24,9±4,9
Вік МРА, років	40,6±18,3	45,0±12,9	41,2±17,6	43,0±15,9
Тривалість РА, років	4,3±3,8	4,0±4,7	5,0±3,1	4,9±3,3
DAS28	5,3±1,1	5,3±1,5	5,1±1,4	5,5±1,2
СРП, мг/л	19,8±16,3	31,2±30,3	27,2±31,7	22,7±17,3

Примітки: 1. (+) – приймали відповідний препарат; 2. (–) – не приймали відповідний препарат; 3. МРА – маніфестація ревматоїдного артриту;

За результатами дисперсійного аналізу середніх показників МЩКТ досліджуваних ділянок скелету залежно від одержуваної терапії достовірних відмінностей між групами не виявлено. Серед хворих, що приймали, або не приймали МТх, вірогідні відмінності встановлені тільки за показником МЩКТ УДВКП, який виявився вірогідно меншим ($Z=-2,46$; $p=0,02$) в осіб, що приймали МТх (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Показники мінеральної щільності кісткової тканини (г/см²) у хворих на ревматоїдний артрит чоловічої статі залежно від типу терапії (M±SD)

Групи МЩКТ	Метотрексат		Глюкокортикоїди		Без терапії
	(+)	(-)	(+)	(-)	
L1-L4	0,978±0,147	0,965±0,143	1,030±0,148	0,942±0,134	1,003±0,154
ШСК	0,815±0,122	0,822±0,132	0,845±0,131	0,802±0,121	0,857±0,145
ВСК	0,922±0,128	0,938±0,158	0,962±0,131	0,910±0,142	0,981±0,155
СТКП	0,729±0,090	0,771±0,080	0,802±0,117	0,732±0,079	0,802±0,117
ДТКП	0,584±0,118	0,644±0,106	0,711±0,127	0,583±0,102	0,711±0,127
УДВКП	0,374±0,073*	0,534±0,089*	0,544±0,067	0,408±0,104	0,544±0,067

Примітка. * – вірогідні відмінності між показниками залежно від наявності/відсутності метотрексату в схемі лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 5.16

Результати регресійного аналізу впливу терапії ревматоїдного артриту на стан кісткової тканини в хворих чоловічої статі

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
МЩКТ L1-L4, г/см ²						
MT _x	0,24	0,21	0,26	0,14	1,97	0,16
ГК	-0,41	0,21	0,06			
МЩКТ ШСК, г/см ²						
MT _x	0,06	0,22	0,78	0,03	0,41	0,66
ГК	-0,20	0,22	0,38			
МЩКТ СТКП, г/см ²						
MT _x	-0,07	0,42	0,88	0,18	0,52	0,61
ГК	-0,30	0,42	0,51			

За результатами регресійного аналізу не визначено достовірних зв'язків між станом КТ різних відділів скелету та застосуванням (+/-) MTx та ГК (табл. 5.16).

Спостерігалась тільки тенденція до негативного впливу застосування ГК на показники МЩКТ L1-L4 ($p=0,06$).

Зниження показників МЩКТ L1-L4 та ШСК, наявність ерозій та Ro-стадія за Штейнброкером достовірно асоціювалися з дозозалежним прийомом ГК у хворих чоловічої статі – зі збільшенням дози знижувались показники МЩКТ. Достовірних зв'язків між показниками МЩКТ та прийомом МТх не виявлено (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Кореляційні зв'язки між змінами показників МЩКТ, рентгенологічних ознак та дозозалежною терапією у хворих на ревматоїдний артрит чоловічої статі (R)

Показники	L1-L4	ШСК	СТКП	НЕР.	Ro-стадія
Дозозалежний прийом МТх	-0,41	0,22	-0,14	0,16	0,15
Дозозалежний прийом ГК	-0,50*	-0,44*	-0,33	0,71*	0,56*

Примітки: 1. НЕР. – наявність ерозій; 2. * - Вірогідну асоціація між показниками, $p < 0,05$.

Враховуючи наявний достовірний дозозалежний вплив ГК на стан кісткової тканини проведено детальний аналіз із застосуванням індексів стандартизації дози ГК. За результатами кореляційного аналізу також встановлені достовірні ($p<0,05$) кореляції між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелету, крім УДВКП, та індексами стандартизації дози ГК, які отримували хворі (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Кореляційні зв'язки між показниками мінеральної щільності кісткової тканини (г/см^2) та індексами стандартизації дози глюкокортикоїдів в хворих на ревматоїдний артрит чоловічої статі (r)

Індекси / МЩКТ	L1-L4	ШСК	ВСТ	СТКП	ДТКП	УДВКП
Доза ГК ≥ 5 мг/д	-0,41*	-0,34*	-0,32*	-0,49*	-0,49*	-0,29
КД ГК по ПР	-0,38*	-0,38*	-0,29*	-0,36	-0,43	-0,25
КД ГК/ППТ (г/м^2)	-0,37*	-0,37*	-0,29*	-0,37	-0,44	-0,26

Примітки: 1. ПР – преднізолон; 2. КД – кумулятивна доза; 3. * – достовірні зв'язки.

Методом покрокової регресії визначили прогностичну цінність індексів стандартизації дози ГК для моніторингу втрати кісткової маси різних відділів скелету в хворих на РА чоловічої статі. Такими виявилися: доза ГК ≥ 5 мг/д для МЩКТ L1-L4 та тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д для МЩКТ ШСК та СТКП. Крім того, сам факт прийому ГК (+/-) у складі терапії РА у хворих чоловічої статі є фактором ризику для втрати кісткової маси на рівні шийки стегнової кістки.

Таким чином, у чоловіків, хворих на РА, встановлено сайт-специфічний дозозалежний вплив терапії глюкокортикоїдами на стан кісткової тканини, що достовірно асоціюється з індексами стандартизації дози ГК: доза ГК ≥ 5 мг/д з показником МЩКТ L1-L4 та тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д з показниками МЩКТ ШСК і СТКП. Застосування ГК в терапії РА сприяє системній (зниження показників МЩКТ різних відділів скелету) та локальній (розвиток ерозій та прогресування Ro-стадії) втраті кісткової маси.

5.2.2 Зв'язок між показниками мінеральної щільності й метаболізму кісткової тканини та терапією ревматоїдного артриту у жінок.

З метою вивчення впливу терапії РА на стан кісткової тканини у хворих жіночої статі, обстежених пацієнтів розділили на групи залежно від наявності у складі лікування РА метотрексату (МТх), глюкокортикоїдів (ГК) та біологічних агентів (БА). Серед пацієнток жіночої статі, як Ж-РепП, так й Ж-ПМП, більшість хворих приймали МТх (87,0 та 85,4%) та ГК (62,3 та 77,1%). Частки пацієнтів, які приймали БА склали відповідно 46,4 та 33,3%.

Обстежених пацієнток, окремо Ж-РепП (таб. 5.19) та Ж-ПМП (таб. 5.20), розподілили на групи залежно від наявності в схемах лікування МТх, ГК чи БА. За основними клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи відрізнялись ($p < 0,05$) за віком та тривалістю РА, які, як встановлено у попередніх розділах, являються самостійними факторами втрати кісткової маси при РА. Тому, в даному блоці дослідження абсолютні (середні) показники МЩКТ досліджуваних ділянок скелету не порівнювали, а використовували відносні величини й непараметричні методи статистичного аналізу.

Таблиця 5.19

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі в репродуктивному періоді залежно від терапії

Групи Показники	Метотрексат		Глюкокортикоїди		Біологічні агенти	
	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)
Кількість, n	60	9	43	26	32	37
Вік, років	37,9±9,0*	29,7±7,6	38,3±9,3	34,5±8,9	36,8±9,6	36,9±9,1
ІМТ, кг/м ²	24,2±4,7	24,0±2,0	24,0±4,3	24,5±4,7	23,5±4,6	24,8±4,2
МРА, роки	29,7±8,8	26,4±6,8	29,3±8,8	29,1±8,3	27,7±9,1	30,5±8,0
ТРА, років	8,3±6,1	4,4±4,7	9,2±6,0*	5,8±4,6	9,1±4,6*	6,6±4,9
DAS28	4,9±1,2	5,3±1,1	5,0±1,1	4,7±1,3	4,8±1,1	5,0±1,3
СРП, мг/л	21,9±26,9	25,9±26,4	25,2±25,0	17,8±27,0	18,1±20,5	26,2±29,4

Примітки однакові для таб 5.19 та 5.20: 1. (+) – приймали відповідний препарат; 2. (–) – не приймали відповідний препарат; 3. МРА – маніфестація ревматоїдного артриту; 4. ТРА – тривалість ревматоїдного артриту; 5. * – достовірні відмінності між залежно від прийому (+/–) досліджуваного препарату, $p < 0,05$.

Таблиця 5.20

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі в постменопаузальному періоді залежно від терапії

Групи Показники	Метотрексат		Глюкокортикоїди		Біологічні агенти	
	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)
Кількість, n	41	7	37	11	16	32
Вік, років	57,3±6,0	59,0±5,0	56,8±5,8	60,1±5,6	54,8±3,2*	59,0±6,4
ІМТ, кг/м ²	27,6±4,6	28,6±3,9	28,1±4,2	26,5±5,1	29,7±5,2	26,7±3,7
МРА, років	44,0±10,9	52,4±11,8	43,6±11,9	50,6±7,2	43,8±8,9	45,9±12,4
ТРА, роки	13,4±8,2*	6,6±12,2	13,2±9,7*	9,5±5,3	11,0±7,1	13,1±10,0
DAS28	4,5±1,3	4,9±0,8	4,6±1,3	4,4±0,9	4,8±1,1	4,4±1,3
СРП, мг/л	12,3±10,0*	39,2±32,0	14,8±16,2	20,7±21,8	12,9±11,8	17,9±19,8

Примітки однакові для таб 5.19 та 5.20, указані після таб.19.

Розподіл груп хворих залежно від базисної, біологічної терапії та терапії глюкокортикоїдами надано в таблицях 5.21 та 5.22.

Таблиця 5.21

Розподіл хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі залежно від терапії метотрексатом, глюкокортикоїдами, біологічними агентами

Тип терапії	Частка хворих	Частка хворих з МТХ	Частка хворих з ГК	Частка хворих з БА
Хворі в репродуктивному періоді				
Без терапії	8,7% (6/69)			
ГК	4,3% (3/69)		62,3% (43/69)	
МТХ+ГК	20,3% (14/69)	87,0% (60/69)		46,4% (32/69)
МХТ+ГК+БА	37,7% (26/69)			
МХТ+БА	8,7% (6/69)			
МТХ	20,3% (14/69)			
Хворі в постменопаузальному періоді				
Без терапії	6,3% (3/48)			
ГК	8,3% (4/48)		77,1% (37/69)	
МТХ+ГК	39,6% (19/48)	85,4% (41/48)		33,3% (16/48)
МХТ+ГК+БА	29,2% (14/48)			
МХТ+БА	4,2% (2/48)			
МТХ	12,5% (6/48)			

Таблиця 5.22

Розподіл хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі залежно від групи біологічних агентів

	Ж-Вся група	Ж-РепрП	Ж-ПМП
Блокатори TNF	27,4% (32/117)	31,9% (22/69)	20,8% (10/48)
Блокатори IL-6	11,1% (13/117)	14,5% (10/69)	6,3% (3/48)
Блокатори CD 20	14,5% (17/117)	20,3% (14/69)	6,3% (3/48)
Блокатори Янус Кінази	4,3% (5/117)	2,9% (2/69)	6,3% (3/48)

З метою визначення, яка з груп препаратів має переважний вплив на стан кісткової тканини різних відділів скелету у хворих жіночої статі, проведено регресійний аналіз. Встановлено, що на показники МЩКТ L1-L4 у всій групі хворих достовірний негативний вплив має застосування ГК ($p=0,01$); у Ж-РепП – визначена тенденція до негативного впливу ГК ($p=0,06$); у Ж-ПМП – достовірний негативний вплив має застосування МТх ($p=0,02$) (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Результати регресійного аналізу впливу терапії ревматоїдного артриту на стан кісткової тканини L1-L4 (г/см^2) в хворих жіночої статі

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Вся група						
МХТ	-0,07	0,10	0,45	0,07	2,99	0,03
ГК	-0,25	0,09	0,01*			
БА	0,01	0,10	0,93			
Хворі в репродуктивному періоді						
МХТ	0,15	0,13	0,24	0,11	2,59	0,06
ГК	-0,24	0,13	0,06			
БА	-0,18	0,13	0,17			
Хворі в постменопаузальному періоді						
МХТ	-0,37	0,15	0,02*	0,15	2,56	0,07
ГК	-0,11	0,14	0,46			
БА	0,11	0,15	0,46			

Примітка. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

На стан КТ ШСК достовірний негативний вплив має застосування ГК як в усій групі хворих жіночої статі ($p=0,001$), так й Ж-РепП ($p=0,009$); у Ж-ПМП встановлено тенденції до негативного впливу МТх ($p=0,06$) та позитивного БА ($p=0,06$) (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Результати регресійного аналізу впливу терапії ревматоїдного артриту на стан кісткової тканини шийки стегнової кістки (г/см^2) в хворих жіночої статі

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Вся група						
МХТ	-0,14	0,09	0,12	0,12	5,10	0,002
ГК	-0,30	0,09	0,001*			
БА	0,05	0,09	0,57			
Хворі в репродуктивному періоді						
МХТ	-0,08	0,12	0,52	0,20	5,50	0,002
ГК	-0,33	0,12	0,009*			
БА	-0,17	0,12	0,17			
	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	P
Хворі в постменопаузальному періоді						
МХТ	-0,29	0,15	0,06	0,12	2,04	0,12
ГК	-0,04	0,15	0,79			
БА	0,29	0,15	0,06			

Примітка. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Встановлені особливості доповнені результатами аналізу впливу лікарських засобів на стан КТ ВСК – у Ж-ПМП застосування МТх достовірно негативно впливає на МЦКТ ВСК, а БА – достовірно позитивно (табл. 5.25).

Таблиця 5.25

Результати регресійного аналізу впливу терапії ревматоїдного артриту на стан кісткової тканини всієї стегнової кістки (г/см^2) в хворих жіночої статі

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Вся група						
МХТ	-0,18	0,09	0,06	0,11	4,49	0,005
ГК	-0,27	0,09	0,005*			
БА	0,12	0,09	0,21			

Продовження таблиці 5.25

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Хворі в репродуктивному періоді						
МХТ	-0,09	0,13	0,48	0,12	3,03	0,04
ГК	-0,25	0,13	0,05*			
БА	-0,12	0,13	0,36			
Хворі в постменопаузальному періоді						
МХТ	-0,31	0,14	0,04*	0,19	3,44	0,02
ГК	-0,14	0,14	0,32			
БА	0,38	0,14	0,01*			

Примітка. * – Достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Результати аналізу впливу терапії на стан КТ різних ділянок кісток передпліччя (СТКП, ДТКП, УДВКП) показали достовірний зв'язок тільки з показниками МЦКТ ультрадистального відділу КП. Встановлено, що на даний показник в усій групі пацієнток має негативний вплив застосування ГК ($p=0,02$) та позитивний – застосування БА ($p=0,03$). У Ж-РепП не виявлено достовірного впливу будь-якого типу терапії РА на МЦКТ усіх досліджуваних ділянок кісток передпліччя. У той час, як у Ж-ПМП підтверджена загальна тенденція до негативного впливу ГК ($p=0,07$) та позитивний вплив БА ($p=0,03$) (табл. 5.26).

Таблиця 5.26

Результати регресійного аналізу впливу терапії ревматоїдного артриту на стан кісткової тканини ультрадистального відділу кісток передпліччя (г/см^2) в хворих жіночої статі.

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Вся група						
МХТ	-0,09	0,10	0,35	0,08	3,05	0,03
ГК	-0,23	0,09	0,02*			
БА	0,21	0,10	0,03*			

Продовження таблиці 5.26

	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Хворі в репродуктивному періоді						
МХТ	-0,04	0,13	0,78	0,01	0,24	0,87
ГК	-0,10	0,13	0,46			
БА	0,03	0,14	0,84			
Хворі в постменопаузальному періоді						
МХТ	-0,15	0,15	0,33	0,15	2,68	0,06
ГК	-0,27	0,14	0,07			
БА	0,32	0,15	0,03*			

Примітка: * – Достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

З метою визначення прогностичної цінності індексів стандартизації дози ГК для моніторингу втрати кісткової маси різних відділів скелету в хворих на РА жіночої статі проведено покроковий регресійний аналіз. Так, в цілому для всіх хворих на РА жіночої статі факт прийому ГК (+/-) ($p < 0,05$), незалежно від дози та тривалості, достовірно негативно впливає на показники МЩКТ L1-L4 ($p = 0,03$) та ШСТ ($p = 0,006$). Для втрати МЩКТ ШСК в усій групі пацієток достовірно інформативними є кумулятивна доза ГК по ПР ($p = 0,02$), а для МЩКТ СТКП – доза $\text{ГК} \geq 5$ мг/д ($p = 0,008$) (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

Результати регресійного аналізу між показниками МЩКТ та терапією ревматоїдного артрити в усій групі хворих на ревматоїдний артрит жінок

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
МЩКТ L1-L4, г/см ²						
Прийом ГК (+/-)	-0,22	0,10	0,03*	0,13	4,33	0,006
КД ГК по ПР	-0,14	0,09	0,12			
Доза $\text{ГК} \geq 5$ Мг/д	-0,11	0,10	0,25			

Продовження таблиці 5.27

Індекси	B-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
МЩКТ ШСК, г/см ²						
Прийом ГК (+/-)	-0,27	0,09	0,006*	0,17	5,59	0,0004
КД ГК по ПР	-0,36	0,15	0,02*			
Доза ГК ≥5 Мг/д	0,23	0,16	0,14			
МЩКТ СТП, г/см ²						
Доза ГК ≥5 мг/д	-0,24	0,09	0,008*	0,12	7,29	0,008

Примітки: 1. ПР – преднізолон; 2. КД – кумулятивна доза; 3. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

У Ж-РепП прогностичну цінність для моніторингу стану МЩКТ L1-L4 ($p=0,01$) та ШСК ($p=0,001$) має також сам факт прийому ГК (+/-), незалежно від дози та тривалості. Для прогнозування втрати КТ на рівні ШСК достовірну інформативність мають й інші індекси стандартизації дози ГК: кумулятивна доза ГК по ПР ($p=0,05-0,004$) та доза ГК ≥ 5 мг/д ($p=0,02$). Що стосується МЩКТ кісток передпліччя, то у Ж-РепП виявлений достовірний регресійний зв'язок тільки між МЩКТ УДВКП та індексами стандартизації дози ГК, зокрема з кумулятивною дозою ГК по ПР ($p=0,0001$) та дозою ГК ≥ 5 мг/д ($p=0,0001$) (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Результати регресійного аналізу між МЩКТ та терапією ревматоїдного артриту у хворих жінок репродуктивного періоду

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
МЩКТ L1-L4, г/см ²						
Прийом ГК (+/-)	-0,29	0,12	0,01*	0,12	4,56	0,01
КД ГК/ППТ (г/м ²)	-0,23	0,11	0,05			
МЩКТ ШСК, г/см ²						
Прийом ГК (+/-)	-0,41	0,12	0,001*	0,32	7,51	0,00005
КД ГК/ППТ (г/м ²)	-0,21	0,10	0,05			
КД ГК по ПР	-0,69	0,22	0,004*			
Доза ГК ≥5 мг/д	0,56	0,23	0,02*			

Продовження таблиці 5.28

МЩКТ УДВКП, г/см ²						
КД ГК/ППТ (г/м ²)	-0,21	0,10	0,06	0,27	5,88	0,0004
КД ГК по ПР	-0,96	0,23	0,0001*			
Доза ГК ≥ 5 мг/д	1,03	0,24	0,0001*			
Прийом ГК (+/-)	-0,2233	0,12	0,07			

Примітки: 1. КД – кумулятивна доза; 2. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

У Ж-ПМП не виявлено достовірно-інформативного індексу стандартизації дози ГК для МЩКТ L1-L4. Встановлена тільки тенденція зв'язку між МЩКТ даної ділянки скелету та дозою ГК ≥ 5 мг/д ($p=0,07$). Цей індекс виявився достовірним для прогнозування втрати кісткової маси у ділянці СТКП ($p=0,02$). Щодо ділянки дослідження стегнової кістки, то у Ж-ПМП, так як у Ж-РепП для МЩКТ кісток передпліччя, визначена ділянка МЩКТ всієї стегнової кістки (не стандартна зона – ШСК), показники якої достовірно пов'язані з кумулятивною дозою ГК по ПР ($p=0,02-0,007$) та дозою ГК ≥ 5 мг/д ($p=0,02$) (табл. 5.29).

Таблиця 5.29

Результати регресійного аналізу між показниками МЩКТ та терапією РА у хворих жінок постменопаузального періоду

Індекси	B-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
МЩКТ L1-L4, г/см ²						
Доза ГК ≥5 Мг/д	-0,26	0,14	0,07	0,07	3,29	0,08
МЩКТ ВСК, г/см ²						
КД ГК/ППТ (г/м ²)	-4,50	1,60	0,007*	0,20	3,62	0,02
КД ГК по ПР	3,79	1,49	0,02*			
Доза ГК ≥5 Мг/д	0,64	0,23	0,02*			
МЩКТ СТКП, г/см ²						
Доза ГК ≥5 Мг/д	-0,44	0,18	0,02*	0,11	2,89	0,06
ТП ГК в дозі ≥5 Мг/д	0,33	0,18	0,07			

Примітки: 1. Мг/д – мг/д; 2. ТП – тривалість прийому; 3. КД – кумулятивна доза; 4. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Таким чином, застосування ГК у лікуванні жінок з РА достовірно негативно впливає на показники МЩКТ усіх відділів скелету, особливо на стан КТ стегнової кістки у хворих в РепП. Застосування МТх пов'язано зі зниженням показників МЩКТ L1-L4 та ВСТ у пацієнток в ПМП, а БА мають протективні властивості щодо збереження кісткової маси на рівні ВСТ та УДВКП у цієї групи хворих. На тлі прийому ГК (+/-) для моніторингу втрати кісткової маси у хворих жінок на рівні кісток передпліччя слід звертати особливу увагу на показники МЩКТ УДВКП та ВСК. У чоловіків, хворих на РА, встановлено сайт-специфічний дозозалежний вплив терапії глюкокортикоїдами на стан кісткової тканини, що достовірно асоціюється з індексами стандартизації дози ГК: доза ГК ≥ 5 мг/д з показником МЩКТ L1-L4 та тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д з показниками МЩКТ ШСК і СТКП (табл. 5.30).

Таблиця 5.30

Вплив терапії РА на показники МЩКТ у хворих на різної статі.

	Ж-Вся група	РепрП	ПМП	Чоловіки
МЩКТ L1-L4	ГК (-)	ГК (-?)	МТх (-)	ГК (-?)
МЩКТ ШСК	ГК (-)	ГК (-)	МТх (-?) / БА (+?)	
МЩКТ ВСТ	ГК (-)	ГК (-)	МТх (-) / БА (+)	
МЩКТ УДВКП	ГК (-) / БА (+)		БА (+) / ГК (-?)	

Примітки: 1. - - негативний вплив, 2. + - позитивний вплив,

3. ? – сумнівний вплив.

Висновки до п'ятого розділу:

1. У хворих на РА стан МЩКТ пов'язаний з особливостями клінічного перебігу захворювання. Факторами ризику щодо втрати кісткової маси є: для хворих жінок у репродуктивному віці – рання маніфестація РА та серопозитивність за РФ (МЩКТ кісток передпліччя); для хворих жінок у постменопаузі – тривалість РА >2-х років (МЩКТ L1-L4) та висока активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ стегнової кістки), обидва фактори сприяють втраті МЩКТ на рівні кісток передпліччя; для

чоловіків, хворих на РА – тривалість РА >2-х років (МЩКТ усіх відділів скелету) та активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ L1-L4).

2. Застосування ГК у лікуванні жінок з РА достовірно негативно впливає на показники МЩКТ усіх відділів скелету, особливо на стан КТ стегнової кістки у хворих в РепП. Застосування МТх пов'язано зі зниженням показників МЩКТ L1-L4 та ВСТ у пацієнток в ПМП, а БА мають протективні властивості щодо збереження кісткової маси на рівні ВСТ та УДВКП у цієї групи хворих. На тлі прийому ГК для моніторингу втрати кісткової маси у хворих жінок на рівні кісток передпліччя слід звертати особливу увагу на показники МЩКТ УДВКП та ВСК.

3. У чоловіків, хворих на РА, встановлено дозозалежний вплив терапії глюкокортикоїдами на стан кісткової тканини, що достовірно асоціюється з індексами стандартизації дози ГК: доза ГК ≥ 5 мг/д з показником МЩКТ L1-L4 та тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д з показниками МЩКТ ШСК і СТП.

