

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПАВЛЮК ОКСАНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.721-002.77-055.1:611.018.4:577.161.2

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ,  
ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ**

222 – Медицина  
(22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають

посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_ Павлюк О.М.

**Науковий керівник:**  
**Шевчук Сергій Вікторович,**  
доктор медичних наук, професор

Вінниця 2023

## АНОТАЦІЯ

**Павлюк О.М. Метаболічні фактори ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2022.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної медицини – покращення діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт (АС), на основі вивчення показників мінеральної щільності та особливостей метаболічного (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу) стану кісткової тканини, недостатності вітаміну D та їх зв'язку з перебігом захворювання.

В основу роботи було покладено комплексне багатоетапне дослідження (клініко-лабораторне, імуноферментне, інструментальне, застосування спеціалізованих індексів та шкал), яке дало змогу з'ясувати поширеність остеодеструктивних (остеопенії, остеопорозу, остеопоротичних переломів) та остеопроліферативних (синдесмофітозу) змін кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС та оцінити їх зв'язок з перебігом основного захворювання; вивчено роль маркерів біосинтезу (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу (PINP)), резорбції (N-кінцевий телопептид колагену I типу (NTx)) кісткової тканини та вітаміну D у формуванні порушень мінеральної щільності кісткової тканини; визначені основні чинники, які в найбільшій мірі залучені у патогенез структурно-функціональної перебудови кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

У дослідженні прийняли участь 105 хворих на АС (100% чоловіки), віком  $40,7 \pm 0,8$  років ( $M \pm m$ ). Тривалість захворювання в середньому становила

8,7±0,5 роки. Клінічний діагноз АС встановлювали згідно модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р., критеріям ASAS (2009), відповідно до Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)», клінічної настанови МОЗ України «Аксіальний спондилоартрит (Анкілозивний спондилоартрит)» (2017 р.). Більшість обстежених нами пацієнтів мали центральну форму АС (73 (69,5%)), високу активність за BASDAI (72 (68,6%)), низьку функціональну спроможність за BASFI (68 (64,8%)), палили (58 (55,2%)) та приймали глюкокортикоїди на момент перебування в стаціонарному відділенні та за анамнестичними даними (104 (99%)). Група контролю складалась з 29 осіб (100% чоловіки, мешканці Вінницької області), середнім віком 49,01±0,7 роки, які не мали будь-якої ревматологічної патології.

Встановлено, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) реєструється у 44 (41,9%) чоловіків, хворих на АС. Серед хворих до 50 років низька МЩКТ (Z-критерій  $\leq -2,0$ ) виявлена у 29 (33,3%) осіб, в групі старше 50 років остеопенія (T-критерій  $\leq -1,0 - > -2,5$ ) діагностована у 12 (66,6%) хворих, остеопороз (T-критерій  $\leq -2,5$ ) у 3 (16,6%) осіб. На рівні поперекового відділу хребта та шийки стегна середнє значення Z-критерію дорівнювало  $-1,2 \pm 0,2$  та  $-0,9 \pm 0,1$  відповідно і було достовірно нижчим, ніж у групі контролю ( $0,12 \pm 0,24$  та  $-0,13 \pm 0,1$  відповідно). Середнє значення T-критерію, у хворих на АС, на рівні попереку було в межах  $-0,8 \pm 0,4$ , на рівні шийки стегна  $-1,5 \pm 0,2$ , тоді як у практично здорових осіб  $-0,24 \pm 0,2$  та  $0,82 \pm 0,1$  відповідно. Середнє значення BMD (bone mineral density) на рівні попереку в основній групі дорівнювало  $0,94 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, на рівні шийки стегна  $-0,74 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>, в контрольній групі воно було  $1,05 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> та  $0,90 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> відповідно, або на 11% та 28% вищим. Остеопроліферативні зміни у вигляді синдесмофітозу виявлялись у 42 (40%) пацієнтів з АС. В групі з синдесмофітами Z, T-критерії, індекс BMD на рівні поперекового відділу хребта були найвищими, і навпаки, вірогідно найнижчими вони були на рівні шийки стегнової кістки ( $-1,09 \pm 0,1$ ;  $-1,65 \pm 0,1$  та  $0,72 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>) порівняно з

групою хворих без синдесмофітів ( $-0,79 \pm 0,1$ ;  $-1,17 \pm 0,1$  та  $0,77 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>, відповідно).

Дослідженням не виявлено взаємозв'язків між МЩКТ та формою захворювання. Втрата МЩКТ також не асоціювалась з віком хворих та тривалістю захворювання. Щодо остеопроліферативних змін, то у старшої вікової групи вони виявлялись у 61,1% хворих, у наймолодших пацієнтів лише у 17,8% випадків. В групі з тривалістю захворювання більше 10 років синдесмофітоз зустрічався в 4 рази частіше, ніж у групі стажем хвороби до 5 років (41,5% проти 10%). Дослідженням не виявлено асоціативного зв'язку між індексом маси тіла (ІМТ), палінням та порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини. Натомість, збільшення сумарної дози глюкокортикоїдів (ГК) призводило до втрати кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС. Підтвердженням тому було більш ніж 2 разове накопичення осіб з низькою МЩКТ саме в групі хворих з високою сумарною дозою ГК (80%), в порівнянні з групою хворих з низькою дозою ГК (35%).

Зниження МЩКТ мало тісний взаємозв'язок з клініко-лабораторними маркерами активності запального процесу. Зокрема, Z-, T-критерії та BMD на рівні попереку/шийки стегна асоціювались з сумарними показниками активності за ASDAS ( $r = -0,32/-0,20$ ;  $-0,46/-0,21$ ;  $-0,39/-0,27$   $p < 0,05$ ), BASDAI ( $r = -0,49/-0,29$ ;  $-0,65/-0,45$ ;  $-0,51/-0,32$   $p < 0,05$ ) та рівнем СРБ ( $r = -0,38/-0,28$ ;  $-0,14/0,03$ ;  $-0,35/-0,36$   $p < 0,05$ ). Низька функціональна здатність, визначена за індексом BASFI також мала негативний зв'язок з МЩКТ. Так, підвищення індексу BASFI вище 4 балів викликало вірогідне збільшення частки хворих з остеодеструктивними (54,4%) та остеопроліферативними (51,5%) змінами, в групі хворих з індексом BASFI менше 4 балів таких було лише 29,7% та 18,9%, відповідно.

Низькоенергетичні переломи в анамнезі виявлялись у 12 (11,4%) чоловіків основної групи. Наявність їх мала тісний асоціативний зв'язок з низькою МЩКТ (в групі хворих з порушенням кісткової цілісності низька МЩКТ виявлялась у 75% хворих, тоді як без переломів у 41,9% осіб) та ГК

навантаженням, менше з активністю захворювання (ASDAS, BASDAI, СРБ). Не було виявлено взаємозв'язку між наявністю переломів та віком хворих, тривалістю захворювання, ІМТ та палінням.

Вперше встановлено, що рівні маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин, PINP) у чоловіків, хворих на АС суттєво не відрізняються від практично здорових осіб, не мають зв'язку з МЦКТ, наявністю переломів, однак вірогідно зростають в осіб з синдесмофітами. Зокрема, середній рівень остеокальцину в групі хворих з кістковими розростаннями вірогідно збільшувався до  $12,1 \pm 0,9$  нг/мл проти  $10,6 \pm 0,9$  нг/мл в групі хворих без них. Не виявлено взаємозв'язку між традиційними факторами ризику розвитку остеопорозу (вік, тривалість захворювання, ІМТ) та рівнями в сироватці крові остеокальцину та PINP. Рівні зазначених маркерів також не асоціювались з глюкокортикоїдним навантаженням, активністю запального процесу та низькою функціональною спроможністю хворих.

Встановлено посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині, на що вказувало підвищення рівнів N-кінцевого телопептиду колагену I типу у 22 (26,5%) хворих основної групи, і лише 2 (6,7%) контрольної. Підвищення маркера кісткової резорбції NTx асоціюється зі зниженням МЦКТ (Z-, T-критерій), переломами і не має зв'язку з наявністю синдесмофітів. Рівні NTx тісно асоціюються з активністю запального процесу BASDAI ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ), високими рівнями СРБ ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) та низькою функціональною спроможністю BASFI ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ) і суттєво не залежать від віку хворих, тривалості захворювання, ІМТ та паління. Глюкокортикоїдна терапія також чинила негативний вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини. Так, в групі з високою сумарною дозою ГК ( $>21,6$  г) частка хворих з високим рівнем маркера резорбції становила 34,8%, водночас у групі з низькою сумарною дозою ГК ( $<21,6$ г) таких хворих було 23,3%.

Вперше встановлено, що у чоловіків хворих, на АС дефіцит вітаміну D виявляється у 35 (43,2%) осіб, недостатній рівень у 25 (30,9%) випадків, а у 21 (25,9%) хворих він є в межах норми. Показано, що саме у весняний період

частка хворих з дефіцитом вітаміну D є найвищою (61,8%), а зимові та літні періоди суттєво не впливали на забезпеченість вітаміном D. Рівні 25(OH)D не мали зв'язку з віком хворих, тривалістю захворювання, ІМТ та слабо асоціювались з сумарною дозою ГК і мали тісний зв'язок з високою активністю основного захворювання: СРБ ( $r = -0,32, p < 0,05$ ), ASDAS ( $r = -0,30$ ), BASDAI ( $r = -0,27, p < 0,05$ ). Попри те, що мають місце сезонні коливання рівнів вітаміну D, статус його визначається саме активністю запального процесу, оскільки незалежно від пори (зима/літо) року між рівнем останнього з одного боку та активністю ASDAS, BASDAI та СРБ з іншого встановлюються достовірні кореляційні зв'язки ( $r = -0,30, -0,27, -0,32, p < 0,05$ ). Зниження МЦКТ мало тісний зв'язок з концентрацією 25(OH)D в сироватці крові. Зокрема, в групі хворих з дефіцитом вітаміну відмічались вірогідно нижчі середні показники МЦКТ поперекового відділу хребта та шийки стегна та втричі частіше зустрічались особи з низькою МЦКТ. Крім того, в групі з дефіцитом вітаміну D середні рівні маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин, PINP) виявились на 19% нижчими ніж в групі хворих з оптимальним рівнем вітаміну D, а частка хворих з високим рівнем маркера кісткової резорбції (NTx) зростала з 14,3% в групі з оптимальним рівнем вітаміну D до 25,7% у групі з дефіцитом 25(OH)D.

Незалежними предикторами порушень структурно-функціонального стану кісткової у чоловіків, хворих на АС є рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу ( $\beta = -0,402$ ), дещо менше – вміст C-реактивного білку ( $\beta = -0,327$ ) і найменше – рівень 25-OH вітаміну D ( $\beta = 0,243$ ).

Практичне значення полягає у встановленні теоретичного уявлення щодо участі метаболічних (остеокальцин, PINP, NTx, вітамін D, СРБ) чинників в розвитку остеопорозу у чоловіків хворих на АС; з метою раннього виявлення хворих з порушенням МЦКТ і як наслідок високого ризику розвитку остеопоротичних переломів до лабораторно-діагностичного комплексу обстеження чоловіків, хворих на АС слід включити визначення рівнів N-кінцевого телопептиду колагену I типу. За силою впливу на структурно-

функціональний стан кісткової тканини (Z, T-критерій та BMD) досліджені фактори розташувались наступним чином: N-кінцевий телопептид колагену I типу > C-реактивний білок > 25-ОН вітамін D. Засвідчено, що статус вітаміну D у чоловіків, хворих на АС в більшій мірі асоціюється з активністю захворювання, ніж має сезонний характер.

**Ключові слова:** анкілозивний спондиліт, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, переломи, синдесмофіти, маркери метаболізму, активність, остеокальцин, вітамін D, рентгенівська денситометрія, ревматологія.

## SUMMARY

*Pavliuk O.M.* Metabolic risk factors for disorders of the structural and functional state of bone tissue in men with ankylosing spondylitis. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree Doctor of Philosophy in «Health Care» in specialty 222 – «Medicine». – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2022.

The dissertation is devoted to the solution of the current problem of modern medicine, i.e. improving the diagnosis of disorders of the structural and functional state of bone tissue in men suffering from ankylosing spondylitis (AS) based on the study of indicators of mineral density and features of metabolic (osteocalcin, N-terminal propeptide procollagen type I (PINP), N-terminal telopeptide of collagen type I(NTx)) bone tissue condition, vitamin D deficiency and their relationship with the clinical course of the disease.

The work was based on a comprehensive multi-stage study (clinical and laboratory, immunoenzymatic, instrumental, use of specialized indices and scales) which allowed to find out the prevalence of osteodestructive (osteopenia, osteoporosis, osteoporotic fractures) and osteoproliferative (syndesmophytosis) bone tissue changes in men patients suffering from AS and evaluate their relationship with

the course of the underlying disease; the role of biosynthesis markers (osteocalcin, N-terminal propeptide procollagen type I), resorption (N-terminal telopeptide procollagen type I) of bone tissue and vitamin D in the formation of BMD disorders; the main predictors that are most involved in the pathogenesis of the structural and functional remodeling of bone tissue in men suffering from AS have been identified.

The study involved 105 patients (100% men) suffering from AS, age  $40,7 \pm 0,8$  years ( $M \pm M$ ). The average duration of the disease was  $8,7 \pm 0,5$  years. The clinical diagnosis of AS was established according to the modified New York criteria of 1984, criteria of ASAS (2009) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 676 dated 12.10.2006 Clinical protocol for the provision of medical care to patients with ankylosing spondylitis (Bekhterevs disease), clinical guidelines of the Ministry of Public Health of Ukraine Axial spondyloarthritis (Ankylosing spondyloarthritis) (2017). Most of the patients examined by us had a central form of AS (73 (69,5%)), high activity according to BASDAI (72 (68,6%)), low functional capacity according to BASFI (68 (64,8%)), smoked (58 (55,2%)) and took glucocorticoids at the time of hospitalization and according to anamnestic data (104 (99%)). The control group consisted of 29 people (100% men, Ukrainians in the third generation, residents of Vinnytsia region), average age  $49,01 \pm 0,7$  years, who did not have any rheumatological pathology.

It was found that a decrease in bone mineral density (BMD) was registered in 44 (41,9%) men suffering from AS. Among patients under 50 years of age, low BMD (Z-score  $\leq -2,0$ ) was found in 29 (33,3%) people, in the group over 50 years of age osteopenia (T-score  $\leq -1,0 - > -2,5$ ) was diagnosed in 12 (66,6%) patients, osteoporosis (T-score  $\leq -2,5$ ) in 3 (16,6%) people. At the level of the lumbar spine and femoral neck, the mean value of the Z-score was  $-1,2 \pm 0,2$  and  $-0,9 \pm 0,1$ , respectively, and was significantly lower than in the control group ( $0,12 \pm 0,24$  and  $-0,13 \pm 0,1$ , respectively). The average value of the score in patients with AS at the lumbar level was within  $-0,8 \pm 0,4$ , at the femoral neck level it was  $1,5 \pm 0,2$ , while in practically healthy individuals it was  $0,24 \pm 0,2$  and  $0,82 \pm 0,1$ , respectively. The average value of BMD at the level of the waist in the main group was equal to



0,94±0,02 g/cm<sup>2</sup>, at the level of the femoral neck – 0,74±0,01 g/cm<sup>2</sup>, in the control group it was 1,05±0,02 g/cm<sup>2</sup> and 0,90±0,02 g/cm<sup>2</sup>, respectively, or 11% and 28% higher, respectively. Osteoproliferative changes in the form of syndesmophytosis were detected in 42 (40%) patients with AS. In the group with syndesmophytes BMD at the level of the lumbar spine was the highest, and vice versa, it was probably the lowest at the level of the femoral neck (-1,09 ± 0,1; -1,65 ± 0,1 and 0,72 ± 0,02 g/cm<sup>2</sup>) compared to the group of patients without syndesmophytes (-0,79±0,1; -1,17±0,1 and 0,77±0,01g/ cm<sup>2</sup>, respectively).

The study found no relationship between BMD and the form of the disease. Bone loss was also not associated with the age of the patients and the duration of the disease. As for osteoproliferative changes, they were found in 61,1% of patients in the older age group, in only 17,8% of cases in the youngest patients. In the group with a disease duration of more than 10 years, syndesmophytosis occurred 4 times more often than in the group with a disease history of up to 5 years (41,5% versus 10%). The study did not reveal an associative relationship between BMI, smoking and impaired structural and functional state of bone tissue. Instead, increasing the total dose of glucocorticoids (GC) led to bone loss in men suffering AS. This was confirmed by a more than 2-fold accumulation of people with low BMD in the group of patients with a high total dose of GC (80%) if compared to the group of patients with a low dose of GC (35%).

The decrease in BMD was closely related to clinical and laboratory markers of the activity of the inflammatory process. In particular, Z-, T-score and BMD at the level of the lumbar/femoral neck were associated with the total activity indicators according to ASDAS (r= -0,32/-0,20; -0,46/-0,21; -0,39/-0,27 p < 0,05), BASDAI (r= -0,49/-0,29; -0,65/-0,45; -0,51/-0,32 p<0,05) and CRP level (r= -0,38/-0,28; -0,14/0,03; -0,35/-0,36 p < 0.05). Low functional capacity, determined by the BASFI index, also had a negative relationship with BMD. Thus, an increase in the BASFI index above 4 points caused a probable increase in the proportion of patients with osteodestructive (54,4%) and osteoproliferative (51,5%) changes, in the group of

patients with a BASFI index of less than 4 points, there were only 29,7% and 18,9%, respectively.

A history of low-energy fractures was found in 12 (11,4%) men of the main group. Their presence had a close associative relationship with low BMD (in the group of patients with impaired bone integrity, low BMD was found in 75% of patients, while without fractures it was found in 41,9% of people) and blood pressure, less with disease activity (ASDAS, BASDAI, SRP). No correlation was found between the presence of fractures and the age of the patients, the duration of the disease, BMI and smoking.

It was established for the first time that the levels of markers of bone tissue synthesis (osteocalcin, PINP) in men with AS do not differ significantly from those of practically healthy individuals, are not related to BMD, the presence of fractures, but probably increase in people with syndesmophytes. In particular, the average level of osteocalcin in the group of patients with bone growths probably increased to  $12,1 \pm 0,9$  ng/ml against  $10,6 \pm 0,9$  ng/ml in the group of patients without them. No correlation was found between traditional risk factors for the development of osteoporosis (age, disease duration, BMI) and serum levels of osteocalcin and PINP. The levels of these markers were also not associated with glucocorticoid load, activity of the inflammatory process, and low functional capacity of the patients.

An increase in resorptive processes in bone tissue was established, which was indicated by an increase in the levels of the NTx in 22 (26,5%) patients of the main group, and only 2 (6,7%) of the control group. An increase in the bone resorption marker NTx is associated with a decrease in BMD (Z-, T-score), fractures and is not related to the presence of syndesmophytes. NTx levels are closely associated with BASDAI inflammatory process activity ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ), high CRP levels ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) and low BASFI functional ability ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ) and do not significantly depend on the age of the patients, the duration of the disease, BMI and smoking. Glucocorticoid therapy also had a negative effect on bone remodeling processes. Thus, in the group with a high total dose of GC ( $>21,6$ g), the share of patients with a

high level of the resorption marker was 34,8%, while in the group with a low total dose of GC (<21,6 g), such patients were only 23,3% .

It was established for the first time that 35 (43,2%) men suffering from AS have a vitamin D deficiency, 25 (30,9%) have an insufficient level, and in 21 (25,9%) patients it is within the normal range. It was shown that the share of patients with vitamin D deficiency is the highest in the spring period (61,8%), and the winter and summer periods did not significantly affect the supply of vitamin D. The levels of 25(OH)D were not related to the age of the patients, duration of the disease, BMI and were weakly associated with the total dose of GC and had a close relationship with the high activity of the underlying disease: CRP ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ), ASDAS ( $r = -0,30$ ), BASDAI ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Despite the fact that there are seasonal fluctuations in the levels of vitamin D, its status is determined precisely by the activity of the inflammatory process, since regardless of the time of year (winter/summer), reliable correlations are established between the level of the latter on the one hand and the activity of ASDAS, BASDAI and CRP on the other. joints ( $r = -0.30$ ,  $-0.27$ ,  $-0.32$ ,  $p < 0.05$ ). The decrease in bone mineral density was closely related to the concentration of 25(OH)D in blood serum. In particular, in the group of patients with vitamin deficiency, significantly lower average BMD values BMD of the lumbar spine and femoral neck were observed, and there were three times more people with low BMD. In addition, in the group with vitamin D deficiency, the average levels of markers of bone tissue synthesis (osteocalcin, PINP) were 19% lower than in the group of patients with optimal levels of vitamin D, and the proportion of patients with a high level of markers of bone resorption (NTx) increased from 14,3% in the group with an optimal level of vitamin D to 25,7% in the group with a 25(OH)D deficiency.

Independent predictors of disturbances in the structural and functional state of bone in men with AS are the levels of the N-terminal telopeptide of type I collagen ( $\beta = -0.402$ ), slightly less - the content of C-reactive protein ( $\beta = -0.327$ ) and the lowest - the level of 25- OH of vitamin D ( $\beta = 0.243$ ).

The practical significance lies in establishing a theoretical understanding of the participation of metabolic (osteocalcin, PINP, NTx, vitamin D, CRP) factors in the development of osteoporosis in men with AS; for the purpose of early detection of patients with BMD disorders and as a consequence of the high risk of developing osteoporotic fractures, the laboratory-diagnostic complex of examination of men with AS should include determination of the levels of N-terminal telopeptide of collagen I type. According to the power of influence on the structural and functional state of bone tissue (Z, T-criterion and BMD), the studied factors were arranged as follows: N-terminal telopeptide of type I collagen > C-reactive protein > 25-OH vitamin D. It is proven that the status of vitamin D in men with AS, it is more associated with the activity of the disease than it is of a seasonal nature.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, bone mineral density, osteoporosis, fractures, syndesmophytes, markers of metabolism, activity, osteocalcin, vitamin D, X-ray densitometry, rheumatology.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М. (2021). Disorders of the structural and functional state of bone tissue in men with ankylosing spondylitis, the connection with the course of the disease. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(8), 1856-1862.
2. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2021). Levels of osteocalcin and procollagen I N-terminal propeptide (PINP) in men suffering from ankylosing spondilitis. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(10 pt 1), 2384-2391.
3. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Шевчук, О.В., Маринич, Л.І., Денищич, Л.П. (2020). Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. *Український ревматологічний журнал*, 82(4), 12-19.
4. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Коробко, О.А. (2021). Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання. *Український ревматологічний журнал*, 85(3), 1-7.

### Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М. (2021). Якість життя у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок із перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. *Біль. Суглоби. Хребет*, 11(2), 26-34.

### Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Shevchuk, S., Pavliuk, O. (2020). The role of age, duration of the disease and cumulative glucocorticoid dose in the formation of disorders of the structural

- and functional state of bone tissue in men with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1652-1653. (Тези).
7. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Роль активності захворювання в формуванні порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвячена 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Харків, 2020. С. 187 – 188. (Тези).
  8. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Структурно – функціональний стан кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт в залежності від форми та активності захворювання. Матеріали XVII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2020» Вінниця, 2020. С. 505-506. (Тези).
  9. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Зв'язок рівнів остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) зі структурно – функціональним станом кісткової тканини у чоловіків хворих на анкілозивний спондилоартрит. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». Тернопіль, 2020. С. 46-47. (Тези).
  10. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) у чоловіків хворих на анкілозивний спондилоартрит, зв'язок з перебігом захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень». Львів, 2020. С. 31-32. (Тези).
  11. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та

- фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». Дніпро, 2020. С. 62-64. (Тези).
12. Шевчук С.В., Павлюк О.М. Рівень вітаміну D у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з віком, тривалістю захворювання та глюкокортикоїдним навантаженням. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини». Одеса, 2020. С. 85-88. (Тези).
  13. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Тернопіль, 2021. С. 17-18. (Тези).
  14. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини. Матеріали XVIII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021». Вінниця, 2021. С. 541. (Тези).
  15. Павлюк О.М. The level of vitamin D in men suffering from ankylosing spondylitis, connection with disease activity and structural and functional state of bone tissue. Матеріали 75-ої Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Самарканд, Узбекистан, 2021. Частина I. С. 140. (Тези).
  16. Шевчук С.В., Павлюк О.М. Якість життя у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. International Scientific and practical conference “Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries”. Czestochowa, Польща. 2021. С. 124-126. (Тези).
  17. Pavliuk O., Shevchuk S., Zviahina O., Smaha T. (2022). The quality of life in patients with ankylosing spondylitis evaluated under SF-36 questionnaire, its

connection with the disorder of bone mineral density. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81, 1542. (Тези).

Усна доповідь (28.11.2020) в XVII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2020 з темою «Особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання».



## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>		21
<b>РОЗДІЛ 1</b>	<b>Сучасні аспекти етіопатогенезу та діагностики порушень МЦКТ у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт (огляд літератури)</b>	29
	1.1	Епідеміологічні дані про поширеність остеопорозу
	1.2	Імунологічні механізми патофізіології остеопорозу
	1.3	Глюкокортикоїд-індукований остеопороз
	1.4	Зміни МЦКТ у хворих на АС: механізми розвитку та зв'язок з перебігом захворювання.
	1.5	Роль вітаміну D у хворих на АС
	1.6	Діагностика порушень МЦКТ у хворих на АС
<b>РОЗДІЛ 2</b>	<b>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	46
	2.1	Характеристика пацієнтів, включених в дослідження
	2.2	Методи дослідження
<b>РОЗДІЛ 3</b>	<b>СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ</b>	63
	3.1	Характеристика стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, його зв'язок з віком, тривалістю захворювання та іншими традиційними факторами ризику остеопорозу
	3.2	Зв'язок структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС з активністю запального процесу
	3.3	Частота остеопоротичних переломів у чоловіків з АС, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини
<b>РОЗДІЛ 4</b>	<b>ВМІСТ МАРКЕРІВ БІОСИНТЕЗУ (ОСТЕОКАЛЬЦИН, N-КІНЦЕВИЙ ПРОПЕПТИД ПРОКОЛАГЕНУ І ТИПУ) ТА МАРКЕРІВ РЕЗОРБЦІЇ (N-КІНЦЕВИЙ ТЕЛОПЕПТИД КОЛАГЕНУ І ТИПУ) КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ</b>	82

	<b>ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ</b>	
	4.1 Рівні Остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини	82
	4.2 Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини	89
<b>РОЗДІЛ 5</b>	<b>РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МАРКЕРАМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ</b>	98
	5.1 Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та МЦКТ	98
	5.2 Предиктори порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС	106
<b>РОЗДІЛ 6</b>	<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	114
<b>ВИСНОВКИ</b>		131
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>		133
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b>		134
<b>ДОДАТКИ А</b>		167
<b>ДОДАТКИ Б</b>		170

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АС – анкілозивний спондиліт

DEXA – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія

ІМТ – індекс маси тіла

МЩКТ (BMD) – мінеральна щільність кісткової тканини (bone mineral density)

ОП – остеопороз

ГК – глюкокортикоїди

СРБ – С-реактивний білок

RANK – рецептор активатор ядерного фактору кВ

RANKL – ліганд рецептора активатора ядерного фактору кВ

ІЛ – інтерлейкін

СТХ – C-terminal telopeptide of type I collagen (С-кінцевий телопептид колагену І типу)

ОС – osteocalcin (остеокальцин)

РІСР – C-terminal propeptide of type I procollagen (С-кінцевий пропептид проколагену І типу)

РІНР – N-terminal propeptide of type I procollagen (N-кінцевий пропептид проколагену І типу)

NTx – N-terminal telopeptide of type I collagen (N-кінцевий телопептид колагену І типу)

СЧВ – системний червоний вовчак

РА – ревматоїдний артрит

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (шкала оцінки активності анкілозивного спондиліту)

BASDAI – Bath ankylosing spondylitis disease activity index (індекс активності анкілозивного спондиліту)

BASFI – Bath ankylosing spondylitis functional index (функціональний індекс анкілозивного спондиліту)

ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Анкілозивний спондиліт - це хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням сакроіліальних з'єднань та хребта з формуванням синдесмофітів та подальшим анкілозуванням хребта, що часто поєднується з периферичним артритом, ентезитом, гострим переднім увеїтом та залученням внутрішніх органів (кишечник, серце, аорта, нирки, легені) [1].

Однією із ключових ознак АС є патологічне кістковоутворення, що веде до анкілозу хребта та крижово-клубових суглобів [2, 3], а з іншого боку АС притаманні прогресуюча втрата кісткової маси та розвиток остеопорозу [4, 5, 6]. Ці два протилежні процеси ремоделювання кісткової тканини є очевидним парадоксом, оскільки можуть співіснувати одночасно у хворих на АС [7], проте, на початку захворювання зниження мінеральної щільності кісткової тканини все ж таки переважає над остеопроліферативними змінами [8]. Так, за даними різних авторів частота остеопорозу варіює в межах від 18,7 до 62% [3, 9, 10], а остеопенії - від 50 до 92% [11]. Важливим ускладненням АС є низькоенергетичні переломи, поширеність яких коливається від 1 до 40 %, що більш ніж у чотири рази вище, ніж у загальній популяції [12, 4, 13].

У розвитку остеопорозу, окрім загальних факторів ризику (вік, стать, паління, низька маса тіла, первинний або вторинний гіпогонадізм та ін.), особливого значення набувають чинники, асоційовані з самим захворюванням: тривалість АС, активність запального процесу, тяжкість функціональних порушень, дефіцит вітаміну D, використання ГК, тощо [3, 7, 11, 14, 15]. Абсолютний і відносний внесок кожного з цих факторів достеменно не встановлено.

Остеопороз, індукований прийомом глюкокортикоїдів (ГК), є одним із частих побічних ефектів тривалої глюкокортикоїдної терапії. Так, на сьогодні відомо, що в осіб, які приймають будь-яку дозу тривалої ГК терапії, в 3 рази вищий ризик переломів хребців і в 2 рази вищий ризик переломів стегна [16]. А за даними Amiche M. A. та ін. у хворих, які розпочали терапію ГК протягом

останніх 6 місяців, щорічна частота переломів хребців становить 5,1%, а невертебральних переломів — 2,5% [17]. Повідомляється, що безсимптомні переломи можуть виникати у хворих, які отримують ГК і не мають очевидної втрати кісткової маси [18].

Патогенез ГК-опосередкованого остеопорозу зумовлений швидким та транзиторним посиленням резорбції кісткової тканини, що супроводжується тривалим пригніченням кісткоутворення та зниженням активності остеоцитів [19]. Зокрема, прийом 5 мг преднізону на добу достатньо для швидкого та значного зниження сироваткових рівнів N-кінцевого пропептиду проколагену I типу та остеокальцину, які є специфічними маркерами кісткового синтезу [20]. Проведені раніше популяційні дослідження, чітко засвідчують негативну роль ГК в ремоделюванні кістки у хворих на ревматоїдний артрит [21], СЧВ [18, 22], остеоартит [23], натомість вплив ГК-терапії на МЦКТ у хворих на АС і, особливо, на метаболічний стан кісткової тканини залишається досить суперечливим.

Локальна та системна продукція прозапальних цитокінів є центральною в патогенезі індукованої запаленням втрати кісткової маси. З літератури відомо, що саме ціла низка прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-17, тощо) стимулюють утворення остеокластів та регулюють їх резорбтивну активність, що призводить до руйнування кісткової тканини у хворих на АС [24]. Повідомляється, що саме через гіперпродукцію ІЛ-17 відбувається надмірна активація остеобластів та синтез патологічно нових кісткових утворень [25]. Проте, згідно даним багатьох авторів протизапальне лікування не запобігає утворенню синдесмофітів незважаючи на значне клінічне покращення [26, 27, 28]. Тому, на разі відсутні стверджуючі дані щодо ролі активного запального процесу за АС у формуванні порушень МЦКТ, крім того, немає досліджень, в яких би вивчався зв'язок між медіаторами запального процесу та порушенням метаболічного стану кісткової тканини у чоловіків хворих на АС.

Визначення рівнів маркерів кісткового метаболізму (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I

типу) є однією з найцінніших оцінок активності остеокластів та остеобластів [29]. Відомо, що детальний аналіз цих показників можна використовувати для моніторингу змін МЩКТ та прогнозувати прогресування втрати кісткової маси [30, 31, 32]. Тому питання, як змінюється утворення N-кінцевого пропептиду проколагену I типу, остеокальцину та N-кінцевого телопептиду колагену I типу у віковому аспекті, чи впливають на них фактори, притаманні АС, і яку роль відіграє перебіг захворювання в розвитку зниження МЩКТ залишається також відкритим.

Ще одним важливим чинником, який відіграє важливу роль у регулюванні метаболізму кальцію та фосфору, забезпечує мінералізацію кісткової тканини та володіє імуномодельючими властивостями, є вітамін D [33, 34, 35]. Він сприяє диференціюванню моноцитів до макрофагів, індукує вироблення імунодепресивних цитокінів (PGE<sub>2</sub>), а також є потужним пусковим регулятором прозапальних цитокінів та хемокінів [36, 37, 38]. Згідно літературних даних, у хворих на АС спостерігається зниження сироваткового рівня вітаміну D [39, 40, 41, 42]. Практично суперечливими є дослідження щодо зв'язку статусу вітаміну D з перебігом АС [40, 43, 42,]. Проте, несприятливий вплив дефіциту вітаміну D на розвиток та прогресування структурно-функціональних порушень кісткової тканини, а також метаболічного стану (N-кінцевого пропептиду проколагену I типу, остеокальцину та N-кінцевого телопептиду колагену I типу) кістки у чоловіків, хворих на АС в значній мірі не з'ясовані.

Тому, більш детальне вивчення вмісту маркерів біосинтезу та резорбції кісткової тканини, а також статусу вітаміну D, з'ясування їх взаємодії з перебігом захворювання та порушенням МЩКТ дозволить з'ясувати не лише окремі ланки патогенезу розвитку остеопорозу, а й в подальшому персоніфікувати підходи до вибору фармакотерапевтичної тактики у чоловіків, хворих на АС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконується у відповідності до плану НДР кафедри внутрішніх хвороб №2 Вінницького національного медичного університету ім.

М.І. Пирогова, є комплексним дослідженням та фрагментом планової науково-дослідної роботи «Генетичні та середовищні чинники остеопорозу та його ускладнень у хворих на ревматичні захворювання», № держреєстрації 0113U000670.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, на основі вивчення особливостей метаболічного (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу) стану кісткової тканини, недостатності вітаміну D та їх зв'язку з перебігом захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити мінеральну щільність кісткової тканини за даними рентгенівської денситометрії у чоловіків, хворих на АС та дослідити її зв'язок з перебігом захворювання
2. З'ясувати частоту остеопоротичних переломів у чоловіків, хворих на АС та оцінити їх зв'язок з перебігом захворювання та мінеральною щільністю кісткової тканини.
3. Дослідити вміст маркерів біосинтезу кісткової тканини (остеокальцину, N-кінцевий пропептид проколагену I типу) та резорбції (N-кінцевий телопептид колагену I типу), в сироватці крові хворих на АС та оцінити їх зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини.
4. Визначити статус вітаміну D у чоловіків, хворих на АС, оцінити його зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини.
5. На основі множинного лінійного регресійного аналізу встановити предиктори порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

**Об'єкт дослідження** – структурно-функціональний стан кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.



**Предмет дослідження:** рівні остеокальцину, N-кінцевого пропептиду проколагену I типу, N-кінцевого телопептиду колагену I типу, маркера системного запалення (С-реактивного білка), вітаміну D та їх зв'язок з структурно-функціональним станом кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

**Методи дослідження:** комплексне клінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження), соціально-медичне (анкетне опитування), методи оцінки активності, функціональної спроможності хворих на АС – індекси BASDAI, ASDAS, BASFI; імуноферментний аналіз (С-реактивний білок, остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу, вітамін D), інструментальні (рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта, рентгенографія кульшових суглобів, крижово-клубових з'єднань, двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки), статистичні методи.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше досліджені рівні маркерів біосинтезу (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу) та резорбції (N-кінцевий телопептид колагену I типу) кісткової тканини, а також статус вітаміну D у чоловіків, хворих на АС, оцінено їх зв'язок з показниками перебігу та активності захворювання, і на цій основі визначені нові предиктори порушень МЩКТ, оціненої за даними рентгенівської денситометрії. Зниження МЩКТ (за Z- чи T-критерієм) виявляється у 41,9% осіб, і лише у 17,2% осіб контрольної групи та асоціюється з прийомом ГК, високою активністю запального процесу та низькою функціональною спроможністю, тоді як синдесмофітоз виявляється у 40% обстежених і асоціюється з віком хворих, тривалістю захворювання та низькою функціональною спроможністю.