4. Застосування ГК в терапії РА сприяє системній (зниження показників МЩКТ різних відділів скелету) та пов'язано з розвитком ерозій та прогресуванням Ro-стадії РА у осіб обох статей.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. Гарміш 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).

2. 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).

3. 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).

4. 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).

5. 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).

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

6.1 Особливості показників метаболізму кісткової тканини у жінок з ревматоїдним артритом, залежно від фізіологічних періодів

З метою вивчення особливостей показників метаболізму кісткової тканини, а також зв'язків між ними та МЩКТ й маркерами клінічного перебігу РА проведено аналіз даних 58 хворих на РА жіночої статі віком 21-66 років, з них 36 – РепП та 22 – ПМП. За основними клініко-анамнестичними характеристиками групи РепП та ПМП достовірно не відрізнялись, окрім ІМТ, який був вірогідно більшим у хворих в ПМП ($p < 0,05$), що, на нашу думку, не перешкоджає проведенню подальшого аналізу. Клініко-анамнестична характеристика представлена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ревматоїдний артрит, з визначеними маркерами та регуляторами МЩКТ.

Показники \ Групи	Вся група	Фізіологічний період	
		РепП	ПМП
Кількість, n	58	36	22
Вік, роки	44,0±12,6	35,9±8,7	57,1±4,1
ІМТ, кг/м ²	25,6±5,1	23,8±4,3	28,6±5,0*
Тривалість РА, роки	9,3±5,8	8,9±5,7	10,0±6,1
Тривалість РА >2 років, %	86,2	83,3	89,9
Серопозитивний варіант РА, %	94,8	91,7	100,0
К-ть хв. з РА I Ro-стадії, %	6,9	8,3	4,6
К-ть хв., що приймали глюкокортикоїди, %	65,5	58,8	72,1
К-ть хв., що приймали метотрексат, %	93,1	91,7	95,5
К-ть хв., що приймали біологічні агенти, %	65,5	66,7	63,6

Примітка: * – достовірні відмінності, $p < 0,05$.

Серед обстежених пацієнток знижені показники МЩКТ (ОП та Опн) на рівні L1-L4, ШСК та кісток передпліччя мали 39,7% (23/58). Причому в групі хворих РепП достовірно переважали хворі з показниками МЩКТ у межах норми (L1-L4 та ШСК по 77,8% (28/36), на рівні СТКП – 83,3% (30/36)), а у групі ПМП – особи зі зниженими показниками МЩКТ (L1-L4 та ШСК по 68,2,8% (15/22), на рівні СТКП – 77,3% (17/22)) ($\chi^2=12,1-21,8$; $p<0,005$).

Дефіцит та недостатність 25(ОН)D (рівень 25(ОН)D <30 нг/мл) було діагностовано у майже половини обстежених хворих (46,6% (27/58)). Причому, серед пацієнток РепП кількість хворих з рівнем 25(ОН)D <30 нг/мл була достовірно більшою (50,0% (18/36); $\chi^2=8,4$; $p<0,05$) порівняно з відповідним показником у хворих в ПМП. У пацієнток ПМП цей показник сягав 40,9% (9/22). Слід зазначити, що у всій групі хворих 22,4% (13/58) хворих на РА жінок мали рівень 25(ОН)D у сироватці крові >60 нг/мл (рис. 6.1).

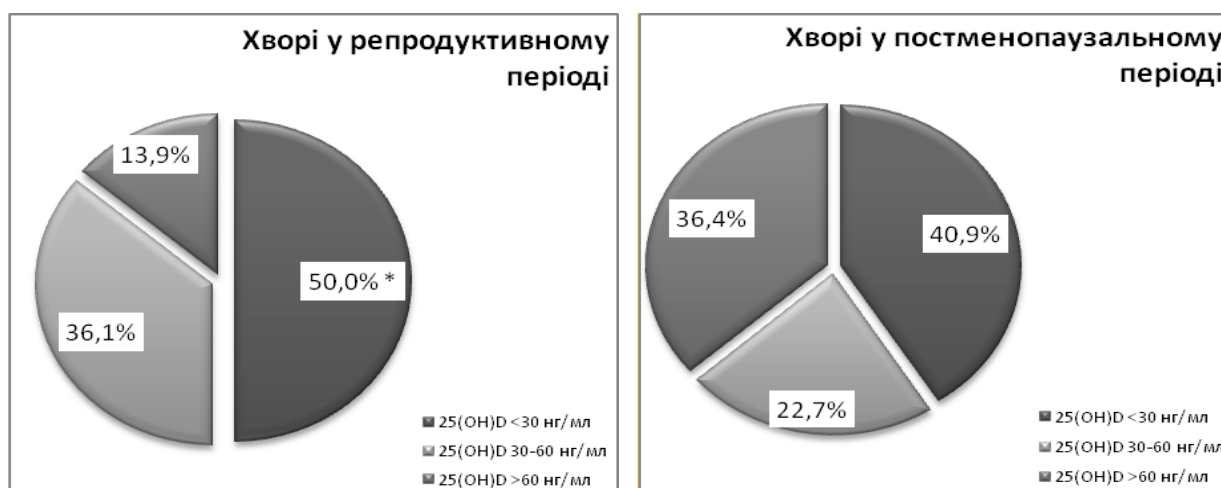


Рис. 6.1 Частка хворих на РА з різним рівнем 25(ОН)D (нг/мл) в сироватці крові залежно від фізіологічного періоду життя.

Примітка. * – достовірні відмінності між групами залежно від рівня 25(ОН)D в сироватці крові, $p<0,05$.

За результатами вивчення рівнів ПТГ у сироватці крові обстежених хворих встановлено, що переважна більшість ($p<0,05$) пацієнток, як РепП, так і ПМП, мали рівень ПТГ у межах референтних значень (74,1% (43/58), одна пацієнтка (1,7%) у постменопаузальному періоді мала показник ПТГ нижче нормативного (<9,5 пг/мл),

а у 24,1% (14/58) хворих діагностовано підвищений рівень ПТГ ($>75,0$ пг/мл) – гіперпаратиреоз різного ступеня вираженості (рис. 6.2).

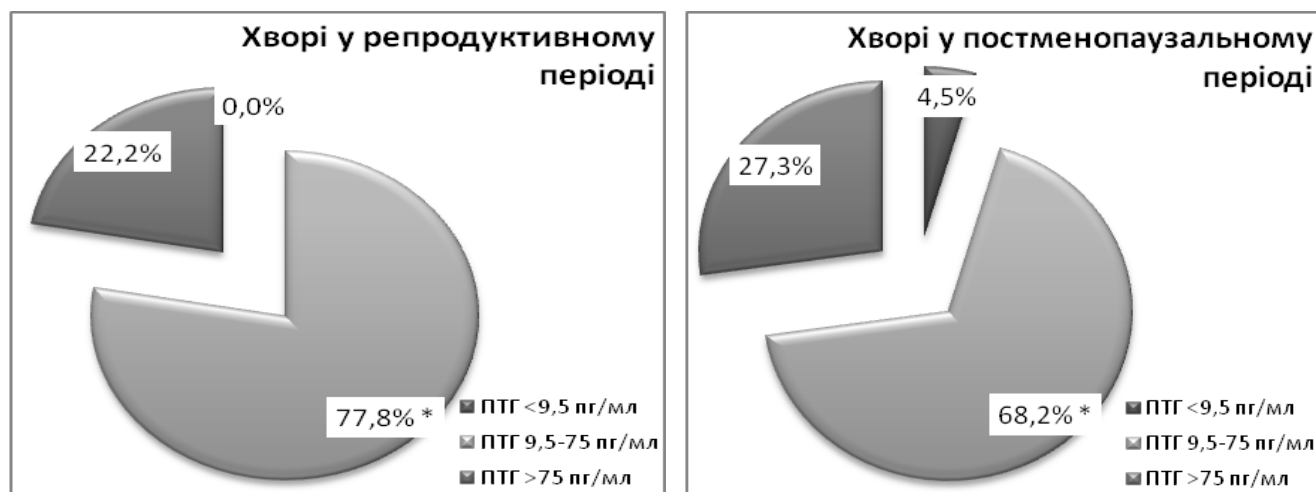


Рис. 6.2 Частка хворих на РА з різним рівнем ПТГ (пг/мл) в сироватці крові залежно від фізіологічного періоду життя.

Примітка. * – достовірні відмінності в групах залежно від рівня ПТГ в сироватці крові, $p < 0,05$.

84,5% (49/58) пацієнок мали нормальний рівень ОРГ в сироватці крові (1,8-6,4 пмоль/л), причому частка таких хворих була достовірно більшою як в РепП (83,3% (30/36); $\chi^2=7,6$; $p < 0,05$), так й у ПМП (86,4% (19/22); $\chi^2=5,4$; $p=0,05$) періодах; вищі за референтні значення показники ОРГ ($>6,4$ пмоль/л) мали відповідно 11,1 та 13,6% пацієнок (рис. 6.3).

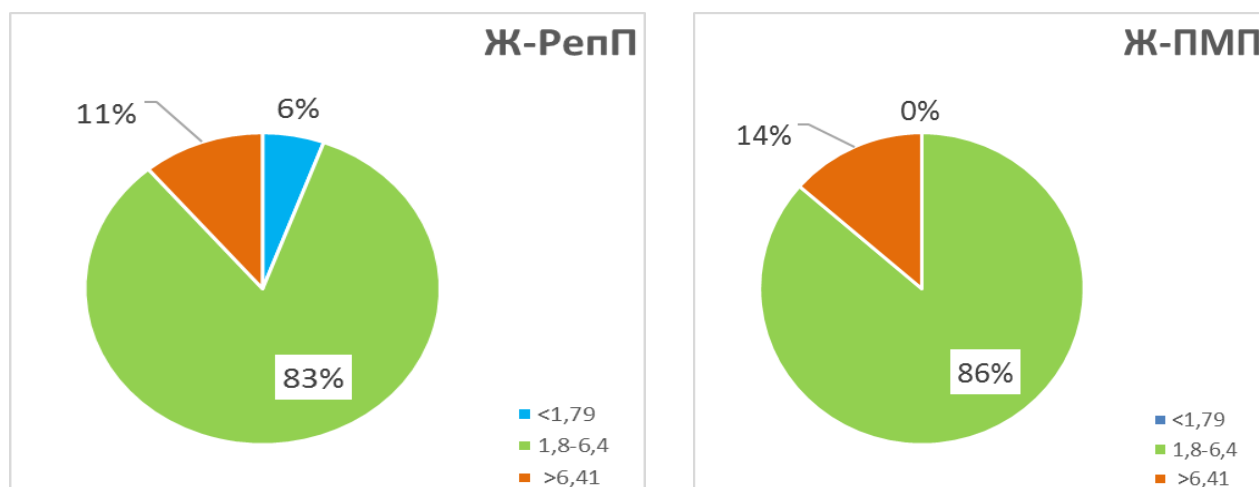


Рис. 6.3 Частка хворих на РА з різним рівнем ОРГ (пмоль/л) в сироватці крові залежно від фізіологічного періоду життя.

Показники RANKL у межах референтних значень (0,04-0,43 пмоль/л) мали 70,2% (40/58) серед усіх обстежених пацієнток, причому показники RANKL нижче референтних значень (<0,04 пмоль/л) визначені тільки у Ж-РепП, а вищі (>0,43 пмоль/л) – у 16,7% Ж-РепП та 33,3% Ж-ПМП, що достовірно відрізнялось між групами ($\chi^2=6,3$; $p<0,05$) (рис. 6.4).

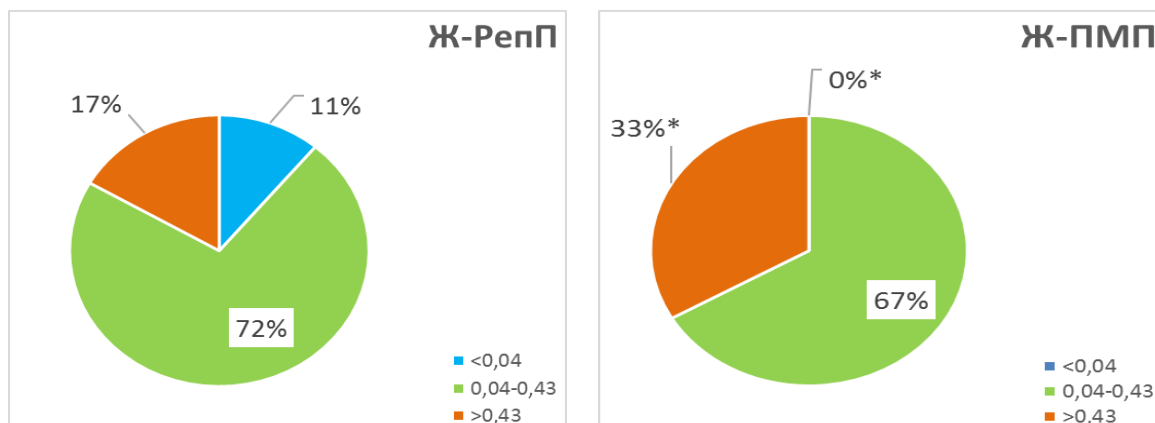


Рис. 6.4 Частка хворих на РА з різним рівнем RANKL (пмоль/л) в сироватці крові залежно від фізіологічного періоду життя.

Примітка. * – достовірні відмінності між групами, $p<0,05$.

Рівень С-ТР в сироватці крові <0,4 нг/мл мали 72,4% (42/58). Так само й після розподілу пацієнток залежно від фізіологічних періодів: у Ж-РепП – 77,8% (28/36), у Ж-ПМП – 63,6% (14/22), причому частка осіб Ж-РепП була вірогідно більшою порівняно з відповідним показником Ж-ПМП ($\chi^2=10,1$; $p=0,002$) (рис. 6.5).

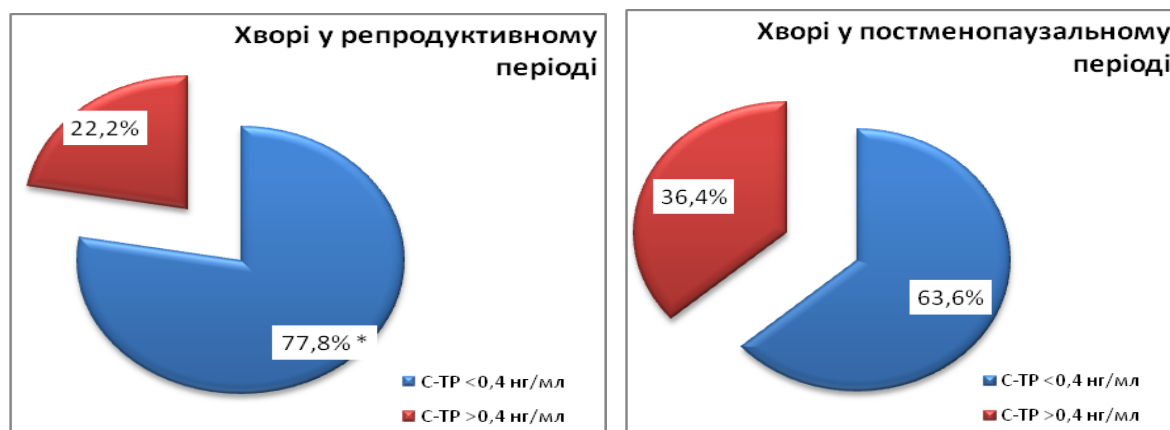


Рис. 6.5 Частка хворих на РА з різним рівнем С-ТР (нг/мл) в сироватці крові залежно від фізіологічного періоду життя.

Примітка. * – достовірні відмінності між групами, $p<0,05$.

Незважаючи на одержані вірогідні відмінності між показниками частки хворих з різним рівнем показників маркерів метаболізму КТ (25(ОН)D, ПТГ, OPG, RANKL, С-ТР), достовірних відмінностей за середніми величинами залежно від фізіологічних періодів обстежених жінок не виявлено (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Показники метаболізму кісткової тканини в хворих на ревматоїдний артрит залежно від фізіологічних періодів

Показники	Вся група	Фізіологічний період	
		Репродуктивний	Постменопаузальний
ПТГ, пг/мл	50,0 [38,9-73,4]	50,0 [37,8-73,4]	47,9 [40,3-85,1]
25(ОН)D, нг/мл	33,5 [25,4-59,1]	30,4 [24,7-52,6]	46,3 [25,7-69,9]
OPG, пмоль/л	4,3 [3,4-5,2]	4,4 [3,6-5,2]	4,3 [3,4-5,2]
RANKL, пмоль/л	0,30 [0,19-0,42]	0,28 [0,11-0,39]	0,35 [0,23-0,45]
С-ТР, нг/мл	0,24 [0,18-0,42]	0,22 [0,17-0,36]	0,31 [0,21-0,44]

Примітка. Результати представлені у вигляді Ме [LQ-UQ].

За результатами вивчення співвідношення OPG/RANKL встановлена тенденція ($T = 3,65$; $p = 0,06$) до вищого показника в Ж-РепП порівняно з особами Ж-ПМП, що свідчить про вищу активність метаболізму КТ, зокрема процесів диференціації остеокластів, у даної категорії пацієнтів (рис. 6.6).

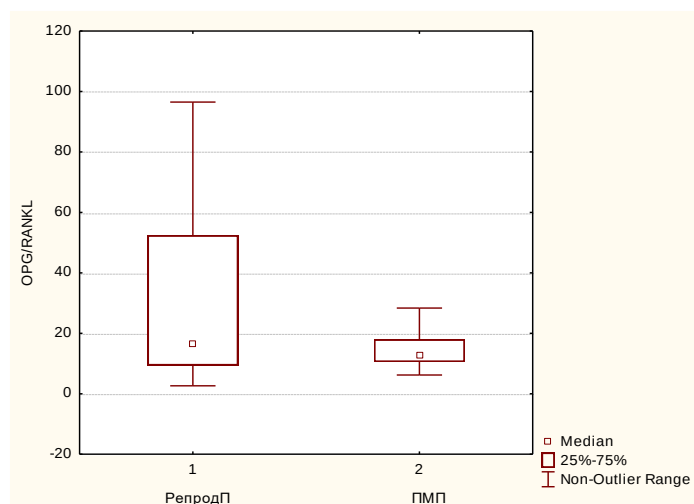


Рис. 6.6 Співвідношення OPG/RANKL у хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів.

Результати кореляційного аналізу не виявили достовірного зв'язку між показниками OPG та RANKL, як в усій групі обстежених хворих ($r = -0,08$; $p=0,55$), так і окремо у пацієток в репродуктивному ($r = -0,15$; $p=0,39$) й постменопаузальному ($r = 0,22$; $p=0,35$) періодах.

Окремо, показники OPG (пмоль/л) та RANKL (пмоль/л) достовірно корелювали з показником співвідношення OPG/RANKL. Причому, зв'язок між показниками OPG (пмоль/л) та OPG/RANKL в усій групі обстежених був вірогідним ($r = 0,32$; $p=0,03$) за рахунок достовірного зв'язку в репродуктивному періоді ($r = 0,49$; $p=0,003$). В постменопаузі він виявився невірогідним ($r = 0,36$; $p=0,12$).

Кореляційний зв'язок між показниками RANKL (пмоль/л) та співвідношенням OPG/RANKL як в усій групі хворих на РА, так й окремо в підгрупах у репродуктивному та постменопаузальному періодах був вірогідним, сильним та зворотного напрямку ($r = (-0,74) - (-0,62)$; $p<0,01$) (рис. 6.3).

У хворих Ж-РепП встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між показниками ПТГ та 25(OH)D, чого не було визначено в групі Ж-ПМП (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит залежно від репродуктивного періоду (Spearman, R)

Групи/показники		Репродуктивний період					
		ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	C-TP
ПостМП п-д	ПТГ	1,00	-0,34 *	0,19	0,21	-0,07	-0,16
	25(OH)D	0,21	1,00	-0,25	-0,18	0,04	-0,29
	OPG	-0,17	0,15	1,00	0,64 *	-0,28	0,06
	OPG/RANKL	-0,20	0,08	0,61 *	1,00	-0,87 *	-0,05
	RANKL	0,07	-0,02	0,08	-0,65 *	1,00	0,02
	C-TP	0,30	0,32	-0,02	0,04	-0,15	1,00

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p<0,05$.

6.2 Зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини, маркерами перебігу ревматоїдного артриту та станом кісткової тканини.

З метою визначення наявності зв'язків між показниками метаболізму КТ та основними клініко-анамнестичними характеристиками, у тому числі віком, ІМТ, тривалістю ПМП, клінічними маркерами перебігу та активності РА, проведений кореляційний аналіз між зазначеними показниками в загальній групі обстежених жінок, хворих на РА (табл. 6.4), та окремо в підгрупах РепП(табл. 6.5) й ПМП (табл. 6.6) [155-157].

Таблиця 6.4

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму КТ та клініко-анамнестичними маркерами перебігу РА в усій групі хворих (Spearman, R).

Показники	ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	C-TP
Вік, років	0,06	0,07	0,05	-0,12	-0,04	0,11
ІМТ, кг/м ²	-0,14	-0,09	-0,12	-0,01	-0,23	0,24
ТПМП, років	-0,01	0,12	0,02	-0,18	-0,13	0,22
Тривалість РА	0,31*	0,10	0,10	-0,07	0,09	-0,03
Наявність ерозій	0,15	-0,13	0,33*	-0,43*	0,22	0,06
Ro-стадія за Штейнброкером	0,38*	-0,11	0,12	-0,22	0,07	0,08
Рахунок ерозій за Шарпом	0,36*	-0,01	0,07	-0,14	-0,03	0,11
Метакарпальний індекс.	-0,20	-0,07	-0,25	0,27*	0,01	-0,16
Ступінь ФНС	0,01	-0,18	0,17	-0,23	0,00	0,15
АЦЦП (+/-)	0,18	-0,16	0,02	-0,04	0,03	-0,01
РФ (+/-)	-0,27*	0,03	-0,02	0,06	0,08	-0,10
DAS28	0,08	0,02	-0,29*	0,24	-0,28*	0,16
Ступінь DAS28	0,14	0,00	-0,29*	0,16	-0,18	0,03

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p < 0,05$.

Рівень ПТГ (пг/мл) в сироватці крові достовірно ($p<0,05$) позитивно корелював з тривалістю РА (років) в усій групі хворих (табл. 6.4) та рахунком ерозій за модифікованою методикою Шарпа, переважно за рахунок достовірного зв'язку між зазначеними показниками в групі пацієнток репродуктивного періоду. У загальній групі хворих жінок встановлені достовірні кореляції ($p<0,05$) між: рівнем ПТГ та тривалістю ($R=0,31$), рентгенологічними ознаками (Ro-стадія ($R=0,33$) та кількістю ерозій ($R=0,36$)) й серопозитивністю за РФ ($R=-0,27$); рівнем OPG та наявністю ерозій ($R=0,33$) й активністю РА ($R=-0,29$); рівнем RANKL й активністю РА ($R=-0,28$) (табл. 6.4).

Таблиця 6.5

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму КТ та клініко-анамнестичними маркерами перебігу РА у пацієнток РепП (Spearman, R)

Показники	ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	C-TP
Вік, років	0,25	-0,21	0,15	0,16	-0,11	-0,04
ІМТ, кг/м ²	-0,21	-0,14	0,00	-0,18	0,29	0,00
Тривалість РА	0,30	-0,03	0,14	0,22	-0,12	-0,19
Наявність ерозій	0,15	-0,19	0,40*	0,36*	-0,04	-0,28
Ro-стадія за Штейнброкером	0,38*	-0,24	0,12	0,12	0,05	-0,31
Рахунок ерозій за Шарпом	0,48*	-0,20	0,03	0,07	0,02	-0,27
Метакарпальний індекс.	-0,12	0,15	-0,44*	-0,17	-0,06	0,10
Ступінь ФНС	0,16	-0,26	0,31	0,18	0,05	-0,16
АЦЦП (+/-)	0,26	-0,21	0,15	0,06	-0,04	0,01
РФ (+/-)	-0,34*	0,08	-0,04	0,06	-0,08	-0,22
DAS28	0,02	0,00	-0,31	-0,41*	0,35*	0,02
Ступінь DAS28	0,08	0,04	-0,29	-0,34*	0,28	-0,08

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p<0,05$.

У хворих Ж-РепП достовірні кореляції ($p < 0,05$) визначені між рівнем ПТГ та рентгенологічними ознаками (Ro-стадія ($R = 0,38$) та кількість ерозій ($R = 0,48$)) й серопозитивністю за РФ ($R = -0,34$); рівнем OPG та наявністю ерозій ($R = 0,40$), показником кортикально-трабекулярного співвідношення ($R = -0,44$); RANKL й активністю РА ($R = 0,35$) (табл. 6.5).