Встановлено, що низькоенергетичні переломи зустрічаються у 11,4% чоловіків, хворих на АС. Наявність переломів асоціюється з низькою МЩКТ (Z, T-критерії та BMD) та ГК навантаженням, менше з активністю захворювання і не має зв'язків з традиційними факторами ризику розвитку

остеопорозу (вік, тривалість захворювання та низький ІМТ).

Вперше засвідчено, що у чоловіків, хворих на АС превалюють процеси кісткової резорбції над процесами біосинтезу кісткової тканини. Підвищення маркера кісткової резорбції NTx асоціюється зі зниженням кісткової маси (Z-, T-критерій, BMD), переломами і не має зв'язку з наявністю синдесмофітів, натомість зниження рівнів маркерів біосинтезу кісткової тканини (остеокальцин та PINP) не мають зв'язку зі зниженням МЩКТ та переломами і зростають в осіб з наявністю синдесмофітів. Рівні NTx тісно асоціюються з активністю запального процесу BASDAI ( $r = 0,37, p < 0,05$ ), високими рівнями СРБ ( $r = 0,30, p < 0,05$ ), високою сумарною дозою ГК ( $r = 0,25, p < 0,05$ ) та низькою функціональною спроможністю BASFI ( $r = 0,25, p < 0,05$ ) і суттєво не залежать від віку хворих, тривалості захворювання, ІМТ та паління. Рівні остеокальцину та PINP не мають зв'язку з перебігом захворювання та традиційними факторами остеопорозу.

Засвідчено, що серед чоловіків хворих на АС частіше (в 1,4 рази) виявляються особи з дефіцитом вітаміну D, ніж серед практично здорових осіб. Рівень 25(OH)D асоціюється з порушенням структурно-функціонального стану кістки визначеним за Z-критерієм ( $r = 0,44, p < 0,05$ ) та метаболічним станом кістки (рівні остеокальцину, PINP) ( $r = 0,22, p < 0,05$ ). Попри те, що мають місце сезонні коливання рівнів вітаміну D, статус його визначається саме активністю запального процесу, оскільки незалежно від пори (зима/літо) року між рівнем останнього з одного боку та активністю ASDAS, BASDAI та СРБ з іншого встановлюються достовірні кореляційні зв'язки ( $r = -0,30, -0,27, -0,32, p < 0,05$ ). Рівень вітаміну D не має зв'язку з ГК навантаженням, віком хворих, тривалістю захворювання та ІМТ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Практичне значення полягає у встановленні клініко-патогенетичного значення метаболічних (остеокальцин, PINP, NTx, вітамін D, СРБ) чинників в розвитку остеопорозу у чоловіків, хворих на АС; з метою раннього виявлення хворих з порушенням МЩКТ і як наслідок високого ризику розвитку остеопоротичних переломів до

лабораторно-діагностичного комплексу обстеження чоловіків, хворих на АС слід включити визначення рівнів N-кінцевого телопептиду колагену I типу. За силою впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини (Z, T-критерій та BMD) досліджені фактори розташувались наступним чином: N-кінцевий телопептид колагену I типу > C-реактивний білок > 25-ОН вітамін D. Засвідчено, що статус вітаміну D у чоловіків, хворих на АС в більшій мірі асоціюється з активністю захворювання ніж має сезонний характер.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедри внутрішньої медицини № 2, кафедри внутрішньої медицини №1, кафедри внутрішньої медицини № 3, а також застосовуються в практиці ревматологічного відділення НДІ реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М. І. Пирогова, високоспеціалізованого клінічного центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова Вінницької обласної ради.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Внесок автора є основним і полягає у формуванні мети та завдань дослідження, розробці методології дослідження, здійсненні інформаційно-патентного пошуку та аналізу літератури, проведенні клінічних та інструментальних обстежень, створенні бази даних та їх статистичного аналізу, узагальненні отриманих результатів дослідження, оформленні дисертації. Формулювання висновків та практичних рекомендацій здійснено за участю наукового керівника, д.мед.н., професора Шевчука С. В. В роботі не були запозичені ідеї і розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені в матеріалах XVII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2020), Конгресі Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism – EULAR), (Франкфурт, 2020), міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (Львів, 2020), XVII Міжнародній науковій конференції студентів

та молодих вчених «Перший крок в науку—2020» (Вінниця, 2020), Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2020), міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, 2020), міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (Одеса, 2020), XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021), XVIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2021» (Вінниця, 2021), 75 Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Самарканд, 2021), «Перший крок в науку—2021» (Вінниця, 2021), Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries» (Польща, 2021), Конгресі Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism – EULAR), (Copenhagen, 2022).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 2 статті у фахових виданнях переліку ДАК України, 2 статті у періодичних європейських виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 13 робіт – в спеціалізованих медичних виданнях, збірках, матеріалах з'їздів та конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 174 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Основний текст дисертації викладений на 133 сторінках. Робота ілюстрована 8 рисунками та 36 таблицями. Список використаних літературних джерел включає 232 найменування, з них 21 – кирилицею, 211 – латиницею.

## РОЗДІЛ І

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Остеопороз – це найбільш часте метаболічне захворювання кісткової тканини, що характеризується порушенням її структури у вигляді зниження кісткової маси та міцності, що часто є причиною переломів [44]. Захворювання розвивається поступово та нерідко діагностується лише після перелому, що дозволяє його охарактеризувати як «приховану епідемію». Згідно даних Всесвітнього конгресу з остеопорозу, це одне з найпоширеніших захворювань, яке поряд із серцево-судинною патологією, цукровим діабетом та онкологічними хворобами займає важливе місце у структурі захворюваності та смертності населення [45].

Незважаючи на те, що остеопороз вважають більш поширеним захворюванням саме у жінок, було виявлено, що до однієї третини нових переломів внаслідок остеопорозу відбувається саме у чоловіків [46]. Крім того, частота остеопоротичних переломів у чоловіків аналогічна частоті інфаркту міокарда і перевищує частоту карциноми легені та раку передміхурової залози [47]. Тривожним фактом є і те, що після перелому шанси на виживання у чоловіків значно знижуються. Однак, втрату кісткової маси продовжують вважати хворобою «з жіночим обличчям», і, як наслідок, остеопороз у чоловіків погано діагностується, часто залишається нерозпізнаним і нелікованим [48]. Діагностика остеопорозу здебільшого відбувається на пізніх стадіях захворювання, оскільки втрата кісткової маси протікає безсимптомно протягом тривалого часу.

На даний час «золотим стандартом» діагностики остеопорозу є вимірювання МЩКТ за допомогою двохенергетичної рентгенівської денситометрії (DEXA), коли оцінюється кількість мінералізованої кісткової тканини в сканованій площі ( $\text{г/см}^2$ ). Одними із стандартних методів дослідження є денситометрія поперекового відділу хребта та шийки стегнової

кістки, тому що на підставі численних методів оцінки показано, що поширеність переломів корелює із показниками МЩКТ цих областей [49, 50, 51].

### **1.1 Епідеміологічні дані про поширеність остеопорозу**

Протягом останніх десяти років проблема остеопорозу набула особливої уваги, внаслідок різкого збільшення в популяції частки людей літнього та старечого віку. Припускають, якщо демографічна ситуація, що склалася за останнє десятиліття буде продовжуватися, то до 2050 року частота остеопоротичних переломів збільшиться в 2,4 рази [52].

Згідно великомасштабних епідеміологічних досліджень понад 200 мільйонів людей у всьому світі страждають від остеопорозу. Близько 30% всіх жінок у постменопаузі та 15–30% чоловіків віком від 50 років страждають на остеопороз у США [53], а в європейських країнах приблизно у 6% чоловіків та 21% жінок віком 50-84 роки. Поширеність остеопорозу серед дорослого населення України сьогодні становить 20-39 % для жінок та 9-23% для чоловіків (залежно від регіону проживання) [54]. А згідно даним Поворознюка В.В. (2020), суттєве збільшення кількості жінок з остеопорозом спостерігається у віковій групі 50–59 років — 387,0 тис.; у старших вікових групах цей показник зростає (60–69 років — 754,2 тис.; 70–79 років — 1235 тис.) аж до вікової групи 80 років і старше [55].

Щорічно у світі реєструють близько 70 тис. переломів обумовлених остеопорозом, з них 18 тис. – це переломи шийки стегнової кістки [56]. Згідно з демографічними прогнозами, до 2025 року частка людей похилого віку буде невинно зростати, що призведе до збільшення кількості переломів шийки стегнової кістки до 1,8 млн на рік [57].

На сьогодні основними факторами ризику розвитку остеопорозу та остеопоротичних переломів є:

- Стать. Особливістю постменопаузального остеопорозу є швидка втрата кісткової маси (більше 3% в рік та до 40% протягом усього життя) [210]. Крім того, у жінок у порівнянні з чоловіками переломи променевої кістки

спостерігаються в 7 разів частіше, а переломи шийки стегнової кістки – у 2-3 рази частіше [58].

- Вік. Повідомляють, що зниження щільності, а, відповідно, і міцності кісткової тканини неминуче виникає в процесі старіння організму, починаючи у віці 40-45 років.
- Перенесені переломи. Попередні переломи хребців збільшують ризик наступних більш ніж у 4 рази і виступають предикторами переломів інших локалізацій, зокрема шийки стегнової кістки [59, 60].
- ІМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>. Слід зазначити, що у худорлявих жінок після менопаузи відмічається велика втрата кісткової тканини, тоді як жінки з надмірною масою тіла мають чітко вищу кісткову масу (різниця 10%). Це пояснюється трансформацією надниркових андрогенів у жировій тканині шляхом ароматизації на естрогени, при дефіциті яких прискорюються процеси обміну кісткової тканини, що призводять до її втрати [61].
- Шкідливі звички (паління та прийом алкоголю). Впливаючи на метаболізм кальціотропного гормону, всмоктування кальцію в кишечнику, дисрегуляцію вироблення статевих гормонів та на метаболізм гормонів кори надниркових залоз паління призведе до зниженням МЩКТ та підвищення ризику переломів [62]. Систематичний прийом алкоголю пригнічує остеобластичну диференціацію клітин кісткового мозку та сприяє адипогенезу [63], а за даними Berg К.М. та ін. зловживання алкоголем призведе до зниження маркерів синтезу кісткової тканини, а саме остеокальцину [64].
- Прийом глюкокортикоїдів. Системна терапія ГК є одним із факторів ризику втрати кісткової маси та переломів [65, 66]. Збільшення ризику переломів на тлі тривалого прийому ГК реєструється у всіх вікових групах та однаково як для чоловіків так і для жінок [67].
- Дефіцит вітаміну D. Вітамін D сприяє активному засвоєнню кальцію з кишечника та правильному його розподілу в організмі, що дуже важливо

для розвитку кісткової тканини. У осіб які перенесли перелом шийки стегнової кістки, дефіцит вітаміну D виявлявся у 92% випадків [68].

- Зниження фізичної активності. Відсутність постійного фізичного навантаження може призводити до втрати кісткової маси. Ряд досліджень показав, що спортсмени мають на 25% вищу МЩКТ, ніж люди зі звичайною фізичною активністю, а останні — на 30% вищу МЩКТ, ніж люди з низькою фізичною активністю [69].
- Етнічна приналежність. Поширеність переломів хребців у жінок європеїдної раси (у віці > 65 років) становить 70%, у японських жінок – 68%, у мексиканок – 55%, а у афроамериканок близько 50% [70].
- Супутні захворювання: цукровий діабет 2-го типу, целиакія, хронічні запальні захворювання кишківника, ХОЗЛ, ендокринні захворювання (тиреотоксикоз, гіперпаратиреоз, хвороба та синдром Іценко- Кушинга, гіпогонадізм), колагенози (СЧВ, РА, АС), резекція шлунку, мальабсорбція, хронічна ниркова недостатність, мієломна хвороба, лейкози, синдром Марфана.

Поєднання кількох факторів ризику в одного пацієнта збільшує ризик ОП та переломів. У осіб, які мають 3 перелічені фактори і більше, ризик переломів підвищений у 5 разів у порівнянні з тими, у кого вони відсутні [71].

## **1.2. Імунологічні механізми патофізіології остеопорозу**

Кісткова тканина – динамічна система з розвиненим кровопостачанням та високою активністю обміну речовин, де на мікроскопічному рівні відбуваються безперервні процеси синтезу та резорбції з метою підтримки механічної міцності кістки [72]. Проте, на різних поверхнях кістки ці процеси мають неоднаковий перебіг. На періостальній поверхні протягом усього життя синтез кісткової тканини домінує над резорбцією, у компактному шарі обидва процеси врівноважені, а в губчастій речовині (особливо після 50 років) переважає



резорбція, що призводить до збільшення величини кістково-мозкових просторів та витончення компактного шару з внутрішнього боку [73].

Ключовими клітинними компонентами в моделюванні та ремоделюванні кістки є три типи кісткових клітин: остеокласти, що резорбують кістку, остеобласти, що формують кістку та остеоцити, колишні остеобласти, які потрапили в кістковий матрикс [74]. В фізіологічному стані ці клітин і їх локальні медіатори знаходяться в ідеальному балансі, однак при остеопорозі та інших кісткових патологіях, активність остеокластів зростає порівняно з активністю остеобластів, що призводить до резорбції кісткової тканини [75].

Диференціювання кісткових клітин регулюється системними гормонами, такими як естрогени та паратгормон, а також вітаміном D, цитокінами та іншими місцевими тканинними факторами (інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту  $\beta$ , кісткові морфогенетичні білки, фактор росту фібробластів) [75, 76].

Основним цитокіном, який бере участь в остеокластогенному процесі, є рецепторний активатор ліганду NF- $\kappa$ B (RANKL). RANKL, зв'язуючись зі своїм рецептором RANK, експресованим на попередниках остеокластів, здатний активувати передачу сигналів NF- $\kappa$ B, що призводить до активації основного фактора транскрипції для остеокластогенезу, ядерного фактора активованих T-клітин цитоплазматичного c1 (NFATc1) [77]. NFATc1 співпрацює з іншими факторами транскрипції та індукує остеокластоспецифічні ферменти, такі як стійка до тартрату кисла фосфатаза та катепсин K [72]. Катепсин K відіграє центральну роль у деградації компонентів кісткового матриксу, таких як колаген I типу. Окрім остеокластичної резорбції кістки, катепсин k підтримує секрецію запальних цитокінів (IL-6 та IL-23), які беруть участь у виробництві клітин Th17, які також сприяють руйнуванню кісткової тканини [78].

Складна мережа цитокінів бере участь у регуляції ремоделювання кісток. Так, прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін (IL)-1, -6, -8, -17, -31 та TNF- $\alpha$ , опосередковують остеокластогенез через експресію RANKL, тоді як інші

цитокіни, такі як ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ -33, пригнічують активність остеокластів та сприяють остеогенезу [79].

Т-лімфоцити також відіграють значну роль у кістковому метаболізмі, оскільки є основними джерелами RANKL і TNF- $\alpha$ , відповідальних за резорбцію кістки. Цікаво, що Т-клітини також володіють і антиостеокластогенними властивостями, оскільки виснаження як CD4<sup>+</sup> Т, так і CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів призводить до підвищення продукції остеопротегерину (OPG) [80]. Останній є рецептором-приманкою для RANKL, який секретується остеобластами та іншими клітинами. Повідомляють, що експериментальне введення OPG призводить до зменшеного руйнування кісткової тканини [81].

Таким чином, результати проведених досліджень істотно розширили наше уявлення про патогенез остеопорозу. На даний час на клітинному і молекулярному рівні доведена важлива роль імунних факторів у розвитку остеопоротичних порушень кісткової тканини.

### **1.3. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз**

Сфера використання глюкокортикоїдів для лікування захворювань людини є надзвичайно широкою та охоплює практично всі галузі медицини: ревматологію, ортопедію, дерматологію, трансплантологію та алергологію. Повідомляють, що 0,5% пацієнтів від загальної чисельності населення та 1,4% пацієнтів віком 55 років і більше приймають ГК [82]. Найчастіше призначається преднізолон (97%), середня його доза становить 8,0 мг/д, а середня тривалість застосування близько трьох років.

Прийом ГК призводить до втрати кісткової маси, особливо губчастої кістки, що більш вираженим в перші місяці терапії. При цьому 10-20 % втрати губчастої кістки відбувається в перші шість місяців використання ГК, і в наступні роки – по 2 % на рік [83]. Останні дослідження показали, що втрата кісткової маси є двофазним процесом, спочатку відбувається швидке зниження мінеральної щільності кісткової тканини (від 6 до 10%) протягом першого року,

а в подальшому повільне її зниження (приблизно на 3 % щороку) [84, 65]. Глюкокортикоїди збільшують ризик переломів, що безпосередньо залежить від їх дози [85]. Зокрема, ризик переломів хребців підвищений у 2-5 разів через 3 місяці після початку лікування. Після припинення лікування, ризик переломів поступово повертається до вихідного рівня, і тому, є частково оборотним [86].

На теперішній час досягнуто певних успіхів щодо вивчення впливу ГК на кістку. Встановлено, що існує пряма та опосередкована дія на мінеральний гомеостаз.

*Пряма дія глюкокортикоїдів на кісткову тканину* в першу чергу пов'язана з дією на остеобласти та остецити. Встановлено, що в залежності від концентрації, ГК змінюють проліферативну та метаболічну активність остеобластів [87]. Щодо впливу ГК на остеокласти, існують різні точки зору. З одного боку, глюкокортикоїди стимулюють кісткову резорбцію, головним чином, через активацію зрілих остеокластів і збільшення їх життєвого циклу [88], а з іншого знижують активність остеокластів, через стимулюючу дію на апоптоз клітин.

*Опосередкована дія глюкокортикоїдів на кісткову тканину* пов'язана із впливом на інші гормони, цитокіни та ростові фактори на локальному та системному рівнях організму. Доведено, що ГК змінюють інтенсивність синтезу та активність інсуліноподібного та трансформуючого (ІФР-1 та ТФР-1) факторів росту остеобластів [89, 90].

Вплив ГК-терапії на метаболічний стан кісткової тканини у хворих на АС на сьогодні залишається недостатньо вивченим. Згідно сучасним даним, у хворих на анкілозивний спондиліт прийом глюкокортикоїдів призведе до виникнення остеопорозу та остеопоротичних переломів [12]. Проте, за даними Zhang, Y. P та ін. низькі дози ГК не мають негативного впливу на МЩКТ та є відносно безпечними у чоловіків, хворих на АС [91].

#### **1.4. Зміни МЩКТ у хворих на АС: механізми розвитку та зв'язок з перебігом захворювання**

Зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвиток остеопорозу є добре відомою ознакою АС, яка особливо виражена у осіб чоловічої статі. Останні рекомендації EULAR 2015 року з ведення пацієнтів з АС визнали остеопороз серйозною проблемою, яка потребує швидкої діагностики та лікування [92].

У сучасній літературі є доволі чимала кількість досліджень присвячених вивченню змін МЩКТ за АС. У сукупності результати були подібними та залежали від зони, яка використовується для вимірювання МЩКТ. Зокрема, втрата кісткової маси на рівні попереку виявлялася у 59,5% осіб, а на рівні шийки стегнової кістки в 47,7% відповідно [93]. Karberg К. та ін. [94] виявили втрату кісткової тканини на рівні шийки стегна у 67% пацієнтів з АС. Інші дослідники [96, 95] повідомили про різне зниження МЩКТ на рівні шийки стегна та попереку у 13,7–41,2% та 26,8–46,5% пацієнтів з АС відповідно.

Зв'язок між статтю та рівнями МЩКТ чітко показує (однофакторний та багатофакторний аналізи), що пацієнти чоловічої статі із АС більш схильні до розвитку низької МЩКТ на ранніх стадіях захворювання, ніж пацієнти жіночої статі. Зокрема, за даними van der Weijden M. A. та ін. з 86 чоловіків лише 41% мали нормальну МЩКТ, 47% – остеопенію, а 12% уже мали остеопороз, тоді як серед 44 жінок (переважно в пременопаузі) 77% мали нормальну МЩКТ, 21% остеопенію та 2% остеопороз [97].

Втрата кісткової маси може реалізуватись через активацію системного запального процесу притаманного АС. Останні дані вказують на те, що у регуляції кісткового ремоделювання за АС велику роль відіграють активатор розчинного рецептора ліганду нуклеарного фактора каппа В і остеопротегерин. sRANKL стимулює утворення зрілих остеокластів, що призводить до підвищення кісткової резорбції. Остеопротегерин пригнічує активацію і диференціацію остеокластів, перешкоджає зв'язуванню sRANKL і RANK, гальмує кісткову резорбцію [99]. У пацієнтів з АС sRANKL і співвідношення sRANKL/OPG значно вище, ніж у здорових осіб, причому співвідношення sRANKL/OPG вище у хворих, що мають ознаки активного запального процесу

[100]. Це співвідношення мало тенденцію до збільшення і у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кістки і рентгенологічними даними активного запалення. Ряд прозапальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-17 стимулюють утворення остеокастів та регулюють їх резорбтивну активність, призводячи до руйнування кісткової тканини [101]. Показано, що вже на початкових стадіях АС в хрящовій тканині виявляються щільні мононуклеарні інфільтрати, які містять Т-клітини та макрофаги, що секретують ФНП- $\alpha$ , а надлишковий вміст ФНП- $\alpha$  виявлений в крижово-клубових суглобах та синовіальній рідині хворих на АС [102].

Переважаюча частина дослідників виявили позитивні кореляції між активністю захворювання, визначеною за індексами ASDAS та BASDAI, та маркерами, пов'язаними з резорбцією кісткової тканини та підтвердили те, що запальна активність за АС призводить до збільшення резорбції та зниження щільності кісткової тканини [103, 104, 105].

Втрата рухливості хребта є основною ознакою АС, і існує гіпотеза, що зниження МЩКТ пов'язане також і з нерухомістю через анкілоз у пацієнтів з АС [106]. Припускають, якщо анкілоз виникає внаслідок кісткового розростання, то це може призвести до нерухомості, а зниження фізичної активності може бути важливим фактором прогресування остеопорозу [107]. У недавньому дослідженні на когорті 103 пацієнтів із анкілозуючим спондилітом [94] повідомили, що втрата кісткової маси частіше виявляється у пацієнтів саме із синдесмофітами. А у дослідженні Baraliakos X. та ін. показали, що пацієнти із кістковими розростаннями мали значно вищі рівні N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (маркера синтезу кісткової тканини), і N-кінцевого телопептиду колагену I типу (маркера резорбції кісткової тканини), окрім того, було виявлено, що МЩКТ також була нижчою у пацієнтів із синдесмофітами [108].

Утворення синдесмофітів та анкілоз хребта є патогномонічними структурними змінами за АС. Повідомляють, що у 36% хворих відмічають

остеопроліферативні зміни вже через 2 роки після початку захворювання [109], при цьому швидкість настання у чоловіків вища чим у жінок.

У одному з досліджень показано, що наявність базових синдесмофітів за АС є найсильнішим предиктором утворення нових синдесмофітів [3]. Цей висновок узгоджується з результатами багатьох досліджень [16, 108, 110].

Механізми, що лежать в основі формування нової кісткової тканини у пацієнтів з АС недостатньо вивчені. Згідно сучасним даним, ключовими факторами, які індукують формування остеофітів є кісткові морфогенні білки та Wnt-протеїни [111]. Є дані, що за АС активований Wnt сигнальний шлях, а Wnt-протеїни, а саме Wnt-3а, сприяють активації, диференціації та проліферації остеобластів [112]. Інгібіторами Wnt-сигнального шляху є білки склеростин та Dickkopf-1(Дкк-1). Деякі дослідники [113] показали зв'язок між показником МЦКТ шийки стегнової кістки, рівнем склеростину та Wnt-протеїнів залежно від ступеня активності. Інші [111, 114, 115] повідомляють, що білки Dickkopf-1 і склеростин пов'язані із кістковими розростаннями незалежно від запального процесу, вказуючи на складні молекулярні механізми, які можуть безпосередньо пригнічувати або посилювати шлях Wnt та суттєво впливати на формування синдесмофітів за АС

Найбільш широко досліджуваним фактором щодо рентгенологічного прогресування є рівень запального процесу [116]. Згідно з нещодавно запропонованою моделлю, запалення діє як гальмівний механізм нормального кісткового циклу, що робить остеобласти в трабекулярній кістці нездатними компенсувати втрату кісткової маси [117], і як наслідок, періостальні остеогенні клітини, шляхом утворення синдесмофітів, перекривають міжхребцевий простір та призводять до анкілозу хребта. Ramiro S. та ін. продемонстрували значний зв'язок між кістковими розростаннями та активністю захворювання, причому індекс ASDAS є найбільш значущим показником під час 12-річного спостереження [118]. Високий рівень СРБ та паління були предикторами розвитку синдесмофітів у шведській когорті хворих на АС [119]. Однак, Maas F. та ін. виявили, що жодний маркер активності запального процесу на

початковому рівні та з часом не був пов'язаний з остеопроліферативними змінами [120]. Крім того, інгібування запального процесу не впливає на рентгенологічне прогресування у хворих на АС [28].

При тривалому перебігу АС присутність синдесмофітів може хибно підвищити значення МЦКТ поперекового відділу хребта. Тому проведення двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на рівні шийки стегнової кістки є найбільш чутливим методом для оцінки остеопору за АС [94].

Збільшення МЦКТ поперекового відділу хребта, спричинене окостенінням зв'язок та наявністю синдесмофітів або зміни якості кісток через хронічне запалення можуть сприяти затримці виявлення низькоенергетичних переломів [121]. Переломи хребців за АС часто є нестабільними через осифікацію опорних і еластичних м'яких тканин. Неврологічний дефіцит може виникнути через вивих, що призводить до набагато вищого рівня смертності у цих пацієнтів, ніж у загальній популяції [122]. Точні механізми та причини переломів за АС ще повністю не з'ясовані. В якості можливих пояснень були запропоновані різні фактори, включаючи системне запалення, зниження фізичної активності, використання нестероїдних протизапальних препаратів, куріння. Згідно даним Kim J. W. та ін. менопауза, рівень СРБ та ШОЕ, позитивний HLA-B27, використання глюкокортикоїдів та ІПП асоціювалися з високим ризиком остеопоротичних переломів [12].

Зв'язок між зниженням МЦКТ і ризиком переломів добре відомий серед здорової популяції. Проте, на сьогодні немає консенсусу щодо того, чи спричиняє зниження МЦКТ у пацієнтів із АС підвищений ризик переломів. Jun J. B. та ін. виявили зв'язок між переломами та низькою МЦКТ стегнової кістки, тоді як Van der Weijden та ін. виявили зв'язок з низькою МЦКТ поперекового відділу хребта [123, 9]. Тим не менш, інші дослідження взагалі не виявили кореляції з низькою МЦКТ [124].

Враховуючи вищенаведене, можна припустити, що ризик переломів у хворих на АС асоціюється не тільки зі станом МЦКТ, але й з негативним

впливом ГК та системного запалення на процеси ремоделювання кісткової тканини.

### **1.5. Роль вітаміну D у хворих на АС.**

Вітамін D відіграє важливу роль у метаболізмі кальцію та фосфору, формуванні кісткової тканини, а також відіграє роль у підтримці імунного гомеостазу [126]. Імунорегуляторна дія вітаміну впливає як на вроджені, так і на адаптивні клітини імунної системи, сприяючи імунній толерантності власних структур [126]. Вітамін D може пригнічувати синтез мРНК цитокінів, отриманих макрофагами, таких як інтерлейкін (IL)-1, IL-6, IL-12 і фактор некрозу пухлини альфа, знижувати антигенпрезентуючу активність макрофагів та пригнічувати секрецію IL-2 Т-хелперами [127]. Ці супресивні імунологічні властивості призвели до розгляду його ролі в аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, СЧВ, АС тощо.

Фактори, що пов'язані з рівнем вітаміну D, включають в себе етнічну приналежність, індекс маси тіла, географічного розташування, сезонність, вік і медикаментозна терапія. Згідно даним літератури, в районах на широтах нижче 35° південної широти, або вище 37° північної широти спостерігається значне зниження частоти ультрафіолетових променів протягом зимових днів, що підвищує ризик дефіциту вітаміну D [128]. Крім того, пік рівня вітаміну D зазвичай припадає на кінець літа, а найнижчий – на початок весни. [129]

В клінічній практиці зазвичай використовуються значення рівнів вітаміну D, надані як Інститутом медицини (Institute of medicine), так і Комітетом ендокринологів (endocrine practice Guidelines committee). Відповідно до обох груп, дефіцит вітаміну D визначається як 25(OH)D нижче 20 нг/мл, недостатність як 25(OH)D становить 21–29 нг/мл, а достатність як 25(OH)D становить вище за 30 нг/мл. Інтоксикація вітаміном D настає при рівні 25(OH)D, вищому за 150 нг/мл [130].

У пацієнтів з анкілозивним спондилітом попередні дослідження повідомляли про нижчі сироваткові рівні 25(OH)D порівняно з групою контролю. Зокрема, в дослідженні Durmus B. та ін. дефіцит вітаміну D



виявлявся у 36% осіб, а недостатній його рівень у 29% хворих на АС [43]. Zhang P. та ін. повідомили, що близько 84% хворих на АС мали низькі рівні вітаміну D в сироватці крові [91]. Проте, за даними Klingberg E. та ін. рівні вітаміну D у хворих на АС не відрізнялися від контрольної групи [131]. А в дослідженні Deng S. та ін. частка осіб з недостатністю вітаміну D серед практично здорових осіб (43,3%) була вищою ніж у хворих на АС (35,1%) [132].

Оскільки вітамін D бере участь у регуляції експресії прозапальних цитокінів та ядерного каппа-фактора В, які посилюються за АС, то його роль в активності захворювання все більше турбує дослідників. В епідеміологічних дослідженнях зв'язок між активністю захворювання і дефіцитом вітаміну D у хворих на АС досить суперечливий. Хоча деякі дослідження продемонстрували значну негативну кореляцію між маркерами активності АС і дефіцитом вітаміну D [133, 134], інші дослідження не виявили жодної кореляції [135, 136, 137].

Дефіцит вітаміну D є одним із факторів ризику остеопорозу у хворих на анкілозивний спондиліт. Згідно низки досліджень [41, 138] у популяції хворих з АС поширеність остеопорозу є особливо високою в підгрупах пацієнтів із нижчим рівнем 25(ОН)D порівняно з пацієнтами із нормальним рівнем 25(ОН)D. А в дослідженні Arends S. та ін. вказали, що низький рівень вітаміну D є прогностичним фактором для низької мінеральної щільності кісткової тканини, і був виявлений взаємозв'язок між низьким рівнем 25(ОН)D та маркером резорбції кісткової тканини (С-кінцевим телопептидом колагену І типу) [103]. А за даними Zhang P. та ін. втрата МЩКТ асоціювалася з тяжким дефіцитом вітаміну D, при цьому маркери резорбції кісткової тканини були вірогідно вищими у групі, в якій рівень 25(ОН)D був нижче 50 нмоль /л. [91].

### **1.6. Діагностика порушень МЩКТ у хворих на АС**

Враховуючи те, що рентгенологічні методи діагностики мають невисоку чутливість у діагностиці змін мінеральної щільності кісткової тканини, все більшого значення набуває метод двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (dual-energy X-ray absorbtometry, DEXA). DEXA володіє

низкою переваг: достатньою чутливістю і специфічністю, високою точністю (до 1%) і низькою погрішністю відтворення (2-3%), низькою дозою опромінення (менше ніж 0,3 мЗв), швидкістю дослідження. Проте, існують і недоліки, що впливають на результати отриманих даних. Одним із основних є значна зона “перекриття”, яка дає збільшені показники МЩКТ в обстежених ділянках, що є найбільш актуальним для відділу поперекового відділу хребта. Наступним обмеженням застосування даної методики є диспропорційна оцінка кортикального шару кістки в залежності від обстеженої ділянки.

За офіційною позицією Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) обов’язковими зонами для визначення МЩКТ є поперековий відділ хребта та шийка стегнової кістки [139]. При неможливості визначити МЩКТ в цих зонах, проводять обстеження кісток передпліччя.

Основні показники мінералізації кісткової тканини при DEXA є: кістковий мінеральний компонент (bone mineral content BMC) – показує кількість мінералізованої тканини (г) при скануванні кісток, визначається довжиною скануючого шляху (г/см); мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ або bone mineral density, BMD) – оцінюється кількість мінералізованої кісткової тканини на сканованій площі – (г/см<sup>2</sup>) [140]. В сучасній практиці індивідуальна МЩКТ порівнюється з референтною базою даних. Для оцінки МЩКТ використовують T- та Z-критерії. T-критерій являє собою кількість стандартних відхилень вище або нижче середнього показника піку кісткової маси молодих жінок. Z-критерій представляє собою кількість стандартних відхилень вище або нижче середнього показника для осіб аналогічного віку [139].

За показниками T- та Z-критеріїв, відповідно до рекомендацій WHO та Міжнародного товариства клінічної денситометрії, чоловікам віком старше 50 років стан кісткової тканини визначали як: норма (T-критерій  $> - 1,0$  SD), остеопенія (T-критерій  $\leq - 1,0 - > - 2,5$  SD), остеопороз (T-критерій  $\leq - 2,5$  SD); чоловікам до 50 років для визначення МЩКТ використовувався Z-критерій, значення якого  $\leq -2,0$  SD вважалось як «нижче очікуваної вікової норми» або низька МЩКТ [7, 139].

Низка досліджень показали, що DXA може бути оманливим методом оцінки МЦКТ при тривалому перебігу АС, оскільки утворення нової кісткової тканини та аберрантний гіперостоз неминуче викликають псевдозбільшення щільності кісткової тканини [141]. Тому деякі дослідники припускають, що область шийки стегнової кістки, або латеральна проекція поперекового відділу хребта є основними досліджуваними зонами для оцінки втрати кісткової маси у пацієнтів з АС [142, 143].

На сьогодні найкращим методом вимірювання МЦКТ хребта у пацієнтів із прогресуючим АС вважається комп'ютерна томографія (КТ), однак КТ є дороговартісним обстеженням і має високу дозу опромінення порівняно з ДEXA.

### **Маркери ремоделювання кісткової тканини**

В останні роки все більше досліджень присвячені вивченню стану специфічних біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини як додатковий, неінвазивний та високочутливий метод діагностики кісткового обміну, який дозволяє прогнозувати швидкість втрати кісткової маси та ризик виникнення переломів.

Рівні маркерів кісткового обміну відображають активність і кількість остеобластів та остеокластів, забезпечуючи оцінку стану синтезу та резорбції кісткової тканини [144].

До маркерів кісткового синтезу належать остеокальцин (OC), карбокси- і амінотермінальні пропептиди проколагену I типу (PICP, PINP), загальна лужна фосфатаза та її кістковий ізофермент.

До маркерів кісткової резорбції відносять дезокси- та піридинолін (DPYD, PYPD), оксипролін і кальцій в сечі, N- та C-телопептиди молекул колагену I типу (CTX, NTX), зв'язані поперечними зшивками в сироватці крові, а також тартратрезистентна кисла фосфатаза в плазмі крові.