У Ж-ПМП достовірні кореляційні зв'язки визначені тільки між рівнем ПТГ та віком ($R = -0,45$), рівнем С-ТР та серопозитивністю за АЦЦП ($R = -0,46$) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму КТ та клініко-анамнестичними маркерами перебігу РА у пацієнток ПМП (Spearman, R)

Показники	ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	С-ТР
Вік, років	-0,45*	0,06	0,07	0,02	0,01	-0,17
ІМТ, кг/м ²	-0,08	-0,36	-0,32	-0,07	-0,06	-0,12
ТПМП, років	-0,33	-0,06	0,22	0,18	0,12	-0,17
Тривалість РА	0,30	0,25	-0,08	-0,21	0,15	0,26
Наявність ерозій	0,22	-0,05	0,15	-0,11	0,26	-0,21
Ro-стадія	0,30	0,10	0,07	0,01	0,08	0,01
Рахунок ерозій за Шарпом	0,12	0,15	0,08	-0,06	0,13	0,02
Метакарпальний індекс.	-0,30	-0,12	0,03	0,09	-0,03	-0,18
Ступінь ФНС	-0,19	-0,06	-0,02	-0,21	0,26	-0,31
АЦЦП (+/-)	-0,03	-0,14	-0,30	-0,07	-0,07	-0,46*
РФ (+/-)	-0,05	-0,29	-0,26	-0,33	0,31	0,34
DAS28	0,16	0,19	-0,30	-0,07	-0,04	0,05
Ступінь DAS28	0,22	0,10	-0,37	0,03	-0,22	-0,13

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p < 0,05$.

На наступному етапі вивчали зв'язки між маркерами метаболізму кісткової тканини та розвитком остеопенії/остеопорозу в хворих на РА.

У всій групі хворих на РА жінок показник МЩКТ ШСТ достовірно ($p < 0,05$) корелював з рівнями ПТГ та OPG ($R = -0,29$) в сироватці крові, а МЩКТ УДВКП – з рівнем RANKL ($R = -0,29$) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини в усій групі хворих (Spearman, R)

Показники	ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	C-TP
МЩКТ L1-L4	-0,04	0,05	0,03	0,10	-0,12	-0,08
ОП/Опн L1-L4	0,24	0,04	0,00	-0,04	0,10	0,01
МЩКТ ШСК	-0,34*	0,11	-0,29*	-0,16	0,03	0,15
ОП/Опн ШСК	-0,13	0,04	-0,04	0,05	-0,11	-0,21
МЩКТ ВСК	-0,21	-0,08	-0,22	-0,09	-0,01	0,10
МЩКТ СТКП	-0,14	-0,14	-0,11	-0,06	-0,05	0,06
ОП/Опн СТКП	0,04	0,19	0,09	0,06	0,00	0,05
МЩКТ ДТКП	-0,12	-0,14	-0,20	-0,04	-0,05	0,05
МЩКТ УДВКП	-0,10	-0,06	-0,15	0,17	-0,29*	0,03
МЩКТ ЗпКП	-0,08	-0,18	-0,14	0,01	-0,09	-0,02

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p < 0,05$.

У Ж-РепП показник МЩКТ ШСК вірогідно корелює з рівнем ПТГ ($R = -0,38$; $p < 0,05$), а наявність знижених показників МЩКТ на рівні ШСК (остеопороз/остеопенія) – з рівнем OPG ($R = -0,33$; $p < 0,05$) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток репродуктивного періоду (Spearman, R)

Показники	ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	C-TP
МЩКТ L1-L4	-0,13	0,16	-0,01	-0,09	0,13	0,09
ОП/Опн L1-L4	0,09	-0,08	0,16	-0,03	0,10	0,03
МЩКТ ШСК	-0,38 *	0,14	-0,30	-0,22	0,12	0,21
ОП/Опн ШСК	-0,30	0,04	-0,33*	-0,20	0,09	-0,02
МЩКТ ВСК	-0,27	-0,07	-0,16	-0,10	0,05	0,14
МЩКТ СТКП	-0,15	-0,01	0,07	0,01	-0,01	0,23
ОП/Опн СТКП	0,04	0,09	-0,11	-0,01	-0,09	-0,15
МЩКТ ДТКП	-0,11	-0,03	-0,02	-0,06	0,12	0,14
МЩКТ УДВКП	-0,08	0,04	-0,03	0,12	-0,13	-0,07
МЩКТ ЗпКП	-0,09	0,01	0,01	0,03	0,00	0,18

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p < 0,05$.

У хворих на РА в постменопаузальному періоді розвиток остеопенії/остеопорозу та показники мінеральної щільності кісткової тканини на рівні кісток передпліччя достовірно ($p < 0,05$) асоціюються з рівнем OPG ($R = -0,46 - -0,53$) та показником співвідношення OPG/RANKL у СТКП. Інші маркери метаболізму кісткової тканини в ПМП не були достовірно пов'язані з показниками МЩКТ різних ділянок скелету (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток постменопаузального періоду (Spearman, R)

Показники	ПТГ	25(OH)D	OPG	OPG/RANKL	RANKL	C-TR
МЩКТ L1-L4	0,08	0,11	0,12	0,38	-0,37	-0,04
Наявність ОП/Опн L1-L4	0,42	0,20	-0,17	-0,09	0,16	0,04
МЩКТ ШСК	-0,26	0,12	-0,29	-0,21	0,12	0,36
Наявність ОП/Опн ШСК	0,04	0,09	0,25	0,36	-0,32	-0,32
МЩКТ ВСК	-0,03	-0,06	-0,25	-0,15	-0,01	0,35
МЩКТ СТКП	0,00	-0,32	-0,53*	-0,58*	0,25	0,07
Наявність ОП/Опн СТКП	-0,14	0,18	-0,47*	-0,68*	-0,36	-0,10
МЩКТ ДТКП	0,01	-0,19	-0,53*	-0,29	-0,07	0,25
МЩКТ УДВКП	-0,13	-0,08	-0,24	0,19	-0,43	0,29
МЩКТ ЗпКП	0,05	-0,34	-0,46*	-0,40	0,11	0,12

Примітка. * – достовірний кореляційний зв'язок, $p < 0,05$.

6.3 Зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини та терапією ревматоїдного артриту у хворих жіночої статі.

За результатами проведеного кореляційного аналізу встановлено достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$) між рівнем ПТГ та прийомом МТх й БА у всій групі хворих та окремо у Ж-РепП, Крім того, застосування ГК та їх доза негативно корелює з рівнем С-ТР у Ж-РепП, а у Ж-ПМП – прийом ГК негативно корелює зі змінами співвідношення OPG/ RANKL, а прийом БА – OPG (табл. 6.10) [154-156].

Таблиця 6.10

Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини та типом терапії у хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі (R)

Показники	ПТГ, пг/мл	25(OH)D, нг/мл	OPG, пмоль/л	OPG/ RANKL	RANKL, пмоль/л	C-TP, нг/мл
Вся група						
Прийом МТх (+/-)	-0,34*	0,15	0,03	0,05	-0,12	0,06
Прийом ГК (+/-)	0,26	-0,08	-0,05	-0,23	0,25	-0,25
Прийом БА (+/-)	-0,41*	0,25	0,01	-0,18	0,18	0,15
Дозозалежний прийом ГК	0,34	-0,09	0,04	-0,11	0,19	-0,30
Дозозалежний прийом МТх	0,04	-0,02	0,18	0,07	0,04	-0,37
Хворі в репродуктивному періоді						
Прийом МТх (+/-)	-0,30	0,15	0,04	0,14	-0,23	0,11
Прийом ГК (+/-)	0,28	-0,15	0,03	-0,10	0,24	-0,45*
Прийом БА (+/-)	-0,51*	0,22	-0,24	-0,32	0,20	0,18
Дозозалежний прийом ГК	0,43	-0,08	0,06	-0,05	0,18	-0,64*
Дозозалежний прийом МТх	0,11	0,03	0,21	0,08	0,05	-0,53
Хворі в постменопаузальному періоді						
Прийом МТх (+/-)	-0,36	0,19	0,09	-0,22	0,11	0,00
Прийом ГК (+/-)	0,19	-0,06	-0,21	-0,54*	0,18	-0,06
Прийом БА (+/-)	-0,26	0,22	0,46*	0,18	0,10	0,10
Дозозалежний прийом ГК	0,09	-0,14	-0,05	-0,23	0,20	0,14
Дозозалежний прийом МТх	-0,17	-0,21	0,12	0,14	-0,02	-0,38

Примітка. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

З метою визначення домінуючого зв'язку між типами терапії та показниками кісткового метаболізму проведено регресійний аналіз. Встановлено, що рівень ПТГ (пг/мл) в сироватці крові достовірно пов'язаний з типом терапії. Так, в усій групі хворих підвищення ПТГ (пг/мл) достовірно асоційоване з кумулятивною дозою ГК/ЛПТ (г/м²) ($p=0,03$). У Ж-РепП на рівень ПТГ достовірно впливає прийом БА (+/-) ($p=0,007$), а у Ж-ПМП – доза ГК ≥ 5 мг/д ($p=0,004$), прийом МТх (+/-) ($p=0,0009$) та його дозозалежний ефект ($p=0,0003$) (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Результати регресійного аналізу між типом терапії ревматоїдного артриту та рівнем ПТГ (пг/мл) у хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of В	p of В	R ²	F	p
Вся група						
КД ГК/ППТ (г/м ²)	0,28	0,13	0,03*	0,15	4,77	0,01
Прийом БА (+/-)	0,21	0,13	0,10			
Хворі в репродуктивному періоді						
Прийом БА (+/-)	0,44	0,15	0,007*	0,19	8,14	0,007
Хворі в постменопаузальному періоді						
Доза ГК ≥5 Мг/д	0,49	0,14	0,004*	0,63	9,98	0,0004
Дозозалежний прийом МТх	-0,77	0,17	0,0003*			
Прийом МТх (+/-)	0,68	0,17	0,0009*			

Примітка. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Рівень 25(ОН)D (нг/мл) в сироватці крові достовірно пов'язаний з прийомом БА (+/-) у Ж-РепП. У Ж-ПМП не виявлено достовірного зв'язку між рівнем 25(ОН)D та типом терапії РА (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Результати регресійного аналізу між типом терапії РА та рівнем 25(OH)D (нг/мл) у хворих на ревматоїдний артрит в репродуктивному періоді

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Прийом БА (+/-)	-0,33	0,16	0,05	0,11	4,24	0,05

Примітка. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Зміни рівня RANKL (пмоль/л) в сироватці крові достовірно пов'язані з індексом дози ГК ≥ 5 мг/д ($p=0,04$) в усій групі хворих на РА, та із застосуванням БА ($p=0,008$) й ГК (0,05) у Ж-РепП (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Результати регресійного аналізу між типом терапії РА та рівнем RANKL (пмоль/л) у хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі.

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Вся група						
Доза ГК ≥5 Мг/д	0,28	0,13	0,04*	0,10	3,14	0,05
Прийом БА (+/-)	-0,20	0,13	0,13			
Хворі в репродуктивному періоді						
Прийом МТх (+/-)	0,32	0,17	0,07	0,26	3,68	0,02
Прийом БА (+/-)	-0,52	0,18	0,008*			
Прийом ГК (+/-)	0,35	0,17	0,05			

Примітка: * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

За результатами вивчення зв'язку між рівнем OPG (пмоль/л) та терапією не виявлено достовірного впливу жодної з груп препаратів, як у всіх пацієнток, так й окремо у Ж-РепП та Ж-ПМП. Тільки в загальній групі хворих жінок виявлено тенденцію до зв'язку між кумулятивною дозою ГК/ППТ (г/м²) ($p=0,08$) та рівнем OPG (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Результати регресійного аналізу між типом терапії РА та рівнем OPG (пмоль/л) у всій групі хворих на ревматоїдний артрит жіночої статі.

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
КД ГК/ППТ (г/м ²)	0,22	0,13	0,08	0,04	2,79	0,08

Примітки: 1. КД ГК по ПР – кумулятивна доза глюкокортикоїдів по преднізолону; 2. * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Показник С-ТР (нг/мл) в сироватці крові був достовірно пов'язаний з прийомом ГК (+/-) ($p=0,04$) тільки у Ж-РепП (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Результати регресійного аналізу між типом терапії РА та рівнем С-ТР (нг/мл) у хворих на РА в репродуктивному періоді

Індекси	В-коефіцієнт	S.Err. of B	p of B	R ²	F	p
Прийом ГК (+/-)	-0,37	0,17	0,04*	0,22	3,05	0,04
Дозозалежний прийом МТх	-0,28	0,19	0,14			
Прийом МТх (+/-)	0,23	0,18	0,22			

Примітка: * – достовірні зв'язки, $p < 0,05$.

Висновки до шостого розділу:

1. У загальній когорті хворих на РА жінок, метаболізм кісткової тканини характеризується прискоренням процесів ремоделювання, завдяки підвищеному рівню RANKL та OPG, з порушенням балансу резорбції/утворення та підвищенню ПТГ, що асоціюється зі збільшенням тривалості РА, високою його активністю та рентгенологічними змінами (збільшенням кількості ерозій, рентгенологічною стадією РА, зменшенням кортикально-трабекулярного співвідношення).

2. Позитивні за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду пацієнтки РепП потребують дообстеження на 25(OH)D у зв'язку з високою частотою дефіциту/недостатності, що пов'язано з віком та вираженістю ФНС.

3. Зниження МЦКТ на рівні L1-L4 пов'язано з підвищеним рівнем ПТГ, незалежно від наявності менопаузи, та порушенням балансу резорбції/утворення у ПМП жінок. Стан МЦКТ на рівні стегнової кістки у хворих на РА жінок асоціюється з високим рівнем ПТГ та OPG.

4. Прийомом МТх й БА у Ж-РепП, асоціювався зі зниженням рівня ПТГ. Прийом ГК та їх доза асоціюються зі зниженням С-ТР у Ж-РепП, а у Ж-ПМП – прийом ГК асоціюється зі зниженням співвідношення OPG/RANKL, а прийом БА – зі зниженням OPG.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).

2. 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).

3. 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).

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ FRAX ТА TBS ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ РАЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ

Серед пацієток, хворих на РА (n=117), 20 жінок (17,0%) мали низькоенергетичні переломи різної локалізації, із них 10,9% мали периферичні, 4,4% – вертебральні та 1,8% – переломи шийки стегнової кістки. Розподіл пацієток Ж-РепП та Ж-ПМП залежно від наявності та локалізації малотравматичних переломів представлено на рис. 7.1.

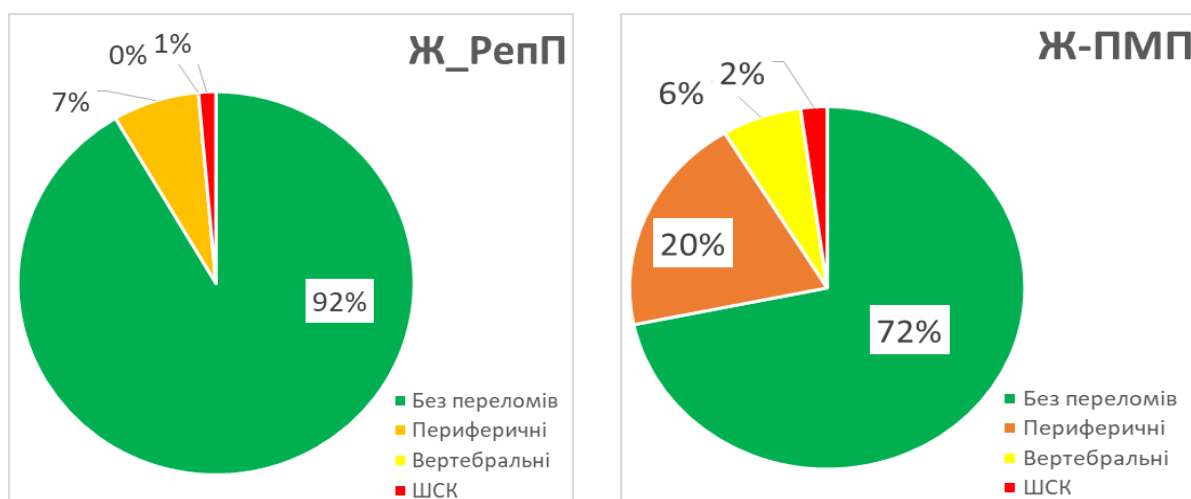


Рис. 7.1 Частки низькоенергетичних переломів різної локалізації у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів.

Серед жінок з РА РепП у всіх 6 (8%) переломи виникли у віці від 20 до 30 років, а ревматоїдний артрит дебютував у віці від 18 до 23 років. 3,54% пацієток мали обтяжений анамнез щодо переломів шийки стегнової кістки у батька/матері, усі ці жінки були в постменопаузальному періоді. Серед чоловіків з РА, осіб з перенесеними переломами, та/або обтяженим щодо них сімейним анамнезом не було. Проведено порівняння кількісних та якісних показників стану кісткової тканини у групи жінок з РА з низькоенергетичними переломами, та без переломів (табл 7.1).

Таблиця 7.1

Кількісні та якісні показники кісткової тканини у хворих на РА жінок в залежності від наявності малотравматичних переломів.

Показник	Пацієнти з ревматоїдним артритом		
	Без переломів	З переломами	p
Кількість	97	20	-
Вік	44,4±12,92	50,6±12,84	0,06
L1-L4 – МЦКТ	0,96±0,14	0,9192±0,13	0,22
L1-L4 Т-критерій	-0,76±1,29	-1,13±1,14	0,26
L1-L4 Z-критерій	-0,14±1,22	-0,18±1,48	0,92
Шийка стегна – МЦКТ	0,76±0,12	0,7±0,12	0,05
Шийка стегна – Т-критерій	-0,83±1,1	-1,35±1,04	0,07
Шийка стегна – Z-критерій	-0,27±1,05	-0,46±1,14	0,49
Вся стегнова кістка – МЦКТ	0,85±0,13	0,78±0,12	0,03*
Total Hip – Т-критерій	-0,72±1,06	-1,27±1,07	0,04*
Total Hip – Z-критерій	-0,3±1,02	-0,74±1,05	0,09
Дист. 1/3 передпліччя МЦКТ	0,63±0,1	0,58±0,13	0,04*
Дист. 1/3 передпліччя – Т-критерій	-0,86±1,6	-1,95±1,86	0,01*
Дист. 1/3 передпліччя – Z-критерій	-0,24±1,38	-1,12±1,77	0,02*
Середня част. передпліччя – МЦКТ	0,53±0,08	0,47±0,08	0,03*
Середня част. передпліччя – Т-крит.	-1,21±1,44	-2,11±1,19	0,01*
Середня част. передпліччя – Z-крит.	-0,7±1,32	-1,37±1,1	0,05
Ліктьова кістка – МЦКТ	0,4±0,08	0,38±0,08	0,27
Ліктьова кістка – Т-критерій	-0,99±1,21	-1,66±1,39	0,04*
Ліктьова кістка – Z-критерій	-0,62±1,24	-1,12±1,11	0,11
Вся частина передпліччя – МЦКТ	0,5±0,08	0,46±0,08	0,01*
Вся частина передпліччя – Т-критерій	-1,1±1,4	-2,01±1,38	0,01*
Вся частина передпліччя – Z-критерій	-0,65±1,32	-1,32±1,1	0,04*
TBS	1,42±0,1	1,32±0,1	0,09

Пацієнтки з РА що мали в анамнезі малотравматичні переломи та достовірно не відрізнялись за віком, мали достовірні відмінності показників МЩКТ всієї стегнової кістки та усіх відділів кісток передпліччя. Також, пацієнтки з малотравматичними переломами в анамнезі, мали достовірно більші середні значення паратгормону, та суттєво не відрізнялись за середніми рівнями інших маркерів кісткового метаболізму.

Таблиця 7.2

Показники метаболізму кісткової тканини у хворих на РА жінок в залежності від наявності малотравматичних переломів.

Показник	Пацієнти з ревматоїдним артритом		
	Без переломів	З переломами	p
ПТГ	55,24±26,56	87,0±54,33	0,006*
25(OH) вітамін D	44,13±31,64	66,61±46,8	0,06
ОП	5,38±4,58	4,24±0,99	0,42
RANKL	0,31±0,17	0,26±0,14	0,37
СРП, мг/л	21,03±24,29	13,48±11,25	0,2

Примітка. * – достовірні відмінності між групами, $p < 0,05$

10-річний ризик остеопоротичних переломів був визначений за допомогою української моделі FRAX з використанням МЩКТ [152], встановлені показники: FRAX-ОпП та FRAX-СК) у хворих на РА у порівнянні з відповідними показниками контрольної групи. Вивчали 10-річний ризик переломів у хворих на РА, порівняно з відповідними показниками контрольних груп (табл. 7.2). До аналізу включені показники 98 пацієнтів, хворих на РА (77 жіночої статі та 21 – чоловічої), та 62 особи контрольної групи (37 – жіночої статі, 25 – чоловічої) віком 40-70 років. Хворі на РА жіночої статі порівняно з КГ мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК ($Z = -3,9$; $p = 0,0001$) та СТКП ($Z = -2,6$; $p = 0,001$), а також вірогідно більші показники FRAX-ОпП ($9,1 \pm 5,4$ vs $3,0 \pm 0,93\%$; $Z = 8,1$; $p < 0,00001$) та FRAX-СК ($2,0 \pm 2,7$ vs $0,2 \pm 0,41\%$; $Z = 6,3$; $p < 0,00001$). Пацієнти чоловічої статі, хворі на РА, не відрізнялись від КГ за основними характеристиками, однак мали вірогідно більші

показники FRAX-ОпП ($3,8 \pm 0,9$ vs $2,1 \pm 0,3\%$; $Z=5,0$; $p<0,00001$) та FRAX-СК ($1,0 \pm 0,5$ vs $0,3 \pm 0,2\%$; $Z=4,2$; $p=0,00003$) (табл. 7.3, рис. 7.2).

Таблиця 7.3

Характеристика груп, у яких встановлено 10-річні ризики переломів.

Показники \ Групи	Жінки		Чоловіки	
	РА	КГ	РА	КГ
Кількість, n	77	37	21	25
Вік, років	$53,1 \pm 8,0$	$54,6 \pm 8,1$	$59,1 \pm 11,1$	$54,4 \pm 9,0$
ІМТ, кг/м ²	$27,1 \pm 4,5$	$28,1 \pm 4,9$	$26,3 \pm 4,3$	$28,5 \pm 3,5$
МЦКТ L1-L4	$0,946 \pm 0,141$	$0,980 \pm 0,153$	$0,955 \pm 0,119$	$0,942 \pm 0,188$
МЦКТ ШСК	$0,734 \pm 0,114^*$	$0,829 \pm 0,106$	$0,791 \pm 0,109$	$0,793 \pm 0,139$
МЦКТ СТП	$0,605 \pm 0,118^*$	$0,672 \pm 0,105$	$0,751 \pm 0,036$	$0,805 \pm 0,161$
FRAX-ОпП	$9,1 \pm 5,4^*$	$3,0 \pm 0,93$	$3,8 \pm 0,9^*$	$2,1 \pm 0,3$
FRAX-СК	$2,0 \pm 2,7^*$	$0,2 \pm 0,41$	$1,0 \pm 0,5^*$	$0,3 \pm 0,2$

Примітка: * – достовірні відмінності між основною та КГ відповідної статі, $p<0,05$.

Для більшої презентабельності показники FRAX у жінок і чоловіків з РА та КГ надані у вигляді рисунка 7.2.

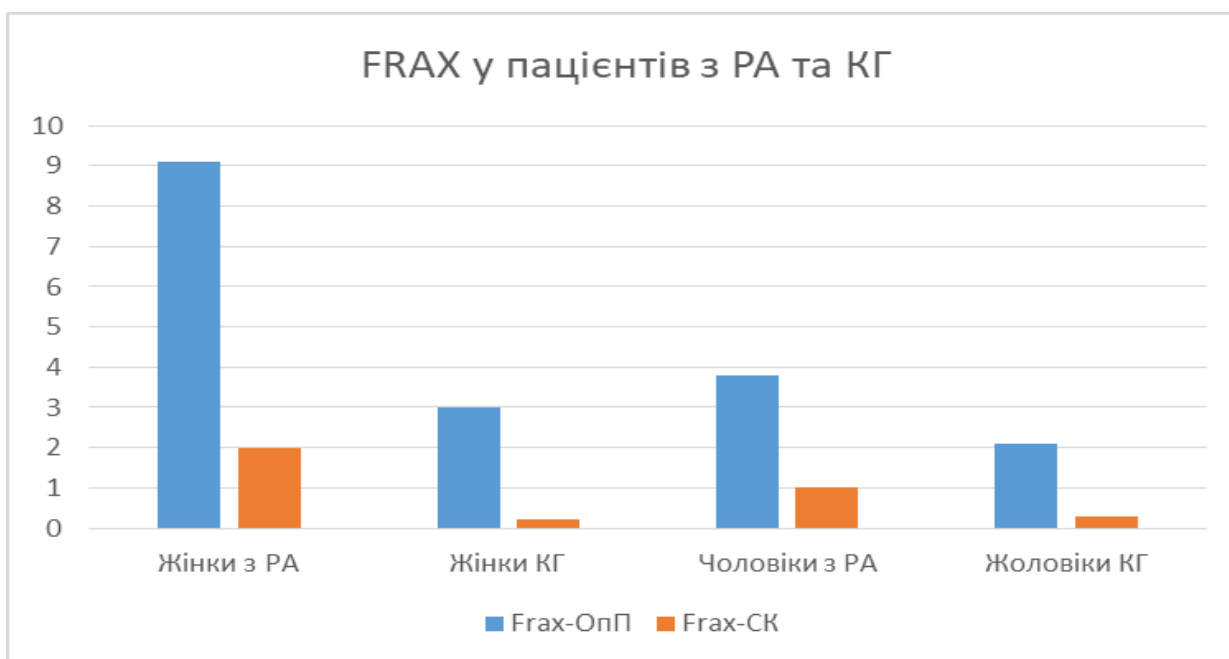


Рис. 7.2 10-річний ризик переломів за FRAX у пацієнтів з РА та КГ.

Далі аналізували особливості показників 10-річного ризику розвитку основних остеопоротичних переломів (FRAX-ОпП) та переломів стегнової кістки (FRAX-СК) у хворих жіночої статі порівняно з контрольною групою залежно від віку та фізіологічних періодів. Відповідно формували підгрупи за віком: 40-49 (n (Ж-РА) = 26, n (Ж-КГ) = 13), 50-59 (n (Ж-РА) = 35, n (Ж-КГ) = 10) та 60-70 років (n (Ж-РА) = 16, n (Ж-КГ) = 14). Групи залежно від фізіологічних періодів: у репродуктивному (Ж-РепП; n (Ж-РА) = 29, n (Ж-КГ) = 11) та постменопаузальному (Ж-ПМП; n (Ж-РА) = 48, n (Ж-КГ) = 26).

За результатами дисперсійного аналізу у хворих на РА жінок встановлено достовірне збільшення як FRAX-ОпП, так й FRAX-СК, з віком та достовірно більші відповідні показники порівняно з контрольною групою (рис. 7.3).

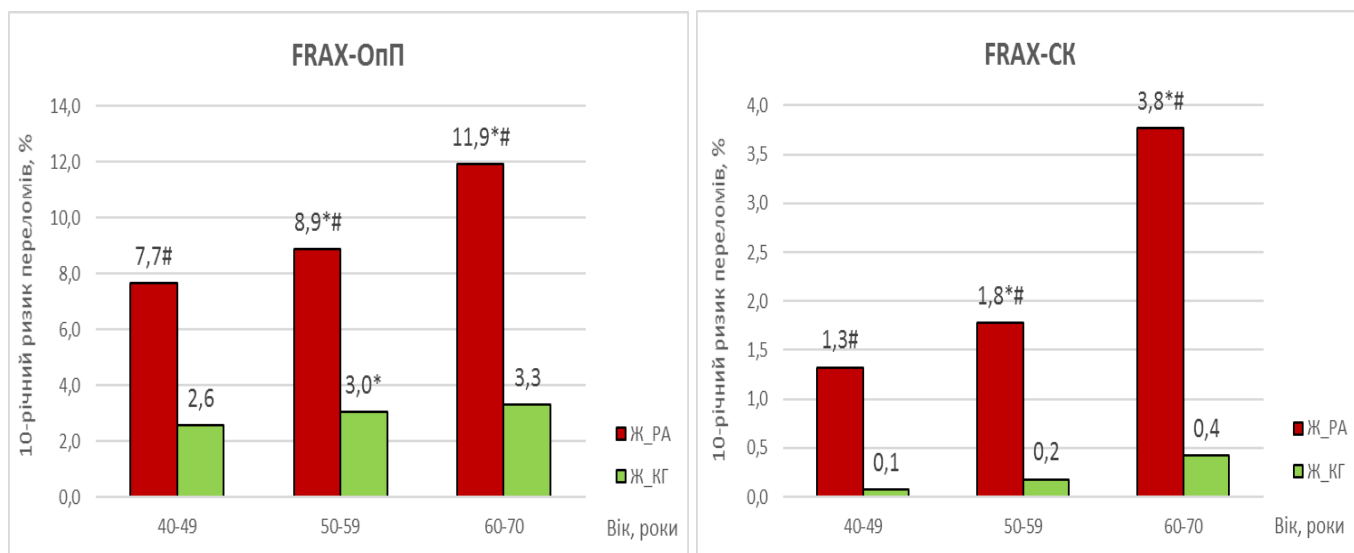


Рис. 7.3 Вікові особливості показників 10-річного ризику усіх основних остеопоротичних переломів (FRAX-ОпП) та переломів шийки стегнової кістки (FRAX-СК) у хворих жіночої статі.

Примітки: 1. * – достовірні відмінності в групах порівняно з відповідною віковою підгрупою 40-49 pp.; $p < 0,05$; 2. # – достовірні відмінності у вікових підгрупах порівняно з відповідним показником контрольної групи; $p < 0,05$.

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. 7.4).

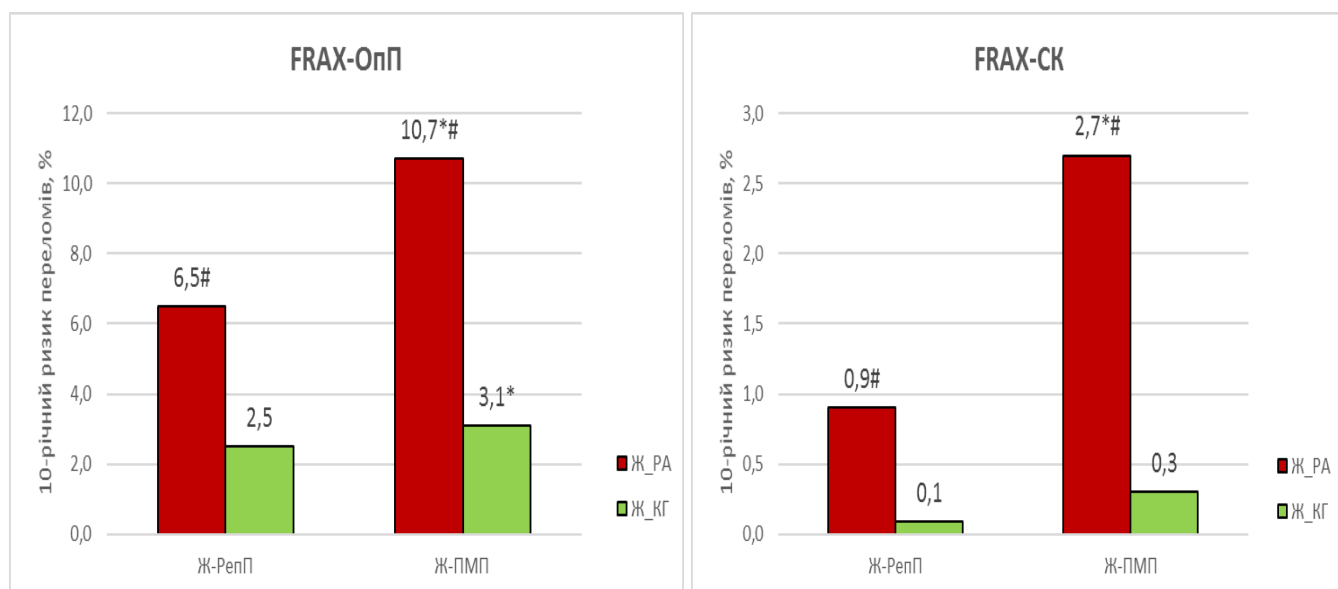


Рис. 7.4 Особливості показників 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів (FRAX-ОпП) та переломів шийки стегнової кістки (FRAX-СК) у хворих жіночої статі залежно від фізіологічних періодів.

Примітки: 1. * – достовірні відмінності в групах порівняно з відповідним показником в репродуктивному періоді, $p < 0,05$; 2. # – достовірні відмінності в групах порівняно з відповідними показниками КГ $p < 0,05$; .

На сьогодні алгоритм FRAX займає провідне місце у прогнозуванні ризику остеопоротичних переломів [105]. Однак введення додаткового параметра – показника якості трабекулярної кісткової тканини (TBS) – дозволяє поліпшити чутливість FRAX. Згідно даних літератури, TBS має незалежний внесок у прогнозування ризику остеопоротичних переломів [111], тому, на наступному етапі вивчали особливості зазначеного показника у хворих на РА.

З метою вивчення особливостей показника TBS у хворих на ревматоїдний артрит обстежено 55 жінок (Ж-РепП – 36 пацієток, Ж-ПМП – 19) та 11 чоловіків; відповідні контрольні групи склали: 20 жінок та 10 чоловіків. Пацієтки з РА, не відрізнялись від осіб контрольної групи за віком, ІМТ та МЩКТ L1-L4, однак мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК та СТКП, порівняно з відповідними контрольної групи. Групи пацієнтів чоловічої статі достовірно не відрізнялись за усіма клінічними характеристиками від жіночої групи (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Характеристика пацієнтів з РА, та КГ, у яких оцінено показник TBS.

Показники \ Групи	Жінки		Чоловіки	
	РА	КГ	РА	КГ
Кількість, n	55	20	11	10
Вік, років (Me±Q)	43 [35,5; 57]	45 [29; 52]	41 [32; 61,25]	50 [26,5; 57]
ІМТ, кг/м ² (M± SD)	25,6±4,5	24,4±4,4	26,4±4,6	24,5±4,4
МЩКТ L1-L4(M± SD)	0,950±0,134	0,996±0,122	0,989±0,101	0,877±0,159
МЩКТ ШСК(M± SD)	0,763±0,125*	0,889±0,062	0,794±0,107	0,763±0,141
МЩКТ СТКП(M± SD)	0,640±0,098*	0,716±0,066	0,785±0,064	0,806±0,134
Тривалість РА, р. (M± SD)	9,4±7,0	-	6,5±4,0	-
DAS28 (M± SD)	4,7±1,2	-	6,4±0,92	-
СРП, мг/л (M± SD)	27,6±25,4	-	15,6±9,73	-

Примітки: 1. * – достовірні відмінності між основною та КГ, $p < 0,05$;

2. # – достовірні відмінності між групами жінок та чоловіків з РА.

При оцінці статевих особливостей TBS, встановлено, що у жінок та чоловіків з РА, порівняно з КГ більше осіб, що мають низький TBS ($TBS \leq 1,2$) (таб. 7.5).

Таблиця 7.5

Частки показників TBS у пацієнтів з ревматоїдним артритом та КГ.

Показники \ Групи	Жінки		Чоловіки	
	РА	КГ	РА	КГ
TBS < 1,2	9,1%	0%	9,1%	0%
TBS 1,2-1,35	23,6%	30,8%	18,2%	20,0%
TBS > 1,35	67,3%	69,2%	72,7%	80,0%

Пацієнтки, хворі на РА, не відрізнялись від осіб контрольної групи за віком, ІМТ та МЩКТ L1-L4, однак мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК та СТКП порівняно з відповідними контрольної групи. Групи пацієнтів чоловічої статі достовірно не відрізнялись за усіма клінічними характеристиками. Аналіз показників FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК (FRAX з урахуванням TBS) проводили у хворих на РА жіночої статі старших 40 років.

Пацієнтки, хворі на РА, не відрізнялись від осіб контрольної групи за віком, ІМТ та МЩКТ L1-L4, однак мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК та СТКП порівняно з відповідними контрольної групи. Групи пацієнтів чоловічої статі достовірно не відрізнялись за усіма клінічними характеристиками.

За результатами дисперсійного аналізу визначено, що показник TBS достовірно менший у пацієток Ж-ПМП порівняно з Ж-РепП, як в основній, так й в контрольній групах. При порівнянні показників TBS між РА та КГ у відповідних підгрупах залежно від фізіологічного періоду, не визначено вірогідної різниці, окрім TBS Z-score у Ж-ПМП, який виявився вірогідно меншим у хворих на РА (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Показник якості трабекулярної кісткової тканини в пацієток залежно від фізіологічних періодів

	Хворі на ревматоїдний артрит		Контрольна група	
	Ж-РепП	Ж-ПМП	Ж-РепП	Ж-ПМП
Кількість, n	36	19	10	10
TBS	1,474±0,095 [#]	1,279±0,102 [#]	1,484±0,117 [#]	1,356±0,067 [#]
TBS T-score	-0,069±0,971	-2,068±1,042	0,012±1,196	-1,280±0,680
TBS Z-score	0,494±0,913	-0,353±1,043 [*]	0,425±1,363	0,400±0,453

Примітки: 1. [#] – вірогідні відмінності в групах залежно від фізіологічних періодів, $p < 0,05$; 2. ^{*} – вірогідні відмінності порівняно з відповідною КГ, $p < 0,05$.

На наступному етапі пацієток жіночої статі у постменопаузі розподілили на групи залежно від ступеня порушення мікроархітекτονіки кісткової тканини згідно класифікації, що застосовується на сьогоднішній день тільки з дослідницькою

метою та не може бути підставою для лікування: $TBS \leq 1,2$ – порушена мікроархітектоніка, TBS від $>1,2$ до $<1,35$ – частково порушена мікроархітектоніка і $TBS \geq 1,35$ – нормальна мікроархітектоніка кісткової тканини [112].

За результатами вивчення частоти порушення мікроархітектоніки кісткової тканини відповідно до TBS визначено, що у жінок, хворих на РА, порівняно з КГ достовірно менше осіб, що мають нормальну мікроархітектоніку ($TBS \geq 1.35$) та більше осіб, що мають деградовану ($TBS \leq 1.2$) (рис. 7.5).

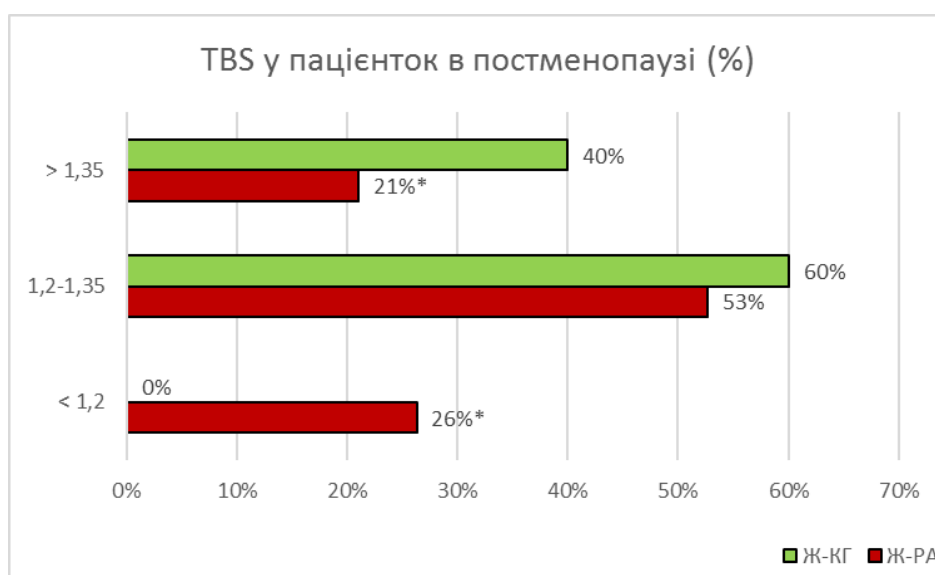


Рис. 7.5 Частка порушень мікроархітектоніки кісткової тканини відповідно до показника TBS в пацієток в постменопаузальному періоді.

Примітка. * – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

У чоловіків, хворих на РА, показники TBS достовірно не відрізнялись від відповідних контрольної групи (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

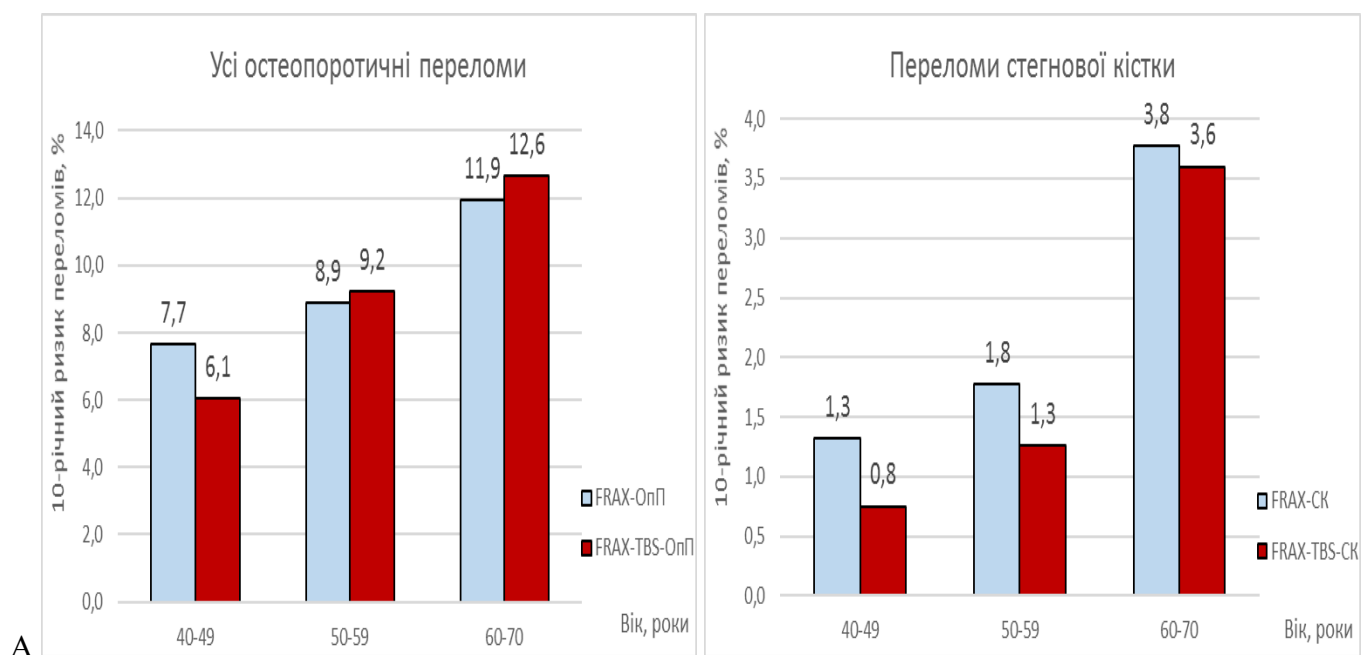
Показник якості трабекулярної кісткової тканини у хворих чоловічої статі

	Хворі на ревматоїдний артрит	Контрольна група
Кількість, n	10	10
TBS	$1,375 \pm 0,216$	$1,422 \pm 0,080$
TBS T-score	$-0,640 \pm 1,868$	$-0,243 \pm 0,702$
TBS Z-score	$0,280 \pm 1,698$	$0,457 \pm 0,737$

Примітки: * – вірогідні відмінності порівняно з відповідною КГ, $p < 0,05$.

За результатами кореляційного аналізу у жінок, хворих на РА, встановлені достовірні зв'язки між показником TBS та іншими досліджуваними параметрами. Так, встановлено достовірні асоціації між зменшенням TBS та збільшенням наступних показників: вік ($R=-0,61$), тривалість ПМП ($R=-0,71$), кумулятивна доза ГК ($R=-0,31$) та тривалість прийому ГК більше 5 мг/д ($R=-0,36$). Позитивні кореляції визначені між TBS та показниками МЩКТ усіх досліджуваних зон скелету (L1-L4 ($R=0,46$), ШСК ($R=0,35$), ВСК ($R=0,33$), СТКП ($R=0,51$), УДВКП ($R=0,50$)), а також з показниками КТС ($R=0,48$) та активності РА за DAS28 ($R=0,35$). Причому, 49-51% змін показника TBS пов'язані зі збільшенням тривалості ПМП та віком пацієнток, 26-28% – зі зменшенням МЩКТ (рис. 7.5 Б) та тільки 7,8-12,6% – з активністю РА й тривалістю прийому ГК у дозі >5 мг/д.

На наступному етапі показник TBS хворих на РА жіночої статі старших 40 років було додано до алгоритму FRAX та проаналізовано одержані результати за показниками FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК. Встановлено, що після перерахунку 10-річного ризику як усіх основних остеопоротичних переломів, так й переломів стегнової кістки, у жінок хворих на РА, залежно від віку (рис. 7.6 А) та фізіологічних періодів (рис. 7.6 Б), відповідні показники FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК вірогідно не змінювались.



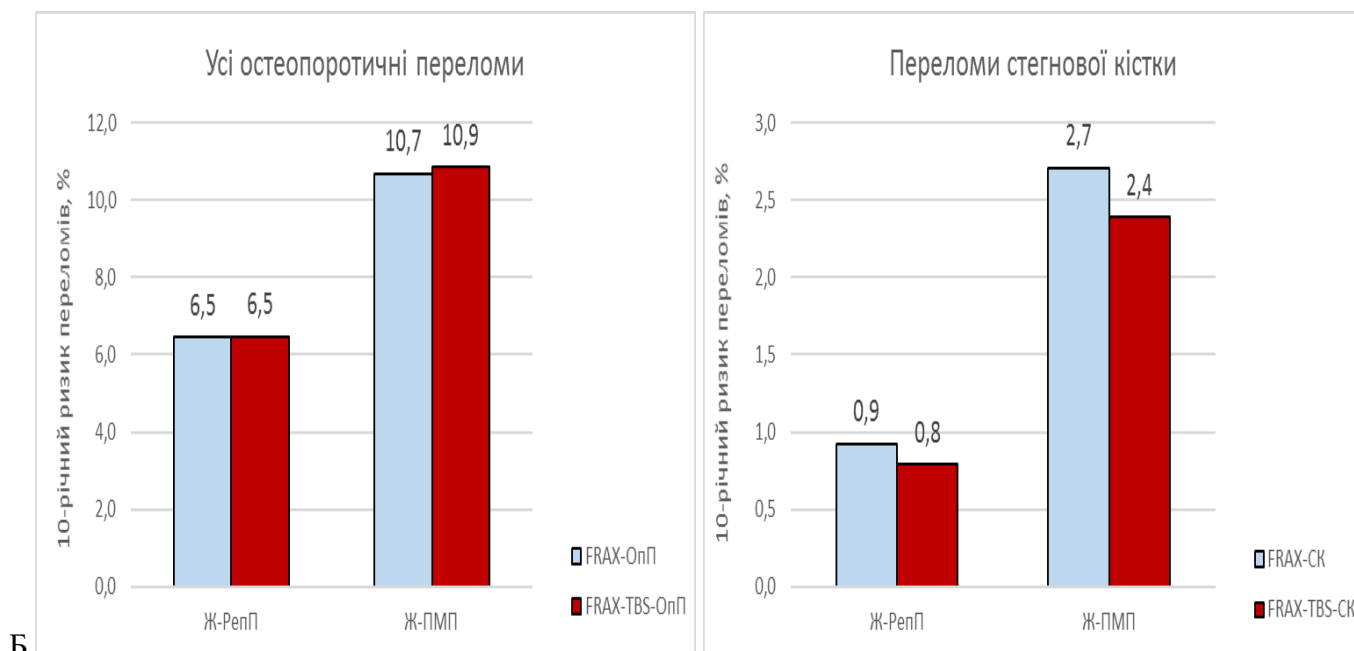


Рис. 7.6 Особливості показників 10-річного ризику остеопоротичних переломів у хворих жіночої статі залежно від віку (А) та фізіологічних періодів (Б).