Остеокальцин – це специфічний неколагеновий білок, який синтезується остеобластами і депонується головним чином у позаклітинному матриксі і може частково вивільнятися в системний кровообіг. Рівень остеокальцину

підвищується при активному формуванні кісткової тканини [145]. Кореляція з показниками гістоморфометрії кістки дає змогу в першу чергу ідентифікувати його як маркера остеогенеза [146]. Однак, його можна розглядати і в якості маркера розпаду кісткової тканини, оскільки він вивільняється з остеокластів при активній резорбції кістки [146].

Нещодавні дослідження демонструють, що остеокальцин є гормоном кісткового походження, який покращує пам'ять та інші прояви когнітивної здатності, сприяє адаптації м'язів до фізичних навантажень, проліферації  $\beta$ -клітин підшлункової залози, секреції інсуліну і адипонектину та регулює чоловічу фертильність [147, 148]. Разом з тим, існує ряд недоліків у визначенні остеокальцину: він менш стабільний *in vitro* у порівнянні з іншими маркерами, значна міжлабораторна варіабельність, короткий період напіввиведення та залежність від вмісту вітаміну К та функції нирок [150].

Пропептиди проколагену I типу (P1NP, P1CP) – утворюються при відшаруванні термінальних відділів проколагену під дією специфічних протеаз при конверсії проколагену в колаген із подальшим його включенням у матрикс кісткової тканини [151]. Якщо пропептиди відшаровуються від амінотермінального кінця, вони мають назву – N-термінальний пропептид колагену I типу (P1NP), якщо від карбокситермінального – C-термінальний пропептид колагену I типу (P1CP). В екстрацелюлярному просторі ці пропептиди під впливом специфічних протеаз піддаються ферментативному гідролізу, потрапляють у кровотік і, тим самим відображають, активність формування кісткової тканини [145].

P1NP є більш стабільним маркером кісткової тканини та представляє більшу діагностичну цінність, ніж P1CP, який розпадається в крові через 6-8 хвилин. Крім того, він володіє низькою внутрішньоіндивідуальною варіабельністю, стабільний в сироватці крові при кімнатній температурі і його концентрація не залежить від функції нирок [145].

Серед маркерів резорбції кісткової тканини особливої уваги заслуговують C- та N-термінальні телопептиди колагену I типу (CTx і NTx), які вивільняється

в системний кровотік під час резорбції кісткової тканини в результаті опосередкованого остеокластами гідролізу колагену типу I [152]. Унікальність цих показників полягає у швидкому зростанні їх рівня при захворюваннях, що супроводжуються високою резорбцією кісткової тканини, а також швидкому їх зниженню (протягом кількох тижнів) на фоні антирезорбтивної терапії.

Міжнародна Фундація Остеопорозу (International Osteoporosis Foundation – IOF) та Робоча група стандартів маркерів кісткової тканини міжнародної федерації клінічної хімії (International Federation of Clinical Chemistry Bone Marker Standards Working Group – IOF-IFCC) запропонували використовувати рівні сироваткового  $\beta$ -термінального телопептиду колагену I-го типу ( $\beta$ -CTX) та пропептиду проколагену I типу (PINP) в якості еталонних маркерів формування та резорбції КТ [153].

Повідомляється, що маркер резорбції NTx є незалежним предиктором кісткової втрати у хребті та шийці стегна протягом 1-3 років спостереження, а маркер синтезу остеокальцин – предиктор кісткових втрат в області шийки стегна у жінок в пізній менопаузі [154]. А згідно даним Tian A. та ін. маркери кісткового обміну (PINP і  $\beta$ CTX) прогнозують ризик переломів незалежно від МЩКТ і клінічних факторів ризику [155]. При лікуванні антирезорбтивною терапією в рекомендованих дозах,  $\beta$ CTX швидко знижується приблизно на 50–80%, досягаючи максимального пригнічення через 2 місяці, тоді як пригнічення PINP є трохи меншим і досягає найнижчої позначки приблизно через 6 місяців.

Таким чином, вивчення метаболічного стану кісткової тканини, в контексті маркерів ремоделювання (остеокальцин, PINP, NTx) кісткової тканини та вітаміну D дало б змогу ефективно діагностувати порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Характеристика пацієнтів включених в дослідження

Під час виконання дисертаційної роботи, нами було обстежено 105 чоловіків хворих на АС та 29 осіб групи контролю. Учасники дослідження проходили обстеження та лікування в ревматологічному відділенні Вінницького науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, в ревматологічному відділенні Вінницької міської клінічної лікарні №1 та в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова. Під час проведення дослідження були передбачені заходи щодо безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності й морально-етичних норм відповідно до основних положень ВООЗ, принципів Гельсінкської декларації прав людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (1997 р.), Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) діючих законів України, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Усі хворі, що взяли участь у клінічній частині дисертаційної роботи, були проінформовані щодо мети та завдань дослідження і особистим підписом засвідчили згоду на участь.

У всіх пацієнтів діагноз АС був встановлений чи підтверджений відповідно до модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р. [156], критеріїв ASAS [157] та до Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)», клінічної настанови МОЗ України «Аксіальний спондилоартрит (Анкілозивний спондилоартрит)» (2017 р.) [158].

**Обов'язковими критеріями включення були:**

- чоловіча стать;

- встановлений діагноз АС згідно модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р., критеріям ASAS та Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)»;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

**Критеріями виключення були:**

- важкі супутні захворювання в стадії загострення або декомпенсації, наявність яких могла б вплинути на результати дослідження;
- виражена застійна серцева та ниркова недостатність;
- онкологічні захворювання;
- будь-які захворювання сполучної тканини чи інші артрити неревматичного та ревматичного походження;
- інфекційні захворювання та туберкульоз;
- психіатричні розлади, алкогольна та наркотична залежності;
- рівень АЛТ, АСТ в 3 рази вище верхньої межі норми;
- участь у програмах з використанням «експериментальних» лікарських препаратів для лікування АС
- відсутність згоди хворих на участь у дослідженні.

Усім хворим проводили повне клінічне обстеження, яке включало загальноприйнятні методи: збір скарг, анамнезу життя та захворювання, анкетування, загальний огляд, оцінку функціонального стану всіх органів та систем, лабораторні та інструментальні методи дослідження. При огляді особливу увагу приділялось стану кістково-м'язової системи та наявності традиційних та АС-обумовлених факторів ризику розвитку остеопорозу: вік хворого, тривалість захворювання, паління, індекс маси тіла, переломи в анамнезі, активність запального процесу та прийом глюкокортикоїдів. Основні клініко-демографічні показники та результати лабораторних та інструментальних обстежень були внесені до тематичної карти хворого.

Також у додаток до тематичної карти були включені специфічні опитувальники, що дозволяють оцінити активність захворювання та функціональний статус хворого на АС.

У зв'язку з гендерним диморфізмом АС, коморбідності, статевих та вікових особливостей перебігу захворювання у дослідження залучалися лише особи чоловічої статі. Вік хворих коливався від 22 до 59 років, середній вік дорівнював  $40,7 \pm 0,8$  роки ( $M \pm m$ ). З метою проведення порівняльного аналізу залежно від віку обстежені були поділені на 3 вікових категорії: 18-29 років, 30 - 44 років та 45 - 59 років. Найбільша частка пацієнтів – 56,2% спостерігалась в групі 30-44 років.

У включених у дослідження хворих тривалість захворювання в середньому становила  $8,7 \pm 0,5$  ( $M \pm m$ ) роки та коливалася від 1 до 20 років (min-max). За тривалістю захворювання (час з моменту встановлення діагнозу АС) обстежені були розподілені на три групи: група з тривалістю захворювання до 5 років ( $n=20$ ), група з тривалістю захворювання 5-10 років ( $n=44$ ) та група з тривалістю захворювання більше 10 років ( $n=41$ ).

У 73 (69,5%) реєструвалась центральна форма АС, у 32 (30,5%) периферична. На момент обстеження 58 (55,2%) чоловіків палили. Встановлено, що лише 10 (9,5%) пацієнтів мали індекс маси тіла  $< 20 \text{ кг/м}^2$ , у 36 (34,3%) спостерігався збережений ІМТ, у 45 (42,8%) обстежених відмічалася надлишкова маса тіла і 14 (13,4%) пацієнтів мали ожиріння I ступеня.

Більшість обстежених нами пацієнтів (99%) приймали глюкокортикоїди на момент перебування в стаціонарному відділенні та за анамнестичними даними, тому ми вважали раціональним вивчити вплив ГК на перебіг захворювання та на стан кісткової маси. З цією метою усім хворим була підрахована сумарна доза глюкокортикоїдів шляхом помноження добової дози ГК на кількість днів прийому за увесь період лікування АС, виражена у еквіваленті за метилпреднізолоном. Середня сумарна доза ГК у чоловіків, хворих на АС становила  $14,6 \pm 1,2$  г.



До контрольної групи включено 29 чоловіків, які на момент огляду та анамнестично не мали будь-якої ревматологічної патології. Групу підбирали методом випадкової вибірки населення м. Вінниці та Вінницької області. Вік осіб контрольної групи коливався від 24 до 65 років (середній вік  $49,01 \pm 0,73$ ).

В таблиці 2.1 наведено клінічну характеристику хворих на АС, включених в дослідження.

Таблиця 2.1

**Клінічна характеристика хворих включених в дослідження (n, %)**

Показник	Розподільча ознака	Хворі на АС, n <sub>абс</sub> /%
		Чоловіки
Форма АС	Центральна	73/69,5
	Периферична	32/30,5
Вік, роки	18 - 29 років	28/26,6
	30 - 44 років	59/56,3
	45 - 59 років	18/17,1
Тривалість захворювання, роки	≤ 5 років	20/19,1
	5 – 10 років	44/41,8
	≥ 10 років	41/39,1
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤ 20	10/9,5
	20 – 24,9	36/34,3
	25 – 30,0	45/42,8
	≥ 30,0	14/13,4
Паління	Не палять	47/44,7
	Палять	58/55,3
Сумарна доза ГК, г	< 21,6	80/76,2
	≥ 21,6	25/23,8

Для оцінки клінічної активності захворювання були використані індекси ASDAS та BASDAI, а для оцінки функціональних порушень використовувався індекс BASFI. Серед обстежених хворих на АС переважали особи із високою та дуже високою активністю захворювання. Зокрема, при ранжуванні показника ASDAS-СРБ було виявлено 1,9 % осіб з середньою активністю АС (ASDAS 1,3 – 2,1), 48,6 % осіб – з високою активністю (ASDAS 2,1 – 3,5) та 49,5 % осіб – з дуже високою активністю (ASDAS > 3,5). Слід відмітити, що пацієнти з дуже

низькою активністю АС (ASDAS < 1,3) взагалі не виявлялися. Показник BASDAI коливався від 2,0 до 8,5 і в середньому становив  $5,2 \pm 0,2$  бали. При цьому висока активність (BASDAI  $\geq 4$  бали) виявлялась у 72 (68,6%) осіб, а низька активність (BASDAI < 4) була у 33 (31,4%) обстежених пацієнтів. Більшість хворих мали значні функціональні порушення згідно результатів оцінки функціонального індексу BASFI. Так, у 68 (64,8%) осіб даний показник становив > 4 балів, у 37 (35,2%) чоловіків він дорівнював  $\geq 4$  балів.

Таблиця 2.2

**Розподіл обстежених хворих на клінічні групи залежно від активності захворювання та функціонального стану пацієнтів (n, %)**

Показник	Ступінь активності	Хворі на АС, n=105
ASDAS-СРБ	М $\pm$ m	$3,5 \pm 0,1$
	Помірна 1,3-2,1, n/%	2 (1,9%)
	Висока 2,1-3,5, n/%	51 (48,6%)
	Дуже висока >3,5, n/%	52 (49,5%)
BASDAI	М $\pm$ m	$5,2 \pm 0,2$
	Низька < 4,0, n/%	33 (31,4%)
	Висока $\geq 4,0$ , n/%	72 (68,6%)
BASFI	М $\pm$ m	$4,8 \pm 0,2$
	Збережена функціональна здатність < 4, n/%	37 (35,2%)
	Виражені функціональні порушення $\geq 4$ , n/%	68 (64,8%)

З метою вивчення стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС проводилася двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4) та шийки стегнової кістки. Виявлено, що серед хворих до 50 років (n=87) збережені показники МЦКТ на рівні попереку мали 58 (66,7%) осіб, знижені – 29 (33,3%); на рівні шийки стегна показники МЦКТ в межах норми були у 81 (93,1%) хворого, знижені у 6 (6,9%). У групі старше 50 років (n=18) переважна більшість хворих мали знижені показники МЦКТ (остеопороз та остеопенія) усіх досліджуваних ділянок. Зокрема, остеопороз на рівні L1-L4 було виявлено у 3 (16,7%) хворих, на рівні шийки

стегна у 3 (16,7%) осіб відповідно; остеопенічний синдром на рівні поперекового відділу хребта діагностовано у 8 (44,4%) чоловіків, а на рівні шийки стегна у 12 (66,6%); збережені показники МЦКТ на рівні попереку були у 7 (38,9%) хворих, на рівні шийки стегна у 3 (16,7%).

Середні значення МЦКТ (BMD) поперекового відділу хребта та шийки стегна у хворих до 50 років дорівнювали  $0,93 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> та  $0,75 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>, а після 50 років –  $1,00 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup> та  $0,74 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup> відповідно

Окрім втрати кісткової маси нами були виявлені і остеопроліферативні зміни у вигляді розвитку синдесмофітів. Так, у 42 (40%) чоловіків діагностовані кісткові розростання, у 63 (60%) – синдесмофітів не виявлено.

Таблиця 2.3

**Характеристика змін кісткової маси у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт**

Характеристика	Зона враження	Пацієнти з АС (n=105)	
		N <sub>абс</sub> (%)	M±m
Чоловіки віком < 50 років		87 (82,8%)	
Хворі з низькою МЦКТ, Z-критерій	ПВХ	29 (33,3%)	-2,8 ± 0,1
	ШСК	6 (6,9%)	-1,5 ± 0,1
Хворі зі збереженою МЦКТ Z-критерій	ПВХ	58 (66,7%)	-0,5 ± 0,2
	ШСК	81 (93,1%)	-0,6 ± 0,1
Середнє значення BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ		0,93 ± 0,02
	ШСК		0,75 ± 0,01
Чоловіки віком ≥ 50 років		18 (17,2%)	
Хворі з остеопорозом T-критерій	ПВХ	3 (16,7%)	-2,7 ± 0,2
	ШСК	3 (16,7%)	-2,9 ± 0,3
Хворі з остеопенією T-критерій	ПВХ	8 (44,4%)	-1,6 ± 0,1
	ШСК	12 (66,6%)	-1,5 ± 0,4
Хворі зі збереженою МЦКТ T-критерій	ПВХ	7 (38,9%)	0,9 ± 0,3
	ШСК	3 (16,7%)	-0,6 ± 0,2
Середнє значення BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ		1,00 ± 0,01
	ШСК		0,74 ± 0,01
Хворі зі синдесмофітами		42 (40%)	
Хворі з низькоенергетичними переломами		12 (11,4%)	

Серед усіх чоловіків з АС (n=105) – 12 (11,4%) мали низькоенергетичні переломи різної локалізації, з них – 8 (66,7%) пацієнтів до 50 років втратили цілісність кісткової тканини, а 4 (33,3%) після 50 років. Перелом шийки стегнової кістки мав місце у 1 (8,3%) хворого.

В ході дослідження було проаналізовано наявність супутньої патології у хворих на АС (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

### Структура супутньої патології у чоловіків, хворих на АС

Показник	Кількість хворих, N <sub>абс</sub> (%)
<b>Серцево-судинна патологія</b>	
Гіпертонічна хвороба без серцевої недостатності	28 (26,7%)
Гіпертонічна хвороба з серцевою недостатністю I стадії	15 (14,3%)
<b>Захворювання ШКТ</b>	
Хронічний гастродуоденіт	66 (62,8%)
ГЕРХ	7 (6,7%)
Хронічний панкреатит	4 (3,8%)
<b>Захворювання сечовидільної системи</b>	
Хронічний пієлонефрит	9 (8,6%)
Сечо-кам'яна хвороба	9 (8,6%)
<b>Очні хвороби</b>	
Увеїт	8 (7,7%)
Наявність супутньої патології	71 (67,6%)

У 71 (67,6%) хворого на АС виявлялись супутні захворювання, в тому числі у 33 (31,4 %) хворих виявлялось більше одного супутнього захворювання. В структурі супутньої патології перше місце займав хронічний гастродуоденіт (62,8%), на другому місці була артеріальна гіпертензія без серцевої недостатності (26,7%), на третьому – гіпертонічна хвороба зі серцевою недостатністю I стадії (14,3%). Крім цього, за анамнестичними даними та за даними медичної документації ураження нирок виявлялось у 18 (17,2%)

хворих, у тому числі у 8,6% осіб реєструвалася сечо-кам'яна хвороба, ГЕРХ виявлялася у 6,7% хворих, увеїт – у 7,7% відповідно.

## 2.2 Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження обстеження хворих на АС включало:

- загально-клінічні методи (аналіз скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінку професійної діяльності, шкідливих звичок; антропометричні вимірювання; клінічне обстеження з визначенням активності захворювання та функціональної спроможності за допомогою опитувальників BASDAI, ASDAS та BASFI.
- імуноферментні методи дослідження з визначенням вмісту СРБ, маркерів синтезу (остеокальцину, PINP) та резорбції кісткової тканини (NTX I), вітаміну D.
- Інструментальні методи дослідження: двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта в бічній проекції, рентгенографія крижово-клубових з'єднань.

Стан чоловіків хворих на АС оцінювали за допомогою розробленого уніфікованого клінічного протоколу «Анкілозивний спондилоартрит» Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Звертали увагу на скарги пацієнтів, початок перших проявів анкілозивного спондиліту, оцінювали скарги інших супутніх захворювань, наявність переломів, їх кількість та обставини виникнення, з'ясовували наявність можливих факторів ризику розвитку остеопорозу. Також збирали анамнез щодо прийому лікарських засобів для лікування АС, у тому числі глюкокортикоїдів, НПЗП та застосування лікарських засобів з будь-якого іншого приводу. Отриману інформацію вносили в тематичну карту хворого.

**Антропометричні показники** (зріст, маса тіла, індекс маси тіла) були визначені у день ушпиталення хворого в ревматологічне відділення. Індекс

маси тіла (ІМТ) визначали за відомою формулою:

$ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / (\text{зріст, м})^2$ . Інтерпретацію ІМТ здійснювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1995), згідно яким дефіцит ваги тіла становить менше  $18,5 \text{ кг/м}^2$ , нормальний ІМТ –  $18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$ , надлишок маси тіла –  $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ , ожиріння I ступеня –  $30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$ ; II ступеня –  $35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$ ; III ступеня – більше  $40 \text{ кг/м}^2$ .

### **Методи оцінки клінічних індексів, пов'язаних з АС**

**Індекс BASDAI** (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) [159, 160] включає в себе 6 питань, які дають змогу оцінити: вираженість слабкості/втомлюваності; біль в хребті та кульшових суглобах; біль в суглобах, крім хребта та кульшових суглобів; локальний дискомфорт та болючість; вираженість та тривалість ранкової скутості. Облік відповідей проводиться з використанням 10-сантиметрової візуальної аналогової шкали (шкали ВАШ), на якій 0 відповідає відсутності симптому, а 10 – максимальної його виразності (для останнього питання 0 означає відсутність скутості, а 10 – її тривалість ( $\geq 120$  хв)). При підрахунку результату спочатку вираховують середній показник по питаннях 5 та 6, а потім — між отриманим результатом та іншими чотирма запитаннями. Таким чином, підсумкове значення індекса виражається числом, що лежить в діапазоні від 0 до 10. Активність анкілозивного спондиліту вважають високою, якщо індекс BASDAI становить більше 4 балів.

#### *Індекс BASDAI*

*Будь ласка, дайте оцінку наступним проявам захворювання, які турбували вас протягом минулого тижня:*

- 1. Загальний рівень втомлюваності.*
- 2. Загальний рівень болю в шиї, спині та кульшових суглобах, викликаний анкілозивним спондилоартритом.*
- 3. Загальний рівень болю та (або) припухання в інших суглобах (крім шиї, спини чи кульшових суглобів).*
- 4. Загальний рівень дискомфорту при дотику чи натисканні в будь-яких ділянках тіла.*
- 5. Загальний рівень ранкової скутості від часу пробудження.*
- 6. Тривалість ранкової скутості від часу пробудження (0–120 хвилин).*

**Комплексний індекс ASDAS** (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score –

індекс активності АС) [160] заснований на комбінованій оцінці суб'єктивних відчуттів пацієнта (біль у спині, тривалість ранкової скрутості, біль у периферичних суглобах, набряки, загальне самопочуття) та лабораторних ознак запалення (ШОЕ або СРБ). Залежно від використовуваного лабораторного маркера є дві версії індексу: одна включає СРБ (визначається високочутливим методом), а друга – ШОЕ (по Вестергрену). Згідно з рекомендаціями ASAS потрібно надавати перевагу використанню ASDAS-СРБ, а ASDAS-ШОЕ можна використовувати як альтернативу, у разі відсутності даних СРБ.

*ASDAS – СРБ = 0,12 x біль в спині + 0,06 x тривалість ранкової скрутості + 0,11 x загальна оцінка пацієнтом активності захворювання + 0,07 x біль / припухлість периферичних суглобів + 0,58 x Ln (СРБ + 1)*

Для обрахунку використовувався офіційний онлайн-калькулятор за посиланням: <https://www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/>

Значення ASDAS для оцінки активності АС: <1,3 – низька активність; 1,3-2,1 – помірна активність; 2,1-3,5 – висока активність;  $\geq 3,5$  – дуже висока активність. Зниження ASDAS на  $\geq 1,1$  бали свідчить про клінічне покращення, а на  $\geq 2$  бали – про значне клінічне покращення.

Функціональні порушення, оцінювали за допомогою **індексу BASFI** (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), який складається з 10 запитань, які характеризують здатність хворого виконувати щоденні функції та спроможність бути фізично активними протягом усього дня усереднено за минулий тиждень, вимірюється по шкалі ВАШ від 1 (найкраще) до 10 (найгірше). Результат підраховують як середнє арифметичне відповідей на усі 10 запитань. BASFI  $\geq 4$  свідчить про значні функціональні порушення у хворих на АС [159].

**Імуноферментні дослідження** виконувалися в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.). Забір лабораторних зразків крові здійснювався в стандартних умовах, зранку, натще з 8:00 до 9:00 з ліктьової вени.

Сироватку крові отримували шляхом центрифугування цільної крові протягом 20 хвилин. Проби сироватки до тестування зберігались при  $-20^{\circ}\text{C}$  в мікропробірках Еппендорф. Всі проби були придатними для проведення дослідження.

Визначення **вмісту остеокальцину** в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «N-MID<sup>®</sup> Osteocalcin ELISA Kit» (IDS, UK) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до остеокальцину, додавали по 20 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 7,6; 12,9; 22,8; 53 та 87,3 нг/мл), контрольних проб та зразків сироватки крові, після чого додавали 150 мкл попередньо приготовленого розчину антитіл та інкубували 120 хв при кімнатній температурі. Далі лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, та вносили розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 15 хв в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (протифільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 0,5 нг/мл, коефіцієнт варіації  $<10\%$ .

Вміст **Human PINP** в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human PINP (Procollagen I N-Terminal Propeptide) ELISA Kit. Catalog № E-EL-H0185» (Elabscience, USA) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до Human PINP, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 та 1000 пг/мл) та проб сироватки крові, після чого інкубували 90 хв при  $37^{\circ}$ . Далі, не промиваючи лунки, вносили по 100 мкл робочого розчину біотинильованих антитіл до Human PINP, інкубували 1 год при  $37^{\circ}$ . Потім лунки промивали від надлишку незв'язаних реагентів та вносили 100 мкл кон'юганту, після чого інкубували 30 хв. Далі, після промивання лунок, додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 15 хв в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.



Чутливість – 9,38 гп/мл, коефіцієнт варіації <10%.

**Вміст NTXІ** в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Human NTXІ (Elabscience, USA, catalog № E-EL-H0836) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до NTXІ, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13 та 0 нг/мл), проб сироватки крові та інкубували 90 хв при температурі 37<sup>0</sup>. Далі, після видалення рідини, в лунки вносили по 100 мкл кон'юганту біотинильованих антитіл до NTXІ та інкубували 1 год. Лунки промивали та вносили 100 мкл кон'юганту з подальшою інкубацією ще 30 хв. Потім після промивання лунок, додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 15 хв в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 1,88 нг/мл, коефіцієнт варіації <10%.

**Вміст 25-ОН вітаміну D** в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «25-ОН Vitamin D Total (Vit-D direct) Test Sistem Aesculisa B2-Glyco-GM». (Monobind Inc., USA., Product code: 9425-300) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до IgG, додавали по 25 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 5; 10; 25; 45; 85 та 100 нг/мл), контрольних проб та зразків сироватки крові, після чого вносили кон'юганту біотинильованих антитіл та інкубували 30 хв. Далі лунки промивали та вносили 100 мкл кон'юганту до 25-ОН вітаміну D, інкубували ще 30 хв при кімнатній температурі. Потім після промивання лунок, додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 30 хв в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (протифільтр 629-630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 1,14 нг/мл, коефіцієнт варіації <10%. Дефіцит і недостатність вітаміну D встановлювали згідно з класифікацією Міжнародного інституту медицини та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, відповідно до якої

дефіцит вітаміну D у дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові ( $\leq 20$  нг/мл); недостатність вітаміну D діагностують при рівні 25(OH)D у сироватці крові  $> 20$  нг/мл та  $< 30$  нг/мл, а рівень 25(OH)D у сироватці крові в діапазоні 30 –50 нг/мл відповідає нормі [185].

Вміст С-реактивного білку в крові – визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми “Diagnostic Automation Inc.”, США.

При проведенні перцентильного аналізу (табл. 2.5) було встановлено, що рівень СРБ був в межах 3,2-25,6 нг/л (P5 - P95) у 95 % групи контролю. Оптимальним вважали рівень СРБ  $< 5,4$  нг/л ( $< P_{25}$ ), високим 5,4-13,4 нг/л (P25-P75) та дуже високим – вище 13,4 нг/л ( $> P_{75}$ ).

Таблиця 2.5

**Перцентильний аналіз С-реактивного білка в сироватці крові у групі контролю**

Група	M $\pm$ m	С-реактивний білок, нг\л					
		P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>
Контрольна група, n=29	11,5 $\pm$ 0,8	3,2	4,3	5,4	13,4	24	25,6

**Інструментальні методи дослідження**

Мінеральну щільність кісткової тканини визначали за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) на апараті Hologic Discovery Wi (S/N 87227). Усі вимірювання проводилися досвідченими операторами з дотриманням стандартних процедур. Дослідження проводилось в положенні лежачи на спині. З метою випрямлення поперекового лордоза під ноги встановлювався спеціальний куб. Сканування проводилося в каудально-краніальному напрямку. На екрані монітора вводилась область, яка в подальшому оцінювалась. Спеціальний датчик переміщався по певним ділянкам тіла, заміряючи рівні випромінювання, дані записувалися в пам'ять комп'ютера і виводилися на екран [161].

Для оцінки МЩКТ та діагностики змін кісткової маси використовували 2 досліджувані зони: поперековий відділ хребта з використанням передньо-задньої проекції на L1–L4 та шийку стегнової кістки (ШСК). Після обробки отриманого зображення на екран монітора програмою виводились стандартні зображення з результатами дослідження. Оцінка МЩКТ виражалась в абсолютних значеннях BMD (bone mineral density), а також у вигляді Z та T-критеріїв (SD). BMD – кількість мінералізованої кісткової тканини на одиницю площі сканованого шляху ( $\text{г/см}^2$ ). T-критерій – кількість стандартних відхилень вище або нижче середнього показника піку кісткової маси молодих людей тієї ж статі. Z-критерій визначався кількістю стандартних відхилень вище або нижче середнього показника для осіб аналогічного віку [140, 162].

За показниками T- та Z-критеріїв, відповідно до рекомендацій BOO3 та Міжнародного товариства клінічної денситометрії, чоловікам віком старше 50 років стан кісткової тканини визначали як: норма (T-критерій  $> - 1,0 \text{ SD}$ ), остеопенія (T-критерій  $\leq - 1,0 - > - 2,5 \text{ SD}$ ), остеопороз (T-критерій  $\leq - 2,5 \text{ SD}$ ); чоловікам до 50 років для визначення МЩКТ використовувався Z-критерій, значення якого  $\leq -2,0 \text{ SD}$  вважалось як «нижче очікуваної вікової норми» або низька МЩКТ.

Для визначення наявності остеопроліферативних змін та розвиток остеофітів хворим проводилось рентгенологічне дослідження грудного та поперекового відділів хребта. Важливими діагностичними ознаками синдесмофітів на рентгенограмі були неактивні пошкодження Романуса (inactive Romanus lesions), які виднілись вздовж передніх країв хребців як ділянки сигналу підвищеної інтенсивності з чітко окресленими краями, так звані «сяючі» або «блискучі» кути) та кісткові мостики між хребцями, які сформувалися внаслідок осифікації розростань зовнішнього шару міжхребцевих дисків.

Крім того, на стандартних рентгенограмах грудного та поперекового відділів хребта визначалося наявність деформацій та переломів тіл хребців. Для оцінки деформацій використовуються різні методи оцінки індексів тіл хребців.

Загальноприйнятим і найчастіше використовуваним на сьогодні є кількісний метод оцінки деформацій тіл хребців за Genant (1993).

Рентгенівська морфометрія за Genant складається з трьох висот тіл хребців: передньої ( $H_a$ ), середньої ( $H_m$ ) і задньої ( $H_p$ ) та обчислення індексів тіл хребців (ITX).

- передній/задній індекс ( $H_a/H_p$ ) – відношення передньої висоти тіла хребця до задньої;
- середній/задній індекс ( $H_m/H_p$ ) – відношення середньої висоти тіла хребця до задньої;
- задньо/задній індекс ( $H_p/H_{p1}$  або  $H_p/H_{p2}$ ) відношення задньої висоти тіла досліджуваного хребця до задніх висот вище розташованого та нижчерозташованого тіл хребців.

Оцінка ITX (Genant, 1993):

Ступінь 0 — нормальний і недеформований хребець (ITX 0,8 і більше).

Ступінь 1 — слабкі деформовані зміни (ITX 0,76–0,79).

Ступінь 2 — помірні деформовані зміни (ITX 0,61–0,75).

Ступінь 3 — виражені деформовані зміни (ITX 0,6 і менше).

Компресійним переломом вважалось зниження індексу тіла хребця більше, ніж на 20%.

Для виявлення структурних змін у крижово-клубових суглобах (наявності сакроілеїту) проводилася стандартна рентгенографія крижово-клубових суглобів в передній проекції. Згідно ASAS виділяють наступні рентгенологічні стадії сакроілеїту:

- 0 — норма;
- I — на тлі рівномірного остеопорозу виявляються ділянки склерозу, у субхондральному відділі суглобова щілина нерівномірно розширена, суглобові поверхні втрачають чіткість (розмита суглобова щілина);
- II — зростає субхондральний склероз, фрагментуються замикальні пластинки, суглобові щілини нерівномірно звужені, скостеніння крижово-клубових зв'язок, картина «нитки перлів»;

- III — ерозії, значне звуження суглобової щілини, частковий анкілоз клубово-крижових суглобів, скостеніння зв'язкового апарату;
- IV — анкілоз клубово-крижових суглобів.

У обстежених нами пацієнтів (n=105) виявлялась II, III та IV рентгенологічна стадія сакроілеїту. Частка хворих з III та IV стадіями становила 52,5 % та 41,3% відповідно, натомість II стадія зустрічалася лише у 6,2% осіб.

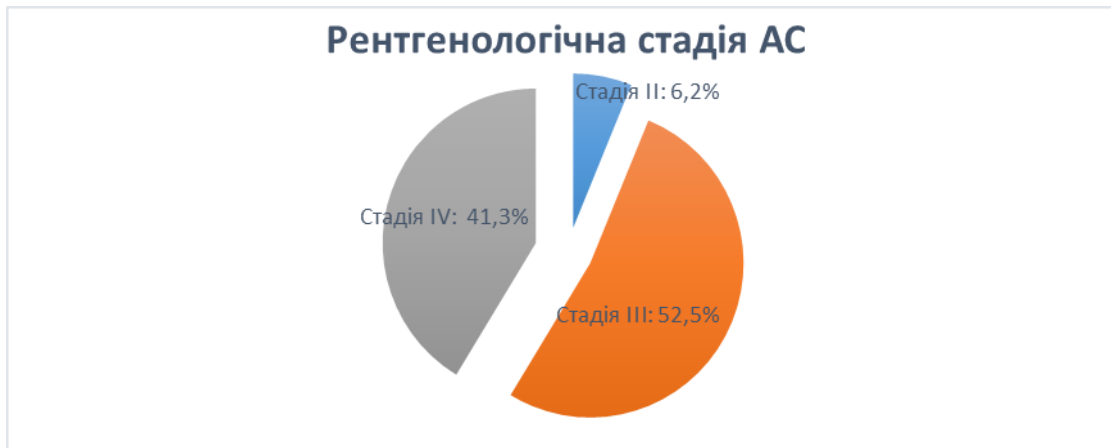


Рис.2.1 Розподіл хворих, включених в дослідження за рентгенологічною стадією АС.

**Методи статистичної обробки результатів дослідження.** Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою Microsoft Office Excel для Windows-2007 та універсальних статистичних програм «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Проводили визначення наступних статистичних величин: кількість спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартна помилка середньої величини (m), відносні величини (абс., %).

Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Шапіро-Уїлка. Для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовувався параметричний t-критерій Ст'юдента, а при розподілі, що відхилявся від нормального – U критерій Манна-Уїтні. При порівнянні частоти змін користувались точним методом Фішера, взаємозв'язок ознак між показниками визначали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона (r) (вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ ). З метою отримання оптимальної оцінки однієї (залежної) змінної від числа інших використовували метод множинного лінійного регресійного аналізу. Для ранжирування окремих показників (рівень

остеокальцину, N-кінцевого пропептиду проколагену I типу, N-кінцевого телопептиду колагену I типу) використовувався метод перцентилів (P5, P10, P25, P75, P90, P95), довірчий інтервал (95% CI) та медіана (Me).

**Резюме до 2 розділу.** Аналізуючи дані наведені у розділі 2, встановлено, що основну групу склали 105 чоловіків хворих на АС, до контрольної групи входило 30 осіб відповідного віку та статі без будь-якої ревматологічної патології. Середній вік обстежених пацієнтів дорівнював  $42,4 \pm 0,5$  роки, тривалість захворювання в середньому становила  $9,7 \pm 0,6$  роки. Переважну більшість склали пацієнти з центральною формою АС (69,5%). Особлива увага приділялася вивченню стану кістково-м'язової системи та наявності традиційних та АС-обумовлених факторів ризику розвитку остеопорозу. Для встановлення активності запального процесу використовувалися клінічні індекси ASDAS, BASDAI та лабораторні показники активності (С-реактивний білок). Функціональна спроможність пацієнтів визначалася за допомогою клінічного індексу BASFI. Метаболічні зміни кісткової тканини оцінювали за допомогою маркерів синтезу та резорбції кісткової тканини а також вітаміну D. Для вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків основної та контрольної груп була використана двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA).

В цілому, обрані критерії включення та невключення у дослідження, загально-клінічні методи оцінки стану хворих на АС, оцінки функціонального статусу, клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження відповідають меті та завданням роботи та дозволяють встановити особливості перебігу АС та вивчити структурно-функціональний стан кісткової тканини.