Можна припустити, що одержані результати можуть бути пов'язані з особливостями перебігу РА та застосуванням лікарських засобів. Тому, надалі проведено аналіз зв'язків між показниками FRAX та клінічними параметрами перебігу РА. Встановлено, що єдиним параметром, який достовірно негативно корелює з усіма показниками FRAX, у тому числі з урахуванням TBS, є показник котритально-трабекулярного співвідношення, що може бути використано у клінічній практиці. Тривалість РА вірогідно позитивно асоціюється тільки з показниками FRAX-ОпП та FRAX-СК (без урахування TBS). З цими ж показниками, та додатково з FRAX-TBS-ОпП, достовірно корелюють Ro-стадія й тривалість прийому ГК у дозі ≥ 5 мг/д додатково. А показник FRAX-TBS-СК достовірно пов'язаний, крім метакарпального індексу, тільки з активністю захворювання за DAS28 (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Кореляційні зв'язки між показниками FRAX та клінічними параметрами перебігу ревматоїдного артриту у хворих жіночої статі (r)

	FRAX-ОпП	FRAX-СК	FRAX-TBS-ОпП	FRAX-TBS-СК
Тривалість РА	0,32*	0,29*	0,10	0,17
Ro-стадія	0,40*	0,32*	0,38*	0,22
КТС	-0,39*	-0,38*	-0,40*	-0,41*
DAS28	-0,19	-0,21	-0,28	-0,35*
ТрГК ≥ 5 мг/д	0,43*	0,30*	0,41*	0,31

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

Таким чином, відповідно до FRAX хворі на РА порівняно з контрольною групою мають вірогідно більший 10-річний ризик розвитку як усіх основних остеопоротичних переломів (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 переломів стегнової кістки (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 збільшуються показники 10-річного ризику переломів з віком (від 7,7 до 11,9% для усіх переломів та від 1,3 до 3,8% – стегнової кістки) та у постменопаузальному періоді (відповідно: від 6,5 до 10,7% та від 0,9 до 2,7%).

Показник якості трабекулярної кісткової тканини у хворих на РА жіночої статі достовірно менший порівняно з контрольною групою, як у жінок в репродуктивному, так й постменопаузальному періодах. Значення показника корелює як з віком, тривалістю постменопаузи, показниками МЩКТ, так й з активністю РА й тривалістю прийому ГК у дозі ≥ 5 мг/д.

У жінок, хворих на РА, застосування показників FRAX з метою прогнозування 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки, має клінічну значущість, а додавання до FRAX показника TBS не змінює його прогностичної цінності [158,159].

Виходячи з одержаних у нашій роботі результатів, визначено, що стан КТ у хворих на РА, так як і в загальній популяції, пов'язаний з традиційними факторами ризику. Крім того втрату кісткової маси прискорюють тривалість та активність захворювання, застосування глюкокортикоїдів та метотрексату, що обумовлює необхідність диференційованого підходу до ранньої діагностики втрати кісткової маси з урахуванням показників МЩКТ, що відповідають не тільки остеопорозу, а й остеопенії.

У попередніх розділах нами було доведено, що жіноча стать, як фактор втрати кісткової маси у хворих на РА, збільшує ризик розвитку остеопенії/остеопорозу у 1,04-1,18 разів. Показники МЩКТ за даними оцінки різних відділів скелету (L1-L4, ШСК, СТКП) у жінок з РА корелюють з віком і достовірно погіршуються з настанням менопаузи. Наявність РА у жінок збільшує ризик розвитку остеопенії/остеопорозу усіх досліджуваних ділянок у 1,22-2,22 рази, а у чоловіків – у 1,5 рази на рівні ШСК. Хворі на РА порівняно з контрольною групою, відповідно до FRAX, мають вірогідно більший 10-річний ризик розвитку як усіх основних остеопоротичних переломів (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 переломів стегнової кістки (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 збільшуються показники 10-річного ризику переломів з віком (від 7,7 до 11,9% для усіх переломів та від 1,3 до 3,8% – стегнової кістки) та у постменопаузальному періоді (відповідно: від 6,5 до 10,7% та від 0,9 до 2,7%).

Результатами роботи доведено, що у хворих на РА стан МЩКТ також пов'язаний з особливостями клінічного перебігу захворювання, а зв'язки між ними відрізняються залежно від статі та фізіологічних періодів. Факторами ризику щодо втрати кісткової маси є: для хворих Ж-РепП – рання маніфестація РА та серопозитивність за РФ (МЩКТ кісток передпліччя); для Ж-ПМП – тривалість РА >2-х років (МЩКТ L1-L4) та висока активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ стегнової кістки), обидва фактори сприяють втраті МЩКТ на рівні кісток передпліччя; для чоловіків, хворих на РА – тривалість РА >2-х років (МЩКТ усіх відділів скелету) та активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ L1-L4). А застосування ГК в терапії РА

сприяє системній (зниження показників МЩКТ різних відділів скелету) та локальній (розвиток ерозій та прогресування Ro-стадії) втраті кісткової маси в осіб обох статей.

Також доведено, що метаболізм кісткової тканини у хворих на РА жінок характеризується прискоренням процесів ремоделювання з порушенням балансу резорбції/утворення, що асоціюється зі збільшенням тривалості РА, високою його активністю та рентгенологічними змінами (збільшенням кількості ерозій, рентгенологічною стадією РА, зменшенням кортикально-трабекулярного співвідношення), наявністю вторинного гіперпаратиреозу та, у Ж-РепП, додатково дефіциту/недостатності 25(OH)D. Зі змінами в системі OPG/RANKL корелює наявність знижених показників МЩКТ (остеопенія/остеопороз) на рівні стегнової кістки у Ж-РепП та кісток передпліччя – у Ж-ПМП. Рентгенологічні зміни асоціюються з підвищенням рівня ПТГ.

Відповідно до результатів дослідження та даних світової літератури визначені діагностичні критерії ОП у хворих на РА різного віку та статі.

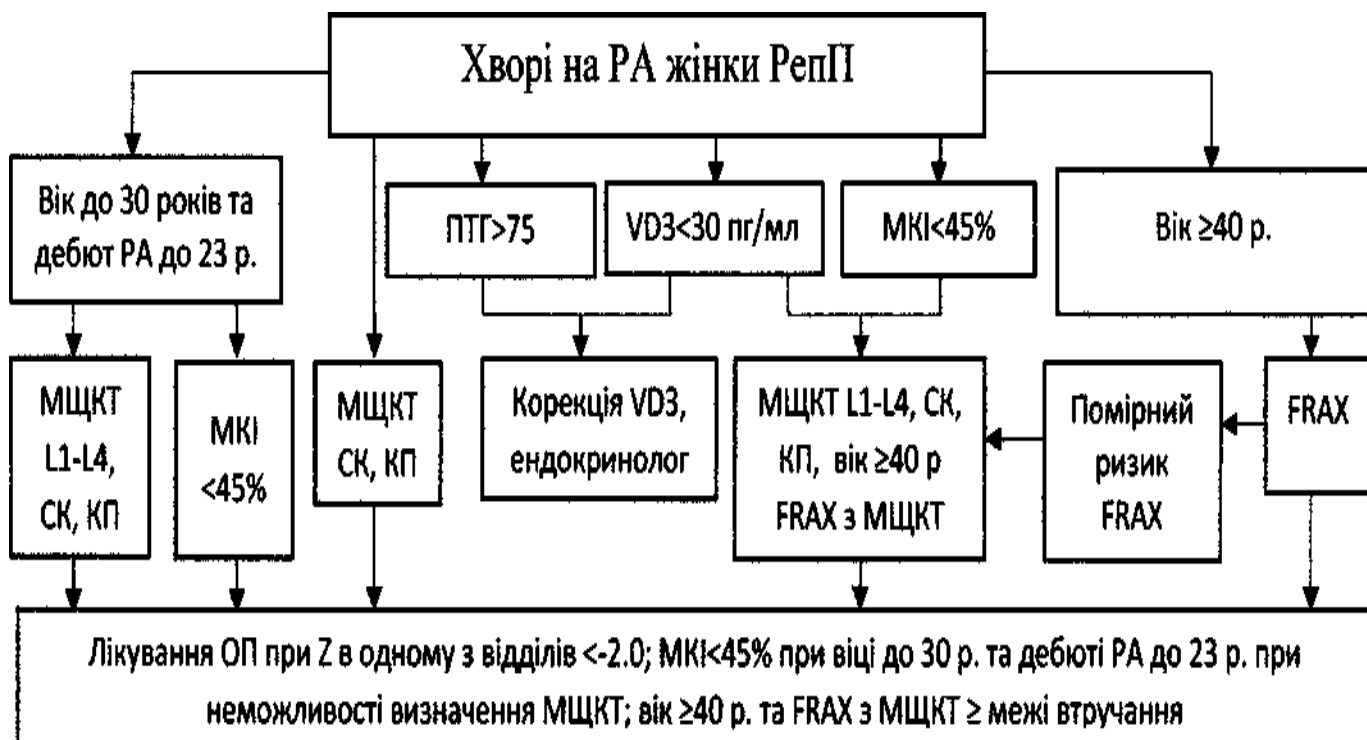


Рис. 7.7 Визначення стану КТ у жінок РепП з РА.

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 ≥ 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 $RA \geq 40$ 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. 7.7).

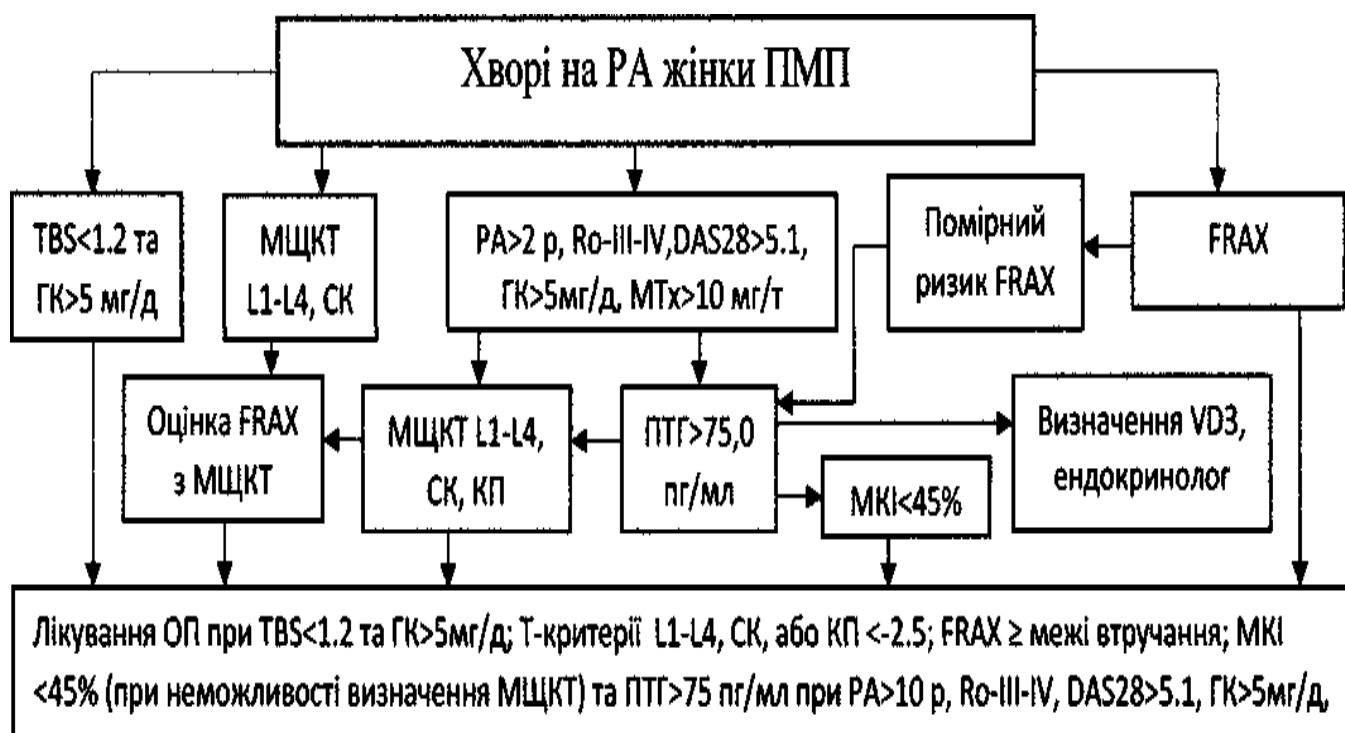


Рис. 7.8 Визначення стану КТ у жінок ПМП з РА.

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 $PA > 2$ р., активності за $DAS28 > 5,1$ та Ro-ст. III-IV, прийомі ГК ≥ 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. 7.8).

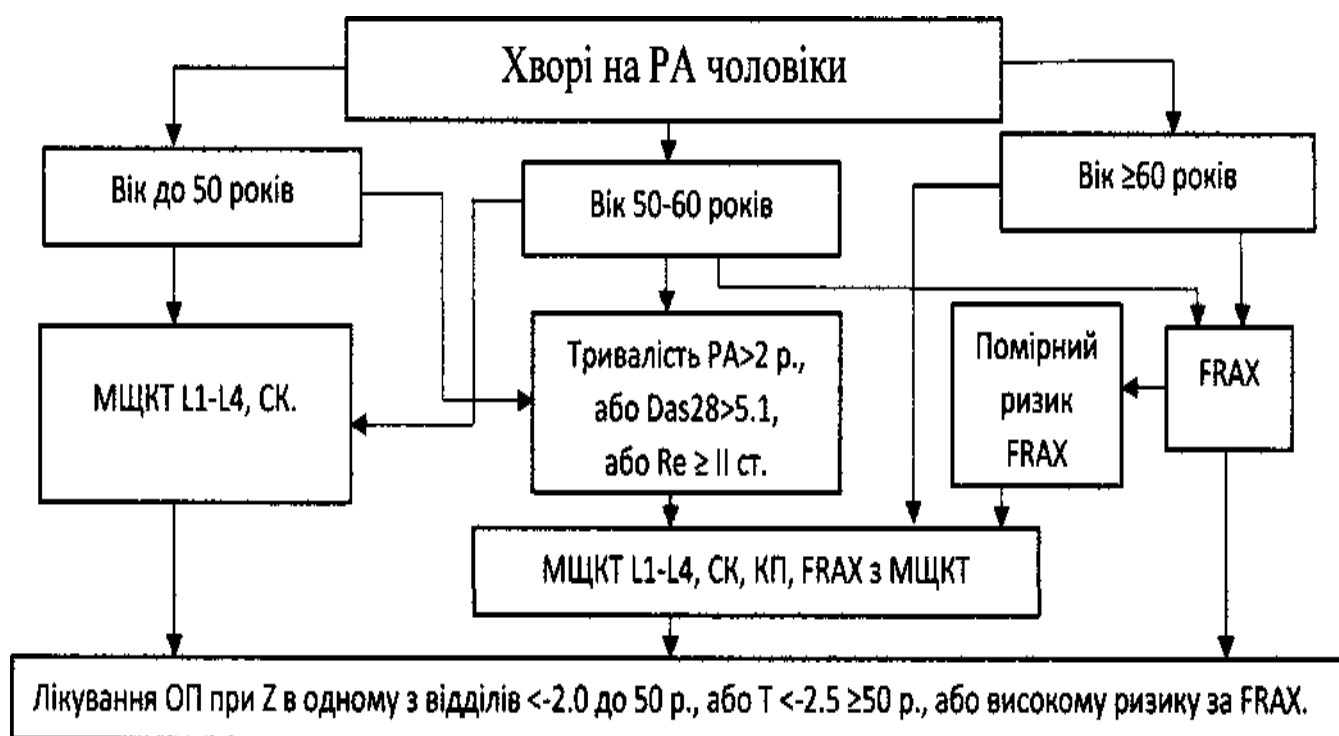


Рис. 7.9 Визначення стану КТ у хворих на РА чоловічої статі.

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 ≥ 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 ≥ 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. 7.9).

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 С-ТР 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 МЩКТ на рівні кісток передпліччя. [160].

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 до сьомого розділу:

1. У пацієток РепП малотравматичні переломами найчастіше супроводжують ранній дебют РА (до 23 років, включно), та виникають у віці від 20 до 30 років, що пов'язано з першим висновком п'ятого розділу данної дисертаційної роботи щодо ранньої маніфестації РА як фактору ризику втрати МЩКТ. Це може бути пов'язано з тим, що системний вплив запального процесу при РА на кісткову тканину не дозволяє пацієнткам досягти піку кісткової маси. Але, це спостереження потребує підтвердження на більшій кількості пацієнтів з РА, враховуючи відносно невелику кількість переломів у пацієток РепП у дослідженні. У чоловіків з РА та чоловіків контрольної групи, за рахунок більш високих показників МЩКТ, низькоенергетичні переломи виникають значно рідше.

2. Пацієнтки з РА з малотравматичними переломи в анамнезі, співставні за віком з пацієнтками з РА без переломів достовірно відрізняються за показником

МЩКТ всієї стегнової кістки, усіх відділів кісток передпліччя та більш високим рівнем паратгормону.

3. Хворі на РА чоловічої та жіночої статі, порівняно з КГ, мають вірогідно більші показники FRAX-ОпП та FRAX-СК, у всіх вікових групах та достовірно збільшуються за десятиріччями відповідно до більш молодих груп. Жінки з РА, порівняно з КГ мають вірогідно більші показники FRAX-ОпП та FRAX-СК як в РепП, так й ПМП.

4. Показник якості трабекулярної кісткової тканини у хворих на РА жіночої статі достовірно менший порівняно з контрольною групою, як у жінок в репродуктивному, так й постменопаузальному періодах. Значення показника корелює як з віком, тривалістю постменопаузи, показниками МЩКТ, так й з активністю РА й тривалістю прийому ГК у дозі ≥ 5 мг/д.

5. У жінок, хворих на РА, застосування показників FRAX з метою прогнозування 10-річного ризику переломів має клінічну значущість, а додавання до FRAX показника TBS не змінює його прогностичної цінності.

6. При верифікації остеопенічного синдрому та моніторингу стану кісткової тканини у пацієнтів з РА необхідно дотримуватись необхідних діагностичних критеріїв.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).

2. 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).

3. 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).

4. 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).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно епідеміологічних досліджень на РА хворіють близько 1-2% населення світу [161]. Захворювання маніфестує в середньому віці та зустрічається у 2-3 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків [162,163]. Прогресування РА призводить до локальної та системної втрати кісткової маси, що може сприяє розвитку вторинного ОП та його ускладнень, зокрема переломів тіл хребців та шийки стегнової кістки [164-166].

Метою нашого дослідження було вивчити особливості мінеральної щільності кісткової тканини та показників її метаболізму у хворих на ревматоїдний артрит залежно від віку, статі, маркерів клінічного перебігу захворювання та терапії, на підставі чого розробити критерії діагностики остеопорозу.

Дослідження проводили за результатами проспективного обстеження 151 хворого на РА та 102 пацієнтів контрольної групи (КГ) віком 18-75 років ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». У всіх хворих діагноз РА встановлений/підтверджений відповідно до критеріїв ACR/EULAR, 2010. У дослідження не включали пацієнтів з діагнозом РА з ФК IV, ювенільним ревматоїдним артритом, будь-якими захворюваннями сполучної тканини чи іншими артритами неревматичного та ревматичного походження, тяжкою супутньою патологією у стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, будь-якими патологічними станами чи захворюваннями, які могли б вплинути на стан КТ чи розвиток її порушень, маркерів та регуляторів її метаболізму. До КГ включали пацієнтів без будь-яких ревматологічних захворювань та з урахуванням критеріїв відбору основної групи.

Згідно задач та етапів дослідження формували відповідні групи. Аналіз отриманих результатів проводили залежно від віку, особливостей клінічного перебігу РА, типу терапії у групах хворих чоловічої та жіночої статі, а у пацієток жіночої статі окремо залежно від фізіологічних періодів життя (репродуктивний (Ж-РепП) та постменопаузальний (Ж-ПМП)).

У дослідженні використовували загальноприйняті методи за стандартними методиками: опитування (анамнез хвороби, життя, скарги), загально-клінічне, антропометричне та об'єктивне обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, КБС, КПС, деформації, функції суглобів), анкетування та обчислення за шкалами-калькуляторами (активність ревматоїдного артрити за DAS28, кумулятивна доза ГК з перерахунком на одиницю площі тіла та стандартизацією дози по преднізолону, ризик основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки за FRAX з та без урахування TBS), лабораторні (маркери метаболізму кісткової тканини (RANKL, OPG) і показники його регуляторів (25(OH)D, ПТГ), а також показники СРП та РФ, вивчали за допомогою імунохімічних методів), інструментальні (рентгенографія кистей з визначенням рентгенологічної стадії за Штейнброкером, кількості ерозій за Шарпом, обчислення метакарпального індексу Barnett-Nordin з визначенням кортикально-трабекулярного співвідношення, двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія з визначенням показників МЩКТ та TBS («TBS Insight»)), статистичні методи обробки даних.

Результати більшості досліджень, висвітлених у літературі, показали, що показники МЩКТ на рівні хребта та стегнової кістки у хворих на РА, менші порівняно із загальною популяцією [22, 36], що підтверджується результатами нашого дослідження. Так, нами встановлено, що у хворих на РА жінок, порівняно з відповідною КГ, частки низьких показників МЩКТ, що відповідають ОП, були достовірно більшими ($\chi^2=4,5-10,2$; $p<0,01$) для усіх досліджуваних ділянок: L1-L4 (18,8 vs 7,6%), ШСК (15,4 vs 1,7%), СТКП (23,1 vs 8,3%), а остеопенії – для ділянки ШСК (29,1 vs 18,3%). У чоловіків, хворих на РА, порівняно з КГ, встановлено достовірно більші ($\chi^2=3,8-9,3$; $p<0,01$) частки ОП на рівні L1-L4 (14,3 vs 7,1%) та СТКП (18,1 vs 7,1%), Опн – на рівні ШСК (39,3 vs 23,8%) та СТКП (36,4 vs 16,7%). Порівняльні дослідження показують, що частота остеопорозу і переломів менші у чоловіків, ніж у жінок [44]. Нами доведено, що ВР втрати кісткової маси у хворих жіночої статі з РА порівняно з чоловіками з РА достовірно більший для МЩКТ на рівні L1-L4 – у 1,18 рази (ДІ=0,66-1,81), на рівні ШСК – у 1,04 (ДІ=0,65-1,67), а на рівні СТКП вірогідно менший (ВР=0,79;

ДІ=0,45-1,43); порівняно з відповідною КГ: достовірно більший на рівні L1-L4 – у 1,22 рази (ДІ=0,82-1,83), на рівні ШСК – у 2,22 (ДІ=1,29-3,83), на рівні СТКП – у 1,54 рази (ДІ=0,98-2,42). У хворих чоловіків порівняно з відповідною КГ ризик втрати КТ (ОП та Опн) достовірно більший тільки на рівні ШСК – у 1,5 рази (ДІ=0,79-2,85). Щодо частоти розвитку остеопенії/остеопорозу в різних ділянках скелета у літературі висвітлені дані щодо наявності остеопорозу переважно у поперековому відділі хребта та остеопенії – на рівні стегнової кістки [72]. За результатами нашого дослідження встановлено, що в усій когорті обстежених жінок, хворих на РА (n=117), знижені показники МЩКТ (ОП та Опн) на рівні поперекового відділу хребта мали 42,7% пацієток, на рівні шийки стегнової кістки – 44,5%, на рівні середньої 1/3 кісток передпліччя – 43,6%. Відповідні показники для пацієнтів чоловічої статі (n=28) склали: 39,3; 42,9 та 54,5%.

Серед факторів, що впливають на стан КТ у хворих на РА, виділяють традиційні (вік, стать, наявність менопаузи) та специфічні (особливості автоімунного запалення, прийом ГК) [167-169]. Одностайної думки щодо впливу зазначених факторів досі не досягнуто. Так, одні дослідники повідомляють, що показники МЩКТ негативно корелюють з віком та статтю (жіноча) [21]. Інші не відзначають ніякого зв'язку між денситометричними показниками стану КТ і традиційними факторами розвитку ОП, окрім менопаузи, зокрема негативного впливу її тривалості на МЩКТ шийки стегнової кістки [170]. У нашому дослідженні з метою вивчення зав'язків між станом КТ та демографічними показниками (вік, стать, антропометричні показники) обстежені були розподілені на вікові групи за класифікацією віку ВООЗ: 18-44, 45-59 та 60-74 років. У хворих на РА жіночої статі середнього віку (45-59 рр.) порівняно з пацієнтками молодого (18-44 рр.) показники МЩКТ були достовірно ($Z=2,05-3,19$; $p<0,04$) менші на рівні L1-L4, ШСК, СТКП, ДТКП. У групі похилого віку (60-74 рр.) – на рівні L1-L4, ШСК, ВСК, СТКП, ДТКП, УДВКП порівняно з групою 18-44 рр. ($Z=2,18-3,79$; $p<0,03$), та усіх досліджуваних ділянок кісток передпліччя (СТКП, ДТКП, УДВКП) порівняно з відповідними показниками групи 45-59 рр. ($Z=2,21-2,25$; $p<0,03$). Порівняно з КГ, пацієнтки з РА мали вірогідно менші (гірші; $p<0,05$)

показники МЩКТ на рівні ШСК в усіх вікових підгрупах; на рівні ВСК та ДВКП – у підгрупі 60-74 рр., на рівні СТКП – у 18-44 рр. У хворих на РА жіночої статі встановлено, що фактор віку статистично значимо ($R=(-0,46)-(-0,22)$; $p<0,05$) негативно корелює з показниками МЩКТ всіх відділів скелета, окрім МЩКТ на рівні УДВКП, де кореляційний зв'язок виявився не достовірним. Пацієнтки, хворі на РА, з ІМТ у межах норми ($18,5-24,99 \text{ кг/м}^2$) порівняно з відповідною КГ стандартизованою за віком, мали вірогідно менші показники МЩКТ на рівні ШСК та ВСК ($p<0,05$), а пацієнтки з надлишковою масою тіла (ІМТ більше 25 кг/м^2) – ще й на рівнях L1-L4, СТКП та ЗпКП ($p<0,05$). Стан КТ у хворих на РА пов'язаний з масою їх тіла та ІМТ – у жінок, хворих на РА, показники МЩКТ основних зон ризику розвитку ОП/Опн (ШСТ, L1-L4, СТКП) достовірно менші ($p<0,05$) порівняно з відповідними показниками КГ навіть за умови надлишкової МТ.