## РОЗДІЛ 3

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ

Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини за АС викликає особливий інтерес серед дослідників, оскільки унікальною особливістю даного захворювання є розвиток двох протилежних процесів: осифікації хребта або утворення синдесмофітів і втрата кісткової тканини, що призводить до розвитку остеопорозу [4].

Встановлено, що генералізована втрата кісткової маси може бути наслідком системного запального процесу та високої активності захворювання [164], а оскільки активність захворювання за АС сприяє швидкій втраті кісткової маси то остеопороз вважається проявом самої хвороби, а не коморбідності. Вважається, що втрата кісткової тканини спричинена дією не лише традиційних факторів ризику (вік, стать, генетична схильність, низька маса тіла та ін.), а й впливом чинників, асоційованих з самим захворюванням такі як: тривалість АС, активність запального процесу, прийом ГК, дефіцит вітаміну D, зниження фізичної активності пацієнтів тощо [11]. Проте, чітких відомостей щодо ролі кожного з них в формуванні порушень кісткового метаболізму у чоловіків, хворих на АС, на сьогодні немає. Крім того, діагностика остеопорозу може бути досить складною, оскільки патологічно нове утворення кісткової тканини заважає адекватній оцінці мінеральної щільності кістки.

Враховуючи викладене, метою даного розділу було вивчити структурно-функціональний стан кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, різного віку та оцінити його зв'язок з традиційними та специфічними (характерними для АС) факторами ризику.

#### **3.1. Характеристика стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, його зв'язок з віком, тривалістю захворювання та іншими традиційними факторами ризику.**

У чоловіків, хворих на АС зниження мінеральної щільності кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки спостерігалось у 44 осіб (41,9 %) (Табл. 3.1). При цьому у віковій групі до 50 років низька МЩКТ, визначена за Z-критерієм, виявлена у 29 (33,3%) осіб, що є в 4 рази вище ніж у групі контролю – 2 (8,3%).

Таблиця 3.1

**Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС та осіб контрольної групи**

Характеристика	Зона враження	Групи хворих	
		Контрольна група	Хворі на АС
Чоловіки віком < 50 років		n = 24	n = 87
Середнє значення BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ	1,07 ± 0,02	0,93 ± 0,02
	ШСК	0,9 ± 0,02	0,75 ± 0,01
Z-критерій, (M±m)	ПВХ	0,12 ± 0,24	-1,2 ± 0,2*
	ШСК	0,2 ± 0,14	-0,9 ± 0,1*
Хворі з низькою МЩКТ (Z-критерій ≤ - 2,0)	ПВХ	2 (8,3%)	29 (33,3%)*
	ШСК	2 (8,3%)	6 (6,9%)
Хворі зі збереженою МЩКТ (Z-критерій > - 2,0)	ПВХ	22 (91,6%)	58 (66,7%)*
	ШСК	22 (91,6%)	81 (93,1%)
Чоловіки віком ≥ 50 років		n = 5	n = 18
Середнє значення BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ	0,99 ± 0,03	1,00 ± 0,01
	ШСК	1,06 ± 0,02	0,74 ± 0,01*
T-критерій SD, (M±m)	ПВХ	-0,24 ± 0,2	-0,8 ± 0,4
	ШСК	0,82 ± 0,1	-1,5 ± 0,2*
Хворі з остеопорозом T-критерій < -2,5	ПВХ	1 (20 %)	3 (16,7%)
	ШСК	1 (20,0%)	3 (16,7%)*
Хворі з Остеопенією, T- критерій від -1,0 до -2,5	ПВХ	2 (40,0%)	8 (44,4%)
	ШСК	2 (40,0%)	12 (66,6%)
Хворі зі збереженою МЩКТ T- критерій > -1,0	ПВХ	2 (40,0%)	7 (38,9%)
	ШСК	2 (40,0%)	3 (16,7%)
Середнє значення BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ	1,05±0,02	0,94±0,02*
	ШСК	0,9±0,02	0,74±0,01*
Загальна кількість осіб з низькою МЩКТ, n = 29/105		5 (17,2%)	44 (41,9%)*

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи контролю



Середній рівень Z-критерію серед осіб контрольної групи на рівні попереку і шийки стегна становив  $0,12 \pm 0,24$  та  $-0,13 \pm 0,1$ , а у хворих на АС він виявився достовірно нижчий і дорівнював  $-1,2 \pm 0,2$  та  $-0,91 \pm 0,1$  відповідно. У віковій групі після 50 років, частка хворих з остеопорозом на рівні попереку та шийки стегна становила - 3 (16,7%), що є достовірно нижчим ніж у групі контролю. Остеопенічний синдром був виявлений практично у кожного другого пацієнта з АС, а на рівні шийки стегна у 66,6% осіб, що в 1,6 разів є вищим контрольної групи.

Додатковим підтвердженням низької щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС є визначення рівня ВМД в обох досліджуваних зонах. Так, середні значення ВМД на рівні поперекового відділу хребта суттєво не відрізнялись в контрольній та основній групах, а на рівні шийки стегна були на 16,6% нижчі у хворих на АС віком до 50 років ( $0,75 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>) та на 30% у групі хворих старше 50 років ( $0,74 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>) проти практично здорових осіб контрольної групи ( $0,9 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> та  $1,06 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>). Загалом, середнє значення ВМД на рівні попереку в основній групі становило  $0,94 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, а на рівні шийки стегна –  $0,74 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>. В контрольній групі вони дорівнювали  $1,05 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> та  $0,90 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, що є близько на 11% та 28% вищими.

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС також проявлялося остеопроліферативними змінами (Табл. 3.2). Зокрема, частка пацієнтів без синдесмофітів становила 63 (60%), а з наявними синдесмофітами - 42 (40%). При цьому хворі з патологічно новою кістковою тканиною мали вищі показники МЦКТ (Z, T-критерій та індекс ВМД) на рівні поперекового відділу хребта ( $-0,92 \pm 0,3$ ;  $-1,15 \pm 0,2$  та  $0,97 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup>) і навпаки вірогідно найнижчі на рівні шийки стегнової кістки ( $-1,09 \pm 0,1$ ;  $-1,65 \pm 0,1$  та  $0,72 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>).

Таблиця 3.2

**Характеристика остеопроліферативних змін у чоловіків, хворих на АС**

Показники МЩКТ		Без синдесмофітів	З наявністю синдесмофітів
Кількість осіб, n		63 (60%)	42 (40%)
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	-1,19 ± 0,2	-0,92 ± 0,3
	T-критерій,	-1,41 ± 0,2	-1,15 ± 0,2
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,93 ± 0,02	0,97±0,03
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	-0,79±0,1	-1,09 ± 0,1*
	T-критерій,	-1,17±0,1	-1,65 ± 0,1*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,77±0,01	0,72±0,02*

Примітка: \* - достовірні відмінності до групи хворих без синдесмофітів.

Аналіз денситометричних показників в залежності від форми захворювання статистично значимих відмінностей не виявив (Табл. 3.3). Так, на рівні поперекового відділу хребта у хворих з периферичною формою АС середній рівень BMD становив 0,92±0,02 г/см<sup>2</sup>, що відповідає Z-критерію -1,07 ±0,24, з центральною формою 0,95±0,02 г/см<sup>2</sup> і -1,32 ± 0,02 відповідно.

Таблиця 3.3

**Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС залежно від форми захворювання**

Показники МЩКТ		Форма захворювання	
		Периферична n = 32	Центральна, n = 73
Поперековий відділ хребта	Z-критерій	-1,07 ± 0,3	-1,32±0,2
	T-критерій	-1,6 ± 0,4	-0,5±0,5
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,92 ± 0,02	0,95±0,02
Шийка стегнової кістки	Z-критерій	-0,77±0,1	-1,01±0,1
	T-критерій	-1,9±0,3	-1,4 ± 0,2
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,75±0,02	0,74±0,02
Кількість хворих зі зниженою МЩКТ, n (%)		12 (37,5%)	36 (49,3%)
Кількість хворих зі синдесмофітами, n (%)		11 (34,4%)	31 (42,4%)

BMD на рівні шийки стегнової кістки у чоловіків з периферичною формою склав  $0,75 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, що відповідає Z-критерію  $-0,77 \pm 0,1$ , при центральній формі  $0,74 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> і  $-1,01 \pm 0,1$  відповідно. Групи хворих також не відрізнялись і за загальною часткою пацієнтів з низькою МЦКТ та наявними синдесмофітами.

При аналізі вікової характеристики нами було виявлено, що показники МЦКТ в обох досліджуваних зонах відрізнялися по мірі збільшення віку хворих (Табл. 3.4). Зокрема, середні значення Z-, T-критерію та індексу BMD на рівні поперекового відділу хребта були найнижчими у віковій групі 18-29 років і становили  $-1,55 \pm 0,2$ ;  $-1,56 \pm 0,2$  та  $0,91 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, тоді як у віковій категорії хворих 45-59 років показники суттєво зростали до рівня  $-0,3 \pm 0,4$ ;  $-0,8 \pm 0,4$  та  $1,00 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>.

Таблиця 3.4

**Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС залежно від віку**

Показники МЦКТ		Вікові групи хворих		
		18-29 років n = 28	30-44 років n = 59	45-59 років n = 18
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	$-1,55 \pm 0,2$	$-1,05 \pm 0,2$	$-0,3 \pm 0,4$
	T-критерій,	$-1,56 \pm 0,2$	$-1,35 \pm 0,2$	$-0,8 \pm 0,4$
	BMD, г/см <sup>2</sup>	$0,91 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,01$
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	$-0,91 \pm 0,1$	$-0,94 \pm 0,1$	$-0,87 \pm 0,2$
	T-критерій,	$-1,9 \pm 0,3$	$-1,4 \pm 0,2$	$-1,5 \pm 0,2$
	BMD, г/см <sup>2</sup>	$0,78 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,03$
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		6 (21,4%)	23 (38,9%)	15 (83,3%)*#
Кількість хворих зі синдесмофітами, n (%)		5 (17,8%)	26 (44,1%)*	11 (61,1%)*

Примітка: \* - достовірні відмінності до групи хворих віком 18-29 років;

# - достовірні відмінності до групи хворих віком 30-44 років.

На рівні шийки стегна середні значення Z-, T-критерію не мали зв'язку з віком хворих, а індекс BMD був практично однаковим серед досліджуваних

груп. Частка осіб з низькою МЦКТ була найвищою серед хворих 45-59 років (83,3%). Крім того, у старших вікових групах зростала частка хворих саме з остеопроліферативними змінами. Так, у віковій категорії пацієнтів 45-59 та 30-44 років синдесмофіти виявлялися у 3,4 та 2,4 рази частіше (61,1% та 44,1%) порівняно ніж у групі хворих віком 18-29 років (17,8%).

Дослідженням не встановлено вірогідних відмінностей між зниженням МЦКТ та стажем хвороби (Табл. 3.5). Зокрема, найбільша частка 26 (59,1%) пацієнтів з низькою МЦКТ виявлялась в групі хворих з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, при цьому в даній групі спостерігалися і найнижчі середні рівні Z- та T-критеріїв як на рівні поперекового відділу хребта так і на рівні шийки стегнової кістки.

Таблиця 3.5

**Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС  
залежно від тривалості захворювання**

Показники МЦКТ		Групи щодо тривалості захворювання		
		< 5 років, n = 20	5 – 10 років, n = 44	>10 років, n = 41
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	-0,9 ± 0,2	-1,6 ± 0,2*	- 0,64±0,2#
	T-критерій,	-1,1 ± 0,2	-1,7 ± 0,2*	-0,98 ± 0,3#
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,96 ± 0,02	0,91±0,01	0,98 ± 0,03#
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	-0,6±0,1	-1,1±0,1*	-0,89±0,1
	T-критерій,	-0,7±0,3	-1,5 ± 0,1*	-1,5±0,12
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,82±0,02	0,70±0,01*	0,73 ± 0,02
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		4 (20%)	26 (59,1%)	18 (43,9%)*
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		2 (10%)	23 (52,3%)*	17 (41,5%)*

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих тривалістю захворювання до 5 років; # - вірогідні відмінності щодо групи хворих тривалістю захворювання 5-10 років.

Аналогічні дані були отримані і при аналізі індексу BMD. Так, в групі хворих з тривалістю захворювання до 5 та більше 10 років індекс BMD на рівні попереку становив  $0,96 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> та  $0,98 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> відповідно, а в групі тривалістю захворювання 5-10 років -  $0,91 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup>. Подібні закономірності виявлені і на рівні шийки стегнової кістки, де BMD був найнижчим у групі осіб тривалістю захворювання 5-10 років. Зі збільшенням часу від дебюту захворювання простежувалася тенденція до підвищення процесів ресинтезу кісткової тканини. Так, у групі хворих тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років частка осіб зі синдесмофітами була достовірно вищою ніж у групі тривалістю захворювання до 5 років (52,3%-41,5% проти 10%).

При аналізі структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС залежно від паління та ІМТ нами не виявлено суттєвих відмінностей (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС в залежності від ІМТ та паління**

Показники МЦКТ		ІМТ, кг/м <sup>2</sup>		Паління	
		≥ 20 n = 95	< 20 n = 10	Не палять n = 47	Палять n = 58
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	-1,0 ± 0,2	-1,5 ± 0,5	-1,1±0,2	-1,1±0,2
	T-критерій,	-1,3 ± 0,2	-1,6 ± 0,4	-1,4 ± 0,2	-1,2±0,2
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,91±0,02	0,91±0,01	0,93 ± 0,02	0,95±0,02
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	-0,9±0,1	-1,3±0,1	-0,9±0,1	-0,9±0,1
	T-критерій,	-1,3±0,3	-1,5 ± 0,5	-1,4±0,1	-1,3±0,1
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,81±0,02	0,91±0,01	0,75 ± 0,01	0,74±0,01
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		43 (45,3%)	5 (50%)	27 (57,4%)	21 (36,2%)
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		37 (24,2%)	5 (20%)	22 (25,5%)	20 (22,4%)

Так, серед хворих, що палили середні значення BMD, T- та Z-критерію поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки практично не

відрізнялись від осіб що не палили, а частка хворих з низькою МЦКТ в обох досліджуваних групах була практично співставною між собою (57,4 та 36,2%).

Не виявлено істотного зв'язку між ІМТ та МЦКТ. У хворих з ІМТ<20 середній рівень Z- та T-критерію на рівні попереку був лише на 5,1%-3% нижчим ніж у хворих з ІМТ>20, а індекс BMD взагалі не відрізнявся між групами. Аналогічні дані були виявлені і на рівні шийки стегна. Не знайдено також асоціацій між остеопроліферативними процесами в кістковій тканині з палінням та ІМТ.

Збільшення сумарної дози глюкокортикоїдів негативно відобразилось на мінеральній щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС (Табл. 3.7.) Зокрема, в групі хворих з сумарною дозою глюкокортикоїдів менше 21,6 г середні значення Z- та T-критерію становили  $-0,80 \pm 0,2$  та  $-1,01 \pm 0,2$ , тоді як у хворих з сумарною дозою ГК >21,6 ці значення були достовірно нижчими в 3-2,3 рази відповідно.

Таблиця 3.7

**Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС залежно від сумарної дози ГК**

Показники МЦКТ		Сумарна доза ГК	
		< 21,6 г n = 80	≥ 21,6 г, N = 25
Поперековий відділ хребта	Z-критерій	$-0,80 \pm 0,2$	$-2,4 \pm 0,4^*$
	T-критерій	$-1,01 \pm 0,2$	$-2,3 \pm 0,2^*$
	BMD, г/см <sup>2</sup>	$0,97 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,02^*$
Шийка стегнової кістки	Z-критерій	$-0,76 \pm 0,08$	$-1,38 \pm 0,1^*$
	T-критерій	$-1,2 \pm 0,2$	$-1,9 \pm 0,1^*$
	BMD, г/см <sup>2</sup>	$0,81 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,02^*$
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		28 (35 %)	20 (80 %)*
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		29 (36,3%)	13 (52%)

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих з сумарною дозою ГК < 21,6 г.

При аналізі індексу BMD встановлено, що BMD поперекового відділу хребта у хворих із низькою дозою ГК була достовірно вищою (на 13%), ніж у хворих із

високою сумарною дозою ГК ( $0,97 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> проти  $0,84 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>). Аналогічні зміни ми спостерігали і на рівні шийки стегнової кістки, де щільність кісткової тканини вірогідно знижувалась при високих сумарних дозах ГК. Крім того, якщо в групі хворих з відносно низькою сумарною дозою ГК було 35% осіб зі зниженою МЩКТ, то серед осіб з високою сумарною дозою ГК деструктивні процеси у кістковій тканині виявляли у 80% хворих.

Зі збільшенням ГК навантаження спостерігалася тенденція до зростання частки хворих з остеопроліферативними змінами. Зокрема, у хворих з низькою сумарною дозою ГК частка хворих із синдесмофітами дорівнювала (36,3%), а в осіб з високою сумарною дозою ГК (52%).

### **3.2 Зв'язок структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС з активністю запального процесу**

Дослідженням встановлено, що зниження МЩКТ тісно асоціювалось з активністю захворювання, оціненим за показниками активності ASDAS та BASDAI (Табл. 3.8). Так, в групі хворих з високою активністю (ASDAS 2,1-3,5) зниження МЩКТ виявлялось у 16 (31,4%) хворих, в групі хворих з дуже високою активністю (ASDAS >3,5) – в 32 (61,5%) осіб, в той час як в групі хворих з помірною активністю АС (ASDAS 1,3-2,1) хворі з порушенням структурно-функціонального стану кістки взагалі не виявлялись. У осіб з високою та дуже високою активністю захворювання МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта в середньому був на 1,2-1,3 рази нижчим ніж в осіб з помірною активністю, а на рівні шийки стегна на 1,1-1,2 рази нижче відповідно. Середнє значення Z-критерію на рівні ПВХ також вірогідно знижувалось з рівня  $1,1 \pm 0,1$  за помірної активності захворювання до рівня  $-0,7 \pm 0,2$  у хворих з високою активністю та до  $-1,5 \pm 0,2$  у хворих з дуже високою активністю запального процесу. На рівні шийки стегна також простежувалась тенденція до втрати кісткової маси за умов високої активності захворювання. Аналогічні дані ми відмічали і за індексом активності BASDAI. Зокрема, якщо в групі хворих з BASDAI менше 4 балів частка осіб з остеопорозом та/або остеопенією становила 21,2% пацієнтів, то в групі з BASDAI вище 4 балів –

43,1%, тобто більше ніж в 2 рази. Крім того, пропорційно зростанню активності АС за BASDAI достовірно знижувались середні рівні ВМД, Z- та Т-критерію в обох досліджуваних зонах.

Незважаючи на виявлену нами достовірну залежність низької МЦКТ від високої активності запального процесу, існувала частка хворих в яких порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини виявляли доволі слабку асоціацію з активністю захворювання. Так, при високій активності за індексами ASDAS та BASDAI спостерігалася лише тенденція до збільшення частки хворих зі синдесмофітами.

Таблиця 3.8

**Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, я на АС  
залежно від індексів активності ASDAS та BASDAI**

Показники МЦКТ		Активність запального процесу				
		ASDAS, бали			BASDAI, бали	
		1,3 - 2,1 (n = 2)	2,1- 3,5 (n = 51)	> 3,5 (n = 52)	< 4 (n = 33)	> 4 (n = 72)
ПВХ	Z-критерій	1,1 ± 0,1	-0,7 ± 0,2	-1,5±0,2#	-0,02±0,2	-1,5±0,1*
	T-критерій	0,9 ± 0,5	-0,9 ± 0,2	-1,7±0,2#	-0,2 ± 0,2	-1,8±0,1*
	ВМД, г/см <sup>2</sup>	1,19±0,02	0,98±0,02	0,89±0,02#	1,05 ± 0,03	0,89±0,02*
ШСК	Z-критерій	-0,8±0,2	-0,8±0,1	-1,01±0,1	-0,5±0,1	-1,1±0,1*
	T-критерій	-1,3±0,3	-1,2 ± 0,1	-1,7±0,2	-1,01±0,1	-1,5±0,1*
	ВМД, г/см <sup>2</sup>	0,86±0,01	0,75±0,02	0,73±0,01	0,79 ± 0,02	0,72±0,01*
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		0	16 (31,4%)	32 (61,5%)#	7 (21,2%)	31 (43,1%)*
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		0	19 (37,2%)	23 (44,2%)	11 (33,3%)	31 (43,1%)

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих із найнижчими показниками активності за BASDAI; # - вірогідні відмінності щодо групи хворих із помірною активністю за ASDAS.



Низька функціональна здатність, визначена за індексом BASFI негативно впливала на щільність кісткової тканини (Табл. 3.9). Підвищення індексу BASFI більше 4 балів на рівні попереку викликало вірогідне зниження рівня BMD до  $0,90 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> з  $1,01 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> у хворих з індексом BASFI менше 4 балів. А середні значення Z- та T- та критеріїв поперекового відділу хребта та шийки стегна були достовірно нижчими у хворих з низькою функціональною спроможністю. Окрім того, в групі зі збереженим функціональним статусом (BASFI < 4) 29,7% осіб мали деструктивні зміни кісткової тканини, тоді як в групі низькою функціональною спроможністю (BASFI > 4) таких було 54,4%.

Низька функціональна здатність також мала тісні взаємозв'язки з остеопроліферативними процесами в кістковій тканині. Так, підвищення індексу BASFI вище 4 балів викликало вірогідне збільшення частки хворих зі синдесмофітами до 51,5% проти 18,9% у хворих з індексом BASFI менше 4 балів.

Таблиця 3.9

**Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС залежно від функціонального індексу BASFI**

Показники МЦКТ		BASFI, бали	
		< 4, бали n = 37	>4, бали n = 68
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	-0,43 ± 0,26	-1,43±0,18*
	T-критерій,	-0,70 ± 0,24	-1,64±0,17*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,01 ± 0,03	0,90±0,02*
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	-0,61±0,12	-1,07±0,09*
	T-критерій,	-1,03±0,12	-1,54± 0,09*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,79±0,02	0,72±0,01*
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		11 (29,7%)	37 (54,4%)*
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		7 (18,9%)	35 (51,5%)*

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих із найнижчими показниками активності за BASFI.

Зниження МЦКТ та відповідно зростання кількості осіб з остеопорозом та остеопенією також доволі тісно асоціювалось з вмістом в сироватці крові СРБ

(Табл. 3.10.). Так, у хворих із оптимальним рівнем СРБ середні показники Z-критерію на рівні поперекового відділу хребта становили  $-0,30 \pm 0,19$ , а в осіб із гранично високим і високим рівнем СРБ  $-1,24 \pm 0,18$  та  $-1,77 \pm 0,39$  відповідно, що в 6 разів є нижчим. Аналогічні дані були виявлені і на рівні шийки стегнової кістки, де середні рівні Z- та T-критеріїв були найнижчими в умовах високої активності за СРБ. Що стосується показника ВМД, то на рівні попереку він був на 17,3% (стегна – на 18,8%) меншим у порівнянні з таким за оптимального рівня СРБ і дорівнював  $0,87 \pm 0,04$  г/см<sup>2</sup> ( $0,71 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>) проти  $1,07 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup> ( $0,80 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>). Серед хворих з оптимальним рівнем СРБ виявлялось 26,1% осіб з ознаками зниження мінеральної щільності кісткової тканини, гранично високим – 39,3%. А у чоловіків з високою активністю запального процесу (СРБ>13,4) частка хворих з остеопорозом та остеопенічним синдромом дорівнювала 76,9%.

Таблиця 3.10

**Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС в залежності від рівня СРБ**

Показники МЦКТ		Вміст СРБ		
		< 5,4 нг/л, n = 23	5,4– 13,4 нг/л, n = 56	>13,4 нг/л n = 26
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	0,30±0,19	-1,24 ± 0,18*	-1,77±0,39*
	T-критерій,	-0,21 ± 0,07	-1,47 ± 0,16*	-1,93 ± 0,34*
	ВМД, г/см <sup>2</sup>	1,07 ± 0,01	0,93±0,02*	0,87 ± 0,04*
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	-0,40±0,03	-1,01±0,09*	-1,14±0,17*
	T-критерій,	-0,98±0,03	-1,41 ± 0,10*	-1,60±0,17*
	ВМД, г/см <sup>2</sup>	0,80±0,01	0,74±0,01*	0,71 ± 0,02*
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		6 (26,1%)	22 (39,3%)	20 (76,9%)*#
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		10 (43,5%)	25 (44,6%)	7 (26,9%)

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих з рівнем СРБ < 5,4 нг/л.  
примітка: # - вірогідні відмінності щодо групи хворих з рівнем СРБ 5,4-13,4 нг/л;

Остеопроліферативні процеси в кістковій тканині суттєво не залежали від рівня СРБ. Так, найбільша частка хворих (44,6%) зі синдесмофітами виявлялася при гранично-високому рівні СРБ, тоді як при високому таких пацієнтів було в 1,6 разів менше (26,9%).

Додатковим підтвердженням того, що порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини залежить від перебігу захворювання та активності запального процесу є отримані завдяки парному кореляційному аналізу результати (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Коефіцієнти кореляції показників МЦКТ із факторами ризику та перебігом захворювання у чоловіків, хворих на АС**

Показник	МЦКТ					
	BMD, г/см <sup>2</sup>		Z- критерій		T- критерій	
	ПВХ	ШСК	ПВХ	ШСК	ПВХ	ШСК
Вік	0,14	-0,19	0,16	-0,04	-0,23*	-0,13
Тривалість захворювання	0,18	-0,11	0,20*	0,05	-0,19	-0,44*
Сумарна доза ГК	-0,27*	-0,36*	-0,31*	-0,29*	-0,24*	-0,58*
ASDAS	-0,39*	-0,27*	-0,32*	-0,20*	-0,46*	-0,21*
BASDAI	-0,51*	-0,32*	-0,49*	-0,29*	-0,65*	-0,45*
BASFI	-0,32*	-0,35*	-0,26*	-0,27*	-0,59*	-0,59*
СРБ	-0,35*	-0,36*	-0,38*	-0,28*	-0,14	0,03

Примітка: \* - наявність кореляційного зв'язку.

Зокрема, сумарна доза ГК тісно асоціювалася з T-критерієм (від -0,24 до -0,58,  $p < 0,05$ ), Z-критерієм (від -0,29 до -0,31,  $p < 0,05$ ) та BMD поперекового відділу хребта та шийки стегна (від -0,27 до -0,36,  $p < 0,05$ ). Також встановлено, що між клініко-лабораторними маркерами активності запального процесу з одного боку та низькою МЦКТ з іншого існували статистично-достовірні негативні зв'язки. Так, щільність кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегна тісно асоціювалася з сумарними показниками активності та тяжкості

захворювання ASDAS (від -0,20 до -0,46,  $p < 0,05$ ), BASDAI (від -0,29 до -0,65,  $p < 0,05$ ) та BASFI (від -0,26 до -0,59,  $p < 0,05$ ). Вірогідні зв'язки були також між рівнем СРБ та з денситометричними показниками (BMD та Z-критерій) обох досліджуваних зон (від -0,28 до -0,35,  $p < 0,05$ ).

### 3.3 Частота остеопоротичних переломів у чоловіків з АС, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини

Частота остеопоротичних переломів серед хворих на АС становила - 11,4%. Нами виявлено, що переломи зустрічаються частіше у осіб зі зниженою МЦКТ як на рівні поперекового відділу хребта так і на рівні шийки стегна (Табл. 3.12). Зокрема, у хворих з переломами середні значення Т-критерію поперекового відділу хребта та шийки стегна були в 3 та 1,7 разів нижчими ніж у хворих без переломів і дорівнювали  $-1,8 \pm 0,7$  та  $-2,4 \pm 0,5$  проти  $-0,6 \pm 0,5$  та  $-1,4 \pm 0,13$  відповідно. Подібну тенденцію ми спостерігали і за середнім рівнем Z-критерію та індексом BMD. Крім того, у групі хворих з переломами втрата кісткової маси відмічалася в 75% осіб, тоді як у хворих без переломів у 41,9%.

Натомість, нами не знайдено зв'язку між остеопоротичними переломами та синтезом патологічно нової кісткової тканини. Зокрема, частка хворих зі синдесмофітами в групі без переломів становила 40,8%, а з переломами – 33,3% відповідно.

Таблиця 3.12

#### Зв'язок наявності низькоенергетичних переломів з мінеральною щільністю кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС

Показник	Зона дослідження	Групи хворих	
		Без переломів, n = 93 (88,6%)	З переломами, n = 12 (11,4%)
Чоловіки віком < 50 років		n = 79	n = 8
BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ	$0,94 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,05$
	ШСК	$0,75 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,03$
Z-критерій, (M±m),	ПВХ	$-1,21 \pm 0,17$	$-1,64 \pm 0,49$
	ШСК	$-0,92 \pm 0,09$	$-1,08 \pm 0,26$
Z-критерій	ПВХ	26 (32,9%)	3 (37,5%)

$\leq -2,0$	ШСК	5 (6,3%)	1 (12,5%)
Z-критерій > - 2,0	ПВХ	53 (67,1%)	5 (62,5%)
	ШСК	74 (93,7%)	7 (87,5%)
Чоловіки віком $\geq 50$ років		n = 14	n = 4
BMD, г/см <sup>2</sup>	ПВХ	1,03 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,06
	ШСК	0,76 $\pm$ 0,02	0,67 $\pm$ 0,016
T-критерій, (M $\pm$ m),	ПВХ	-0,6 $\pm$ 0,45	-1,8 $\pm$ 0,7
	ШСК	-1,4 $\pm$ 0,13	-2,4 $\pm$ 0,5*
Остеопороз T-критерій < -2,5	ПВХ	2 (14,3 %)	1 (25%)
	ШСК	0	2 (50%)*
Остеопенія, T- критерій від -1,0 до -2,5	ПВХ	7 (50%)	1 (25%)
	ШСК	12 (85,7%)	2 (50%)
Норма, T- критерій > -1,0	ПВХ	5 (35,7%)	2 (50%)
	ШСК	2 (14,3%)	0*
Загальна кількість осіб з низькою МЦКТ, n (%)		39 (41,9%)	9 (75%)
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		38 (40,8%)	4 (33,3%)

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих без переломів

В наступній частині нашого дослідження ми проаналізували яким чином перебіг захворювання впливає на виникнення переломів у чоловіків, хворих на АС. Не було встановлено чіткого зв'язку наявності переломів з традиційними факторами ризику розвитку остеопорозу такими як вік, тривалість захворювання та ІМТ < 20 кг/м<sup>2</sup> (Табл. 3.13). Натомість, збільшення сумарної дози глюкокортикоїдів очевидно збільшувало частку хворих з переломами. Зокрема, сумарна доза глюкокортикоїдів у осіб з переломами була в 1,6 рази вищою, ніж без них. Також, у хворих з переломами виявлялись на 27% вищі рівні СРБ та була на 12,5% вища активність за індексом ASDAS, ніж в осіб без переломів.

Таблиця 3.13

**Зв'язок наявності остеопоротичних переломів з перебігом захворювання та активністю запального процесу у чоловіків, хворих на АС**

Показник	Хворі без переломів, n = 93 (88,6%)	Хворі з переломами, n = 12 (11,4%)
Вік, роки	40,7±0,91	40,06±3,02
Тривалість захворювання, роки	8,7±0,5	8,6±1,5
ІМТ, г/см <sup>2</sup>	24,8±0,42	25,5±0,9
Сумарна доза ГК, г	13,7±1,18	23,0±4,40*
ASDAS, балів	3,42±0,07	3,85±0,16*
BASDAI, балів	5,19±0,17	5,3±0,49
BASFI, балів	4,8±0,19	4,8±0,67
СРБ, нг/л	10,63±0,75	13,5±1,9

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих без переломів

**Резюме до розділу 3.** Узагальнюючи результати досліджень даного розділу, можна констатувати, що показники МЩКТ у чоловіків, хворих на АС (41,9%) є нижчими, ніж в загальній популяції. Так, загальна кількість осіб зі зниженням МЩКТ (за Z- чи T-критерієм в залежності від віку) дорівнювала 41,9% серед хворих основної групи і 17,2% серед осіб групи контролю. Зокрема, у чоловіків, хворих на АС до 50 років низька щільність кістки, визначена за Z-критерієм, виявлялася у кожного третього хворого, при цьому на рівні поперекового відділу хребта в 4,8 разів частіше (33,3%) ніж на рівні шийки стегна (6,9%). Середній рівень Z-критерію на рівні шийки стегна та попереку в основній групі був в 7-10 разів нижчим ніж у групі контролю (-0,91±0,1 і -1,2±0,2 проти -0,13±0,1 і 0,12±0,24). Детальний аналіз МЩКТ у хворих на АС старше 50 років (за T-критерієм) показав, що на рівні попереку остеопенія виявлялась у 44,4% хворих, на рівні шийки стегна – у 66,6% пацієнтів. Водночас, частка хворих з остеопорозом на рівні шийки стегна та попереку дорівнювала 16,7%. Що стосується середнього значення ВМД, то на рівні попереку та шийки стегна він дорівнював 0,94±0,02 та 0,74±0,01 г/см<sup>2</sup>, а в групі контролю – 1,05 ±0,02 та 0,90±0,02 г/см<sup>2</sup> відповідно.

Окрім остеодеструктивних процесів в кістковій тканині ми виявляли і остеопроліферативні зміни, що є також патогномонічно для хворих з АС. Нами встановлено, що синдесмофітоз виявляється у 40% хворих. МЦКТ у хворих з кістковими розростаннями була вищою на рівні поперекового відділу хребта, і навпаки, достовірно нижчою на рівні шийки стегнової кістки.

Дослідженням не знайдено статистично значимих відмінностей як за середніми величинами, так і частці хворих зі змінами показників МЦКТ в залежності від форми захворювання.

Втрата кісткової тканини не мала чіткого в'язку і з віком хворих. Так, МЦКТ (Z-, T-критерій та BMD) на рівні ПВХ помітно зростала у старшої вікової групи, а на рівні шийки стегна не мали асоціацій з віком. Найбільша частка (83,3% хворих з остеопорозом та/або остеопенією спостерігалася у віковій групі 45-59 років.

Натомість, остеопроліферативні процеси кісткової тканини виявляли більш помітний зв'язок з віком хворих. Зокрема, у чоловіків старшої вікової групи, в порівнянні з наймолодшими пацієнтами зустрічалось (від 17,8 до 61,1%) більше хворих з синдесмофітами.

МЦКТ не асоціювалася з тривалістю захворювання. Зокрема, найбільша кількість (59,1%) пацієнтів з низькою МЦКТ виявлялась в групі хворих з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, при цьому в даній групі спостерігалися і найнижчі середні рівні Z- та T-критеріїв. Водночас, зі збільшенням часу від дебюту захворювання збільшувалась кількість осіб зі синдесмофітами. Так у групі тривалістю захворювання більше 10 років синдесмофіти зустрічалися у 41,5% осіб, тоді як у групі зі стажем хвороби до 5 років таких лише 10%.

Дослідженням не виявлено асоціативного зв'язку між ІМТ, палінням та порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Отримані нами результати дають підставу стверджувати, що втрата кісткової тканини тісно асоціюється зі зростанням сумарної дози ГК. Підтвердженням цього є більш ніж 2 разове накопичення осіб з остеопорозом

та/або остеопенією саме в групі хворих з сумарною дозою ГК більше 21,6 г (80%), в порівнянні з групою хворих де доза ГК була нижчою за 21,6 г (35%).

Встановлено, що між активністю запального процесу оціненою за індексами ASDAS, BASDAI та зниженням МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки встановлюються тісні асоціативні взаємозв'язки. Подібні залежності виявлені були і при оцінці зв'язків між МЩКТ та сироватковими рівнями СРБ. Зокрема, якщо в групі хворих з оптимальним рівнем СРБ частка осіб з низькою щільністю кісткової тканини становила 17,4%, то в групі з гранично високим – 35,7%, а з дуже високим рівнем взагалі 65,4%. Подібним чином змінювався ВМД, який у чоловіків із рівнем СРБ < 5,4 нг/л був на 18% вищим, ніж у чоловіків із рівнем СРБ >13,4 нг/л.