Частота ОП, визначеного за Т-критерієм $\leq -2,5$, у чоловіків, хворих на РА, віком 50 років та старше, становить 11,5-22,4%, що майже у 2 рази більше, ніж у здорових чоловіків відповідного віку [19,53]. За результатами нашого дослідження встановлено, що у чоловіків, хворих на РА, вірогідних відмінностей між показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету різних вікових підгруп не виявлено. Порівняно з відповідною КГ, хворі на РА чоловічої статі 18-44 та 45-59 рр., мали вірогідно менші (гірші; $p<0,05$) показники МЩКТ тільки на рівні кісток передпліччя. У групі хворих на РА чоловічої статі не виявлено жодного вірогідного кореляційного зв'язку між віком та показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелета. У чоловіків, хворих на РА, залежно від ІМТ показники МЩКТ досліджуваних ділянок вірогідно не відрізнялись від відповідних у КГ, стандартизованих за віком. Визначено, що у хворих на РА, як чоловічої, так й жіночої статі, показники МЩКТ достовірно позитивно корелюють з антропометричними характеристиками ($R=0,18-0,83$; $p<0,05$).

Суттєвим фактором, що має вплив на стан МЩКТ в жіночій популяції, є настання менопаузи. За даними різних авторів, у жінок, хворих на РА, в постменопаузальному періоді частота ОП, встановленого за показниками МЩКТ,

сягає 25,6-86% на рівні поперекового відділу хребта й 30,8-72% на рівні шийки стегнової кістки [36]. Серед молодих жінок з РА приблизно 80% мають остеопороз або остеопенію у різних ділянках скелету [21]. Тому, на наступному етапі було досліджено зв'язки зазначеного фактору з показниками МЩКТ. Усіх обстежених пацієнток (Ж-Вся група; n=117) розподілили залежно від фізіологічних періодів життя: Ж-РепП (n=69) та Ж-ПМП (n=48). Встановлено вірогідно більшу частку хворих на РА зі зниженими показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету (ОП та Опн) у пацієнток Ж-ПМП порівняно з відповідними показниками Ж-РепП, як за рахунок осіб з остеопенією (36-48 vs 6-22%), так й з остеопорозом (31 vs 4-43%) ($\chi^2=19,7$; $p<0,0001$). Відсоток хворих на РА, що мають знижені показники МЩКТ досліджуваних ділянок скелету, порівняно з КГ, був вірогідно більшим ($p<0,01$), як у групі Ж-РепП (18,8-26,1 vs 7,9-17,7%), так й у Ж-ПМП (66,6-79,2% vs 30,8-57,7%). Пацієнтки, хворі на РА, як у РепП, так й ПМП періодах, порівняно з КГ, мають вірогідно менші (гірші; $p<0,05$) показники МЩКТ усіх досліджуваних ділянок, окрім L1-L4 та УДВКП ($p>0,05$). У пацієнток з РА показники МЩКТ досліджуваних ділянок скелету достовірно негативно корелюють з віком настання менопаузи й тривалістю ПМП ($R=(-0,48)-(-0,24)$; $p<0,05$).

Таким чином, за результатами нашого дослідження встановлено, що у хворих на РА жіночої статі, фактори віку та часових характеристик фізіологічних періодів мають суттєвий вплив на показники МЩКТ різних відділів скелета – з віком та настанням менопаузи достовірно погіршується стан кісткової тканини й збільшується відсоток пацієнток зі зниженими показниками МЩКТ, як за рахунок осіб з Опн, так й з ОП. Встановлені особливості змін КТ у пацієнток з РА підтверджені достовірними негативними кореляційними зв'язками між факторами віку й часовими маркерами фізіологічних періодів. Показники МЩКТ за даними оцінки різних відділів скелету (L1-L4, ШСК, СТКП) у жінок з РА корелюють з віком і достовірно погіршуються з настанням менопаузи: низькі показники МЩКТ (Опн/ОП) мали 19-26% хворих в РепП і 67-79% – у ПМП, порівняно з КГ: низькі показники МЩКТ (Опн/ОП) мають 6-17% хворих в РепП і 31-57% – у

ПМП. Показники МЩКТ у жінок з РА порівняно з КГ достовірно гірші на рівні ШСК та кісток передпліччя. Хворі на РА жіночої статі мають значно гірші показники МЩКТ порівняно як з умовно здоровими жінками відповідного віку, так й чоловіками, хворими на РА. Жіноча стать, як фактор втрати кісткової маси у хворих на РА, збільшує ризик розвитку остеопенії/остеопорозу у 1,04-1,18 разів. У хворих на РА чоловічої статі фактор віку не має вірогідного впливу на показники МЩКТ. Наявність РА у жінок збільшує ризик розвитку остеопенії/остеопорозу усіх досліджуваних ділянок у 1,22-2,22 рази, у чоловіків – у 1,5 рази на рівні ШСК.

Враховуючи отримані результати та дані літератури, зокрема наявність достовірних відмінностей між показниками МЩКТ у осіб жіночої та чоловічої статі, а також у жінок в різні фізіологічні періоди життя, надалі у нашій роботі показники МЩКТ не порівнювали між групами залежно від статі та/чи фізіологічного періоду життя. З метою нівелювання впливу менопаузи, який був доведений у попередньому розділі, у жінок, хворих на РА, статистичний аналіз проводили окремо для пацієнток Ж-РепП та Ж-ПМП.

Базуючись на даних літератури відомо, що на втрату кісткової маси як у хребті, так й у стегновій кістці, у хворих жінок мають вплив активність та тривалість РА, використання ГК [33,101], а підвищення активності РА є незалежним фактором ризику остеопорозу у хворих-чоловіків [17,53]. Однак, незважаючи на велику кількість досліджень, що стосуються як самого РА, так й супутнього йому ОП, залишаються недостатньо з'ясованими питання щодо зв'язків між особливостями перебігу РА (тривалість та вік маніфестації РА, ступінь активності, РФ (+/-), рентгенологічні зміни) та втратою кісткової тканини у хворих різного віку та статі. З метою уточнення вищезазначеного обстежених пацієнтів розподілили на групи залежно від тривалості захворювання з моменту встановлення діагнозу РА в роках: до 2-х років (n=36), 2-10 років (n=61) та більше 10 років (n=48). За результатами дисперсійного аналізу у групі Ж-РепП не виявили достовірних відмінностей показників МЩКТ досліджуваних ділянок залежно від тривалості РА. Хворі Ж-ПМП з тривалістю захворювання 2-10 років

мали вірогідно менші (гірші, $p < 0,05$) показники МЩКТ на рівні L1-L4 порівняно з обстеженими з тривалістю РА до 2-х років ($p = 0,04$). У пацієнтів чоловічої статі, зі збільшенням тривалості РА, достовірно гірші показники МЩКТ на рівні L1-L4 порівняно з пацієнтами з тривалістю РА до 2-х років, – як у групі з тривалістю РА 2-10, так й більше 10 років ($p < 0,05$). На рівні стегнової кістки встановлені вірогідно гірші показники МЩКТ, порівняно з групою з тривалістю РА до 2-х років, в хворих з тривалістю РА 2-10 років, причому як у ділянці ШСТ, так й ВСК ($p < 0,05$). Показники МЩКТ на рівні кісток передпліччя окремих досліджуваних зон, так як і на рівні L1-L4, достовірно погіршуються зі збільшенням тривалості РА: порівняно з пацієнтами з тривалістю РА до 2-х років – у групах 2-10 та більше 10 років. Слід зазначити, що особи чоловічої статі з тривалістю РА 2-10 років мали достовірно гірші показники МЩКТ на рівні УДВКП порівняно з хворими з тривалістю РА до 2-х та більше 10 років ($p < 0,05$). За результатами кореляційного аналізу встановлені достовірні зв'язки ($p < 0,05$) між показниками МЩКТ та часовими маркерами РА, зокрема віком маніфестації та тривалістю РА, у хворих як жіночої, так й чоловічої статі. У пацієток Ж-РепП показники МЩКТ кісток передпліччя достовірно ($p < 0,05$) позитивно корелюють з віком маніфестації РА – чим пізніше за віком, зокрема старше 30 років, маніфестує основне захворювання, тим менша втрата КТ у зазначеній ділянці. У даної категорії пацієток не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між показниками МЩКТ та тривалістю РА. Подібні результати отримані в дослідженні [98], що показало, що у жінок вік на початку РА є важливим фактором та визначає вираженість ерозивно-деструктивних змін у кистях і стопах, зміни індексу деформацій хребців і МЩКТ у шийці стегна. У пацієток Ж-ПМП стан КТ досліджуваних ділянок не пов'язаний з віком маніфестації РА, однак достовірно негативно корелює з тривалістю захворювання, зокрема у ділянках ВСТ, СТКП та УДВКП – чим більша тривалість РА, тим менші показники МЩКТ зазначених ділянок. У чоловіків, хворих на РА, зниження показників МЩКТ у ділянках L1-L4 та ШСК достовірно ($p < 0,05$) негативно корелюють з тривалістю РА – зі збільшенням

тривалості основного захворювання зменшуються зазначені показники МЩКТ [53].

На наступному етапі обстежених пацієнтів різної статі поділили на підгрупи залежно від наявності позитивного ревматоїдного фактора (РФ). Серопозитивних (РФ (+)) пацієнтів серед осіб жіночої статі було 102 (87,1%), серед хворих чоловіків – 17 (60,7%). Достовірні відмінності встановлені тільки у групі хворих Ж-РепП, зокрема за показниками СТКП та ДТКП ($p < 0,05$), які виявилися у серопозитивних пацієнток вірогідно меншими. У групах Ж-ПМП та чоловічої статі достовірних відмінностей показників МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелету залежно від наявності РФ не виявлено. Надалі обстежених пацієнтів з РА різної статі розподілили на групи залежно від ступеня активності захворювання за DAS28. Враховуючи недостатню кількість пацієнтів в ремісії (0) та з низьким (1) ступенем активності РА за DAS28 подальший аналіз проводили між групами пацієнтів з середнім (2) та високим (3) ступенями DAS28. Встановлено, що у пацієнток Ж-ПМП з високим індексом DAS28 вірогідно ($p < 0,05$) менші показники МЩКТ на рівні ШСК, ВСК та СТКП порівняно з відповідними показниками хворих з середнім ступенем активності. У пацієнтів чоловічої статі з 3 ст. порівняно з особами з 2 ст. активності достовірно гіршим виявився показник МЩКТ L1-L4 ($p = 0,05$), що частково збігається з даними літератури, зокрема – підвищення активності РА є незалежним фактором ризику системного остеопорозу у хворих-чоловіків [14]. У групі Ж-РепП не виявлено вірогідних відмінностей між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелету залежно від ступеня активності РА за DAS28. При аналізі зв'язків між показниками МЩКТ та ознаками клінічного перебігу РА встановлені нечисельні достовірні ($p < 0,05$) кореляції у групі Ж-ПМП, зокрема між МЩКТ ШСК, ВСК та УДВКП й індексом DAS28; МЩКТ УДВКП та кількістю припухлих суглобів; МЩКТ ВСК, СТКП, УДВКП та ЗпКП й кількістю болючих суглобів. У хворих Ж-РепП визначений єдиний достовірний кореляційний зв'язок між показником МЩКТ СТКП та ступенем функціональної недостатності суглобів. У пацієнтів

чоловічої статі не виявлено жодного достовірного кореляційного зв'язка між показниками МЩКТ та клінічними ознаками ревматоїдного артриту.

Вважається, що системний ОП розвивається на більш пізніх стадіях РА на тлі хронічного автоімунного запалення [12], зменшення фізичної активності пацієнтів [24] і характеризується переважним зниженням щільності кісткової тканини в тілах хребців і шийці стегнової кістки [19,45]. На даний час системний ОП при РА розглядається як індикатор тяжкості запального процесу, що лежить в основі захворювання [19,49]. У нашому дослідженні визначено, що пацієнтки Ж-ПМП з III-IV Ro-ст. РА мають достовірно ($p < 0,03$) менші показники МЩКТ на рівні ШСК, ВСК та СТКП. Крім того, пацієнтки з IV Ro-ст. мали достовірно ($p < 0,04$) менші показники МЩКТ УДВКП порівняно з особами з I Ro-ст. й ШСК та ВСК – порівняно з хворими з II Ro-ст. У хворих на РА чоловічої статі достовірні відмінності показників МЩКТ різних відділів скелету встановлені вже починаючи з II Ro-ст. Так, порівняно з пацієнтами з I Ro-ст. в осіб з II та III Ro-ст. достовірно ($p < 0,01$) нижчими виявилися показники МЩКТ на рівні L1-L4, ШСК та ВСК. Хворі з III Ro-ст. мали вірогідно ($p < 0,05$) менші показники МЩКТ кісток передпліччя, зокрема ДТКП порівняно з особами як з I Ro-ст., так й II Ro-ст., та МЩКТ ЗпКП – порівняно з особами як з I Ro-ст., так й II Ro-ст.. У групі Ж-РепП достовірних відмінностей між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок залежно від Ro-ст. не виявлено. Встановлено, що у хворих жінок індекс кортикально-трабекулярного співвідношення ($< 45\%$) вірогідно корелював з показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок, окрім МЩКТ УДВКП у групі Ж-РепП та ШСК та ВСК в групі Ж-ПМП. У хворих Ж-ПМП встановлені вірогідні зв'язки між кількістю ерозій за Шарпом та МЩКТ ШСК, ВСК, ДВКП, УДВКП та ЗпКП. А показник рентгенологічної стадії за Штейнброкером – з показниками МЩКТ ШСК та ВСК. Слід окремо зазначити, що у пацієток з РА Ж-РепП, так й Ж-ПМП, показник наявності ерозій достовірно не корелював з МЩКТ усіх досліджуваних ділянок. У хворих чоловічої статі, навпроти, встановлені достовірні кореляційні зв'язки між наявністю ерозій й рентгенологічною стадією

за Штейнброкером та показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелета, окрім показника МЩКТ УДВКП.

Таким чином, у хворих на РА стан МЩКТ пов'язаний з особливостями клінічного перебігу захворювання, а зв'язки між ними відрізняються залежно від статі та фізіологічних періодів. Факторами ризику щодо втрати кісткової маси є: для хворих Ж-РепП – рання маніфестація РА та серопозитивність за РФ (МЩКТ кісток передпліччя); для Ж-ПМП – тривалість РА >2-х років (МЩКТ L1-L4) та висока активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ стегнової кістки), обидва фактори сприяють втраті МЩКТ на рівні кісток передпліччя; для чоловіків, хворих на РА – тривалість РА >2-х років (МЩКТ усіх відділів скелету) та активність РА за DAS28 >5,1 (МЩКТ L1-L4).

На сьогоднішній день відомо про системні механізми втрати кісткової тканини у хворих з РА на пізніх стадіях хвороби. Доведено, що цитокіни, які відіграють ключову роль у розвитку автоімунного запалення [171], опосередковано впливають на процеси кісткового ремоделювання через систему RANKL/RANK/OPG [73], сприяючи порушенню балансу між процесами утворення та руйнування кісткового матриксу [172]. Зміни маркерів метаболізму, зокрема RANKL та OPG, передують зниженню показників МЩКТ [173]. Крім того, у деяких дослідженнях припускається, що підвищення рівнів RANKL та OPG, дисбаланс їх співвідношення можуть служити предикторами розвитку тяжкого деструктивного ураження суглобів [99]. Тому на сьогоднішній день актуальним залишається питання вивчення особливостей зазначених показників як у контексті ранньої діагностики втрати кісткової тканини при РА, так й динамічного спостереження на тлі лікування.

З метою вивчення особливостей показників метаболізму КТ й зв'язків між ними та МЩКТ й маркерами клінічного перебігу РА проведено аналіз даних 58 хворих на РА жіночої статі віком 21-66 років, з них 36 – Ж-РепП та 22 – Ж-ПМП. Серед обстежених пацієнток дефіцит та недостатність 25(ОН)D (рівень 25(ОН)D <30 нг/мл) мали майже половина обстежених хворих (46,6% (27/58)). Причому, серед Ж-РепП кількість хворих з рівнем 25(ОН)D <30 нг/мл була достовірно

більшою порівняно з відповідним показником у Ж-ПМП (50,0% vs 40,9%; $\chi^2=8,4$; $p<0,05$). 22,4% (13/58) хворих на РА жінок мали рівень 25(OH)D у сироватці крові >60 нг/мл. За результатами вивчення рівнів ПТГ у сироватці крові обстежених хворих встановлено, що переважна більшість ($p<0,05$) пацієнток, як у Ж-РепП, так і у Ж-ПМП, мали рівень ПТГ у межах референтних значень (74,1% (43/58), а у 24,1% (14/58) хворих діагностовано підвищений рівень ПТГ ($>75,0$ пг/мл) – гіперпаратиреоз різного ступеня вираженості. 84,5% (49/58) пацієнток мали нормальний рівень OPG в сироватці крові (1,8-6,4 пмоль/л), причому частка таких хворих була достовірно більшою як в РепП (83,3% (30/36); $\chi^2=7,6$; $p<0,05$), так й у ПМП (86,4% (19/22); $\chi^2=5,4$; $p=0,05$) періодах; більші за референтні значення показники OPG ($>6,41$ пмоль/л) мали відповідно 11,1 та 13,6% пацієнток. Показники RANKL у межах референтних значень (0,04-0,43 пмоль/л) мали 70,2% (40/58) серед усіх обстежених пацієнток, причому показники RANKL нижче референтних значень ($<0,04$ пмоль/л) визначені тільки у Ж-РепП, а більші ($>0,43$ пмоль/л) – у 16,7% Ж-РепП та 33,3% Ж-ПМП, що достовірно відрізнялось між групами ($\chi^2=6,3$; $p<0,05$). Рівень С-ТР в сироватці крові $<0,4$ нг/мл мали більшість серед усіх обстежених хворих 72,4% (42/58). Так само й після розподілу пацієнток залежно від фізіологічних періодів: у Ж-РепП – 77,8% (28/36), у Ж-ПМП – 63,6% (14/22), причому частка осіб Ж-РепП була вірогідно більшою порівняно з відповідним показником Ж-ПМП ($\chi^2=10,1$; $p=0,002$). Незважаючи на одержані вірогідні відмінності між показниками частки хворих з різним рівнем показників маркерів метаболізму КТ (25(OH)D, ПТГ, OPG, RANKL, С-ТР), достовірних відмінностей за середніми величинами залежно від фізіологічних періодів обстежених жінок не виявлено. За результатами вивчення співвідношення OPG/RANKL встановлена тенденція ($F = 3,65$; $p = 0,06$) до більшого показника в Ж-РепП порівняно з особами Ж-ПМП, що свідчить про вищу активність метаболізму КТ, зокрема процесів диференціації остеокластів, у даної категорії пацієнтів.

За результатами дослідження рангових кореляцій між показниками метаболізму кісткової тканини встановлено, що показник співвідношення

OPG/RANKL як в Ж-РепП, так й Ж-ПМП достовірно позитивно корелює з OPG та негативно – з RANKL. Крім того, у хворих Ж-РепП встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між показниками ПТГ та 25(OH)D, чого не визначено в групі Ж-ПМП. Будь-яких інших достовірних кореляційних зв'язків між показниками метаболізму КТ, у тому числі з 25(OH)D, як в усій групі обстежених хворих, так й окремо в підгрупах Ж-РепП та Ж-ПМП, не виявлено.

З метою визначення наявності зв'язків між показниками метаболізму КТ та основними клініко-анамнестичними характеристиками, у тому числі віком, ІМТ, тривалістю ПМП, клінічними маркерами перебігу та активності РА, проведений кореляційний аналіз між зазначеними показниками в усій групі обстежених хворих на РА та окремо в підгрупах Ж-РепП та Ж-ПМП. Рівень ПТГ (нг/мл) в сироватці крові достовірно ($p < 0,05$) позитивно корелював з тривалістю РА (років) в усій групі хворих та рахунком ерозій за модифікованою методикою Шарпа, переважно за рахунок достовірного зв'язку між зазначеними показниками в групі Ж-РепП. У всій групі хворих встановлені достовірні кореляції ($p < 0,05$) між: рівнем ПТГ та тривалістю РА ($R = 0,31$), рентгенологічними ознаками (Ro-стадія ($R = 0,33$) та кількість ерозій ($R = 0,36$)) й серопозитивністю за РФ ($R = -0,27$); рівнем OPG та наявністю ерозій ($R = 0,33$) й активністю РА ($R = -0,29$); рівнем RANKL й активністю РА ($R = -0,28$). У хворих Ж-РепП достовірні кореляції ($p < 0,05$) визначені між рівнем ПТГ та рентгенологічними ознаками (Ro-стадія ($R = 0,38$) та кількість ерозій ($R = 0,48$)) й серопозитивністю за РФ ($R = -0,34$); рівнем OPG та наявністю ерозій ($R = 0,40$), показником кортикально-трабекулярного співвідношення ($R = -0,44$); RANKL й активністю РА ($R = 0,35$). У Ж-ПМП достовірні кореляційні зв'язки визначені тільки між рівнем ПТГ та віком ($R = -0,45$), рівнем С-ТР та позитивністю за циклічним цитруліновим пептидом ($R = -0,46$).

На наступному етапі вивчали зв'язки між показниками маркерів кісткової метаболізму та стану кісткової тканини, розвитком остеопенії/остеопорозу в хворих на РА. У всій групі хворих на РА жінок показник МЩКТ ШСТ достовірно ($p < 0,05$) корелював з рівнями ПТГ та OPG ($R = -0,29$) в сироватці крові, а МЩКТ УДВКП – з рівнем RANKL ($R = -0,29$). У Ж-РепП показник МШКТ ШСК вірогідно

корелює з рівнем ПТГ ($R=-0,38$), а наявність знижених показників МЩКТ на рівні ШСК (остеопороз/остеопенія) – з рівнем OPG ($R=-0,33$). У Ж-ПМП розвиток остеопенії/остеопорозу та показники МЩКТ на рівні кісток передпліччя достовірно ($p<0,05$) асоціюються з рівнем OPG ($R=(-0,46)-(-0,53)$) та показником співвідношення OPG/RANKL.

Таким чином, у загальній когорті хворих на РА жінок, метаболізм кісткової тканини характеризується прискоренням процесів ремоделювання з порушенням балансу резорбції/утворення, що відповідає даним інших досліджень [174], та асоціюється зі збільшенням тривалості РА, високою його активністю та рентгенологічними змінами (збільшенням кількості ерозій, рентгенологічною стадією РА, зменшенням кортикально-трабекулярного співвідношення), наявністю вторинного гіперпаратиреозу та, у Ж-РепП, додатково дефіциту/недостатності 25(OH)D. Зі змінами в системі OPG/RANKL корелює наявність знижених показників МЩКТ (системна остеопенія/остеопороз) на рівні стегнової кістки у Ж-РепП та кісток передпліччя – у Ж-ПМП. Рентгенологічні зміни (локальний остеопороз) асоціюються з підвищенням рівня ПТГ.

Пацієнти з РА – це контингент хворих, які потребують постійного прийому бізисних препаратів як то ГК чи/та МТх, що потребує вивчення їх впливу на КТ. У літературі до цих пір ведеться дискусія щодо негативної чи протективної дії зазначених лікувальних засобів щодо ризику розвитку остеопорозу. У деяких дослідженнях було виявлено негативний вплив низьких доз метотрексату на кісткову тканину при РА [27,28], тоді як цей ефект не був виявлений іншими [57, 58]. Одні дослідники стверджують, що ГК мають здатні знижувати швидкість деструктивних змін при РА [47-48,175-176], а застосування їх при РА не пов'язане з остеопорозом [24, 177]. Інші навпроти, - тривале застосування й високі дози МТх та ГК можуть бути самостійними факторами втрати кісткової маси [57,178].

Тому, на наступному етапі нашого дослідження вивчали особливості впливу терапії РА на стан кісткової тканини. У дослідження включали хворих, які на момент обстеження регулярно одержували моно- чи комбіновану терапію метотрексатом (МТх), глюкокортикоїдами (ГК), біологічними агентами (БА)

тривалістю понад один період напіввиведення відповідних лікувальних засобів. У дослідження не включали пацієнтів, що приймали на момент обстеження будь-які інші хворобо-модифікуючі та остеотропні лікарські засоби. Виходячи з початкових даних, пацієнтів розділили на групи залежно від одержуваної терапії. Більшість пацієнтів приймали МТх та ГК, як серед хворих-чоловіків (МТх – 60,7%, ГК – 64,3%), так і серед Ж-РепП та Ж-ПМП, відповідно МТх – 87,0 та 85,4%, ГК – 62,3 та 77,1%. Серед пацієнтів жіночої статі БА одержували відповідно 46,4 та 33,3%; серед пацієнтів-чоловіків – жоден.

На початковому етапі вивчали зв'язки між фактом прийому (приймає/не приймає) ГК, МТх, БА та показниками МЩКТ досліджуваних ділянок скелету залежно від статі. Встановлено, що у хворих-жінок на стан кісткової тканини усіх відділів скелету достовірно негативно впливає прийом ГК та позитивно – БА для МЩКТ УДВКП (p of В <0,05 та p <0,05). Крім того, зв'язки між показниками МЩКТ та прийомом лікувальних засобів залежать від фізіологічного періоду життя, в якому перебуває хвора жінка. Так, у групі Ж-РепП достовірний негативний вплив мають ГК, особливо для МЩКТ ШСК та ВСК; у Ж-ПМП – прийом МТх (негативний для МЩКТ L1-L4 й ВСТ) та БА (позитивний для МЩКТ ВСТ й УДВКП). У хворих-чоловіків визначена тільки тенденція до негативного впливу прийому ГК на показник МЩКТ L1-L4.

На наступному етапі вивчали дозозалежний вплив прийому ГК та МТх на втрату МЩКТ (системний ефект) та розвиток рентгенологічних змін (локальний ефект) у хворих на РА різної статі. У всій групі хворих на РА жіночої статі встановлено достовірний дозозалежний вплив застосування ГК (p <0,05) на зниження показників МЩКТ L1-L4, ШСК, СТКП, кортикально-трабекулярного співвідношення та наявності ерозій, збільшення Ro-стадії за Штейнброкером і показником рахунку ерозій за модифікованою методикою Шарпа, що свідчить про достовірний негативний ефект ГК щодо втрати КТ та розвитку як системного, так і локального остеопорозу у хворих жіночої статі. У пацієток Ж-РепП застосування ГК достовірно асоціювалося з прогресуванням усіх досліджуваних рентгенологічних ознак РА, а у хворих Ж-ПМП – з розвитком втрати КТ на рівні

L1-L4 та збільшенням Ro-стадії за Штейнброкером й показником рахунку ерозій за модифікованою методикою Шарпа. Застосування МТх в усій групі хворих достовірно негативно ($p < 0,05$) впливало на втрату КТ на рівні СТКП та зменшення кортикально-трабекулярного співвідношення, причому, у пацієнток Ж-РепП цей ефект вірогідно підтверджений для ділянок СТКП і ШСК, а у Ж-ПМП – для L1-L4. У хворих чоловічої статі зниження показників МЩКТ L1-L4 та ШСК, наявність ерозій та Ro-стадія за Штейнброкером достовірно асоціювалися з дозозалежним прийомом ГК – зі збільшенням дози знижувались показники МЩКТ; достовірних зв'язків між показниками МЩКТ та прийомом МТх не виявлено.

Зважаючи на отримані результати, а також дані літератури, щодо негативного впливу терапії РА із застосуванням ГК, на наступному етапі проведений аналіз зв'язків між показниками МЩКТ та індексами стандартизації дози ГК (прийом ГК в дозі ≥ 5 мг/д; тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д (роки); кумулятивна доза ГК по преднізолону (г); кумулятивна доза ГК на площу поверхні тіла ($\text{г}/\text{м}^2$)). У всій групі обстежених пацієнток показники МЩКТ основних зон ризику розвитку остеопорозу та втрати кісткової маси, а, відповідно, й розвитку переломів (L1-L4, ШСК, ВСТ), достовірно негативно корелюють з усіма індексами стандартизації дози ГК ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнток Ж-РепП всі індекси, що вивчались, достовірно негативно корелювали з показниками МЩКТ ШСК та ВСТ; з показником МЩКТ L1-L4 достовірно корелював тільки показник КД ГК/ППТ ($\text{г}/\text{м}^2$). У хворих Ж-ПМП всі індекси стандартизації вірогідно пов'язані тільки з показником МЩКТ L1-L4. Слід окремо відзначити, що серед досліджуваних ділянок кісток передпліччя, тільки показник МЩКТ УДВКП в усій групі пацієнток мав достовірний негативний кореляційний зв'язок з індексом КД ГК (г), що може свідчити про «накопичувальний» вплив застосування ГК у хворих-жінок незалежно від віку та наявності менопаузи. У чоловіків встановлені достовірні ($p < 0,05$) кореляції між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелету, крім УДВКП, та індексами стандартизації дози ГК, які отримували хворі.

З метою визначення прогностичної цінності індексів стандартизації дози ГК для моніторингу втрати кісткової маси різних відділів скелету в хворих на РА проведено покроковий регресійний аналіз. Так, у всій групі жінок, хворих на РА, факт прийому ГК ($p < 0,05$), незалежно від дози та тривалості, достовірно негативно впливає на показники МЩКТ L1-L4 ($p = 0,03$) та ШСТ ($p = 0,006$). Для втрати МЩКТ ШСК в усій групі пацієнток додатково інформативними є кумулятивна доза ГК по преднізолону ($p = 0,02$), а для МЩКТ СТКП – доза ГК ≥ 5 мг/д ($p = 0,008$). У хворих Ж-РепП прогностичну цінність для моніторингу стану МЩКТ L1-L4 ($p = 0,01$) та ШСК ($p = 0,001$) має також сам факт прийому ГК, незалежно від дози та тривалості. Для прогнозування втрати КТ на рівні ШСК додаткову інформативність мають й інші індекси стандартизації дози ГК: КД ГК по преднізолону ($p = 0,05-0,004$) та доза ГК ≥ 5 мг/д ($p = 0,02$). Що стосується МЩКТ кісток передпліччя, то у пацієнток Ж-РепП виявлений достовірний регресійний зв'язок тільки між МЩКТ УДВКП та індексами стандартизації дози ГК, зокрема з КД ГК по преднізолону (г) ($p = 0,0001$) та дозою ГК ≥ 5 мг/д ($p = 0,0001$). У пацієнток Ж-ПМП не виявлено достовірно-інформативного індексу стандартизації дози ГК для МЩКТ L1-L4. Встановлена тільки тенденція зв'язку між МЩКТ даної ділянки скелету та дозою ГК ≥ 5 мг/д ($p = 0,07$). Цей індекс виявився достовірним для прогнозування втрати кісткової маси у ділянці СТКП ($p = 0,02$). Щодо ділянки дослідження стегнової кістки, то у хворих Ж-ПМП, так як у пацієнток Ж-РепП для МЩКТ кісток передпліччя, визначена ділянка МЩКТ всієї стегнової кістки (не стандартна зона – ШСК), показники якої достовірно пов'язані з КД ГК по преднізолону (г) ($p = 0,02-0,007$) та дозою ГК ≥ 5 мг/д ($p = 0,02$). У хворих на РА чоловічої статі прогностичну цінність мають: доза ГК ≥ 5 мг/д для МЩКТ L1-L4 та тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д для МЩКТ ШСК та СТКП. Крім того, сам факт прийому ГК у складі терапії РА у хворих чоловічої статі є фактором ризику для втрати кісткової маси на рівні ШСК.

Таким чином, застосування ГК у лікуванні жінок з РА достовірно негативно впливає на показники МЩКТ усіх відділів скелету, особливо на стан КТ стегнової кістки у хворих в РепП. Застосування МТх пов'язано зі зниженням показників

МЩКТ L1-L4 та ВСТ у пацієнток в ПМП, а БА мають протективні властивості щодо збереження кісткової маси на рівні ВСТ та УДВКП у цієї групи хворих. На тлі прийому ГК для моніторингу втрати кісткової маси у хворих жінок на рівні кісток передпліччя слід звертати особливу увагу на показники МЩКТ УДВКП та ВСК. У чоловіків, хворих на РА, встановлено сайт-специфічний дозозалежний вплив терапії глюкокортикоїдами на стан кісткової тканини, що достовірно асоціюється з індексами стандартизації дози ГК: доза ГК ≥ 5 мг/д з показником МЩКТ L1-L4 та тривалість прийому ГК в дозі ≥ 5 мг/д з показниками МЩКТ ШСК і СТКП. Застосування ГК в терапії РА сприяє системній (зниження показників МЩКТ різних відділів скелету) та локальній (розвиток ерозій та прогресування Ro-стадії) втраті кісткової маси в осіб обох статей.

Далі оцінювали ризик остеопоротичних переломів у хворих на ревматоїдний артрит із застосуванням показників FRAX та TBS. Серед пацієнток, хворих на РА, 15,0% мали низькоенергетичні переломи різної локалізації, із них 8,9% мали периферичні, 4,4% – вертебральні та 1,8% – переломи шийки стегнової кістки. 3,54% пацієнток мали обтяжений анамнез щодо переломів шийки стегнової кістки у батька/матері, усі ці жінки були в постменопаузальному періоді. Серед пацієнток контрольної групи осіб з перенесеними переломами та/або обтяженим щодо них сімейним анамнезом не було.

На початковому етапі визначали 10-річний ризик остеопоротичних переломів за допомогою української моделі FRAX із використанням показників МЩКТ: FRAX-ОпП – ризик усіх остеопоротичних переломів (стегнової, плечової, променевої кісток, клінічно значущі переломи тіл хребців) та переломів стегнової кістки (FRAX-СК) у хворих на РА у порівнянні з відповідними показниками контрольної групи. Хворі на РА порівняно з КГ мали вірогідно більші показники FRAX-ОпП ($9,1 \pm 5,4$ vs $3,0 \pm 0,93\%$; $Z=8,1$; $p<0,00001$) та FRAX-СК ($2,0 \pm 2,7$ vs $0,2 \pm 0,41\%$; $Z=6,3$; $p<0,00001$). У хворих на РА жінок за результатами дисперсійного аналізу встановлено достовірне збільшення як FRAX-ОпП, так й FRAX-СК, з віком та достовірно більші відповідні показники порівняно з контрольною групою. Крім того, жінки, хворі на РА, порівняно з контрольною

групою мали вірогідно більші показники FRAX-ОпП та FRAX-СК як в репродуктивному, так й постменопаузальному періодах.

На наступному етапі вивчали особливості показника TBS у хворих на ревматоїдний артрит. За результатами дисперсійного аналізу визначено, що показник TBS достовірно менший у пацієток Ж-ПМП порівняно з Ж-РепП, як в основній, так і в контрольній групах. При порівнянні показників TBS між особами з РА та КГ у відповідних підгрупах залежно від фізіологічного періоду, не визначено вірогідної різниці, окрім TBS Z-score у Ж-ПМП, який виявився вірогідно меншим у хворих на РА. З метою вивчення частоти порушення мікроархітекτονіки кісткової тканини пацієток у постменопаузі розподілили на групи згідно класифікації, що застосовується на сьогоднішній день тільки з дослідницькою метою та не може бути підставою для лікування: $TBS \leq 1,2$ – порушена мікроархітектоніка, TBS від $>1,2$ до $<1,35$ – частково порушена мікроархітектоніка і $TBS \geq 1,35$ – нормальна мікроархітектоніка кісткової тканини. Визначено, що серед жінок, хворих на РА, порівняно з КГ достовірно менше осіб, що мають нормальну мікроархітектоніку ($TBS \geq 1,35$) та більше осіб, що мають деградовану ($TBS \leq 1,2$).

На наступному етапі показник TBS хворих на РА жіночої статі старших 40 років було додано до алгоритму FRAX та проаналізовано одержані результати за показниками FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК. Встановлено, що після перерахунку 10-річного ризику як усіх основних остеопоротичних переломів, так й переломів стегнової кістки, у жінок хворих на РА, залежно від віку та фізіологічних періодів, відповідні показники FRAX-TBS-ОпП та FRAX-TBS-СК вірогідно не змінювались. Проведено аналіз зв'язків між показниками FRAX та клінічними параметрами перебігу РА. Встановлено, що єдиним параметром, який достовірно негативно корелює з усіма показниками FRAX, у тому числі з урахуванням TBS, є показник котритально-трабекулярного співвідношення, що може бути використано у клінічній практиці. Тривалість РА вірогідно позитивно асоціюється тільки з показниками FRAX-ОпП та FRAX-СК (без урахування TBS). З цими ж показниками, та додатково з FRAX-TBS-ОпП, достовірно корелюють

Ro-стадія й тривалість прийому ГК у дозі ≥ 5 мг/д. А показник FRAX-TBS-СК достовірно пов'язаний, крім котритально-трабекулярного співвідношення, тільки з активністю захворювання за DAS28. Таким чином, відповідно до FRAX хворі на РА порівняно з контрольною групою мають вірогідно більший 10-річний ризик розвитку як усіх основних остеопоротичних переломів (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 переломів стегнової кістки (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 збільшуються показники 10-річного ризику переломів з віком (від 7,7 до 11,9% для усіх переломів та від 1,3 до 3,8% – стегнової кістки) та у постменопаузальному періоді (відповідно: від 6,5 до 10,7% та від 0,9 до 2,7%). Показник якості трабекулярної кісткової тканини у жінок, хворих на РА, достовірно менший в постменопаузальному періоді порівняно з відповідним в репродуктивному. Застосування показників FRAX з метою прогнозування 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки, має клінічну значущість, а додавання до FRAX показника TBS не змінює його прогностичну цінність у хворих на ревматоїдний артрит.

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 МЩКТ усіх відділів скелету, незалежно від вікових груп, наявності менопаузи. Менопауза у пацієнток з РА є самостійним фактором зниження МЩКТ у передпліччі. Жінки з РА з надлишковою масою тіла мають нижчі показники МЩКТ у поперековому відділі хребта та передпліччі.

2. Факторами ризику зниження МЩКТ 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 МЩКТ 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 артрити та його рентгенологічними проявами. Жінки РепП мають більшу, ніж в ПМП, частоту зниження VD3, що пов'язано з підвищенням ПТГ та МЩКТ 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 МЩКТ на рівні СК у Ж-РепП та передпліччя – у Ж-ПМП.

4. Застосування ГК у жінок з РА достовірно негативно впливає на МЩКТ усіх відділів скелету. Застосування МТх у ПМП пацієнток пов'язано зі зниженням МЩКТ L1-L4 та ВСК, а БА мають протективні властивості щодо збереження МЩКТ на рівні ВСК та УДВКП. У чоловіків з РА доза ГК ≥ 5 мг/д негативно впливає на МЩКТ L1-L4 а тривалість ГК в дозі ≥ 5 мг/д на МЩКТ 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, МЩКТ, активністю РА й тривалістю терапії ГК у дозі ≥ 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 ≥ 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;3:13-17.
2. Wang Y, Hao YJ, Deng XR, Li GT, Geng Y, Zhao J. et al. Risk factors for bone mineral density changes in patients with rheumatoid arthritis and fracture risk assessment. Beijing Da Xue Xue Bao. 2015;47:781-6.
3. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. Arthritis Rheum. 2000;43(3):522–30.
4. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. Arthritis Rheum. 2000;43(12):2776–84.
5. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ronday HK, Peeters AJ et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66:1508-12.
6. Sambrook P, Eisman J, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987;30(7):721–28.
7. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(10):3104–12.

8. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):420–25.
9. Bultink IE, Lems WF. Performance of vertebral fracture assessment in addition to dual energy X-ray absorptiometry in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):775–776.
10. Mohammad A, Lohan D, Bergin D, Mooney S, Newell J, O'Donnell M, et al. The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):821–27.
11. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582–9.
12. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014;66:125–35.
13. Dischereit G, Lange U. Osteoporosis - inflammatory effects on bone metabolism and fracture risk. *Z Orthop Unfall*. 2014;152:170-176.
14. Kweon SM, Sohn DH, Park JH. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis. Frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018Jun;97(24):e11122. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901636> DOI: 10.1097/MD.00000000000011122.
15. Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahem M, Findlay D, Kraan M et al.: Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) expression in synovial from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1047-54.

16. Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Петрова ЕВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА та ін. Асоціація между мінеральною щільністю, змінами кісткової тканини і деформаціями позвонків при ревматоїдному артриті. Научно-практическая ревматология, 2013;3:118.
17. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:559–71.
18. Tengstrand B, Hafstrom I: Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol*. 2002;29:2299-305.
19. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JJ, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1085–9.
20. Lee SG, Park YE, Park SH, Kim TK, Choi HJ, Lee SJ et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:289-96.
21. Gabdulina G, Kasher M, Beissebayeva A, et al. An epidemiological analysis of osteoporotic characteristics in patients affected with rheumatoid arthritis in Kazakhstan. *Arch Osteoporos*. 2018 Sep 19;13(1):99.
22. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao Pu. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017(96) Issue 36 – p e6983. Available from: https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2017/09080/Bone_fracture_risk_in_patients_with_rheumatoid.1.aspx DOI: 10.1097/MD.0000000000006983.

23. Kalla AA, Bewerunge L, Langley A, Meyers OL, Fataar AB. Trabecular bone density in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *S Afr Med J* 2002;92:62-8.
24. Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:248-54.
25. Mazzucchelli R, Pérez Fernandez E, Crespí-Villarías N, Quiros-Donate J, Vadilo AG, Espinosa M, et al. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999-2015). *TREND-AR study. RMD Open.* 2018;4:1–9.
26. Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29:1263–75.
27. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Bhalla AK. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001, 28:2395-99.
28. Minaur NJ, Kounali D, VEDI S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. The effect of low dose methotrexate on bone density on bone mineral density. *Rheumatology (Oxf)* 2002;41:741-49.
29. Григорьева НВ. Метотрексат и костная ткань (обзор литературы). *Новини медицини та фармації.* 2009,1:293.
30. Gulyas K, Horvath A, Vegh E. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, Dec.2005,Vol.44,Iss.12:1546–48.
31. Murakami M, Nishimoto N. IL-6 Inhibitors Prevent Bone Loss and Cartilage Degeneration in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Calcium* 2015.25(12)1851-7.

32. Neve A, Maruotti N, Cantatore FP. Bone Effects of Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*. 2013. Article ID 945945, 7 pages.
33. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Oct. 2014;Vol.53,Iss.10:1759–66.
34. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Казимирко ВК. та соавтори. Національний підручник з ревматології. Київ: МОРІОН; 2013; с. 381.
35. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_263_revmat_artryt/2014_263_YKPMD_RA.pdf.
36. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва. «СТИН». 1997; с. 329.
37. International Osteoporosis Foundation. 2016. / www.iofbonehealth.org.
38. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002, 13:777-87.
39. Ono K, Ohashi S, Tanaka S. Rheumatoid arthritis and bone-periarticular and systemic bone loss. *Clin Calcium*. 2013;23(2):249-55.
40. Bone mass in the rheumatic diseases. Mazzantini M, Lane NE, Pincus T.// *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001; 18 Suppl. 21: p. 2-96.
41. Rosa N, Simoes R, Magalhães FD, Marques AT. From mechanical stimulus to bone formation: a review. *Med Eng Phys*. 2015;37(8):719–28.
42. Joffe I, Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: Pathogenesis and management. 1991. Vol. 20, Iss. 4, p.: 256-272.

43. Карасевська ТА. Структурно-функціональний стан кісткової тканини в жінок різного віку, хворих на ревматоїдний артрит [дисертація]. Нац. мед. унів. Ім. О.О. Богомольця, Київ: 2010; 16 с.
44. Поворознюк ВВ, Дзерович НІ, Карасевська ТА. Стан мінеральної щільності кісткової тканини в жінок української популяції різного віку. Проблеми остеології. 2006; 2(3):3-8.
45. Dao НН, Do QT, Sakamoto J. Bone mineral density and frequency of osteoporosis among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2011; 30:1353-61.
46. Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС, Смирнов АВ, Петрова ЕВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, и др. Минеральная плотность и эрозивно-деструктивные изменения костной ткани у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста начала и длительности заболевания, Научно-практ. ревм., 2013, ФГБУ “НИИР” РАМН, Москва, Тез., с. 118.
47. Macovei L, Ancuța C, Belibou C, Chirieac R. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2011 Jul-Sep;115(3):723-30.
48. Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Петрова ЕВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, и др. Влияние терапии глюкокортикоидами на минеральную плотность и эрозивно-деструктивные изменения костной ткани при ревматоидном артрите. ФГБУ “НИИР” РАМН, Москва, Научно-практ. ревм., 2013, Тез., 53 с.
49. Heidan B, Reza M, Roushan H. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. 2012. 3(3): 445-6.
50. Philip N. Sambrook, Timothy D. Spector et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. 1995. Arthritis and rheumatism. Vol. 38. p. 806-9.
51. Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x ray

absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:325-9.

52. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1455-60.

53. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, Mateo L., Juanola X, Rodrigues-Moreno J. et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol*. 2006;33:1472–5

54. Виноградова НА. Влияние комбинированной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом на суставную деструкцию при ревматоидном артрите [диссертация]. Москва. 2004.

55. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does Active Treatment of Rheumatoid Arthritis Limit Disease-Associated Bone Loss? *Rheumatology* (Oxford). 2002. 41(9):1047-51.

56. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *The Journal of Rheumatology* July 2004, 31(7):1305-09.

57. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997, 24:1489-94.

58. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewerts Van Reesema DR. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002,136:1-12.

59. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Kvien TK. Self Reported Non-Vertebral Fractures in Rheumatoid Arthritis and

Population Based Controls: Incidence and Relationship With Bone Mineral Density and Clinical Variables. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):172–82.

60. De Nijs RNJ., Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Lems WF, Laan RFJM, Houben HHM, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1375-83.

61. Zerbini CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L, Pereira RMR, Messina OD, Una CR et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017 Feb;28(2):429-46.

62. Wheeler G, Elshahaly M, Naraghi K, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. Changes in bone density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab, results from an exploratory, prospective study. *PLoS One.* 2018 Aug 6;13(8).

63. Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(7):34.

64. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–19.

65. Stach CM, Bauerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):330–39.

66. Bresnihan B: Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002, 65 (suppl): 39-43.

67. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2151–56.

68. Engdahl C, Bang H, Dietel K, Lang SC, Harre U, Schett G. Periarticular bone loss in arthritis is induced by autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Bone Miner Res.* 2017;32(8):1681–91.
69. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380–86.
70. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):854–60.
71. Stemmler F, Simon D, Liphardt AM, Englbrecht M, Rech J, Hueber AJ, et al. Biomechanical properties of bone are impaired in patients with ACPA-positive rheumatoid arthritis and associated with the occurrence of fractures. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):973–80.
72. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576–80.
73. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):139–46.
74. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik P. RANKL and OPG Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. *Endocr Rev* 2007;29:155-92.
75. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med.* 2006;12:17–25.
76. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget’s disease. *N Engl J Med.* 2002;347:175–84.

77. Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):225-33.
78. Jones DH, Kong YY, Penninger JM: Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 sup. 2:32-39.
79. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2012 Nov; 32(11):3397-403.
80. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:1007-1011.
81. Клиппел ДХ, Стоун ДХ, Кроффорд ЛД, Уайт ПХ, редактор., перевод с англ. под редакцией Насонов ЕЛ, Насонова ВА, Олюнина ЮА. Ревматологические заболевания. Том II. Заболевания костей и суставов, Москва: “ГЕОТАР-Медиа”;2012; 50 с.
82. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose–response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983–90.
83. Kudo O, Fujikawa Y, Itogava I. Proinflammatory Cytokine (TNF α /IL-1 α) Induction of Human Osteoclast Formation. *J Pathol*. 2002,198(2): 220-227.
84. Tanaka S. Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathways. *World J Orthop*. 2013;4(1):1-6.
85. Gradaigh DO, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor α , interleukin

1, and receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis*. Apr 2004;63(4):354–59.

86. Bellian M, Pirisi M, Sainaghi PP. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* Vol. 55, Iss. 3, May–June 2015: 256-63.

87. Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxychole-calciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1972(69): 1673-76.

88. Povoroznyuk V, Synenky O, Balatska N. Vitamin d status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1177.

89. Sainaghi PP, Bellan M, Antonini G, Bellomo G, Pirisi M. Unsuppressed parathyroid hormone in patients with autoimmune/inflammatory rheumatic diseases: implications for vitamin D supplementation. *Rheumatology*, 2011,50:2290-6.

90. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. US July 11, 2019. Available from: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional>.

91. Потрохова ЕА, Собо́тук НВ, Бочанцев СВ, Гапоненко ВП. Витамин Д и аутоиммунные заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2017; 62(1):27-29.