Дослідженням не виявлено тісного зв'язку між наявністю синдесмофітів з одного боку та шкалами активності запального процесу з іншого. Рівень СРБ в сироватці крові також не мав чітких взаємозв'язків з наявністю синдесмофітів. Так, частка хворих з кістковими розростаннями за оптимального рівня СРБ становила – 43,5%, максимально зростала до 44,6% при гранично-високому рівні, а потім знижувалась до 26,9% за умов високого СРБ.

Поряд з високою активністю АС, в розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини великого значення набуває зниження функціонального статусу внаслідок обмеженої рухливості хребта. В нашому дослідженні порушення функціональної здатності визначене за допомогою індексу BASFI, негативно корелювало з МЩКТ в ділянці шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта ( $r = \text{від } -0,26 \text{ до } -0,59, p < 0,05$ ). Також за умов низької функціональної спроможності одночасно зростала частка осіб з остеодеструктивними та остеопроліферативними процесами.

Дослідженням виявлено, що остеопоротичні переломи зустрічаються в 12 (11,4%) чоловіків хворих на АС. Наявність переломів тісно асоціювалось з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини. Зокрема, середні рівні Z-, T-критерію та ВМД в обох досліджуваних зонах суттєво знижувалися в



групі хворих з наявністю переломів, а низька МЦКТ визначалась у 75% хворих з переломами, а у групі без переломів у 41,9% осіб. Нами не знайдено зв'язку між остеопоротичними переломами та синтезом патологічно нової кісткової тканини, оскільки частка хворих зі синдесмофітами в групі без переломів та з переломами суттєво не відрізнялась. Наявність переломів не мала зв'язків з віком хворих, тривалістю захворювання, низьким ІМТ, водночас в групі з переломами виявляв сі вірогідно вищі середні значення ASDAS, і вірогідно вищі середні рівні ГК.

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях: [165, 166, 167, 168]**

## РОЗДІЛ 4

# ВМІСТ МАРКЕРІВ БІОСИНТЕЗУ (ОСТЕОКАЛЬЦИН, N-КІНЦЕВИЙ ПРОПЕПТИД ПРОКОЛАГЕНУ І ТИПУ) ТА МАРКЕРІВ РЕЗОРБЦІЇ (N-КІНЦЕВИЙ ТЕЛОПЕПТИД КОЛАГЕНУ І ТИПУ) КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Як вже відомо, зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвиток остеопорозу є однією з ознак АС. Проте діагностика втрати кісткової маси є досить складним процесом, оскільки патологічно нове утворення кісткової тканини викликає завищену оцінку загальної щільності кістки, а її значення можуть бути нормальними або високими, навіть за наявності остеопорозу [4].

Інтенсивність ремоделювання кісткової тканини можна оцінити і визначивши вміст маркерів кісткового метаболізму, що є наслідком активності остекластів та остеобластів [144]. Дані літератури стосовно рівня маркерів синтезу та резорбції кісткової тканини за АС є досить суперечливими. В ряді проведених досліджень у хворих спостерігається підвищення концентрації маркерів кісткового метаболізму та зниженням МЩКТ [169, 103], водночас, існують такі дослідження, де не знайдено взаємозв'язку між змінами МЩКТ та метаболічним станом кісткової тканини у хворих на АС [170].

Тому метою даного розділу була оцінка сироваткових рівнів маркерів синтезу (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену І типу) та резорбції (N-кінцевий телопептид колагену І типу) кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС та співставити їх з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини.

### 4.1 Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену І типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини

Аналіз рівнів маркерів кісткового синтезу - остеокальцину (ОС) та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) в сироватці крові показав, що особи контрольної групи та хворі на АС істотно не відрізняються між собою. Згідно результатів перцентильного аналізу (Табл. 4.1) встановлено, що у 95% осіб контрольної групи рівень остеокальцину знаходився в межах 8,11-21,5 нг/мл (P5- P95), а рівень PINP - 311,4-986,8 пг/мл. Натомість, у хворих на АС рівень ОС був в діапазоні 3,4-20,6 нг/мл (P5-P95), а рівень PINP –124,6-1266 пг/мл. Оскільки в літературі відсутні чіткі критерії градації рівнів остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу, то для подальшого аналізу ми обрали показники, які відповідали P5, P5–P95 та P95 групи контролю. Оптимальним вважали рівень ОС 8,11-21,5 нг/мл (P5 – P95), низьким – нижче 8,11 нг/мл (<P5), високим – вище 21,5 нг/мл (>P95). Рівень PINP в сироватці крові вважали оптимальним при показниках 311,4-986,8 пг/мл (P5 – P95), низьким – нижче 311,4 пг/мл (<P5), високим – вище 986,8 пг/мл (>P95).

Таблиця 4.1

**Перцентильний аналіз остеокальцину (ОС) та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) в сироватці крові у групі контролю та у хворих на АС**

Група	Середній рівень (M±m)	Остеокальцин, нг\мл					
		P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>
Контроль, n=29	12,9±0,9	8,11	8,32	10,1	14,5	20,3	21,5
Хворі з АС, n=82	11,3±0,6	3,4	3,9	7,4	14,3	18,5	20,6
N - кінцевий пропептид проколагену I типу, пг\мл							
Контроль, n=29	622,6±46,9	311,4	327,7	464,9	757,9	965,5	986,8
Хворі з АС, n=79	606,7±42,1	124,6	164,6	273,2	897,8	1189	1266

В контрольній групі рівень остеокальцину дорівнював 12,9±0,9 нг\мл, тоді як у чоловіків, хворих на АС був на 12% нижчим і становив 11,3±0,6 нг\мл. Що

стосується рівня PINP, то в групі контролю він дорівнював  $622,6 \pm 46,9$  пг\мл, а в основній групі  $606,7 \pm 42,1$  пг\мл, або був на 2,5% нижчим.

Рангування рівнів маркерів синтезу кісткової тканини показало (Рис. 4.1), що в контрольній групі низькі рівні остеокальцину та PINP реєструвались у 9,1% осіб, а з відносно нормальним рівнем було – 81,8% та 90,9%. Натомість, серед хворих на АС низькі рівні виявлялись близько у 23%, а відносно нормальні – у 71,9% та 57% осіб відповідно. Високі рівні ОС та PINP та зустрічалися у 4,9% та 20,2% хворих на АС, а в контрольній групі високих показників ОС не було, а за рівнем PINP виявлялось лише 9,1% осіб.

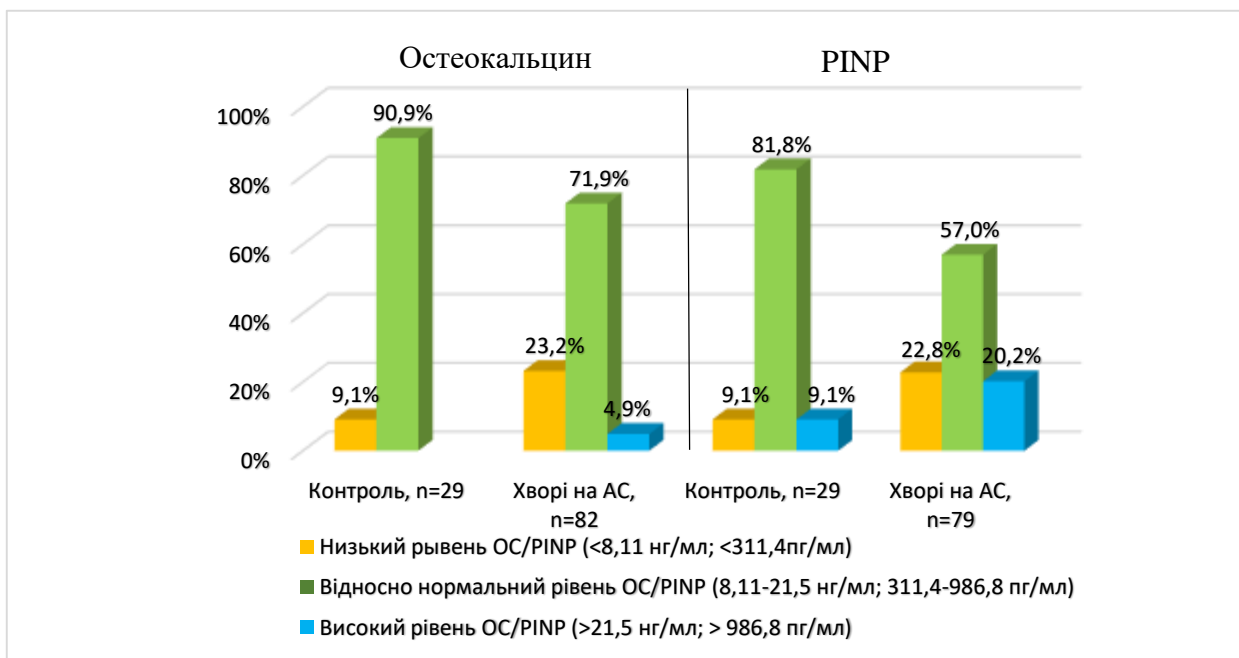


Рисунок 4.1 Рівні остеокальцину та PINP в сироватці крові у чоловіків, хворих на АС та у групі контролю

Дослідженням не виявлено достовірного зв'язку між віком та змінами в рівнях маркерів синтезу кісткової тканини (Табл. 4.2). Так, найвища частка осіб з низьким рівнем остеокальцину була у віковій групі до 18-29 років і становила 31,6%, у віковій групі 30-44 років низький рівень ОС реєструвався у 30,8% осіб, а в групі 45-59 років у 27,3% хворих. Подібні результати отримані при аналізі рівнів PINP, так, як найвища частка пацієнтів (31,6%) з низьким рівнем була також виявлена у віковій групі 18-29 років. Тривалість захворювання також не впливала на рівень ОС та PINP в сироватці крові. У групі пацієнтів

тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років низькі рівні остеокальцину та PINP зустрічались у практично кожного третього пацієнта.

Таблиця 4.2.

**Рівні остеокальцину та PINP в залежності від віку хворих, тривалості захворювання ІМТ, та ГК-навантаження**

Група	Маркери кісткового метаболізму			
	Остеокальцин, n (%)		PINP, n (%)	
	Середній рівень (M±m)	Низький рівень (<8,11 нг\мл)	Середній рівень (M±m)	Низький рівень (<311,4 пг\мл)
Залежно від віку				
18-29 років n=19/19	11,0±1,0	6 (31,6%)	520,5±75,8	6 (31,6%)
30-44 років n=52/49	11,2±0,8	16 (30,8%)	588,9±52,7	14 (28,6%)
45-59 років n=11/11	11,5±1,4	3 (27,3%)	811,6±132,6	2 (18,2%)
Залежно від тривалості захворювання				
до 5 років (n=13/13)	12,6±1,0	1 (7,7%)	653,8±104,6	2 (15,4%)
5-10 років (n=42/41)	10,5±0,9	15 (35,7%)	558,9±56,5	13 (31,7%)
> 10 років (n=27/25)	11,5±1,1	9 (33,3%)*	650,4±81,0	7 (28%)
Залежно від ІМТ				
ІМТ <25 (n=45/44)	10,8±0,9	15 (33,3%)	545,9±58,0	17 (38,6%)
ІМТ > 25 (n=37/35)	11,7±0,8	10 (27,02%)	675,8±60,5	5 (14,3%) <sup>#</sup>
Залежно від глюкокортикоїдного навантаження				
Сумарна доза ГКС < 21,6 г (n=55/53)	11,1±0,7	17 (30,9%)	611,3±50,5	12 (22,6%)
Сумарна доза ГКС >21,6 г (n=27/26)	11,4±1,2	8 (30,7%)	587,5±78,6	10 (38,4%)

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих тривалістю захворювання >10 років; # - вірогідні відмінності щодо групи хворих з ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>

Не встановлено суттєвого зв'язку між маркерами кісткового метаболізму та ІМТ, хоча й простежувалась чітка тенденція до зниження ОС та PINP пропорційно зниженню маси тіла. Рівні остеокальцину та PINP також не мали зв'язку з ГК-навантаженням. Зокрема, у пацієнтів з сумарною дозою ГК > 21,6 г порівняно з хворими з дозою ГК < 21,6 г реєструвалась практично однакова частка осіб з низькими рівнями ОС. Звертає також на себе увагу, що у хворих з сумарною дозою ГК > 21,6 г середній вміст PINP а також частка осіб з низькими рівнями досліджуваного показника теж вірогідно не відрізнялась.

Рівні маркерів синтезу кісткової тканини не мали чіткого зв'язку з активністю запального процесу (Табл. 4.3). Так, у хворих з дуже високою активністю (ASDAS>3,5) частка осіб з низьким рівнем остеокальцину та PINP була на 8-10% нижчою ніж в групі хворих з помірною активністю (ASDAS<3,5). А за індексом BASDAI середні рівні маркерів були практично співставними між собою. Частка хворих з низькими рівнями маркерів синтезу також вірогідно не відрізнялась і в групах в залежності від функціональної здатності, визначеної за індексом BASFI.

Таблиця 4.3

**Зв'язок ОС та PINP з показниками активності за ASDAS та BASDAI, функціональним індексом BASFI та СРБ**

Показник		Маркери кісткового метаболізму			
		Остеокальцин, n (%)		PINP, n (%)	
		Середній рівень (M±m)	Низький рівень (<8,11 нг\мл)	Середній рівень (M±m)	Низький рівень (<311,4 пг\мл)
ASDAS	<3,5 (n=42/41)	10,3±0,9	15 (36,5%)	583,9±59,4	13 (31,7%)
	> 3,5 (n=40/38)	12,1±0,7	10 (26,3%)	624,5±61,1	9 (23,7%)
r		-0,15; p>0,05		-0,19; p>0,05	

BASDAI	≤4 (n=24/23)	10,9±1,2	8 (33,3%)	596,9±78,0	7 (30,4%)
	> 4 (n=58/56)	11,3±0,7	17 (30,3%)	597,9±50,7	15 (26,8%)
R		-0,12; p>0,05		-0,10; p>0,05	
BASFI	< 4 (n=23/22)	11,5±1,2	7 (30,4%)	688,1±72,5	5 (22,7%)
	> 4 (n=59/57)	11,1±0,7	18 (30,5%)	570,8±51,3	17 (29,8%)
r		-0,18; p>0,05		-0,08; p>0,05	
СРБ	< 5,4 n=20/19	10,3±1,4	8 (40,0%)	571,4±98,3	6 (31,6%)
	5,4-13,4 n=41/40	11,4±0,8	12 (29,3%)	602,1±59,3	10 (25,0%)
	> 13,4 n=21/20	11,5±1,1	5(23,8%)	627,5±76,3	6 (30,0%)
r		-0,13; p>0,05		-0,09; p>0,05	

Ранжирування рівнів СРБ на оптимальні, високі та дуже високі засвідчило, що в групі хворих з дуже високим рівнем концентрація ОС та PINP була лише на 9-11% вищою (11,5±1,1 нг/мл; 627,5±76,3 пг/мл) ніж в групі з оптимальним рівнем СРБ (10,3±1,4 нг/мл; 571,4±98,3 пг/мл).

В наступній частині нашого дослідження ми вивчали зв'язок між маркерами кістковоутворення та зміною мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС (Табл. 4.4). Встановлено, що між групами хворих з низьким вмістом маркерів синтезу, в порівнянні з нормальними значеннями остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу істотної різниці за середніми значеннями показників МЦКТ не було. Так, якщо в групі хворих з низьким вмістом ОС/PINP Z-критерій на рівні попереку становив -1,2±0,2/-1,4±0,4 то у хворих з нормальними рівнями маркерів він був в межах -0,9±0,2/-0,8±0,2. Аналогічні зміни спостерігаються і за T-критерієм та BMD, які виявляли лише тенденцію до зниження у хворих з порушенням кістковоутворення. Не відрізнялася і частка хворих з низькою МЦКТ за 00різних рівнів маркерів синтезу. Так, за рівнями ОС вона була практично

однаковою (36,5% та 36,8%) між собою, а за рівнем PINP була на 5,1% вищою за низьких значень маркера (39,3% проти 44,4%). Остеопоротичні переломи також не мали чіткого зв'язку з маркерами синтезу кісткової тканини. Натомість, у хворих з остеопроліферативними змінами нормальні значення ОС та PINP зустрічалися практично у кожного другого хворого (46,1 - 44,3%), а сироваткові рівні суттєво збільшувалися (Рис. 4.2). Так, середній рівень ОС у хворих зі синдесмофітами вірогідно збільшувався до  $12,1 \pm 0,9$  нг/мл проти  $10,6 \pm 0,9$  нг/мл у хворих без синдесмофітів. Така тенденція відмічалася і за рівнем PINP, де в групі хворих без синдесмофітів середній рівень маркера становив  $584,3 \pm 51,4$  пг/мл, а в групі зі синдесмофітами  $636,4 \pm 70,7$  пг/мл, тобто був на 9% вищим.

Таблиця 4.4

**Зв'язок ОС та PINP зі структурно-функціональним станом кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС**

Показники МЦКТ		Остеокальцин		PINP	
		Нормальні рівні, n=63	Низькі рівні, n=19	Нормальні рівні, n=61	Низькі рівні, n=18
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	$-0,9 \pm 0,2$	$-1,2 \pm 0,2$	$-0,8 \pm 0,2$	$-1,4 \pm 0,4$
	T-критерій,	$-1,0 \pm 0,2$	$-1,2 \pm 0,1$	$-1,1 \pm 0,1$	$-1,3 \pm 0,4$
	BMD, г/см <sup>2</sup>	$1,01 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,01$
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	$-1,2 \pm 0,1$	$-1,5 \pm 0,2$	$-1,1 \pm 0,1$	$-1,4 \pm 0,2$
	T-критерій,	$-1,4 \pm 0,1$	$-1,7 \pm 0,2$	$-1,3 \pm 0,1$	$-1,6 \pm 0,2$
	BMD, г/см <sup>2</sup>	$0,76 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,01$
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		23 (36,5%)	7 (36,8%)	24 (39,3%)	8 (44,4%)
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		29 (46,1%)	5 (26,3%)	27 (44,3%)	7 (38,8%)
Кількість хворих з переломами, n (%)		9 (14,3%)	2 (10,5%)	9 (14,8%)	2 (11,1%)



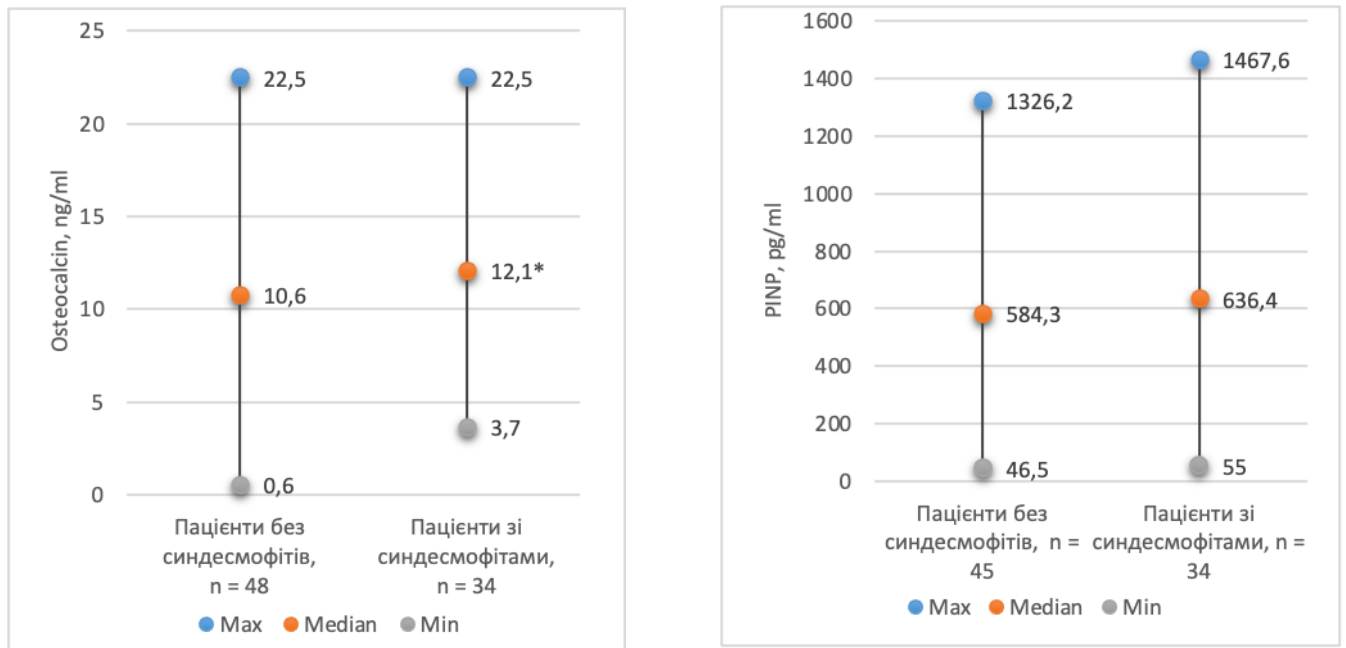


Рисунок 4.2. Сироваткові рівні маркерів синтезу у хворих з остеопроліферативними змінами в кістковій тканині

#### 4.2 Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини

Аналіз вмісту N-кінцевого телопептиду колагену I типу в сироватці крові показав, що особи контрольної групи та хворі на АС значно відрізняються за цим показником. При проведенні персентильного аналізу (Табл. 4.5) було встановлено, що рівень NTx був в межах 58,9-131,8 нг/мл (P5 - P95) у 95 % осіб контрольної групи, а у хворих на АС у 95% був в діапазоні 66,7-155,3 нг/мл. Оптимальним рівнем N-кінцевого телопептиду колагену I типу вважали рівень <math><104,5 \text{ нг/мл}</math> (<math><P75</math>), гранично високим – <math>104,5-131,8 \text{ нг/мл}</math> (<math>P75-P95</math>), високим – <math>\geq 131,8 \text{ нг/мл}</math> (<math>>P95</math>). Середній рівень маркера в контрольній групі становив – <math>92,6 \pm 5,1 \text{ нг/мл}</math>, тоді як у хворих на АС він був достовірно вищим і дорівнював <math>105,8 \pm 3,4 \text{ нг/мл}</math>.

Таблиця 4.5.

### Персентильний аналіз N-кінцевого телопептиду колагену I типу (NTx) в сироватці крові у групі контролю та у хворих на АС.

Група	Середній рівень (M±m)	NTx, нг\мл					
		P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>
Контроль, n=29	92,6±5,1	58,9	64,0	71,4	104,5	121,2	131,8
Хворі з АС, n=83	105,8±3,4*	66,7	68,1	84,5	133,3	147,5	155,3

Примітка: знаком \* - позначені достовірні відмінності стосовно хворих групи контролю.

У контрольній групі частка осіб з високим рівнем становила 6,7%, гранично високий рівень був виявлений у 20% пацієнтів і у 73,3% - в межах норми (Рис. 4.3). Водночас у хворих на АС частка осіб з високим рівнем NTx була в 4 рази вищою ніж у групі контролю і дорівнювала 26,5%, гранично високий рівень спостерігався у 19,2% хворих, а збережений у 54,3% пацієнтів.

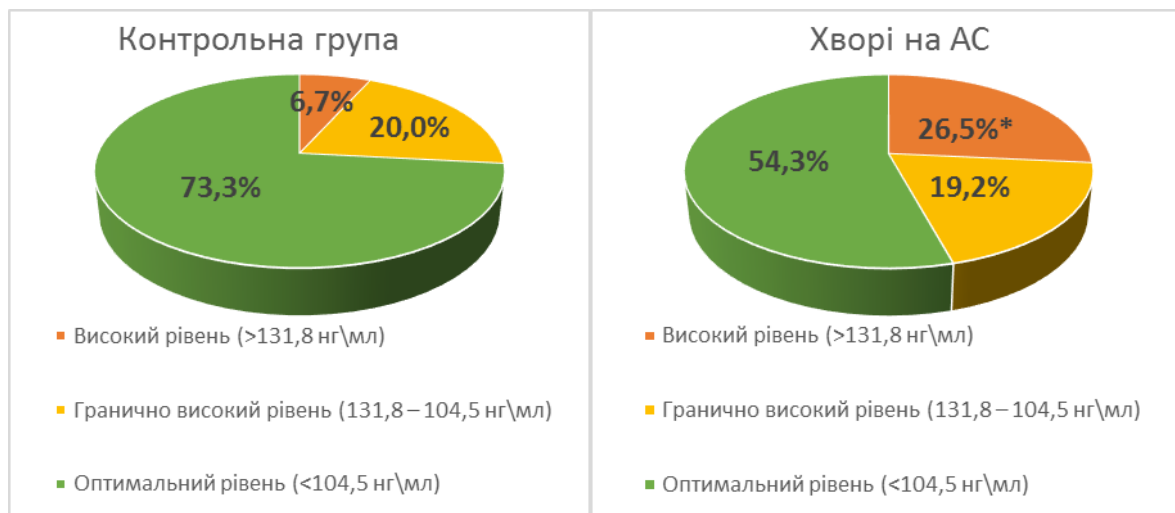


Рисунок 4.3. Рівні NTx у чоловіків, хворих на АС та в осіб контрольної групи

Нами не виявлено зв'язку між рівнем NTx та віком хворих (Табл. 4.6). Найвища частка хворих з високим вмістом маркера резорбції виявлена у віковій групі 18-29 років і становила 36,4%, у групі 30-44 років високий рівень NTx зустрічався в 22% випадків, а в хворих віком 45-59 років у 27,3% осіб відповідно. Тривалість захворювання також не впливала на посилення резорбтивних процесів у чоловіків, хворих на АС. В групі з тривалістю захворювання до 5 років у кожного третього хворого виявляли високі рівні NTx в сироватці крові, в

групі з тривалістю захворювання 5-10 років їх було – 26,7%, а в осіб з тривалістю захворювання більше 10 років – 24%.

Таблиця 4.6

**Концентрація NTx в залежності від віку хворих, тривалості захворювання, ІМТ та глюкокортикоїдного навантаження**

Група	NTx, n (%)			
	Середній рівень (M±m)	Оптимальний рівень (<104,5 нг\мл)	Гранично високий рівень (104,5-131,8 нг\мл)	Високий рівень (>131,8 нг\мл)
<b>Вік хворих</b>				
18-29 років, (n=22)	106,3±7,4	12 (54,5%)	2 (9,1%)	8 (36,4%)
30-44 років, (n=50)	107,5±4,4	28 (56%)	11 (22%)	11 (22%)
45-49 років, (n=11)	104,6±9,1	5 (45,4%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)
<b>Тривалість захворювання</b>				
<5 років, (n=13)	102,2±8,0	8 (61,5%)	1 (7,7%)	4 (30,8%)
5-10 років, (n=45)	106,5±4,8	22 (48,9%)	11 (24,4%)	12 (26,7%)
<10 років, (n=25)	109,7±6,4	15 (60%)	4 (16%)	6 (24%)
<b>Індекс маси тіла</b>				
ІМТ <25, (n=44)	107,8±4,3	22 (50%)	10 (22,7%)	12 (27,3%)
ІМТ >25, (n=39)	105,6±5,6	23 (58,9%)	6 (15,4%)	10 (25,7%)
<b>Сумарна доза ГК</b>				
Хворі з ГК<21,6 (n=60)	103,7±3,9	36 (60%)	10 (16,7%)	14 (23,3%)
Хворі з ГК>21,6 (n=23)	114,8±7,1	9 (39,1%)	6 (26,1%)	8 (34,8%)

Не встановлено зв'язку між концентрацією NTx та ІМТ. Частка осіб з високим рівнем NTx була практично співставною між двома досліджуваними групами. Збільшення сумарної дози глюкокортикоїдів призводило до часткового посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині, на що вказувала тенденція

до збільшення в сироватці крові рівня NTx в групі з високою сумарною дозою ГК (>21,6 г) в порівнянні з низькою сумарною дозою (<21,6 г). У групі з високою сумарною дозою ГК частка хворих з високим рівнем маркера резорбції становила 34,8%, водночас у групі з низькою сумарною дозою ГК – 23,3%.

Достовірні зміни рівнів маркера резорбції кісткової тканини виявлялись також за умов високої активності захворювання (Табл. 4.7). Так, в осіб з дуже високою активністю (ASDAS>3,5) частка хворих з високим рівнем NTx була в 1,5 рази вищою ніж у групі з ASDAS 2,1-3,5 бали. Подібні закономірності виявлені і за індексом активності BASDAI. Зокрема, у групі з низькою активністю (BASDAI<4) середня концентрація NTx становила – 95,5±4,3 нг/мл, а в групі з високою активністю (BASDAI>4) цей показник був вірогідно вищим і становив – 111,1±4,5 нг/мл.

Рівні NTx асоціювались з низькою функціональною спроможністю визначеною за індексом (BASFI). Зокрема, в групі з низьким функціональним статусом (BASFI>4) лише 45% осіб мали нормальні значення NTx, а в групі зі збереженою функціональною здатністю (BASFI < 4) таких було 75%. Рівні NTx також асоціювались зі зростанням в сироватці крові прозапального медіатора – С-реактивного білка. Так, в групі хворих із оптимальним рівнем СРБ середні показники маркера резорбції дорівнювали – 88,8±6,8 нг/мл, а в групах з високим і дуже високим рівнем СРБ – 109,4±4,6 нг/мл та 116,8±6,7 нг/мл, відповідно. Також, достовірно зростала частка хворих з високим рівнем N-кінцевого телопептиду колагену I типу з 11,1% в групі з оптимальним рівнем СРБ до 33,3% в групі з високим рівнем СРБ.

Результатами кореляційного аналізу також підтверджено наявність тісних асоціативних взаємозв'язків між індексами ASDAS, BASDAI, BASFI та прозапального маркера СРБ ( $r= 0,21; 0,37; 0,25$  та  $0,30; p < 0,05$ ) з рівнем N-кінцевого телопептиду колагену I типу.

Таблиця 4.7.

**Зв'язок NTx з показниками активності за ASDAS, BASDAI,  
функціональним індексом BASFI та прозапальним медіатором запалення  
СРБ**

Показник		NTx, n (%)			
		Середній рівень (M±m)	Оптимальний рівень (<104,5 нг\мл)	Гранично високий рівень (131,8 – 104,5 нг\мл)	Високий рівень (>131,8 нг\мл)
ASDAS	2,1 - 3,5 (n=42)	100,7±4,6	29 (69,1%)	4 (9,5%)	9 (21,4%)
	> 3,5 (n=41)	113,0±5,0	16 (39,1%)*	12 (29,2%)*	13 (31,7%)
Коефіцієнт кореляції r= 0,21;					
BASDAI	< 4 (n=23)	95,5±4,3	17 (73,8%)	3 (13,1%)	3 (13,1%)
	> 4 (n=60)	111,1±4,5 *	28 (46,7%)*	13 (21,7%)	19 (31,6%)*
Коефіцієнт кореляції r= 0,37 <sup>#</sup>					
BASFI	< 4 (n=24)	97,7±6,2	18 (75%)	2 (8,4%)	4 (16,6%)
	> 4 (n=59)	110,5±4,1	27 (45,8%)*	14 (23,7%)	18 (30,5%)
Коефіцієнт кореляції r= 0,25 <sup>#</sup>					
СРБ	<5,4 (n=18)	88,8±6,8	16 (88,9%)	-	2 (11,1%)
	5,4 – 13,4 (n=44)	109,4±4,6 *	22 (50%)*	9 (20,5%)	13 (29,5%)
	>13,4 (n=21)	116,8±6,7 *	7 (33,3%)*	7 (33,3%)	7 (33,4%)
Коефіцієнт кореляції r=0,30 <sup>#</sup>					

Примітка: знаком \* - позначені достовірні відмінності стосовно хворих із найнижчими показниками ASDAS, BASDAI, BASFI та СРБ, p<0,05; знаком # - позначено достовірний кореляційний зв'язок;

Дослідженням встановлено, що порушення структурно-функціонального стану кістки очевидно обумовлено посиленою резорбцією кісткової тканини. В групі хворих з високим вмістом N-кінцевого телопептиду колагену I типу відмічались вірогідно нижчі показники МЦКТ (Табл. 4.8). Так, середні значення Z- та T-критерію поперекового відділу хребта та шийки стегна були в 4,6-1,9 та в 3,1-1,5 рази нижчі, ніж в групі з нормальними рівнями маркера резорбції.

Таблиця 4. 8

**Зв'язок рівня NTx з структурно – функціональним станом кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС**

Показники МЦКТ		NTx		
		Оптимальний рівень (<104,5 нг\мл n=45)	Гранично високий рівень (131,8 – 104,5 нг\мл) n=16	Високий рівень (>131,8 нг\мл) n=22
Поперековий відділ хребта	Z-критерій,	-0,45± 0,2	-2,13 ± 0,3*	-2,1±0,2*
	T-критерій,	-0,70 ± 0,2	-2,3 ± 0,3*	-2,17 ± 0,2*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,01±0,02	0,84±0,03*	0,86± 0,03*
Шийка стегнової кістки	Z-критерій,	-0,62±0,1	-1,41±0,1*	-1,22±0,1*
	T-критерій,	-1,07±0,1	-1,89 ± 0,1*	-1,59±0,2*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,78±0,01	0,68±0,02*	0,71 ± 0,02*
Кількість хворих зі зниженою МЦКТ, n (%)		8 (17,7%)	12 (75%)*	15 (68,2%)*
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		14 (31,1%)	7 (43,7%)	10 (45,5%)
Кількість хворих з переломами, n (%)		1 (2,2%)	4 (25%)*	6 (27,3%)*

Примітка: знаком \* - позначені достовірні відмінності стосовно хворих із оптимальним рівнем NTx, p<0,05

Подібні закономірності виявлені і за індексом BMD, який у групі з високим рівнем NTx був достовірно (на 15%) нижчим, ніж в групі з оптимальним рівнем. У чоловіків з гранично-високим та високим вмістом NTx зустрічається вірогідно більше осіб зі зниженою МЦКТ та переломами. Зокрема, якщо в

групі хворих з високим вмістом NTx реєструвалось 68,2% та 27,3% осіб зі зниженими показниками МЩКТ та переломами, то у хворих з оптимальним рівнем таких було лише 17,7% та 2,2% відповідно. Натомість, остеопроліферативні зміни не мали чіткого взаємозв'язку з резорбтивними процесами в кістковій тканині. Так, частка хворих зі синдесмофітами була практично однаковою за різних рівнів NTx.

### **Резюме до розділу**

Таким чином, аналізуючи результати даного розділу слід відмітити, що у чоловіків, хворих на АС спостерігалось незначне, відносно осіб контрольної групи, зниження рівнів маркерів кісткового синтезу. Зокрема, середня концентрація остеокальцину, у хворих на АС, була на 12% нижчою ніж у практично здорових осіб і становила  $11,3 \pm 0,6$  нг/мл проти  $12,9 \pm 0,9$  нг/мл, а середні значення PINP в основній групі дорівнювали  $606,7 \pm 42,1$  пг/мл, в контрольній –  $622,6 \pm 46,9$  пг/мл.

Дослідженням не виявлено впливу традиційних факторів ризику розвитку остеопорозу (вік, тривалість захворювання, ІМТ) на концентрацію в сироватці крові ОС та PINP. Рівні зазначених маркерів кістковоутворення також не мали зв'язку з глюкокортикоїдною терапією. Так, середнє значення PINP за високого ГК навантаження ( $> 21,6$  г) було лише на 4% нижчим, ніж за сумарної дози  $< 21,6$  г. А частка хворих з низькими рівнями ОС взагалі була однаковою у хворих з різною дозою ГК.

Нами не виявлено асоціативних зв'язків і між активністю запального процесу, оціненого індексами ASDAS, BASDAI та концентрацією маркерів синтезу кісткової тканини. Тобто при дуже високій активності захворювання та низькій функціональній спроможності (ASDAS  $> 3,5$ ; BASDAI  $> 4$ ; BASFI  $> 4$ ) рівні остеокальцину та PINP в сироватці крові були практично співставними з помірною активністю та функціональною спроможністю пацієнта. Маркери синтезу кісткової тканини теж не мали зв'язку з рівнем СРБ.

Дослідженням встановлено, що в осіб з низькими рівнями маркерів кістковоутворення, середні значення показників МЩКТ суттєво не

відрізняються від осіб зі збереженими рівнями остеокальцину та PINP. А частка хворих з низькою МЩКТ за різних рівнів ОС була практично однаковою (36,5% та 36,8%) між собою. Наявність переломів у хворих на АС також не мала зв'язку з рівнями маркерів синтезу. Натомість, синтез патологічно нової кісткової тканини та розвиток остеопроліферативних змін асоціювався з концентрацією ОС в сироватці крові. Так, в групі хворих зі синдесмофітами сироваткові значення ОС були вірогідно вищими (на 12,4%) ніж в групі без синдесмофітів.

Дослідженням встановлено посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині. Зокрема, високий рівень N-кінцевого телопептиду колагену I типу, як маркера резорбції, виявлено у 26,5% осіб з АС, тоді як в групі контролю - у 6,7%. Середній вміст NTx також був вірогідно вищими у хворих на АС ніж в осіб контрольної групи ( $105,8 \pm 3,4$  нг/мл проти  $92,6 \pm 5,1$  нг/мл).

Нами не виявлено зв'язку між рівнем NTx в сироватці крові з віком хворих, тривалістю захворювання та ІМТ.

Натомість посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині асоціювалось з прийомом ГК, відмічалось зростання рівнів NTx пропорційно зростанню ГК навантаження.

Посилення деструктивних процесів кісткової тканини асоціювалось також з високою активністю захворювання. Виявлено, що у хворих з високими значеннями ( $BASDAI \geq 4$ ) була достовірно вищою (на 16,8%) середня концентрація NTx та частка хворих з високим рівнем маркера резорбції, ніж в групі хворих з  $BASDAI \leq 4$ . Подібні закономірності виявлені і за індексом активності ASDAS, де при дуже високій активності захворювання частка хворих з високим рівнем NTx була в 1,5 рази вищою ніж у групі з помірною активністю. Ще сильнішим виявився зв'язок NTx з рівнем СРБ. Серед хворих з рівнем СРБ  $>13,4$  нг/л зустрічалось 33,4% осіб з високим вмістом NTx, тоді, як в групі хворих з оптимальним значенням СРБ ( $< 5,4$  нг/л) таких було лише 11,1% відповідно.



Встановлений тісний асоціативний зв'язок між досліджуваним маркером кісткової резорбції та МЦКТ. Так, середні значення Z-,T-критерію та BMD поперекового відділу хребта та шийки стегна достовірно знижувались за умов високої резорбтивної активності. А частка хворих з низькою МЦКТ та переломами (68,2% та 27,3%) у групі хворих з високим вмістом N-кінцевого телопептиду колагену I типу була в 4 – 12 разів вищою ніж за оптимальних рівнів даного маркера (17,7% та 2,2%). Натомість, остеопроліферативні зміни не асоціювалися з резорбтивними процесами в кістковій тканині, так як частка хворих зі синдесмофітами не суттєво змінювалась за різних рівнів NTx.

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях: [175, 171, 172, 173, 174 ]**

## РОЗДІЛ 5

### **РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МАРКЕРАМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

Зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвиток остеопорозу є поширеним та недостатньо вивченим ускладненням АС. Встановлено, що генералізована втрата кісткової маси є наслідком системного запального процесу та тривалого впливу прозапальних цитокінів [176], які впливають на ремоделювання кісткової тканини. Однак, останнім часом все більша увага приділяється вивченню саме вітаміну D, який відіграє ключову роль у регулюванні кальцієво-фосфорного обміну, а також проявляє себе як імуномодулятор вродженої та адаптивної імунної системи [126]. Згідно літературних даних, за АС спостерігається зниження рівня 25(OH)D в сироватці крові [42, 134, 177], однак відомості щодо його зв'язку з структурно-функціональним станом кісткової тканини є досить суперечливими. Крім того, недостатньо вивченою є роль перебігу захворювання в забезпеченні 25(OH)D хворих на АС. Тому, метою даного розділу було визначити рівні вітаміну D в хворих на АС, Подільського регіону України, та оцінити їх зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання.

Також завданням у даному розділі було виявлення чинників, які в найбільшій мірі причетні до розвитку остеопорозу у чоловіків, хворих на АС, та визначення найбільш прогностично несприятливого їх поєднання за допомогою множинного лінійного регресійного аналізу.

#### **5.1. Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини**

Епідеміологічне дослідження, щодо вивчення частоти дефіциту вітаміну D серед практично здорових осіб та хворих на АС Подільського регіону України

показало, що лише у 21 (25,9%) хворого на АС рівень 25(ОН)D був у межах норми. Недостатній рівень вітаміну D діагностовано у 25 (30,9%) хворих, 35 (43,2%) пацієнтів мали дефіцит вітаміну D (нижче 20 нг/мл). В контрольній групі нормальне забезпечення 25(ОН)D виявлялось у 7 (30,4%) осіб, у 9 (39,2%) виявляли недостатність вітаміну D і у 7 (30,4%) обстежених – дефіцит (Рис 5.1).

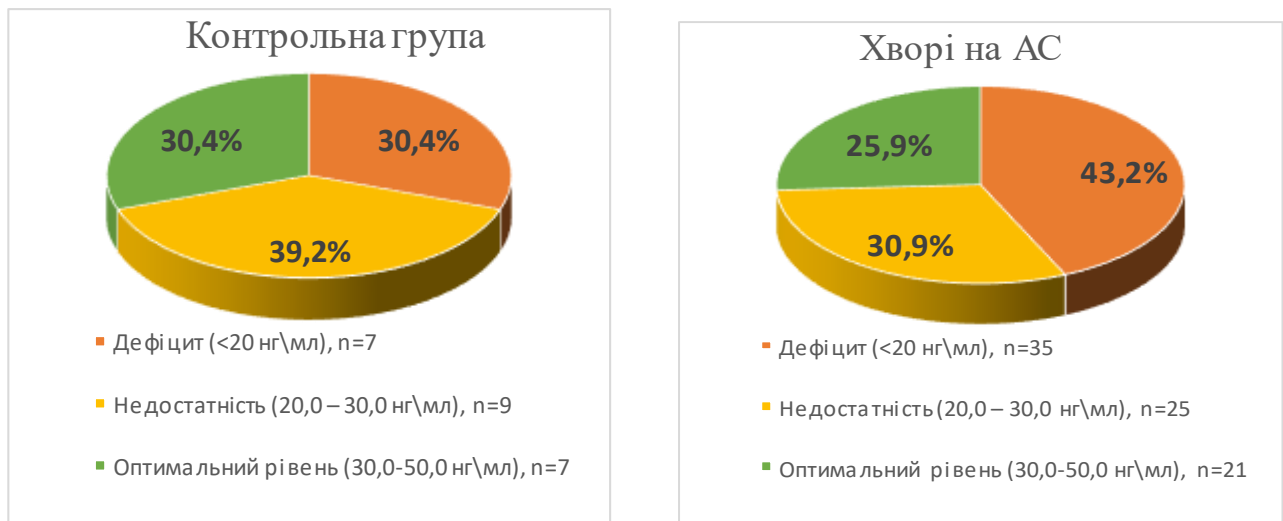


Рисунок 5.1 Рівні вітаміну D у хворих на АС та осіб контрольної групи Подільського регіону України

В наступній частині ми проаналізували, як сезонні зміни сонячної активності спричиняли коливання вітаміну D (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

#### Концентрація вітаміну D в залежності від періоду поступлення хворих

Період поступлення	Вітамін D, n (%)			
	Середній рівень (M±m)	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0 – 30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0-50,0 нг/мл)
Осінній період (n = 15)	27,0±2,2	2 (13,3%)	7 (46,7%)	6 (40%)
Зимовий період (n = 24)	23,1±1,8	9 (37,5%)	6 (25%)	9 (37,5%)
Весняний період (n = 34)	19,7±1,3*	21 (61,8%)*	10 (29,4%)	3 (8,8%)
Літній період	23,4±3,5	3	2	3

(n = 8)		(37,5%)	(25%)	(37,5%)
---------	--	---------	-------	---------

Примітка: знаком \* - позначена достовірна відмінність до групи хворих, що поступили в осінній період.

Встановлено, що саме навесні найчастіше зустрічається дефіцит 25(OH)D. Зокрема, лише у 8,8% хворих на АС відмічалось оптимальне забезпечення вітаміном D, дефіцит виявлявся у 61,8% хворих, а недостатність у 29,4%. В осінню пору частка осіб з дефіцитом та недостатністю вітаміну D дорівнювала 13,3% та 46,7% відповідно. А зимові та літні періоди суттєво не відрізнялися між собою за середньою концентрацією вітаміну, часткою осіб з дефіцитом, недостатністю та оптимальними рівнями 25(OH)D.

Дослідженням не виявлено зв'язку між рівнем вітаміну D та віком хворих (Табл. 5.2). Частка осіб з дефіцитом вітаміну D в групі хворих 18-29 років була практично співставною з групою хворих 30-44 років і становила 42,1% та 42,8%, відповідно. А в осіб групи 45-59 років середній рівень вітаміну D ( $22,1 \pm 2,3$  нг/мл) істотно не відрізнявся ніж у групі 30-44 років ( $22,8 \pm 1,3$  нг/мл), хоча частка з дефіцитом 25(OH)D в цій групі була найбільшою (46,1%).

Таблиця 5.2

### Концентрація вітаміну D в залежності від віку хворих

Група	Вітамін D, n (%)			
	Середній рівень (M±m)	Дефіцит (<20 нг\мл)	Недостатність (20,0 – 30,0 нг\мл)	Оптимальний рівень (30,0-50,0 нг\мл)
Залежно від тривалості захворювання				
18-29 років (n=19)	21,5±1,6	8 (42,1%)	9 (47,4%)	2 (10,5%)
30-44 років (n=49)	22,8±1,3	21 (42,8%)	11 (22,5%)	17 (34,7%)
45-59 років (n=13)	22,1±2,3	6 (46,1%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)
Коефіцієнт кореляції $r = -0,01$ ; $p > 0,05$				

Не встановлено зв'язку і між тривалістю захворювання та рівнем вітаміну D у хворих на АС (Табл. 5.3). Так, у групі хворих тривалістю захворювання від 5 до 10 років дефіцит вітаміну D зустрічався у 51,2% осіб, у групі тривалістю захворювання до 5 років у 38,5% хворих, а у групі тривалістю захворювання >10 років у 33,4% пацієнтів.

Таблиця 5.3

**Концентрація вітаміну D в залежності від тривалості захворювання, ІМТ та ГК-навантаження**

Група	Вітамін D, n (%)			
	Середній рівень (M±m)	Дефіцит (<20 нг\мл)	Недостатність (20,0 – 30,0 нг\мл)	Оптимальний рівень (30,0-50,0 нг\мл)
Залежно від тривалості захворювання				
До 5 років (n=13)	21,8±2,1	5 (38,5%)	6 (46,1%)	2 (15,4%)
5-10 років (n=41)	21,4±1,4	21 (51,2%)	10 (24,4%)	10 (24,4%)
> 10 років (n=27)	24,3±1,6	9 (33,4%)	9 (33,3%)	9 (33,3%)
Коефіцієнт кореляції r= 0,15; p>0,05				
Залежно від ІМТ				
ІМТ <25 (n=45)	21,5±1,3	21 (46,7%)	15 (33,3%)	9 (20%)
ІМТ > 25 (n=36)	23,5±1,4	14 (38,9%)	10 (27,8%)	12 (33,3%)
Коефіцієнт кореляції r= 0,13; p>0,05				
Залежно від ГК навантаження				
Сумарна доза ГК < 21,6 г (n=55)	23,8±1,1	20 (36,4%)	19 (34,5%)	16 (29,1%)
Сумарна доза ГК > 21,6 г (n=26)	19,5±1,8*	15 (57,7%)*	6 (23,1%)	5 (19,2%)
Коефіцієнт кореляції r= -0,14; p>0,05				

Примітка: знаком \* - позначена достовірна відмінність до групи хворих з сумарною дозою ГК < 21,6.

Індекс маси тіла також не відігравав ролі в забезпеченні 25(OH)D. У хворих з ІМТ<25 середній рівень вітаміну D був лише на 8,5% нижчим ніж у хворих з ІМТ>25. Частка осіб з дефіцитом вітаміну була практично співставною між досліджуваними групами. Глюкокортикоїдне навантаження чинило негативний вплив на рівень вітаміну D. Так, при сумарній дозі ГК > 21,6 г середній рівень вітаміну D виявився на 18% нижчим ніж в групі з сумарною дозою ГК < 21,6 г. В осіб з високою дозою ГК частка осіб з дефіцитом вітаміну D становила 57,7%, тоді як в групі з низькою дозою 36,4%.

Рівні 25(OH)D асоціювались з активністю запального процесу (Табл. 5.4). Зокрема, в осіб з дуже високою активністю запального процесу (ASDAS>3,5 бали) середній рівень 25(OH)D становив 20,5±1,3 нг/мл проти 24,2±1,4 нг/мл в групі хворих з ASDAS 2,1 – 3,5 бали.

Таблиця 5.4

**Зв'язок вітаміну D з показниками активності за ASDAS та BASDAI, та з функціональним індексом BASFI**

Показник		Вітамін D, n (%)			
		M±m	Дефіцит (<20 нг\мл)	Недостатність (20,0 – 30,0 нг\мл)	Оптимальний рівень (30,0-50,0 нг\мл)
ASDAS	2,1 – 3,5 (n=42)	24,2±1,4	14 (33,3%)	14 (33,4%)	14 (33,3%)
	> 3,5 (n=39)	20,5±1,3	21 (53,9%)	11 (28,2%)	7 (17,9%)
Коефіцієнт кореляції r= -0,3 #, p<0,05					
BASDAI	< 4 (n=24)	26,4±1,8	5 (20,8%)	10 (41,7%)	9 (37,5%)
	> 4 (n=57)	20,7±1,1 *	30 (52,6%)*	15 (26,3%)	12 (21,1%)
Коефіцієнт кореляції r= -0,27 #, p<0,05					
BASFI	< 4 (n=23)	25,5±1,9	7 (30,4%)	8 (34,8%)	8 (34,8%)

	> 4 (n=58)	21,2±1,1 *	28 (48,3%)	17 (29,3%)	13 (22,4%)
Коефіцієнт кореляції $r = -0,17$ ; $p > 0,05$					

Примітка: знаком \* - позначені достовірні відмінності стосовно хворих із найнижчими показниками активності за BASDAI та BASFI; знаком # - позначено достовірний кореляційний зв'язок.

Частка осіб з дефіцитом 25(OH)D в осіб з дуже високою активністю дорівнювала 53,9%, і була вищою в 1,6 рази ніж в групі хворих з ASDAS 2,1 – 3,5 бали ( $p < 0,05$ ). Подібні закономірності виявлені і за шкалою BASDAI. Підвищення індексу BASFI більше 4 балів асоціювалося з вірогідним зменшенням вмісту вітаміну D до  $21,2 \pm 1,1$  нг/мл проти  $25,5 \pm 1,9$  нг/мл у хворих з індексом BASFI менше 4 балів.

Ще вищим виявився зв'язок рівнів 25(OH)D з рівнем СРБ (рис. 5.2). Так, в групі хворих з максимальним рівнем СРБ оптимальний рівень 25(OH)D виявляли лише у 10% осіб, недостатність – у 40%, дефіцит – у кожного другого пацієнта. В групі хворих з оптимальним рівнем СРБ лише у кожного четвертого виявляли дефіцит вітаміну D, недостатне забезпечення у 10%, а оптимальний рівень у 65% осіб.

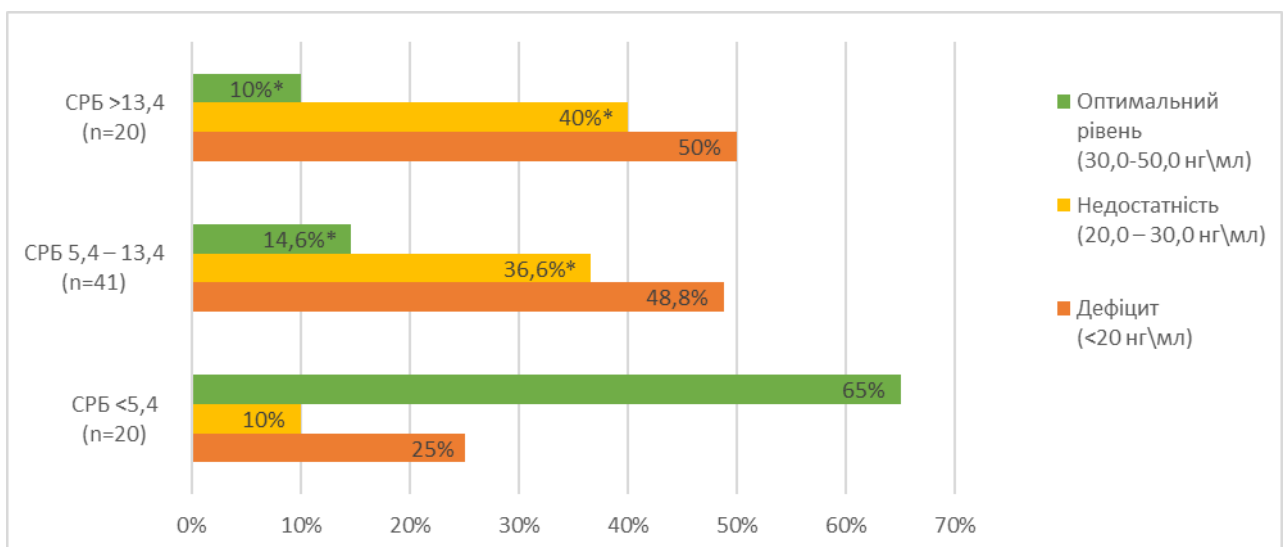


Рисунок 5.2. Концентрація вітаміну D в залежності рівня СРБ

Примітка: \* - достовірні відмінності щодо групи хворих з найнижчим рівнем СРБ.

Встановлений нами тісний зв'язок статусу вітаміну D з сезонністю та активністю захворювання спонукало до більш детальної оцінки зв'язку між цими факторами. Тому, для можливого нівелювання впливу сезону на концентрацію вітаміну D, ми проаналізували роль перебігу захворювання (активності за ASDAS, BASDAI та СРБ) на забезпечення вітаміном D в різні пори року (Табл. 5.5). Дослідженням чітко встановлено, що обидві групи характеризувались доволі високою активністю захворювання, свідченням чого були підвищені значення індексів ASDAS, BASDAI та сироваткової концентрації СРБ. Однак, саме в групі хворих зимово/весняного періоду значення ASDAS, BASDAI та СРБ були вищими, що було підтверджено даними кореляційного аналізу. Тобто, очевидно, що активність запального процесу у чоловіків, хворих на АС має вище значення в порівнянні з сезонністю.

Таблиця 5.5

**Зв'язок статусу вітаміну D з активністю запального процесу в різні пори року**

Показник	Сезонність	
	Осіньно-літній період (n = 23)	Зимово-весняний період (n = 58)
Середнє значення рівня вітаміну D, нг/мл	25,7±1,9	21,1±1,1*
ASDAS, бали	3,4±0,1	3,5±0,1
	r = -0,12	r = -0,42*
BASDAI, бали	5,0±0,4	5,4±0,2
	r = 0,03	r = -0,40*
BASFI, бали	5,0±0,4	5,1±0,2
	r = 0,03	r = -0,27*
СРБ, нг/л	11,3±1,9	11,6±0,9
	r = -0,18	r = -0,21

Примітка: \* - достовірні відмінності щодо групи хворих з осінньо-літнього періоду,  $p < 0,05$ .



В наступній частині дослідження нами оцінено зв'язок між МЩКТ та рівнем вітаміну D (Табл. 5.6). В групі хворих з недостатністю та дефіцитом вітаміну відмічались вірогідно нижчі середні показники щільності кісткової тканини (Z-, T-критерій та BMD) поперекового відділу хребта та шийки стегна. Так, величина Z-критерію була від 2,4 до 1,7 разів ( $p < 0,05$ ), T-критерію від 1,6 до 3,8 разів ( $p < 0,05$ ) нижчою у чоловіків з дефіцитом вітаміну D. А індекс BMD в цій групі був на 11,2-14,4% меншим ніж в осіб з оптимальним рівнем 25(OH)D. Крім того в групі хворих з найнижчими рівнями вітаміну D втричі частіше зустрічались особи зі зниженням МЩКТ, а частка осіб з переломами мала тенденцію до зростання.

Натомість, рівень вітаміну D не мав зв'язку з остеопроліферативними змінами у хворих на АС. Так, дещо вища частка хворих зі синдесмофітами (47,6%) була виявлена у групі з оптимальним рівнем 25(OH)D.

Таблиця 5.6

**Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини в залежності від рівня вітаміну D**

Показники МЩКТ		Вітамін D, n (%)		
		Оптимальний рівень (50,0-30,0 нг\мл) n=21	Недостатність (30,0 – 20,0 нг\мл) n=25	Дефіцит (<20 нг\мл) n=35
Поперековий відділ хребта	Z-критерій	-0,1± 0,3	-1,0 ± 0,3	-1,7±0,2*
	T-критерій	-0,5 ± 0,3	-1,3 ± 0,3	-1,9 ± 0,2*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	1,04±0,01	0,94±0,01*	0,89± 0,03*
Шийка стегнової кістки	Z-критерій	-0,5±0,1	-0,9±0,2*	-1,2±0,1*
	T-критерій	-1,0±0,1	-1,4 ± 0,2	-1,6±0,1*
	BMD, г/см <sup>2</sup>	0,80±0,01	0,75±0,01*	0,71 ± 0,02*
Кількість хворих зі зниженою МЩКТ, n (%)		4 (19,1%)	9 (36%)	20 (57,1%)*
Кількість хворих з синдесмофітами, n (%)		10 (47,6%)	9 (36%)	14 (40%)
Кількість хворих з переломами, n (%)		2 (9,5%)	4 (11,4%)	5 (20%)

Примітка: знаком \* - позначені достовірні відмінності стосовно хворих з оптимальним рівнем вітаміну D.

Додатковим підтвердженням того, що низька мінеральна щільність є більш вираженою в умовах дефіциту вітаміну D є виявлений нами зв'язок маркерів метаболізму кісткової тканини (остеокальцин, PINP та NTx) з вітаміном D (Табл. 5.7). Зокрема, середні рівні остеокальцину та PINP у хворих з дефіцитом вітаміну були на 19% нижчими, ніж у хворих з оптимальним рівнем вітаміну D. При цьому частка осіб з низьким рівнем ОС була дещо вищою у хворих з дефіцитом вітаміну D, а за рівнем PINP мала місце достовірною різниця між групою хворих з дефіцитом вітаміну D та оптимальним його забезпеченням. Також, зростала частка хворих з високим рівнем NTx з 14,3% в групі з оптимальним рівнем вітаміну D до 25,7% в групі з дефіцитом 25(OH)D.

Таблиця 5.7

**Взаємозв'язок вітаміну D з маркерами синтезу (Остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу) та резорбції кісткової тканини (N-кінцевий телопептид колагену I типу)**

Показники метаболізму кісткової тканини		Вітамін D, n (%)		
		Оптимальний рівень (50,0-30,0 нг\мл) n=21	Недостатність (30,0 – 20,0 нг\мл) n=25	Дефіцит (<20 нг\мл) n=35
Остеокальцин, n (%)	M±m	12,9±1,3	11,1±1,1	10,4±0,8
	Низький рівень (<8,11 нг\мл)	5 (23,8%)	7 (28%)	12 (34,2%)
N-кінцевий пропептид проколагену I типу (PINP), n (%)	M±m	727,7±75,6	540,2±77,5	585,1±61,0
	Низький рівень (<311,4 пг\мл)	2 (9,5%)	8 (32%)	11 (31,4%)*
N-кінцевий телопептид колагену I типу (NTx), n (%)	M±m	101,2±8,1	103,8±4,8	109,6±6,4
	Високий рівень (>131,8 нг\мл)	3 (14,3%)	6 (24%)	9 (25,7%)

Примітка: знаком \* - позначені достовірні відмінності стосовно хворих з оптимальним рівнем вітаміну D,  $p < 0,05$ .

## 5.2 Предиктори порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

Для виявлення чинників, які в найбільшій мірі причетні до розвитку остеопорозу у чоловіків хворих на АС, та визначення найбільш прогностично несприятливого їх поєднання, ми провели множинний лінійний регресійний аналіз з використанням програми «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). З метою створення математичної моделі ми обрали наступні змінні величини: а) залежна критеріальна змінна (Y) - Z-критерій поперекового відділу хребта, який є інформативним показником мінеральної щільності кісток; б) сім незалежних змінних ( $X_i$ ), які можуть бути предикторами стану кісткової тканини у хворих на анкілозивний спондиліт. До потенційних регресорів ми віднесли наступні:  $X_1$  – вік хворого, роки;  $X_2$  – тривалість захворювання, роки;  $X_3$  – вміст С-реактивного білку в сироватці крові (СРБ), мг/л;  $X_4$  – вміст остеокальцину в сироватці крові, нг/мл;  $X_5$  – рівень 25-ОН вітаміну D в сироватці крові (25-ОН D), нг/мл;  $X_6$  – сумарна доза глюкокортикоїдів, г;  $X_7$  – рівень N-кінцевого телопептиду колагену I типу (NTx), нг/мл.

Для створення адекватної та значимої математичної моделі був використаний метод Forward, який передбачає покрокове включення потенційних регресорів до рівняння регресії. Його застосування дозволяє на кожному кроці включати у регресійну модель той предиктор, який збільшує коефіцієнт множинної детермінації ( $R^2$ ) і має статистичний показник вірогідності критерія  $F \leq 0,05$ . Метод покрокового регресійного аналізу дозволив створити три математичні моделі прогнозування, кожна з яких мала свій набір предикторів, а також відрізнялась за величинами коефіцієнтів множинної кореляції та детермінації (Таб. 5.8). Проведення статистичного аналізу показало, що показник коефіцієнту множинної детермінації для математичної моделі №3 більший, порівняно з іншими. Так, модель №3

дозволяє описати 68,1 % дисперсії залежної змінної  $Y$  впливом незалежних змінних ( $X_i$ ), тоді як моделі №1 та №2, відповідно, 54,5 та 64,0 %. Отримані дані стали підставою для вибору саме математичної моделі №3 з метою проведення прогнозування порушення мінеральної щільності кісткової тканини за анкілозивного спондиліту

Таблиця 5.8

**Статистична характеристика математичних моделей прогнозування порушення мінеральної щільності кісткової тканини за анкілозивного спондиліту**

Математична модель	R	R <sup>2</sup>	Скоригований R <sup>2</sup>	Стандартна похибка оцінки
№ 1	0,738 <sup>a</sup>	0,545	0,538	1,05984
№ 2	0,800 <sup>b</sup>	0,640	0,630	0,94891
№ 3	0,826 <sup>c</sup>	0,681	0,668	0,89839
а. Предиктори: (константа), $X_7$				
б. Предиктори: (константа), $X_7$ та $X_3$				
в. Предиктори: (константа), $X_7$ , $X_3$ та $X_5$				

Далі ми оцінили статистичні показники регресорів, які були включені до математичної моделі №3 (Табл. 5.9). Виявилось, що найбільш вагомими предикторами порушень стану кісткової тканини були наступні: вміст в сироватці крові С-реактивного білка, 25-ОН вітаміну D та N-кінцевого телопептиду колагену I типу. Порівняння показників стандартизованих коефіцієнтів ( $\beta$ ) по модулю, показало що кожен із предикторів мав різну цінність у прогнозуванні стану кісткової тканини: найбільш вагоме значення мав рівень N-кінцевого телопептиду колагену I типу ( $\beta=-0,402$ ), дещо менше – вміст С-реактивного білка ( $\beta=-0,327$ ) і найменше – рівень 25-ОН вітаміну D ( $\beta=0,243$ ). Між вказаними незалежними змінними відсутні ознаки мультиколінеарності: величини VIF є невисокими і не перевищують 10,

коефіцієнти парціальної кореляції знаходяться на прийнятному рівні, нестандартизовані коефіцієнти регресії є значимими та достовірними, що є важливим підтвердженням правильності і цінності створеної моделі.

Враховуючи величини нестандартизованих коефіцієнтів (В), отриманих для регресорів та константи в математичній моделі №3, множинне лінійне регресійне рівняння  $Y(X_i)$  можна представити у наступному вигляді:  $Y = 0,783 - 0,021 \cdot X_7 - 0,069 \cdot X_3 + 0,045 \cdot X_5$ . Це рівняння описує математичний зв'язок між прогнозованим Z-критерієм поперекового відділу хребта та трьома незалежними змінними (див. табл. 2).

Таблиця 5.9

### Статистична характеристика регресорів, які представлені у математичній моделі №3

Регресори	В	В	Стандартна помилка В	t	Р	Статистика колінеарності	
						Допуск	VIF
Константа		0,783	0,270	2,116	0,035		
X <sub>7</sub> (NTx)	-0,402	-0,021	0,005	-4,374	0,000	0,517	1,234
X <sub>3</sub> (СРБ)	-0,327	-0,069	0,020	-3,411	0,001	0,475	0,989
X <sub>5</sub> (25-ОН D)	0,243	0,045	0,015	3,091	0,003	0,704	1,389

Дисперсійний аналіз (*ANOVA*) лінійного регресійного рівняння дозволив встановити, що математична модель №3 є високоінформативною, статистично достовірною та має низький ступінь розсіювання різниці між фактичними та прогнозованими величинами Z-критерію поперекового відділу хребта (Табл. 5.10)

Таблиця 5.10

### Дисперсійний аналіз регресійного рівняння математичної моделі №3

Показник	Df	SS	MS	F	P
Регресія	3	126,057	42,019	52,061	0,000
Залишок	73	58,919	0,807		
Всього	76	184,975			

Далі ми провели аналіз стандартизованих залишків лінійного регресійного рівняння (Рис. 5.1-2). Так, гістограма розподілу залишків наближається до кривої нормального розподілу, відсутні значні викиди. Графік регресії стандартизованих залишків частково накладається, або знаходиться поблизу від прямої нормального Р-Р розподілу. Отримані дані є доказом правильності структури рівняння та адекватності моделі.

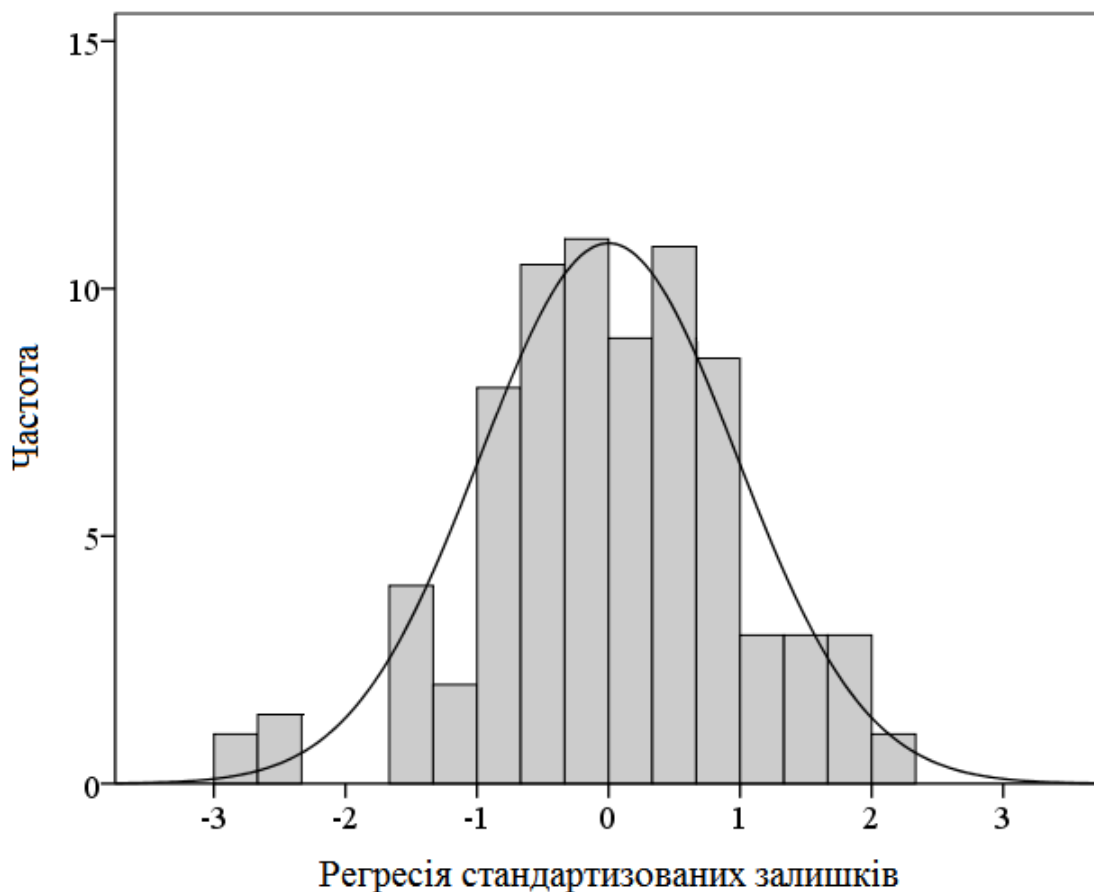


Рис. 5.3. Гістограма стандартизованих залишків рівняння регресії математичної моделі №3

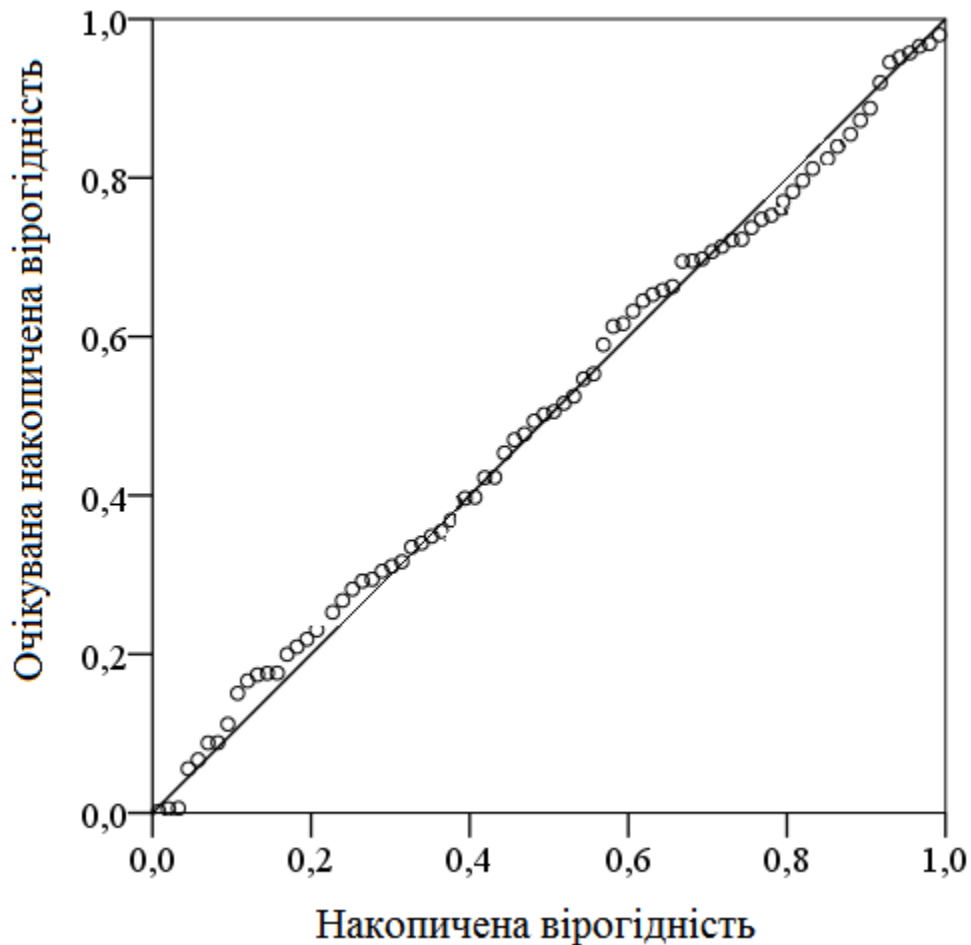


Рис. 5.4. Графік регресії стандартизованих залишків математичної моделі №3

Використання тесту Дарбіна-Уотсона показало, що розрахунковий коефіцієнт становить 2,3 і не виходить за межі [1,5-2,5], що засвідчує відсутність систематичних зв'язків (автокореляцій) між незалежними регресорами в математичній моделі №3 і є важливим доказом правильності її структури.