92. Поворознюк ВВ, Синенький ОВ, Балацька НІ, ДУ “Іститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова” НАМН України, Київ; Львівська обласна клінічна лікарня. Вплив вітаміна Д на показники активності захворювання у пацієнтів з ревматоїдним артритом, *Український ревматологічний журнал*, 2016, 2(64):45.

93. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int.* 2013;33:697-703.
94. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:972-80.
95. Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med (Berl).* 2013;91:15-23.
96. Haugeberg G, Helgetveit KB, Forre O, Garen T, Sommerseth H, Proven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:289.
97. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille Ph, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120–6.
98. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:500-5.
99. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewe R, Lie BA, Odegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:345-51.
100. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344:23-7.

101. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, Putte LB, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:21-6.

102. Поворознюк ВВ, Карасевська ТА, Дзерович НІ. Якість трабекулярної кісткової тканини у жінок, хворих на ревматоїдний артрит. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2013,2(10):22-7.

103. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report Brussels, Belgium, 5-7 May 2004. Available from: <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.

104. International Osteoporosis Foundation and University of Sheffield. FRAX risk assessment tool. 2008. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/what-we-do/science-and-research#frax>

105. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ., Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. Українська версія FRAX: - від створення до валідизації. *Біль. Суглоби. Хребет*". 2016,3(23):5-14.

106. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV. Українська версія FRAX: критерії діагностики й лікування остеопорозу. *Журнал. "Біль. Суглоби. Хребет"*. 2019, том 9, №4.

107. Na Li, Xi-min Li, Li Xu, Wei-jie Sun, Xiao-guang Cheng, Wei Tian. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *International Journal of Endocrinology*. 2013. Volume 2013, Article 895474, 5 pages. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/895474>.

108. Medimaps. Global medical software analytics company specialises in the engineering, research, development, and commercialisation of medical software applications based on patented multi-purpose technologies. Available from: <http://www.med-imaps.com>.

109. Поворознюк ВВ, Дзерович НИ, Ханс Д. Влияние антиостеопоротических средств на качество костной ткани: обзор литературы и результаты собственных исследований. Украинский ревматологический журнал. 2013;52(2).
110. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporosis International*. 2011;23(5):1489-501.
111. Martineau P, William D Leslie. The Utility and Limitations of Using Trabecular Bone Score With FRAX. 2018Jul; 30(4): 412-19.
112. Neli Binkley, William D. Leslie. Clinical application of spine trabecular bone score (TBS). *Clinic Rev Bone Miner Metab* (2016) 14: 14-25.
113. Clinical guide for TBS assessment. Medimaps group. 2014. Available from: <https://www.medimapsgroup.com/doc/tbs-guidelines/>
114. Gasinska T. Barnett-Nordin Metacarpal Index and Lichtwitz Calcium Binding Test in the Diagnosis of Osteoporosis in Elderly Subjects. *Pol Tyg Lek*. 1974 Aug 19; 29(33): 1437-8.
115. Головач ИЮ, Клиническая больница “Феофания” Государственного управления делами, Киев, Новая цель таргетной терапии остеопороза – ингибитор RANKL деносумаб, Украинский ревматологический журнал. 2013. 1(51):14-15.
116. Brendan F Boyce, Lianping Xing. The RANKL/RANK/OPG Pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 5(3): 98-104.
117. Под редакцией Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х.Уайт, перевод с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. Ревматологические заболевания. В трех томах. Том II. Заболевания костей и суставов, “ГЕОТАР-Медиа”, Москва, 2012; 491-497 с.
118. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczykiewicz G, Wiland P, Dziewczopolski W, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand in serum of rheumatoid

arthritis patients and their normalization after antitumor necrosis factor treatment. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1744–53.

119. Hensvold AH, Joshua V, Wanying Li. Serum RANKL levels associate with anti-citrulinated protein antibodies in early untreated rheumatoid arthritis and are modulated by methotrexate. *Arthritis Research & Therapy.* 2015;17(239):2-10.

120. Lange U., Teichmann J., Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study. *Clinical Rheumatology.* 2020;39:167-75.

121. Zwerina K, Baum W, Axmann R, Heiland GR, Dister JH, Smolen J, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases,* 2011;6(70):1122–9.

122. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *Journal of Nutrition,* 1999;1(128):68–72.

123. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis towards clinical application. *Nature Reviews Rheumatology.* 2015;12:201.

124. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50:72–7.

125. Feng X, Lv C, Wang F, Gan K, Zhang M, Tan W. Modulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on IL1 β -induced RANKL, OPG, TNF α , and IL-6 expression in human rheumatoid synoviocyte MH7A. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013; article ID 160123; 8 pages.

126. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology.* 2012;31:1733–9.

127. Rass P, Pakozdi A, Lakatos P, Zilahi E, Sipka S, Szegedi G, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int*, 2006;26:964-71.
128. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;36:309-22
129. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, Iagnocco A, La Montagna G, Minisola G, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:997-1002.
130. WHO health topics. Disease prevention. Nutrition. A healthy lifestyle. Body mass index. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
131. American College of Rheumatology. The 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. 2010. Available from: https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Class%20Slides%20ACR_Web.pdf
132. The 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. Available from: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2010%20Rheumatoid%20Arthritis%20Classification_EXCERPT%202010.pdf
133. The ACR global functional status in rheumatoid arthritis classification. Available from: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Global%20Functional%20Status_Excerpt%201992.pdf
134. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randal S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2014; 25(10): 2359-81.
135. Sharp JT. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32: 221–9.

136. Lowrence LS. Rheumatism in population. William Heinemann Medical Books LTD London. 1977; p. 407.
137. Li J., Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2000; 97(4): 1566–71.
138. Sobacchi C, Melane C, Villa A. The RANKL-RANK Axis: A Bone to Thymus Round Trip. *Front. Immunol*. 2019;10:629.
139. Brash S, Redlich K, Pietchmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Acta Med. Austriaca*. 2003;30(1):1-5.
140. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, Mizuno A, Itoh K, Ueno T, et al. Osteoprotegerin Produced by Osteoblasts Is an Important Regulator in Osteoclast Development and Function. 2000;141(9):3478-84.
141. Neveen AT, Hamdy MD. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Current Rheumatology Reports*. 2006;8:50-4.
142. Кравчун НА, Чернявская ИВ, Титова ЮА, Ефименко ТИ. Дифференциальная диагностика нормокальцемиического варианта гиперпаратиреоза. *Клиницист* 4. 2015;9:47-52.
143. Hodsman A, Paraioannou A, Cranney A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ*. 2006;175(1):48-51.
144. Pludowski P, Holick MF, Grant WB. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9: 373.
145. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:620-25.
146. Fuller K, Kristein B, Chambers TJ. Regulation and enzymatic basis of bone resorption by human osteoclast. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(11):567–75.

147. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Москва. Медиа Сфера; 2002. 312 с.

148. Кочетов АГ, Лянг ОВ, Масенко ВП. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений. Москва. РКНПК; 2012. 42 с.

149. StatSoft Russia – разработчик системы STATISTICA, предназначенной для анализа данных и проведения многих статистических анализов. Доступно на: <http://www.statsoft.ru/solutions/branches/medicine>

150. Романовський АВ. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит різного віку та статі. Український ревматологічний журнал. 2018;74(4):56-61.

151. Гарміш 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;6(2)(128):43-46.

152. Garmish O, Orlyk T, Romanovskyi A, Gavrylenko T. Assessment of bone turnover markers in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology; 2018 June 13-16; Scientific Abstract; Amsterdam, NL. Annrheumdis-2018-eular; 2018, p. 938.

153. Романовський А.В., Орлик Т.В. Оцінка впливу терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів обох статей із ревматоїдним артритом. Український медичний часопис. 2019;5(2)(133):41-44.

154. Garmish O, Romanovskyi A, Orlyk T. Comparative assessment of BMD in pre-, postmenopausal women and man with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology; 2018 June 13-16; Amsterdam, NL. Scientific Abstract; Annrheumdis-2018-eular; 2018; p. 1360.

155. Garmish O, Orlyk T, Romanovskyi A, Levchenko V, Gavrylenko T. Osteoporosis in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis.

World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2016). Malaga, ESP. 2016 Apr 14-17. Poster Abstract; Osteoporosis Int 27 (Suppl 1); p. 308.

156. Романовский АВ, Гармиш ЕА, Коваленко ВН, Гавриленко ТИ. Оценка маркеров метаболизма и минеральной плотности костной ткани у женщин, больных ревматоидным артритом. Медицина (Алматы). 2019;9(207): 41-9.

157. Романовський АВ, Орлик ТВ. Оцінка ризику остеопоротичних переломів у хворих на ревматоїдний артрит із застосуванням показників FRAX та TBS. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2019;4(18): 23-40.

158. Garmish O, Romanovskyi A. CG and DMARDs induced BMD changes in pre, postmenopausal women and men with rheumatoid arthritis (RA). Annual European Congress of Rheumatology; 2019 June 12-15; Madrid, ESP. Scientific Abstract; Annrheumdis-2019-eular. 2019;78(2):1885.

159. Cosman F, deBeur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos. Int. 2014;25(10):2359-81.

160. Spector. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am. 1990;16(3):513.

161. Lawrence JS (1970) Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis—nature or nurture? Ann Rheum Dis 1970;29:357–79.

162. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:817–22.

163. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. Rheumatol Int 2016;36:1205-14.

164. Hooyman JR, Melton LJ III, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. Arthritis Rheum. 1984;27:1353–61.

165. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*. 1993;20:1666–9.
166. Firouzjahi AR, Haj Mirghassemi M. Relationship between bone mineral density and duration of rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol*. 2015;10:10–15.
167. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:521–2.
168. Wright NC, Lisse JR, Walitt BT, et al. Arthritis increases the risk for fractures - results from the Women's Health Initiative. *J Rheumatol* 2011;38:1680-8.
169. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D, et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(1):17–23.
170. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin. Invest*. 2008; 118:3537-45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2575731>
171. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011; 2011:815038. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915375>
172. Тотров ИН. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Ярославль, 2006.
173. Carrasco R, Barton A. Biomarkers of outcome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Reports*. 2010;2: 26-38.
174. Dolan AL, Moniz C, Abraha H. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease associated bone loss? 2002, 9: 1047-51.

175. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al.: Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxf)* 2002;41:1346-56.
176. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone*. 2018;144:172-80.
177. Tourinho TF, Stein A, Castro JA, Brenol JC. Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. *J Rheumatol*. 2005;32:1020–5
178. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K, Bayani MA, Babaei M. Effect of long-term low dose prednisolone administration on bone mineral density: Relating to non-compliant women with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(2):171-7.

ДОДАТКИ

Додаток А.

Список публікацій за темою дисертації.

10. 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 отриманих результатів, написанно та підготовлено статтю до друку).

11. Гарміш 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(2)): 43-46. (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).

12. 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(2)): 41-44. (Автором проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, проведено їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

13. Романовский АВ, Гармиш ЕА, Коваленко ВН, Гавриленко ТИ. Оценка маркеров метаболизма и минеральной плотности костной ткани у женщин, больных ревматоидным артритом. Медицина (Алматы). 2019; 207(9): 41-49. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і інтерпретацію результатів дослідження, написання і підготовку статті до друку, формулювання висновків).

14. 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 статистичну обробку і інтерпретацію результатів дослідження, написанно і підготовлено статтю до друку, сформульвав висновки).

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

16. Garmish O, Orlyk T, Romanovskyi A, Gavrylenko T. Assessment of bone turnover markers in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Annrheumdis-2018-eular. 2018 p. 938. (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено тези до друку).

17. Garmish O, Orlyk T, Romanovskyi A. Comparative assessment of BMD in pre-, postmenopausal women and man with rheumatoid arthritis. Annrheumdis-2018-eular. 2018 p. 1360. (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено тези до друку).

18. Garmish O, Romanovskyi A. CG and DMARDs induced BMD changes in pre, postmenopausal women and men with rheumatoid arthritis (RA). Annrheumdis-2019-eular. 2019 p. 1885. (Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено тези до друку).

Додаток Б.

Відомості про апробацію.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені положення дисертаційної роботи були заслухані на 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», (березнь 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», (жовтень-листопад 2019 р., м Київ).

Основні положення роботи були заслухані на апробаційній раді ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України 11 лютого 2020 р.

Додаток В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, акад.
НАМН України,
проф. Коваленко В.М.



« 03 » лютого 2020 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Визначення діагностичних критеріїв остеопорозу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, на підставі оцінки особливостей стану кісткової тканини в залежності від віку, статі та фізіологічних періодів життя у жінок.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, А.В. Романовський.

3. Джерело інформації.

Матеріали доповіді Романовського А.В. на науково-практичній конференції «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», 31 жовтня - 1 листопада 2019 р., м Київ.

4. Де впроваджено: клінічне відділення некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

5. Строки впровадження: листопад 2019 р. – лютий 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 31 випадок.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Покращення діагностики остеопорозу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, на підставі використання діагностичних критеріїв остеопорозу у пацієнтів з ревматоїдним артритом різного віку, статі та фізіологічних періодів життя у жінок.

Показники	За даними	
Діагностика остеопорозу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, на підставі діагностичних критеріїв остеопорозу, в залежності від віку та статі.	Розробників	Організації, що впроваджує
	33%	36%

Відповідальний за впровадження, в/о завідуючого
відділенням некоронарних хвороб серця та
ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

 Дмитриченко О.В.

« 03 » лютого 2020 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, акад.
НАМН України,
проф. Коваленко В.М.

« 11 » квітень 2019 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Покращення обстеження стану кісткової тканини чоловіків, жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, з ревматоїдним артритом на підставі виділення груп ризику, в залежності від клініко-демографічних характеристик, та встановлення специфічних зон зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.О. Гарміш, А.В. Романовський, Т.І. Зеніна.

3. Джерело інформації.

Гарміш О. О., Романовський А. В., Орлик Т. В., Зеніна Т. І. Вікові та статеві особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит. Український медичний часопис. 6(2) (128) 2018. с. 43-46.

4. **Де впроваджено:** поліклініка ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

5. **Строки впровадження:** лютий 2019 р. – квітень 2019 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 44 випадки.

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Обстеження чоловіків, жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, з ревматоїдним артритом на підставі виділення груп ризику, в залежності від клініко-демографічних характеристик, та встановлених специфічних зон зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

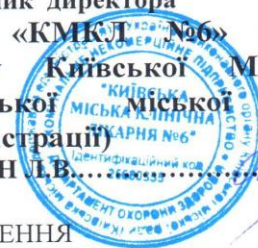
Показники	За даними	
Обстеження чоловіків, жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, з ревматоїдним артритом на підставі виділення груп ризику, в залежності від клініко-демографічних характеристик, та встановлених специфічних зон зниження мінеральної щільності кісткової тканини.	Розробників	Організації, що впроваджує
	30%	33%

Відповідальний за впровадження, завідуючий
поліклініки ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Циж О.В.
« 11 » квітня 2019 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора
КНП «КМКЛ №6» Виконавчого
органу Київської Міської Ради
(Київської Міської Державної
Адміністрації)
МАР'ЯН ІВ.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інш.). Діагностика порушень обміну вітаміну Д та гіперпаратиреозу за допомогою двоенергетичної рентгенівської денситометрії. Встановлення оптимального переліку зон для проведення двоенергетичної рентгенівської денситометрії на підставі змін показників 25-гідроксиколекальциферолу та паратгормону.

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції). Відділи некоронарних хвороб серця та ревматології та імунології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151 м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, Т.І. Гавриленко, О.О. Гармиш, А.В. Романовський.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, зїзди, конференції, семінари та інш.). Матеріали статті: «Романовський А.В., Гармиш Е.А., Коваленко В.Н., Гавриленко Т.И. Оценка маркеров метаболизма и минеральной плотности костной ткани у женщин, больных ревматоидным артритом». Медицина (Алматы). №9(207) 2019. с. 41-49.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження). КНП «Київська міська клінічна лікарня №6», кардіоревматологічне відділення. 02.12.2019 – 03.02.2020 р.

5. Загальна кількість спостережень: 28

6. Результати застосування методу:

Позитивні (кількість спостережень) 28
Невивчені (кількість спостережень) немає
Негативні (кількість спостережень) немає

7. Ефективність впровадження (скорочення строків перебування в стаціонарі, амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники). Оптимізація проведення двоенергетичної рентгенівської денситометрії на підставі змін показників 25-гідроксиколекальциферолу та паратгормону, та збільшення частоти діагностики порушень обміну вітаміну Д та гіперпаратиреозу за допомогою двоенергетичної рентгенівської денситометрії. Зауважень, пропозицій - немає.

Завідуюча відділенням кардіоревматології КНП «КМКЛ №6»

Г.П.Іванова

Відповідальний за впровадження

проф. В.К. Казимирко.

Дата 03.02.2020 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора
 КНП «КМКЛ №6» Виконавчого
 органу Київської Міської Ради
 (Київської Міської Державної
 Адміністрації)
 МАР'ЯН Л.В.....



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інш.). Встановлення оптимального переліку зон для проведення первинної двоенергетичної рентгенівської денситометрії у пацієнтів з ревматоїдним артритом на підставі даних про попередню терапію глюкокортикоїдами, метотрексатом та біологічними агентами у чоловіків, жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, та впровадження рекомендацій щодо подальшого моніторингу стану кісткової тканини, в залежності від запланованого лікування ревматоїдного артриту у даних груп пацієнтів.
2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції). Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, А.В. Романовський.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, зїзди, конференції, семінари та інш.). Матеріали статті: Романовський А. В., Орлик Т. В. «Оцінка впливу терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів обох статей із ревматоїдним артритом». Український медичний часопис. 5(2) (133) 2019. с. 41-44.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження). КНП «Київська міська клінічна лікарня №6», кардіоревматологічне відділення. 04.11.2019 – 03.02.2020 р.
5. Загальна кількість спостережень: 32
6. Результати застосування методу:

Позитивні (кількість спостережень)	32
Певивчені (кількість спостережень)	немає
Негативні (кількість спостережень)	немає
7. Ефективність впровадження (скорочення строків перебування в стаціонарі, амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники). Покращення діагностики остеопорозу та остеопенії на підставі даних про терапію ревматоїдного артриту у чоловіків, жінок репродуктивного та постменопаузального періодів. Зауважень, пропозицій - немає

Завідуюча відділенням кардіоревматології КНП «КМКЛ №6»

Г.П.Іванова

Відповідальний за впровадження

проф. В.К. Казимирко.

Дата 03.02.2020 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар КМКЛ №7
Щербина О.Я.
« 03 » лютого 2020 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Використання показників мінеральної щільності кісткової тканини всієї стегнової кістки та ультрадистального відділу кісток передпліччя для моніторингу втрати кісткової маси на фоні терапії глюкокортикоїдами у пацієнток з ревматоїдним артритом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, А.В. Романовський.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті: Романовський А. В., Орлик Т. В. Оцінка впливу терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів обох статей із ревматоїдним артритом. Український медичний часопис. 5(2) (133) 2019. с. 41-44.

4. **Де впроваджено:** терапевтичне відділення КМКЛ №7.

5. **Строки впровадження:** грудень 2019 р. – лютий 2020 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 33 випадки.

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Впровадження показників мінеральної щільності кісткової тканини всієї стегнової кістки та ультрадистального відділу кісток передпліччя для моніторингу втрати кісткової маси на фоні терапії глюкокортикоїдами у пацієнток з ревматоїдним артритом.

Показники	За даними	
Впровадження показників мінеральної щільності кісткової тканини всієї стегнової кістки та ультрадистального відділу кісток передпліччя для моніторингу втрати кісткової маси на фоні терапії глюкокортикоїдами у пацієнток з ревматоїдним артритом.	Розробників	Організації, що впроваджує
	33 %	35 %

Відповідальний за впровадження,
завідувач терапевтичного
відділення №1 КМКЛ №7

 Данішевська Г.В.
« 03 » лютого 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
професор, д.мед.н. Шульгай А.І.

(керівник кафедри, в якій проводиться впровадження)

«25»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Покращення виявлення знижених показників мінеральної щільності кісткової тканини, дефіциту вітаміну Д та гіперпаратиреозу у жінок з ревматоїдним артритом репродуктивного та постменопаузального періодів.
(назва пропозиції для впровадження)
 2. Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Коваленко В.М., Гармійш О.О., Романовський А.В., Гавриленко Т.І.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
 3. Джерело інформації: О. Garmaish, T. Orlyk, A. Romanovskiy, T. Gavrylenko. Assessment of bone turnover markers in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Annrheumdis-2018-eular. p. 938.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено у 2019 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2
4. Строки впровадження з 01. 2019 р. по 10.2019 р.
 5. Загальна кількість спостережень: 24
 6. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
 7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

д.мед.н., професор

С.І. Сміян

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
професор, д.мед.н. Пулиш А.Г.

(керівник установи, в якій проводиться впровадження)

«15» листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Покращення виявлення знижених показників мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з ревматоїдним артритом: чоловіків та жінок репродуктивного та постменопаузального періодів на підставі оцінки активності артриту (DAS28), рентгенологічних змін за даними стандартної рентгенографії кистей та стоп: ерозій, метакарпального індексу, та клініко-демографічних даних: вік, наявність та тривалість менопаузи, вік початку та тривалість артриту.
(назва пропозиції для впровадження)
 2. Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Коваленко В.М., Гармish О.О., Романовський А.В.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
 3. Джерело інформації: Garmish O., Romanovskyi A., Orlyk T., Comparative assessment of BMD in pre-, postmenopausal women and man with rheumatoid arthritis. Annrheumdis-2018-eular. p. 1360.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено у 2019 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2
4. Строки впровадження з 02.2019 р. по 11.2019 р.
 5. Загальна кількість спостережень: 21
 6. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
 7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор



С.І. Сміян

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
В. о. директора БМЦ ОНМед У
Подуст О.А.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інш.). Покращення виявлення остеопорозу та остеопенії у хворих на ревматоїдний артрит: жінок репродуктивного періоду та чоловіків.
2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції). Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології, та поліклінічне відділення (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), Коваленко В.М., Гармійш О.О., Романовський А.В., Зеніна Т.І.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, зїзди, конференції, семінари та інш.). Матеріали статті: Гармійш О. О., Романовський А. В., Орлик Т. В., Зеніна Т. І. Вікові та статеві особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит. Український медичний часопис. 6(2) (128) 2018. с. 43-46.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження). Ревматологічне відділення Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ січень 2019 р. – січень 2020 р.
5. Загальна кількість спостережень: 40
6. Результати застосування методу:

Позитивні (кількість спостережень)	40
Невивчені (кількість спостережень)	немає
Негативні (кількість спостережень)	немає
7. Ефективність впровадження (скорочення строків перебування в стаціонарі, амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники). Збільшення частоти виявлення знижених показників мінеральної щільності кісткової тканини серед жінок з РА репродуктивного періоду та чоловіків.
8. Зауваження, пропозиції - немає

Дата « 22 » січня 2020 р.

Підпис відповідального за впровадження
гол. позаштатний ревматолог
Департаменту ОЗ ОМР,
лікар-ревматолог Василець В.В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
Комунального некомерційного підприємства
«Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»

Гришук О.І.
25 вересня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інш.). Покращення діагностики остеопорозу та дефіциту вітаміну Д у жінок з ревматоїдним артритом репродуктивного та постменопаузального періодів.

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції). Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології, та відділ імунології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03151 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), Коваленко В.М., Гармійш О.О., Романовський А.В., Левченко В.Г., Гавриленко Т.І.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, зїзди, конференції, семінари та інш.). Матеріали постерної доповіді: Всесвітній конгрес з остеопорозу, остеоартрозу та захворювань опорно-рухового апарату (WCO-IOF-ESCEO 2016): O. Garmish, T. Orlyk, A. Romanovskyi, V. Levchenko, T. Gavrylenko. Osteoporosis in pre- and postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Osteoporos Int (2016) 27 (Suppl 1) p. 308.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження). Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ревматологічне відділення
серпень 2016 р. – вересень 2019 р.

5. Загальна кількість спостережень: 56

6. Результати застосування методу:

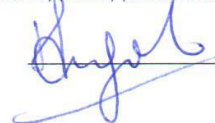
Позитивні (кількість спостережень) 56
Невивчені (кількість спостережень) немає
Негативні (кількість спостережень) немає

7. Ефективність впровадження (скорочення строків перебування в стаціонарі, амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники). Збільшення частоти виявлення знижених показників мінеральної щільності кісткової тканини та дефіциту вітаміну Д серед жінок з РА репродуктивного та постменопаузального періодів.

8. Зауваження, пропозиції - немає

Дата «25» вересня 2019 р.

Підпис відповідального за впровадження

 Федорович Х.М.