Проведення множинного лінійного регресійного аналізу методом Forward дозволило створити адекватну, значиму, інформативну, статистично достовірну та правильну за структурою математичну модель, яка дозволяє проводити прогнозування порушення мінеральної щільності кісткової тканини на основі аналізу вмісту в сироватці крові С-реактивного білку, 25-ОН вітаміну D та N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт.

### Резюме до розділу

В даному розділі ми проаналізували як змінюється рівень вітаміну D у хворих на АС та оцінили зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. Зокрема, дефіцит вітаміну був виявлений у 35 (43,2%) осіб, недостатній рівень у 25 (30,9%), а у 21 (25,9%) пацієнта рівень вітаміну D був у межах норми.

Нами показано, що саме у весняний період частка хворих з дефіцитом вітаміну D є найвищою (61,8%), а зимові та літні періоди суттєво не відрізнялись між собою за рівнями вітаміну D.

Не виявлено зв'язку між віком, тривалістю захворювання та ІМТ з концентрацією вітаміну D в сироватці крові.

Глюкокортикоїдна терапія чинила негативний вплив на концентрацію вітаміну D у хворих на АС. Так, у групі хворих з високим глюкокортикоїдним навантаженням (ГК > 21,6г) дефіцит 25(OH)D був виявлений у 57,7% осіб, тоді як в групі з ГК < 21,6г - лише у 36,4% пацієнтів.

Рівні 25(OH)D також тісно асоціювались з активністю запального процесу та з низькою функціональною спроможністю. Отримані результати підтверджувалися негативним кореляційним зв'язком між вітаміном D та рівнем СРБ ( $r = -0,32$ ), індексом ASDAS ( $r = -0,30$ ), індексом BASDAI ( $r = -0,27$ ) та функціональним індексом BASFI ( $r = -0,17$ ).

Попри те, що мають місце сезонні коливання рівнів вітаміну D, статус його визначається саме активністю запального процесу, оскільки незалежно від пори (зима/літо) року між рівнем останнього з одного боку та активністю ASDAS, BASDAI та СРБ з іншого встановлюються достовірні кореляційні зв'язки ( $r = -0,30, -0,27, -0,32, p < 0,05$ )

Зменшення вмісту вітаміну D в сироватці крові супроводжувалось порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини. Зокрема, в групі хворих з недостатністю та дефіцитом вітаміну відмічались вірогідно нижчі середні показники МЩКТ поперекового відділу хребта та шийки стегна, втричі частіше зустрічались особи з низькою МЩКТ, а частка осіб з



переломами мала тенденцію до зростання. Крім того, в умовах дефіциту вітаміну D змінювалася концентрація рівнів маркерів метаболізму кісткової тканини (остеокальцин, PINP та NTx). Зокрема, середні рівні остеокальцину та PINP у хворих з дефіцитом вітаміну були на 19% нижчими ніж у хворих з оптимальним рівнем вітаміну D, а частка хворих з високим рівнем NTx зростала з 14,3% в групі з оптимальним рівнем вітаміну D до 25,7% у групі з дефіцитом 25(OH)D.

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях:**  
[178, 179, 180]

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема остеопорозу зберігає свою актуальність протягом десятиліть через високу поширеність і зростання числа остеопоротичних переломів. Дане захворювання, на думку ВООЗ, займає серед неінфекційних захворювань четверте місце, поступаючись тільки серцево-судинній патології, онкологічним захворюванням та цукровому діабету.

Особлива увага приділяється вивченню остеопорозу при анкілозивному спондиліті, оскільки при даному захворюванні спостерігаються як остеопроліферативні так і остеодеструктивні зміни [8]. Так, згідно сучасним даним, остеопороз незалежно співіснує з утворенням нової кісткової тканини, стаючи ранньою ознакою АС [181, 10]. Крім того, надмірна втрата кісткової маси призводить до низькоенергетичних переломів, які у хворих з АС зустрічаються в чотири рази частіше порівняно із загальною популяцією [12].

Патогенез остеопорозу на сьогодні залишається повністю не вивченим. Повідомляється, що хронічний запальний процес може впливати на метаболізм кісткової тканини через надмірну активацію прозапальних цитокінів (ФНП-альфа, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17 та ІЛ-23), які посилюючи диференціацію остеокластів - сприяють резорбції кісткової тканини [182]. Крім того, інші фактори, такі як прийом ГК, зниження рухливості у зв'язку з болем та скутістю можуть сприяти розвитку остеопорозу у пацієнтів на АС [183, 184]. А нещодавні дослідження показали, що зміни в метаболізмі вітаміну D пов'язані із втратою кісткової маси за АС [185].

Подвійна рентгенівська абсорбціометрія є золотим стандартом діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини. Проте, через наявність характерних для АС синдесмофітів, інтерпретувати остеопороз на рівні поперекового відділу хребта доволі важко. Тому оцінка біохімічних маркерів кісткового обміну показала б поточний стан кісткового метаболізму. На сьогодні питання метаболічного стану кісткової тканини у хворих на АС

залишається невивченим. Враховуючи вище наведене, метою даного дослідження є підвищити ефективність діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, на основі вивчення особливостей метаболічного (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу) стану кісткової тканини, недостатності вітаміну D та їх зв'язку з перебігом захворювання.

В дослідженні взяли участь 105 чоловіків хворих на АС (основна група). Середній вік обстежених становив  $40,7 \pm 0,8$  роки, середня тривалість захворювання дорівнювала  $8,7 \pm 0,5$  роки. Групу контролю склали 29 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю до основної групи. Встановлення і верифікація клінічного діагнозу АС проводилась відповідно до модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р. [156], критеріїв ASAS [157] та уніфікованого клінічного протоколу Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева) (АС)» [158]. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету. У всіх хворих оцінювали вік на момент обстеження, тривалість захворювання, індекс маси тіла, форму АС, малотравматичні переломи в анамнезі, активність запального процесу, прийом ГК, препаратів кальцію та вітаміну D. Всім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Для оцінки болю в спині, ранкової скутості, загальної оцінки активності захворювання пацієнтом використовувалася шкала ВАШ. Клінічна активність АС визначалася відповідно до індексу BASDAI [159] та за індексом ASDAS-CPB [160].

Лабораторне обстеження включало визначення прозапального медіатора запалення – С-реактивного білка, маркерів кісткового обміну (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу) та вітаміну D. Маркери синтезу кісткової тканини оцінювали імуноферментним методом з використанням наборів «N-MID Osteocalcin ELISA

Kit» (Immunodiagnostic Systems, Великобританія) та «Human PINP (Procollagen I N-Terminal Propeptide) ELISA Kit» (Elabscience, США). Рівень вітаміну D визначали за допомогою набору «25-OH Vitamin D Total (Vit-D direct) Test System (Monobind Inc., США). Статус вітаміну D в організмі характеризувався як оптимальний (30-50 нг/мл), недостатній (20-30 нг/мл) та дефіцитний (вітамін D <20 нг/мл).

МЩКТ поперекового відділу хребта та шийки стегна визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті «Hologic Discovery Wi» (S/N 87227). Діагноз остеопорозу для чоловіків віком понад 50 років розглядався у разі зниження МЩКТ за T-критерієм  $\leq -2,5$ , остеопенія відповідала показникам T-критерію від  $-1$  до  $-2,5$ . Для чоловіків віком до 50 років застосовувався Z-критерій, зниження якого  $\leq -2,0$  і більше вказувало на значну втрату кісткової маси [161].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали стандартними методами із застосуванням програм Microsoft Excel 10,0 та SPSS-10.0.5 for Windows. Обчислювали середню арифметичну величину (M), стандартну помилку середньої величини (m). Достовірність відмінностей визначали за параметричним t-критерієм Стьюдента, для визначення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз Пірсона (r). Вірогідним вважався рівень статистичної значущості (p) < 0,05. Для порівняння достовірності відмінностей між відносними величинами використовували точний метод Фішера. Для встановлення нормативів результатів лабораторних досліджень використовувався метод перцентилів. З метою отримання оптимальної оцінки однієї (залежної) змінної від числа інших використовували метод множинного лінійного регресійного аналізу.

Проведене вперше в Подільській популяції хворих на АС дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини показало, що зниження МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегна було виявлено у 45,7% хворих. Зокрема, у чоловіків, хворих на АС до 50 років низька щільність кістки, визначена за Z-критерієм, виявлялася у кожного третього хворого, при

цьому на рівні поперекового відділу хребта в 4,8 разів частіше (33,3%) ніж на рівні шийки стегна (6,9%). У хворих на АС після 50 років аналіз МЩКТ (за Т-критерієм) показав, що у 44,4% на рівні поперекового відділу хребта діагностовано остеопенічний синдром, а на рівні шийки стегна – у 72,2% пацієнтів. Частка хворих з остеопорозом на рівні шийки стегна та попереку становила 11,1-16,7%.

Щодо аналізу змін МЩКТ за АС, то в літературі існує достатньо публікацій. Повідомляється, що поширеність остеопорозу за АС коливається від 19% до 62%, а остеопенії від 50% до 92%. Так, в дослідженні Wang D. I. та ін., остеопороз та остеопенію виявляли у 21% і 62,8%, хворих на АС [186]. За даними Vasdev V. у 28,7% та 11,5% хворих діагностували остеопороз на рівні попереку та шийки стегна [187]. В дослідженні, Van Der Weijden M. A., остеопенія на рівні поперекового відділу хребта виявлялась у 54% хворих, на рівні шийки стегнової кістки у 51% осіб, остеопороз у тих же досліджуваних зонах відповідно у 13 та 16% випадків [9]. Подібні закономірності спостерігалась і в дослідженні Malochet-Guinamand S., де зниження МЩКТ виявлялась у 55% хворих, серед них остеопороз - у 6,7% випадків [13]. На нашу думку така варіабельність результатів ймовірно залежить від врахування наявності чи відсутності остеопроліферативних змін у хворих на АС та широким спектром методів, що використовуються для оцінки МЩКТ. Адже, у вище вказаних роботах частка хворих з синдесмофітами варіює від 7 до 55 % (13, 9, 187), в деяких публікаціях [103] наявність синдесмофітозу є критеріями виключення, інші [122, 107] їх не враховували.

Згідно наших даних патологічно нове формування кісткової тканини зустрічалось у 40% хворих. Крім того, середні значення Z- та T-критеріїв у хворих з кістковими розростаннями були вищими на рівні поперекового відділу хребта і навпаки достовірно найнижчими на рівні шийки стегна. Збільшення МЩКТ на рівні попереку ймовірно відображає патологічне утворення нової кісткової тканини у вигляді розвитку синдесмофітів.

Нами не знайдено зв'язку між формою АС та змінами показників МЩКТ. Групи хворих також не відрізнялись і за загальною часткою пацієнтів з низькою МЩКТ та наявними синдесмофітами. Існують деякі повідомлення, що у хворих з периферичною формою захворювання відмічались більш глибокі зміни МЩКТ та вірогідно вищою була частка осіб з остеопорозом та остеопенією ніж в осіб з центральною формою АС [188]. А згідно дослідження Lubna Nazir структурні зміни кісткової тканини частіше виявлялись саме в хворих з центральною формою захворювання [189].

Нами показано, що зміни кісткової тканини асоціювались з віком хворих. Зокрема, середнє значення ВМД на рівні поперекового відділу хребта помітно зростало зі збільшенням віку хворих. Крім того, у старшій віковій групі вірогідно зростала частка хворих як з остеопроліферативними так і з остеодеструктивними змінами (61,1% та 83,3%, відповідно).

Подібні закономірності були виявлені і в інших дослідженнях. Зокрема, за даними Klingberg E. та ін. у віці до 50 років МЩКТ була нижче очікуваної вікової норми у 5% пацієнтів, тоді як у віковій групі старше 50 років остеопороз та остеопенія були діагностовані у 27% та 34% осіб, відповідно [4]. А за даними Hu L. Y., вік хворих є одним із найбільш значущих факторів ризику розвитку остеопорозу [190]. Проте, є низка досліджень в яких вік хворих не асоціюється зі зниженням МЩКТ, натомість мав тісний зв'язок з синдесмофітами [191, 192].

Дослідженням не виявлено зв'язку тривалості захворювання зі зниженням МЩКТ. Найнижча частка хворих з остеодеструктивними змінами (59,1%) виявлялась в групі хворих з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, в цій же групі спостерігалися і найнижчі рівні Z- та T-критеріїв. Однак, зі збільшенням часу від початку захворювання зростала кількість осіб з синдесмофітами.

Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень [9, 103]. Натомість Toussirot E. та ін. показали, що зниження показників МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки тісно асоціювались зі збільшенням тривалості АС [95].

Дослідженням не виявлено зв'язку між ІМТ, палінням та порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

Проте, існує кілька повідомлень згідно яким втрата кісткової тканини у хворих на АС тісно асоціюється з низьким ІМТ. Так, Wu X. та ін. виявили, що ІМТ був значно нижчим в групі з остеопорозом, ніж у групі зі збереженою МЩКТ ( $22,4 \pm 4,3$  проти  $27,0 \pm 4,3$ ,  $p=0,013$ ), а в дослідженні Wang D. та ін. низький ІМТ виступав одним із основних предикторів розвитку остеопорозу [122, 186]. Cai P. та ін. виявили, що у хворих з синдесмофітами вірогідно є вищим ІМТ ніж у хворих без синдесмофітів [193]. Натомість, Lee S. Y. та ін. у своєму дослідженні, подібно нам, не знайшли зв'язку між ІМТ та щільністю кісткової тканини [107]. Паління не асоціювалося зі зміною МЩКТ і за даними [4]. Водночас, за даними Борткевич О. П. паління є фактором ризику розвитку остеопенії та остеопорозу та нових синдесмофітів у хворих на АС [11].

Відомо, що тривале застосування ГК, призводить до зниження МЩКТ. Повідомляють, що втрата кісткової маси є двофазним процесом, спочатку відбувається швидке зниження мінеральної щільності кісткової тканини (від 6 до 10%) протягом першого року, а в подальшому повільне її зниження (приблизно на 3 % щороку) [84, 65]. Ці побічні дії розвиваються внаслідок прямого негативного впливу ГК на остеобласти. Зокрема, ГК збільшують продукцію колонієстимулюючого фактору макрофагів і RANKL та знижують вироблення остеопротегерину остеобластними клітинами і остеоцитами, що відповідно призводить до збільшення як кількості так і активності остеокластів [194]. Крім того, втрата кісткової маси може реалізовуватися і через непрямий вплив ГК на кісткову тканину, а саме: пригнічуючи дію місцевих факторів росту кісткової тканини та сприяючи збільшенню ниркової та кишкової втрати кальцію [195, 88].

Отримані нами результати дають підставу стверджувати, що втрата кісткової тканини тісно асоціюється зі зростанням сумарної дози ГК. Зокрема, саме в групі хворих з високою сумарною дозою ГК спостерігались достовірно

нижчі середні значення Z, T-критеріїв та індексу BMD, а частка хворих з низькою МЩКТ була більш ніж 2 рази вищою ніж у хворих з низьким стероїдним навантаженням.

Дані літератури також вказують на існування тісного асоціативного зв'язку між ГК навантаженням та МЩКТ у хворих на АС [163], однак за даними Zhang Y. P. та ін. низькі дози ГК не мають негативного впливу на МЩКТ та є відносно безпечними у чоловіків, хворих на АС [91].

Запалення є основним механізмом втрати кісткової маси при ревматичних захворюваннях [212, 197]. Згідно сучасним даним в області остеоімунології між прозапальними цитокінами та кістковою тканиною існує перехресна взаємодія. Зокрема, активовані клітини в місцях запалення виробляють широкий спектр цитокінів а саме: ІЛ-1,-6,-17,-23 та фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , які індукують остеокластогенез шляхом диференціювання та активації остеокластів, сприяючи збільшенню синтезу RANKL та окремих простагландинів, які виявляють високу резорбтивну активність та призводять до підвищеного руйнування кісткової тканини [199]. Різні дослідження були спрямовані на виявлення та пояснення механізмів ремоделювання кісткової тканини за АС. Зокрема, втрата кісткової маси внаслідок хронічного запального процесу та пов'язаних із ним змін у мікроархітектурі кістки була нещодавно запропонована як рушійний механізм процесу синтезу патологічно нової кісткової тканини за АС [200]. А за даними Schett G. початкова фаза резорбції кістки може діяти як фактор стресу, який провокує глибоке ендохондральне утворення кісткової тканини, що походить з окістя і призводить до утворення синдесмофітів [201]. Однак, є повідомлення, що остеопроліферативні процеси не залежать від активності запального процесу у хворих на АС [202, 203].

Згідно наших даних процес зниження МЩКТ у чоловіків, хворих на АС тісно асоціюється високою активністю запального процесу визначеною за індексами ASDAS, BASDAI та прозапальним медіатором запалення СРБ. Так, в осіб з високими значеннями індексів ASDAS та BASDAI були достовірно нижчими середні значення Z-, T-критеріїв та рівня BMD на рівні попереку, а частка



хворих з низькою МЩКТ була в 2 рази вищою ніж у хворих з низькою активністю запального процесу. Ще сильніший зв'язок був виявлений між рівнями СРБ та остеодеструктивними процесами. Так, саме в групі з високими їх рівнями ( $>13,4$  нг/л) частка хворих з остеопорозом та/або остеопенією була в 3 рази вищою ніж у групі з низькими рівнями ( $<5,4$ ).

Доволі слабку асоціацію з активністю захворювання мали остеопроліферативні зміни. Нами виявлена лише тенденція до збільшення частки хворих зі синдесмофітами при високій активності за індексами ASDAS та BASDAI, а за рівнем СРБ взагалі не було виявлено взаємозв'язку.

Роль системного запалення як предиктора генералізованої втрати кісткової маси також підтверджується більшістю науковців [142, 194, 204]. Повідомлялось також про зростання маркерів запального процесу (ASDAS, BASDAI, СРБ, ШОЕ) і у хворих з остеопроліферативними змінами [110, 118, 205]. Однак, в дослідженнях [206] описано, що розвиток остеопроліферативних та остеодеструктивних змін відбувався незалежно від наявності запального процесу.

Поряд з високою активністю АС, в розвитку змін кісткової маси великого значення набуває зниження функціонального статусу внаслідок обмеженої рухливості хребта [208, 207]. В нашому дослідженні низька функціональна здатність визначена за допомогою індексу BASFI негативно впливала на щільність кісткової тканини. Зокрема, в групі зі збереженим функціональним статусом ( $\text{BASFI} < 4$ ) 29,7% осіб мали деструктивні зміни кісткової тканини, тоді як в групі низькою функціональною спроможністю ( $\text{BASFI} > 4$ ) таких було 54,4%. Крім того, в останній групі спостерігалось вірогідне збільшення частки хворих з синдесмофітами до 51,5% проти 18,9% у хворих з індексом BASFI менше 4 балів.

Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини за АС значно збільшує ризик виникнення компресійних переломів хребців [13, 4]. Нами з'ясовано, що низько енергетичні переломи виявляються у 11,4% хворих. Останні, вірогідно частіше зустрічались в осіб зі зниженою МЩКТ, а

остеопроліферативні зміни не впливали на порушення цілісності кісткової тканини. Отримані нами дані перекликаються і з результатами інших дослідників. Так, показано, що в осіб зі стійкою втратою кісткової маси на рівні попереку та шийки стегна вірогідно частіше зустрічаються низькоенергетичні переломи (123, 9). Тим не менше, існують дослідження де взагалі не виявлено кореляції з низькою МЩКТ [124, 57].

Дослідженням не знайдено зв'язку між віком, тривалістю захворювання, низьким ІМТ та наявністю низькоенергетичних переломів. Натомість активність запального процесу (за ASDAS, BASDAI та СРБ) та сумарна доза ГК мали тенденцію до зростання в осіб з переломами. Подібні дані були отримані в дослідженні Kim J.W. та ін., зокрема високий запальний процес (за СРБ) та прийом ГК асоціювались з високим ризиком остеопоротичних переломів, а вік та тривалість захворювання не були суттєвими факторами [12]. А за даними [209] високі рівні прозапальних маркерів є предикторами розвитку переломів у хворих на АС.

В наступній частині дослідження нами вивчалась інтенсивність ремоделювання кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС на основі аналізу маркерів синтезу та резорбції кісткової тканини.

Встановлено, що у хворих на АС низькі рівні маркерів біосинтезу (остеокальцину та P1NP) кісткової тканини зустрічалися у 23% випадків, тоді як в контрольній групі у 9,1% осіб. Що стосується середньої концентрації остеокальцину та P1NP то вона виявилась лише на 12% та 2,5%, відповідно нижчою ніж в контрольній групі. Літературні дані щодо даного питання у хворих на АС є досить суперечливими. Так, за даними [210, 109] середній рівень ОС був нижчим у хворих на АС ніж в групі контролю. В інших [211, 212], рівні ОС у хворих на АС в порівнянні з особами контрольної групи не відрізнялись, або навіть були вищими більш ніж на 50% [29, 213]. Неоднозначною є думка і щодо маркера синтезу кісткової тканини P1NP. Так, у дослідженні Perreúo I. P. та ін. сироватковий рівень P1NP у хворих на АС в порівнянні з групою контролю був нижчим [214], і навпаки - в дослідженнях

[215, 216] рівень PINP був достовірно вищим у хворих на АС та зростав пропорційно активності захворювання.

Нами не виявлено впливу віку та тривалості захворювання на концентрацію в сироватці крові остеокальцину та PINP, однак, в дослідженні Huang J. та ін. вона була знайдена між остеокальцином та тривалістю захворювання ( $r = 0,324$ ;  $p = 0,034$ ) [104].

Рівні зазначених маркерів кістковоутворення також не мали зв'язку з ІМТ та ГК навантаженням, однак, за даними Kaneko K., у пацієнтів, які систематично отримували ГК відмічалось стійке зниження остеокальцину та N-кінцевого про пептиду проколагену I типу [217].

Повідомляється, що одним з несприятливих патогенетичних чинників метаболізму кісткової тканини є системний запальний процес, який з одного боку сприяє резорбції кісткової тканини, шляхом посиленого диференціювання остеокластів, а з іншого - призводить до локального збільшення синтезу кісткової тканини, головним чином через гіперпродукцію TNF- $\alpha$  та IL-17, що призводять до надмірної активації остеобластів та синтезу патологічно нових кісткових утворень [218, 219, 164].

Нами не виявлено вірогідних асоціативних зв'язків між активністю запального процесу, оціненого індексами ASDAS, BASDAI, СРБ та концентрацією маркерів метаболізму кісткової тканини. Зокрема, середні показники остеокальцину та PINP при дуже високій активності за ASDAS мали тенденцію до збільшення, а за рівнем BASDAI взагалі не відрізнялися між собою. Маркери синтезу кісткової тканини також не мали зв'язку і з прозапальним медіатором запалення СРБ. Так, в групі хворих з дуже високим рівнем концентрація ОС та PINP була лише на 9-11% вищою ( $11,5 \pm 1,1$  нг/мл;  $627,5 \pm 76,3$  пг/мл) ніж в групі з оптимальним рівнем СРБ ( $10,3 \pm 1,4$  нг/мл;  $571,4 \pm 98,3$  пг/мл). Низька функціональна спроможність визначена за BASFI не впливала на процеси кістковоутворення у хворих на АС. Зокрема, середні показники маркерів були практично однаковими за різних рівнів BASFI.

Наші дані узгоджуються з результатами досліджень [214, 220, 105] в яких показано, що рівні остеокальцину в сироватці крові не корелювали з жодним із клінічних (ASDAS, BASDAI) та лабораторних (СРБ, ШОЕ) маркерів запального процесу. Водночас, за даними Li X. та ін. виявлено достовірні асоціативні зв'язки між рівнем PINP та індексом BASDAI [215].

Аналіз рівнів маркерів синтезу кісткової тканини в залежності від рентгенологічних змін в хребті показав, що рівні ОС та PINP не мали суттєвого зв'язку з МЦКТ. Так, частка хворих з низькою МЦКТ за різних рівнів ОС була практично однаковою (36,5% та 36,8%). Подібні закономірності були і за рівнем PINP. Низькоенергетичні переломи також не асоціювались з рівнем маркерів кістковоутворення. Натомість, синтез патологічно нової кісткової тканини та розвиток остеопроліферативних процесів асоціювались з концентрацією ОС та PINP. Так, в групі хворих з синдесмофітами сироваткові значення ОС ( $12,1 \pm 0,2$  нг/мл) були вірогідно вищими ніж в групі без синдесмофітів ( $10,6 \pm 0,1$  нг/мл), а середні рівні PINP також мали тенденцію до зростання в осіб з наявністю кісткових розростань.

Доволі суперечливими є дані інших науковців. Зокрема Arends S. та ін. повідомляє, що збільшення рівнів остеокальцину та PINP у хворих на АС асоціювалось зі зниженою МЦКТ [103]. Натомість, кілька дослідження [213, 221] продемонстрували, що у хворих з вираженими синдесмофітами та анкілозом достовірно вищими є рівні маркерів синтезу кісткової тканини.

Дослідженням встановлено посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині. Високий рівень N-кінцевого телопептиду колагену I типу, як маркера розпаду кісткової тканини, виявлено у 26,5%, тоді як в контрольній групі високий рівень NTx діагностовано лише у 6,7%. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників [103, 104, 105, 222], які повідомляють про вірогідне (відносно контролю) збільшення рівнів маркерів резорбції кісткової тканини у хворих на АС. Натомість, результати досліджень [220, 223] показали, що сироваткові рівні маркерів кісткового розпаду суттєво не відрізняються між хворими на АС та практично здоровими особами.

Нами не виявлено зв'язку між рівнем NTx та традиційними факторами ризику розвитку остеопорозу у чоловіків, хворих на АС. Зокрема, найвища частка пацієнтів з високим вмістом маркера резорбції виявлена у віковій групі 18-29 років і становила 36,4%, у групі 30-44 років високий рівень NTx зустрічався в 22% випадків, а в хворих віком 45-59 років у 27,3% осіб відповідно. Тривалість захворювання також не мала суттєвого впливу на посилення деструктивних процесів у чоловіків, хворих на АС. Середня концентрація NTx була практично однаковою за різних показників ІМТ. На противагу нашим даним, в дослідженні Arends S. та ін. були виявлені тісні асоціативні зв'язки між віком, тривалістю захворювання та резорбтивними процесами у хворих на АС [103].

Відомим і дуже важливим фактором ризику виникнення остеопорозу при ревматичних захворюваннях, включаючи АС є прийом ГК. Повідомляється, що навіть короткочасний прийом ГК викликає негайне та стійке зниження синтезу та швидке збільшення резорбції кісткової тканини [224]. Проте, інші науковці стверджують [225], що прийом стероїдів в низьких дозах перешкоджає активності захворювання, тим самим сприяє нормалізації метаболізму кісткової тканини. Згідно отриманих нами даних, резорбтивні процеси в кістковій тканині були пов'язані з прийомом ГК, на що вказувало збільшення в сироватці крові рівня NTx в групі з високою кумулятивною дозою (ГК > 21,6 г) в порівнянні з низькою кумулятивною дозою (ГК < 21,6 г).

Літературні дані чітко вказують на те, що активний запальний процес стимулює остеокластогенез та призведе до деструктивних процесів в кістковій тканині [226, 227]. Ми показали, що зростання рівнів NTx у хворих на АС тісно асоціюється з активністю запального процесу. Так, основна частка осіб з високим рівнем маркера резорбції кісткової тканини накопичується саме в групах хворих з високою та дуже високою активністю за ASDAS та BASDAI. Рівні NTx також асоціювались зі зростанням в сироватці крові прозапального медіатора – С-реактивного білка. Зокрема, середня концентрація NTx достовірно зростала з  $88,8 \pm 6,8$  нг/мл в групі з оптимальним рівнем СРБ до

116,8±6,7 нг/мл в групі з високим рівнем СРБ. Додатковим підтвердженням впливу високої активності захворювання на рівень маркера деструкції кісткової тканини є виявлення нами прямих кореляційних зв'язків між індексами ASDAS, BASDAI, BASFI та прозапального маркера СРБ ( $r = 0,21; 0,37; 0,25$  та  $0,30; p < 0,05$ ) з рівнем NTx. Власні дані перекликаються і з результатами інших дослідників. Так, показано, що у хворих з високою активністю захворювання був вірогідно вищим рівень сечового N-телопептиду, а індекс BASDAI та рівні досліджуваного маркера суттєво корелювали між собою [223]. За даними Park M. C. та ін. існували значні позитивні кореляції між рівнями СТХ-I та BASDAI ( $r = 0,445, p = 0,016$ ), а також між рівнями СТХ-I в та СРБ ( $r = 0,491, p = 0,006$ ) [105]. Однак, є й такі відомості в яких не було знайдено зв'язків між активністю захворювання та маркерами кісткової резорбції у хворих на АС [220].

Дослідженням встановлений тісний асоціативний зв'язок між досліджуваним маркером кісткової резорбції та МЩКТ. Так, в осіб з високим рівнем NTx Z-критерій на рівні поперекового відділу хребта був в 4,6 рази (стегна – в 1,9) меншим у порівнянні з таким за оптимального рівня NTx і дорівнював  $-2,1 \pm 0,2$  ( $-1,22 \pm 0,1$ ) проти  $-0,45 \pm 0,2$  ( $-0,62 \pm 0,1$ ). T-критерій попереку та шийки стегна виявлявся в 3,1-1,5 рази нижчим за високого рівня NTx, ніж такий за оптимальної концентрації маркера. Паралельно зростанню в сироватці крові NTx вірогідно зростала частка осіб зі зниженням МЩКТ та переломами. Так, у чоловіків з рівнем маркера деструкції  $>131,8$  нг/мл зниження денситометричних показників виявлялось у 68,2% хворих, а частка осіб з переломами була в 12 разів вищою ніж за оптимального рівня цього маркера. Водночас, синденсмофіти не асоціювались з резорбтивними процесами в кістковій тканині, так як їх частка суттєво не змінювалася за різних рівнів NTx.

Низка наукових досліджень повідомляють, що генералізована втрата кісткової тканини у хворих на АС пов'язана з високим вмістом маркерів кісткової деструкції [105, 228].

Таким чином, у чоловіків, хворих на АС спостерігалось збереження рівнів остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу, і підвищувалось

концентрації N-кінцевого телопептиду колагену I типу. Крім того, резорбтивні процеси асоціювались з високою активністю захворювання та низькою МЦКТ. Ці дані підтверджують теорію про те, що пацієнти з АС мають незбалансований кістковий обмін, а запальна активність може впливати на кістковий метаболізм і призводити до остеопорозу.

В наступній частині дослідження ми проаналізували статус вітаміну D у хворих на АС та оцінили його зв'язок з перебігом захворювання та МЦКТ. Зокрема, виявлено, що лише у 25,9% хворих на АС рівень 25(OH)D був у межах норми, недостатній рівень вітаміну діагностовано у 74,1% хворих, з них у 43,2% пацієнтів існував глибокий дефіцит вітаміну D. Водночас у практично здорових осіб нормальне забезпечення 25(OH)D виявлялось у 30,4% осіб, недостатній рівень у 39,2% випадків, а дефіцит у 30,4% обстежених.

На сьогодні існує багато досліджень присвячених даній тематиці. Так, в дослідженні Durmus B. та ін. дефіцит вітаміну D виявлявся у 36% осіб, а недостатній його рівень у 29% хворих на АС [43]. За даними Zhang P. та ін. близько 84% хворих на АС мали низькі рівні вітаміну D в сироватці крові [91]. Доволі високу частоту дефіциту вітаміну D (88,6%) відмічали Hmamouchi I. та ін. [41]. Також повідомляється, що концентрація вітаміну D суттєво не відрізнялася від осіб контрольної групи. Зокрема, за даними Klingberg E. та ін. недостатність вітаміну D виявлялась у 50% хворих на АС, при цьому середні рівні вітаміну D не відрізнялись від контрольної групи [131]. А в дослідженні Deng S. та ін., частка осіб з недостатністю вітаміну D серед практично здорових осіб (43,3%) була вищою ніж у хворих на АС (35,1%) [132]. На нашу думку, така розбіжність результатів, може бути пов'язаною з особливостями досліджуваних популяцій (вік, стать, етнічна приналежність, тривалість АС), а також з сезонними коливаннями рівнів 25(OH)D.

Нами показано, що все ж таки у весняний період частка хворих з дефіцитом вітаміну D є досить високою, а зимові та літні періоди суттєво не відрізняються між собою за середніми рівнями та часткою осіб з дефіцитом та недостатністю вітаміну D. Подібні результати описані і в дослідженні Yazmalar L. та ін., де не

було виявлено сезонного коливання 25(OH)D [136]. Проте припускають, що зниження рівнів вітаміну D у хворих на АС, спричинене лише зменшенням зовнішнього впливу УФ – випромінювання і не пов'язане з активністю захворювання [131].

Дослідженням не виявлено зв'язку між віком, тривалістю захворювання та ІМТ з концентрацією вітаміну D в сироватці крові. Проте, в дослідженні Žagar I. та ін. було встановлено зв'язок концентрації вітаміну D з віком хворих та низьким ІМТ ( $r = -0,52$ ;  $r = -0,35$ , відповідно) [229].

Відомо, що ГК зменшують всмоктування кальцію в кишечнику та збільшують виведення кальцію з сечею, крім того посилюють резорбцію кісткової тканини та збільшують ризик переломів [230]. Лабораторні дослідження виявляють, що ГК можуть підвищувати активність 24-гідроксилази, знижуючи тим самим рівень вітаміну D [231]. Отримані нами результати дають підставу стверджувати, що дефіцит вітаміну D асоціюється зі зростанням сумарної дози ГК. Зокрема, у групі хворих з сумарною дозою ГК більше 21,6 г частка осіб з дефіцитом вітаміну D була в 1,5 рази вищою ніж в групі хворих, де сумарна доза ГК була менше 21,6 г.

В останні роки з'явилося все більше доказів щодо імунорегулюючої дії вітаміну D. Зокрема, 1,25-дигідроксिवітамін D чинить помітний інгібуючий ефект на адаптивні імунні клітини: гальмує проліферацію Т-клітин, експресію інтерлейкіну-2 та інтерферону- $\gamma$ , знижує антигенпрезентативну активність макрофагів до лімфоцитів [232, 196]. Дослідженням встановлено, що між активністю запального процесу оціненою за рівнем СРБ, індексами ASDAS та BASDAI та концентрацією вітаміну D встановлюються вірогідні асоціативні взаємозв'язки ( $r = -0,32$ ,  $r = -0,30$ ,  $r = -0,27$  відповідно). Така ж тенденція спостерігається і в дослідженні Cai G. та ін., де між рівнем вітаміну D у сироватці крові та активністю захворювання (за СРБ) був тісний зв'язок ( $r = -0,56$ ) [133]. За даними Zhao S. Z. та ін., більш ніж у три рази була підвищена ймовірність дефіциту вітаміну D у осіб з найвищими рівнями



BASDAI [177]. Однак, існують повідомлення, в яких концентрація вітаміну D не має зв'язку з активністю захворювання [135, 136, 137].

Крім того, виявлені вірогідні зв'язки і між низькою функціональною спроможністю за BASFI з одного боку та дефіцитом вітаміну D з іншого. Подібні закономірності раніше були встановлені і в дослідженні Hmamouchi I. та ін. [41], проте, за даними Zhao S. та ін. BASFI не асоціювався з дефіцитом вітаміну D, незважаючи на тісну кореляцію з BASDAI.

Відомо, що дефіцит вітаміну D є одним із факторів ризику розвитку остеопорозу. За умов дефіциту вітаміну D зменшується всмоктування кальцію в кишечнику, що веде до вивільнення паратиреоїдного гормону, який опосередковує мобілізацію кальцію з кістки, стимулюючи резорбцію кісткової тканини та зменшення мінеральної щільності кістки [233]. За нашими даними, у групі хворих з найнижчими рівнями вітаміну D, втричі частіше зустрічались особи зі зниженням МЦКТ (57,1%), а частка осіб з переломами мала тенденцію до зростання. Крім того, в умовах дефіциту 25(OH)D змінювалася концентрація рівнів маркерів метаболізму кісткової тканини (остеокальцин, PINP та NTx). Зокрема, середні рівні маркерів синтезу знижувалися в умовах дефіциту вітаміну D, а частка хворих з високим рівнем NTx зростала з 14,3% в групі з оптимальним рівнем вітаміну D до 25,7% у групі з дефіцитом 25(OH)D. Подібні результати були отримані і в дослідженні Arends S., де у хворих з остеопорозом відмічалось суттєве зниження вітаміну D, крім того, був виявлений взаємозв'язок між низьким рівнем 25(OH)D та маркером резорбції кісткової тканини (СТx) [103]. А за даними Zhao S. та ін. втрата МЦКТ асоціювалася з тяжким дефіцитом вітаміну D, при цьому маркери резорбції кісткової тканини були вірогідно вищими у групі, в якій рівень 25(OH)D був нижче 50 нмоль /л.

Таким чином, у чоловіків, хворих на АС дефіцит вітаміну D тісно асоціюється з низькою МЦКТ, високою дозою ГК, високою активністю захворювання та вираженими функціональними порушеннями, проте не залежить від віку, тривалості захворювання та ІМТ.

Для виявлення предикторів, які в найбільшій мірі причетні до розвитку порушень МЩКТ у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, та визначення найбільш прогностично несприятливого їх поєднання, ми провели метод множинного лінійного регресійного аналізу. Цей метод дозволяє оцінити силу зв'язку між різними показниками та дає можливість прогнозування значення залежної змінної від значення кількох незалежних змінних. З метою створення математичної моделі ми обрали наступні змінні величини: а) залежна критеріальна змінна (Y) - Z-критерій поперекового відділу хребта, який є інформативним показником мінеральної щільності кісток; б) сім незалежних змінних (Xi), які можуть бути предикторами стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, а саме: вік хворого, тривалість захворювання, вміст С-реактивного білку в сироватці крові, вміст остеокальцину, рівень вітаміну D, рівень N-кінцевого телопептиду колагену I типу (NTx), сумарна доза глюкокортикоїдів.

Для створення адекватної та значимої математичної моделі був використаний метод Forward, який передбачає покрокове включення потенційних регресорів до рівняння регресії. Його застосування дозволяє на кожному кроці включати у регресійну модель той предиктор, який збільшує коефіцієнт множинної детермінації ( $R^2$ ) і має статистичний показник вірогідності критерія  $F \leq 0,05$ .

Метод Forward дозволив створити три математичні моделі прогнозування, кожна з яких мала свій набір предикторів. При статистичному аналізі виявлено, що саме математична модель №3 має найбільшу цінність для прогнозування порушень мінеральної щільності кісткової тканини при анкілозивному спондиліті. Показано, що найбільш вагомими предикторами порушень стану кісткової тканини були наступні: вміст в сироватці крові С-реактивного білку, вітаміну D та N-кінцевого телопептиду колагену I типу. Математична модель №3 є високоінформативною, статистично достовірною та має низький ступінь розсіювання різниці між фактичними та прогнозованими величинами Z-критерію поперекового відділу хребта.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційні роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної ревматології, що полягає у підвищенні діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС на основі дослідження рівнів маркерів біосинтезу (остеокальцин, N-кінцевий пропептид проколагену I типу), резорбції (N-кінцевий телопептид проколагену I типу) кісткової тканини, а також статус вітаміну D, оцінці їх зв'язку з показниками перебігу та активності захворювання, і на цій основі визначені нові предиктори порушень МЩКТ оціненої за даними рентгенівської денситометрії.

1. Зниження МЩКТ (за Z- чи T-критерієм) виявляється у 41,9% чоловіків хворих на АС (n=105, середній вік  $40,7 \pm 0,8$  роки), і лише у 17,2% осіб контрольної групи і асоціюється з прийомом ГК ( $r = -0,36; -0,58, p < 0,05$ ), високою активністю запального процесу за ASDAS, BASDAI ( $r = -0,39; -0,65, p < 0,05$ ), СРБ ( $r = -0,28, -0,38, p < 0,05$ ) та низькою функціональною спроможністю за BASFI ( $r = -0,27, -0,59, p < 0,05$ ), тоді як синдесмофітоз виявляється у 40% обстежених і асоціюється з віком хворих, тривалістю захворювання та низькою функціональною спроможністю.

2. Низькоенергетичні переломи зустрічаються у 11,4% чоловіків хворих на АС. Наявність переломів асоціюється з низькою МЩКТ; в групі хворих з переломами низька МЩКТ виявлялась у 75% хворих, без переломів лише у 41,9% осіб) та ГК навантаженням, менше з активністю захворювання (ASDAS, BASDAI, СРБ) і не має зв'язків з традиційними факторами ризику розвитку остеопорозу (вік, тривалість захворювання та низький ІМТ).

3. Вперше засвідчено, що у чоловіків з АС більш виразними є процеси кісткової резорбції ніж біосинтезу кісткової тканини. Підвищення маркера кісткової резорбції NTx асоціюється зі зниженням МЩКТ (Z-,T-критерій, BMD), переломами і не має зв'язку з наявністю синдесмофітів; натомість, рівні маркерів біосинтезу кісткової тканини (OC та PINP) не мають зв'язку зі зниженням МЩКТ та переломами, однак зростають в осіб з наявністю

синдесмофітів. Рівні NTx тісно асоціюються з активністю запального процесу BASDAI ( $r = 0,37, p < 0,05$ ), рівнями СРБ ( $r = 0,30, p < 0,05$ ), сумарною дозою ГК ( $r = 0,25, p < 0,05$ ) та функціональною спроможністю за BASFI ( $r = 0,25, p < 0,05$ ) і суттєво не залежать від віку хворих, тривалості захворювання, ІМТ та паління. Рівні ОС та PINP не мають зв'язку з перебігом захворювання та традиційними факторами остеопорозу.

4. Засвідчено, що серед чоловіків хворих на АС частіше (в 1,4 рази) виявляються особи з дефіцитом вітаміну D, ніж серед практично здорових осіб. Рівень 25(OH)D асоціюється зі структурно-функціональним станом кістки визначеним за Z-критерієм ( $r = 0,44, p < 0,05$ ) та метаболічним станом кістки (рівнями остеокальцину, PINP). Попри те, що мають місце сезонні коливання рівнів вітаміну D, статус його визначається саме активністю запального процесу, оскільки незалежно від пори року (зима/літо) між рівнем останнього з одного боку та активністю ASDAS, BASDAI та СРБ з іншого встановлюються достовірні кореляційні зв'язки ( $r = -0,30, -0,27, -0,32, p < 0,05$ ). Рівень вітаміну D не має зв'язку з ГК навантаженням, віком хворих, тривалістю захворювання та ІМТ.

5. За даними множинного лінійного регресійного аналізу незалежними предикторами порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС є рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу ( $\beta = -0,402$ ), дещо менше – вміст С-реактивного білку ( $\beta = -0,327$ ) і найменше – рівень 25-OH вітаміну D ( $\beta = 0,243$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення хворих з порушенням МЦКТ і високого ризику розвитку остеопоротичних переломів до лабораторно-діагностичного комплексу обстеження чоловіків, хворих на АС слід включити визначення рівнів маркерів резорбції (N-кінцевий телопептид колагену I типу) кісткової тканини. Зокрема, при рівні NTx вище 131,8 нг/мл, хворих слід віднести до групи ризику розвитку остеопорозу та остеопоротичних переломів.

2. Чоловікам, хворим на АС в рамках програми диспансерного обстеження з метою діагностики порушень МЦКТ доцільно визначати статус вітаміну D в сироватці крові, а за наявності його дефіциту рекомендувати фармакотерапевтичну корекцію.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державний експертний центр МОЗ України. АКСІАЛЬНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ (АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ). Клінічна настанова, заснована на доказах. (2017), 101, 6. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn\\_akss.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_akss.pdf)
2. Vander Cruyssen, B., Vastesaeger, N., & Collantes-Estévez, E. (2013). Hip disease in ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*, 25(4), 448–454. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283620e04>
3. Hu, Z. B., Wei, B., Wu, S. K., Sun, J. C., Xiang, M., & Zhang, Z. M. (2018). Changes in bone mineral density and bone metabolic indexes in ankylosing spondylitis mouse model complicated with osteoporosis. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(2), 811–815. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6220>
4. Klingberg, E., Lorentzon, M., Mellström, D., Geijer, M., Göthlin, J., Hilme, E., Hedberg, M., Carlsten, H., & Forsblad-d'Elia, H. (2012). Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis research & therapy*, 14(3), R108. <https://doi.org/10.1186/ar3833>
5. Ulu, M. A., Batmaz, İ., Dilek, B., & Çevik, R. (2014). Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. *Chinese medical journal*, 127(15), 2740–2747.
6. Ghozlan, I., Ghazi, M., Nouijai, A., Mounach, A., Rezqi, A., Achemlal, L., Bezza, A., & El Maghraoui, A. (2009). Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*, 44(5), 772–776. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.12.028>
7. Carter, S., & Lories, R. J. (2011). Osteoporosis: a paradox in ankylosing spondylitis. *Current osteoporosis reports*, 9(3), 112–115. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0058-z>
8. Nowakowska-Płaza, A., Wroński, J., Sudoł-Szopińska, I., & Głuszko, P. (2021). Trabecular Bone Score (TBS) in Patients with Early Ankylosing

- Spondylitis-Limited Utility. *Journal of clinical medicine*, 10(22), 5373.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10225373>
9. van der Weijden, M. A., Claushuis, T. A., Nazari, T., Lems, W. F., Dijkmans, B. A., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2012). High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clinical rheumatology*, 31(11), 1529–1535.  
<https://doi.org/10.1007/s10067-012-2018-0>
  10. Singh, H. J., Nimarpreet, K., Ashima, Das, S., Kumar, A., & Prakash, S. (2013). Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 7(12), 2832–2835.  
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6779.3770>
  11. Борткевич, О.П., Ситенко, А. О. (2022). Аналіз факторів ризику розвитку порушень мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з анкілозивним спондилітом. *Український ревматологічний журнал*, 87 (1), 1-5.
  12. Kim, J. W., Park, S., Jung, J. Y., Kim, H. A., Kwon, S. R., Choi, S. T., Kim, S. S., Kim, S. H., & Suh, C. H. (2022). Prevalence and Factors of Osteoporosis and High Risk of Osteoporotic Fracture in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Multicenter Comparative Study of Bone Mineral Density and the Fracture Risk Assessment Tool. *Journal of clinical medicine*, 11(10), 2830.  
<https://doi.org/10.3390/jcm11102830>
  13. Malochet-Guinamand, S., Pereira, B., Tatar, Z. et al. (2017). Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 18, 357.  
<https://doi.org/10.1186/s12891-017-1718-7>
  14. Van Staa, T. P., Leufkens, H. G., Abenhaim, L., Zhang, B., & Cooper, C. (2000). Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(6), 993–1000.  
<https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>

15. Li, E. K., Tam, L. S., Griffith, J. F., Zhu, T. Y., Li, T. K., Li, M., Wong, K. C., Chan, M., Lam, C. W., Chu, F. S., Wong, K. K., Leung, P. C., & Kwok, A. (2009). High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 36(8), 1646–1652. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081337>
16. van Staa, T. P., Leufkens, H. G., & Cooper, C. (2002). The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 13(10), 777–787. <https://doi.org/10.1007/s001980200108>
17. Amiche, M. A., Albaum, J. M., Tadrous, M., Pechlivanoglou, P., Lévesque, L. E., Adachi, J. D., & Cadarette, S. M. (2016). Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(5), 1709–1718. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3455-9>
18. Li, E. K., Tam, L. S., Griffith, J. F., Zhu, T. Y., Li, T. K., Li, M., Wong, K. C., Chan, M., Lam, C. W., Chu, F. S., Wong, K. K., Leung, P. C., & Kwok, A. (2009). High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 36(8), 1646–1652. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081337>
19. Swanson, C., Lorentzon, M., Conaway, H. H., & Lerner, U. H. (2006). Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. *Endocrinology*, 147(7), 3613–3622. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0717>



20. Ton, F. N., Gunawardene, S. C., Lee, H., & Neer, R. M. (2005). Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 20(3), 464–470. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041125>
21. Corrado, A., Rotondo, C., Mele, A., Cici, D., Maruotti, N., Sanpaolo, E., Colia, R., & Cantatore, F. P. (2021). Influence of glucocorticoid treatment on trabecular bone score and bone remodeling regulators in early rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 23(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02562-3>
22. Boone, J. B., Wheless, L., Camai, A., Tanner, S. B., & Barnado, A. (2021). Low prevalence of bone mineral density testing in patients with systemic lupus erythematosus and glucocorticoid exposure. *Lupus*, 30(3), 403–411. <https://doi.org/10.1177/0961203320979735>
23. Malaise, O., Paulissen, G., Deroyer, C., Ciregia, F., Poulet, C., Neuville, S., Plener, Z., Daniel, C., Gillet, P., Lechanteur, C., Brondello, J. M., de Seny, D., & Malaise, M. (2021). Influence of Glucocorticoids on Cellular Senescence Hallmarks in Osteoarthritic Fibroblast-like Synoviocytes. *Journal of clinical medicine*, 10(22), 5331. <https://doi.org/10.3390/jcm10225331>
24. Amarasekara, D. S., Yu, J., & Rho, J. (2015). Bone Loss Triggered by the Cytokine Network in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Journal of immunology research*, 2015, 832127. <https://doi.org/10.1155/2015/832127>
25. Jo, S., Wang, S. E., Lee, Y. L., Kang, S., Lee, B., Han, J., Sung, I. H., Park, Y. S., Bae, S. C., & Kim, T. H. (2018). IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1582-3>
26. Baraliakos, X., Listing, J., Rudwaleit, M., Sieper, J., & Braun, J. (2008). The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*, 10(5), R104. <https://doi.org/10.1186/ar2496>

27. Schett, G., Coates, L. C., Ash, Z. R., Finzel, S., & Conaghan, P. G. (2011). Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis research & therapy*, 13 Suppl 1(Suppl 1), S4. <https://doi.org/10.1186/1478-6354-13-S1-S4>
28. van der Heijde, D., Landewé, R., Einstein, S., Ory, P., Vosse, D., Ni, L., Lin, S. L., Tsuji, W., & Davis, J. C., Jr (2008). Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and rheumatism*, 58(5), 1324–1331. <https://doi.org/10.1002/art.23471>
29. Park, M. C., Chung, S. J., Park, Y. B., & Lee, S. K. (2008). Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. *Yonsei medical journal*, 49(2), 288–294. <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.2.288>
30. Landewé, R., Geusens, P., Boers, M., van der Heijde, D., Lems, W., te Koppele, J., van der Linden, S., & Garnero, P. (2004). Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 50(5), 1390–1399. <https://doi.org/10.1002/art.20222>
31. Garnero, P., Piperno, M., Gineyts, E., Christgau, S., Delmas, P. D., & Vignon, E. (2001). Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Annals of the rheumatic diseases*, 60(6), 619–626. <https://doi.org/10.1136/ard.60.6.619>
32. Lehmann, H. J., Mouritzen, U., Christgau, S., Cloos, P. A., & Christiansen, C. (2002). Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(6), 530–533. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.530>
33. Arnson, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the*

rheumatic diseases, 66(9), 1137–1142.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>

34. Arora, P., & Wang, T. J. (2017). Effect of Vitamin D Supplementation on Arterial Stiffness and Central Blood Pressure Indexes: Demystifying the Evidence. *Journal of the American Heart Association*, 6(10), e007466. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007466>
35. Ben-Shabat, N., Watad, A., Shabat, A., Bragazzi, N. L., Comaneshter, D., Cohen, A. D., & Amital, H. (2020). Low Vitamin D Levels Predict Mortality in Ankylosing Spondylitis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Nutrients*, 12(5), 1400. <https://doi.org/10.3390/nu12051400>
36. Helming, L., Böse, J., Ehrchen, J., Schiebe, S., Frahm, T., Geffers, R., Probst-Kepper, M., Balling, R., & Lengeling, A. (2005). 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*, 106(13), 4351–4358. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1029>
37. Sommer, A., & Fabri, M. (2015). Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T cells. *PloS one*, 10(6), e0130395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130395>
38. Wen, H., & Baker, J. F. (2011). Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 17(2), 102-107.
39. Zhu W, He X, Cheng K, et al. (2019) Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 7:22. Published 2019 Aug 5. doi:10.1038/s41413-019-0057-8
40. Erten, S., Kucuksahin, O., Sahin, A., Altunoglu, A., Akyol, M., & Koca, C. (2013). Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 52(3), 339–344. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9047>
41. Hmamouchi, I., Allali, F., El Hamdaoui, B., Amine, H., Rostom, S., Abouqa, R., & Hajjaj-Hassouni, N. (2013). The relation between disease activity,

- vitamin D levels and bone mineral density in men patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Reports.*;5:7–11.
42. Mermerci Zhan, B., Pekin Doğan, Y., Sivas, F., Bodur, H., & Ozoran, K. (2010). The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*, 30(3), 375–381. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0975-7>
  43. Durmus, B., Altay, Z., Baysal, O., & Ersoy, Y. (2012). Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chinese medical journal*, 125(14), 2511–2515.
  44. Sözen, T., Özışık, L., & Başaran, N. Ç. (2017). An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*, 4(1), 46–56. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
  45. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. (2010). *Osteoporosis Int.* 21(5). P. 1-6.
  46. Johnell, O., & Kanis, J. A. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 17(12), 1726–1733. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>
  47. Binkley N. (2009). A perspective on male osteoporosis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 23(6), 755–768. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.10.001>
  48. Harvey, N., Dennison, E., & Cooper C. (2010) Osteoporosis: impact on health and economics. *Rev. Rheumatol*, 6, 99-105.
  49. Ruaro, B., Casabella, A., Molfetta, L., Salton, F., Confalonieri, P., Confalonieri, M., Baratella, E., De Tanti, A., & Bruni, C. (2020). What Role Does Trabecular Bone Score Play in Chronic Inflammatory Rheumatic

Diseases?. *Frontiers in medicine*, 7, 600697.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.600697>

50. Shevroja, E., Lamy, O., Kohlmeier, L., Koromani, F., Rivadeneira, F., & Hans, D. (2017). Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 20(3), 334–345.  
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.019>
51. Buehring, B., Thomas, J., Wittkämper, T., Baraliakos, X., & Braun, J. (2020). Evaluation des Trabecular Bone Score (TBS) in der täglichen Praxis bei Patienten mit entzündlich rheumatischen und nichtentzündlichen Erkrankungen : Korrelation mit konventioneller Knochendichtemessung und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen [Evaluation of the trabecular bone score (TBS) in routine clinical care of patients with inflammatory rheumatic and non-inflammatory diseases : Correlation with conventional bone mineral density measurement and prevalence of vertebral fractures]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79(10), 1067–1074. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00764-9>
52. Kanis, JA. (2007). On behalf of the World Health Organization Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by University of Sheffield.
53. Looker, A. C., Sarafrazi Isfahani, N., Fan, B., & Shepherd, J. A. (2017). Trends in osteoporosis and low bone mass in older US adults, 2005-2006 through 2013-2014. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(6), 1979–1988.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-017-3996-1>

54. Костишин, Н. М. (2021). Мінеральна щільність великогомілкової кістки за умови моделювання глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу та впливу загальної вібрації: експериментальне дослідження. Буковинський медичний вісник. Т. 25, № 2., 62-67.
55. Поворознюк, В.В, Климовицький, Ф.В. (2009). Вікові та статеві особливості переломів кісток дистального відділу передпліччя в жителів промислового центру Донбасу. Травма, Т.10, №3, <http://www.mif-ua.com/archive/article/20198>
56. Корж, Н.А. (2011). Альфакальцидол в лікуванні остеопорозу і профілактики остеопоротичних переломів. Ортопедія, травматологія та протезування. № 3, 117-124.
57. Gullberg, B., Johnell, O., & Kanis, J. A. (1997). World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 7(5), 407–413. <https://doi.org/10.1007/pl00004148>.
58. Iskrant A. P. (2010). The classic: the etiology of fractured hips in females. 1968. *Clinical orthopaedics and related research*, 468(7), 1731–1735. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1267-y>
59. Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott, T. A., 3rd, & Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(4), 721–739. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>
60. Brown, J. P., Josse, R. G., & Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada (2002). 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal, journal de l'Association medicale canadienne*, 167(10 Suppl), p1–p34

61. Almeida, M., Laurent, M. R., Dubois, V., Claessens, F., O'Brien, C. A., Bouillon, R., Vanderschueren, D., & Manolagas, S. C. (2017). Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiological reviews*, 97(1), 135–187. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2015>
62. Yu H. (2016). Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2 Regulates Proinflammatory Cytokine Production and Osteoclastogenesis. *PloS one*, 11(5), e0156303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156303>
63. Chakkalakal D. A. (2005). Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 29(12), 2077–2090. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000192039.21305.55>
64. Nielsen, H. K., Lundby, L., Rasmussen, K., Charles, P., & Hansen, C. (1990). Alcohol decreases serum osteocalcin in a dose-dependent way in normal subjects. *Calcified tissue international*, 46(3), 173–178. <https://doi.org/10.1007/BF02555040>
65. Compston J. (2018). Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*, 61(1), 7–16. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
66. Soen S. (2012). *Clinical calcium*, 22(2), 229–235.
67. Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., De Laet, C., & Mellstrom, D. (2004). Epidemiology of Osteoporosis and Fracture in Men. *Calcified Tissue International*, 75(2), 90
68. Bischoff-Ferrari, H. A., Kiel, D. P., Dawson-Hughes, B., Orav, J. E., Li, R., Spiegelman, D. ... Willett, W. C. (2009). Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(5), 935-942.
69. Herbert, A. J., Williams, A. G., Hennis, P. J., Erskine, R. M., Sale, C., Day, S. H., & Stebbings, G. K. (2019). The interactions of physical activity, exercise and genetics and their associations with bone mineral density: implications for injury risk in elite athletes. *European journal of applied physiology*, 119(1), 29–47. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-4007-8>

70. Cauley J. A. (2011). Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. *Clinical orthopaedics and related research*, 469(7), 1891–1899. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1863-5>
71. Lewis, C. E., Ewing, S. K., Taylor, B. C., Shikany, J. M., Fink, H. A., Ensrud, K. E., Barrett-Connor, E., Cummings, S. R., Orwoll, E., & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group (2007). Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22(2), 211–219. <https://doi.org/10.1359/jbmr.061017>
72. Cameron, D.A. (2012). The biochemistry and physiology of bone. *The ultrastructure of bone*; 1: 191-236.
73. Osterhoff, G., Morgan, E. F., Shefelbine, S. J., Karim, L., McNamara, L. M., & Augat, P. (2016). Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury*, 47 Suppl 2(Suppl 2), S11–S20. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)47003-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)47003-8)
74. Föger-Samwald, U., Dovjak, P., Azizi-Semrad, U., Kersch-Schindl, K., & Pietschmann, P. (2020). Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI journal*, 19, 1017–1037. <https://doi.org/10.17179/excli2020-2591>
75. Pagliari, D., Ciro Tamburrelli, F., Zirio, G., Newton, E. E., & Cianci, R. (2015). The role of "bone immunological niche" for a new pathogenetic paradigm of osteoporosis. *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*, 2015, 434389. <https://doi.org/10.1155/2015/434389>
76. Siddiqui, J. A., & Partridge, N. C. (2016). Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 31(3), 233–245. <https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>
77. Park, B. K., Zhang, H., Zeng, Q., Dai, J., Keller, E. T., Giordano, T., Gu, K., Shah, V., Pei, L., Zarbo, R. J., McCauley, L., Shi, S., Chen, S., & Wang, C. Y. (2007). NF-kappaB in breast cancer cells promotes osteolytic bone metastasis



- by inducing osteoclastogenesis via GM-CSF. *Nature medicine*, 13(1), 62–69.  
<https://doi.org/10.1038/nm1519>
78. Wilson, S. R., Peters, C., Saftig, P., & Brömme, D. (2009). Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption. *The Journal of biological chemistry*, 284(4), 2584–2592.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M805280200>
79. Ginaldi, L., & De Martinis, M. (2016). Osteoimmunology and Beyond. *Current medicinal chemistry*, 23(33), 3754–3774.  
<https://doi.org/10.2174/0929867323666160907162546>
80. Srivastava, R. K., Dar, H. Y., & Mishra, P. K. (2018). Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Frontiers in immunology*, 9, 657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00657>
81. Body, J. J., Greipp, P., Coleman, R. E., Facon, T., Geurs, F., Ferman, J. P., Harousseau, J. L., Lipton, A., Mariette, X., Williams, C. D., Nakanishi, A., Holloway, D., Martin, S. W., Dunstan, C. R., & Bekker, P. J. (2003). A phase I study of AMG-007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer*, 97(3 Suppl), 887–892. <https://doi.org/10.1002/cncr.11138>
82. Walsh, L. J., Wong, C. A., Pringle, M., & Tattersfield, A. E. (1996). Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 313(7053), 344–346. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7053.344>
83. Калашніков, А.В., І. П. Марцінковський, І. П., Кузів, Є. Л., ОСТЕОПОРОЗ ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇД ІНДУКОВАНИЙ ОСТЕОПОРОЗ – МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА. Реферат. ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону. 219-224.
84. Buckley L, Humphrey MB. (2018). Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 379(26):2547-56.

85. De Vries, F., Bracke, M., Leufkens, H. G., Lammers, J. W., Cooper, C., & Van Staa, T. P. (2007). Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis and rheumatism*, 56(1), 208–214. <https://doi.org/10.1002/art.22294>
86. Kanis, J. A., Borgstrom, F., De Laet, C., Johansson, H., Johnell, O., Jonsson, B., Oden, A., Zethraeus, N., Pfleger, B., & Khaltsev, N. (2005). Assessment of fracture risk. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(6), 581–589. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1780-5>
87. Doherty W.J. (1995) The effect of Glucocorticoids on Osteoblast Function. *J. Bone Joint Surg. Vol. 77-A, № 3.P. 396–404*
88. Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A. & Bilezikian, J. P. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 18(10), 1319-1328.
89. Lane, N. E., Yao, W., Balooch, M., Nalla, R. K., Balooch, G., Habelitz, S., & Bonewald, L. F. (2006). Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 21(3), 466-476.
90. Lembessis, P., Kalariti, N., & Koutsilieris, M. (2004). Glucocorticoid receptor function suppresses insulin-like growth factor 1 activity in human KLE endometrial-like cells. *in vivo*, 18(1), 43-48
91. Zhang, Y. P., Gong, Y., Zeng, Q. Y., Hou, Z. D., & Xiao, Z. Y. (2015). A long-term, observational cohort study on the safety of low-dose glucocorticoids in ankylosing spondylitis: adverse events and effects on bone mineral density,

- blood lipid and glucose levels and body mass index. *BMJ open*, 5(6), e006957.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006957>
92. Mandl, P., Navarro-Compán, V., Terslev, L., Aegerter, P., van der Heijde, D., D'Agostino, M. A., Baraliakos, X., Pedersen, S. J., Jurik, A. G., Naredo, E., Schueller-Weidekamm, C., Weber, U., Wick, M. C., Bakker, P. A., Filippucci, E., Conaghan, P. G., Rudwaleit, M., Schett, G., Sieper, J., Tarp, S., ... European League Against Rheumatism (EULAR) (2015). EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(7), 1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206971>.
93. Kaya, A., Ozgocmen, S., Kamanli, A., & Ardicoglu, O. (2009). Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes?. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 18(6), 470–476. <https://doi.org/10.1159/000235897>
94. Karberg, K., Zochling, J., Sieper, J., Felsenberg, D., & Braun, J. (2005). Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *The Journal of rheumatology*, 32(7), 1290–1298.
95. E. Toussirot, F. Michel, D. Wendling, (2001). Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis, *Rheumatology*,40(8),882–888,
96. El Maghraoui, A., Borderie, D., Cherruau, B., Edouard, R., Dougados, M., & Roux, C. (1999). Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*, 26(10), 2205–2209
97. van der Weijden, M. A., van Denderen, J. C., Lems, W. F., Heymans, M. W., Dijkmans, B. A., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2011). Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clinical rheumatology*, 30(4), 497–503. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1538-8>

98. Di Munno, O, Ferro, F. (2019). The effect of biologic agents on bone homeostasis in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 37(3):502-507.
99. Horowitz, MC, Xi, Y., Wilson, K., Kacena, MA. (2001). Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev.* 12(1):9-18. doi: 10.1016/s1359-6101(00)00030-7. PMID: 11312114.
100. Ni, F., Zhang, Y., Peng, Y., Peng, X., & Li, J. (2021). Serum RANKL levels in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 16(1), 615. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02721-x>
101. Korczowska, I., Przepiera-Bedzak, H., Brzosko, M., Lacki, J. K., Trefler, J., & Hrycaj, P. (2011). Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis. *Advances in medical sciences*, 56(2), 264–269. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0049-4>
102. Menegatti, S., Bianchi, E., & Rogge, L. (2019). Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Frontiers in immunology*, 10, 382. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00382>
103. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, et al. (2011) The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* May; 22(5):1431-9. doi: 10.1007/s00198-010-1338-7.
104. Huang, J., Song, G., Yin, Z., Fu, Z., Ye, Z. (2016). Alteration of Bone Turnover Markers in Canonical Wingless Pathway in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arch Rheumatol.* 31(3):221 - 228. Published 2016 Apr 15. doi:10.5606/ArchRheumatol.2016.5857
105. Park, M., Chung, S., Park, Y., Lee, S. (2008). Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with

- ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 49(2):288-94. doi: 10.3349/ymj.2008.49.2.288.
106. Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H. et al. (2012) FRAX® with and without bone mineral density // *Calcif Tissue Int.* 1. P. 1-13.
107. Lee, S. Y., Song, R., Yang, H. I., Chung, S. W., Lee, Y. A., Hong, S. J., Yun, S. J., & Lee, S. H. (2021). The bone bridge significantly affects the decrease in bone mineral density measured with quantitative computed tomography in ankylosing spondylitis. *PloS one*, 16(4), e0249578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249578>
108. Baraliakos, X., Listing, J., von der Recke, A., Braun, J. (2009). The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis—evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol.* 36(5):997–1002. 10.3899/jrheum.080871
109. Speden, D., Calin, A., Ring, F., Bhalla, A. (2002). Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 29(3):516-21.
110. Poddubnyy, D., Haibel, H., Listing, J., Marker-Hermann, E., Zeidler, H., Braun, J. (2012). Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum;* 64(5):1388–1398. doi: 10.1002/art.33465.
111. Schett, G., Rudwaleit, M. (2010). Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* vol. 24: 363-371.
112. Baron, R., Rawadi, G. (2007). Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 14:2635–2643. doi: 10.1210/en.2007-0270
113. Klingberg, E., Nurkkala, M., Carlsten, H., & Forsblad-d'Elia, H. (2014). Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *The Journal of rheumatology*, 41(7), 1349–1356. <https://doi.org/10.3899/jrheum.13>

114. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, et al. (2012) High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 71: 572–574
115. Korczowska. (2011). Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis// *Adv. Med. Sci.* Vol. 56(2): 264-269.
116. Maksymowych, W.P., Chiowchanwisawakit, P., Clare, T., Pedersen, S.J., Ostergaard, M., Lambert, R.G. (2009). Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 14:93–102. doi: 10.1002/art.24132.
117. Lories RJ. (2018). Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 32:331–41.
118. Ramiro, S., van der Heijde, D., van Tubergen, A. (2014). Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 73:1455.
119. Deminger, A., Klingberg, E., Geijer, M., Göthlin, J., Hedberg, M., Rehnberg, E., Carlsten, H., Jacobsson, L., Forsblad-d'Elia, H. (2018). A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 3;20(1):162.
120. Maas, F., Spoorenberg, A., Brouwer, E., Bos, R., Efte, M., Chaudhry, R., Veeger, N., van Ooijen, P., Wolf, R., Bootsma, H., van der Veer, E., Arends, S. (2015). Spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- $\alpha$  blocking therapy: a prospective longitudinal observational cohort study. *PLoS One.* Apr 16;10(4):e0122693
121. Killinger, Z., Kužma, M., Tomková, S., Brázdilová, K., Jackuliak, P., Payer, J. (2021). Prediction of Vertebral Fractures by Trabecular Bone Score in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Physiol Res.* 30;70 (Suppl 1): S53-S60. doi: 10.33549/physiolres.934774.

122. Wu, X., Zhang, L., Bian, T., Man, S., Li, H., Liu, W., & Zhou, Y. (2022). The correlation between volumetric bone mineral density and morphological parameters of the proximal femur and clinical outcomes in ankylosing spondylitis patients with hip involvement. *BMC musculoskeletal disorders*, 23(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04912-3>
123. Jun, J., Joo, K., Her, M., Kim, T., Bae, S., Yoo, D. (2006). Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 33:1637–1641.
124. Mitra, D., Elvins, D., Speden, D., Collins, A. (2000). The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*; 39:85–89. doi: 10.1093/rheumatology/39.1.85.
125. Westerveld, L.A., Verlaan, J.J., Oner, F.C. (2008). Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: A systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur. Spine J*. 18:145–156. doi: 10.1007/s00586-008-0764-0.
126. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*, 10(4), 482–496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
127. Di Rosa, M., Malaguarnera, M., Nicoletti, F., & Malaguarnera, L. (2011). Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*, 134(2), 123–139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x>
128. Leary, P. F., Zamfirova, I., Au, J., & McCracken, W. H. (2017). Effect of latitude on vitamin D levels. *Journal of Osteopathic Medicine*, 117(7), 433–439.
129. Watad, A., Azrielant, S., Bragazzi, N. L., Sharif, K., David, P., Katz, I., ... & Shoenfeld, Y. (2017). Seasonality and autoimmune diseases: the contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 82, 13-30.

130. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, Connie M. (2011). Weaver, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 7, 1 Pages 1911–1930
131. Klingberg, E., Oleröd, G., Hammarsten, O. (2016). The vitamin D status in ankylosing spondylitis in relation to intestinal inflammation, disease activity, and bone health: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 27(6):2027-33. doi: 10.1007/s00198-016-3489-7
132. Deng, S., He, Y., Nian, X. (2019). Relationship between Vitamin D levels and pain and disease activity in patients with newly diagnosed axial spondyloarthritis. *Int J Nurs Sci.* 7(1):54-59.
133. Cai, G., Wang, L., Fan, D. (2015) Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* Jan 1;438:316-22.
134. Zhao, S., Duffield, S. J., Moots, R. J., & Goodson, N. J. (2014). Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(9), 1595–1603. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu042>
135. Kolahi, S., Khabbazi, A., Kazemi, N. (2019). Does vitamin D deficiency contribute to higher disease activity in patients with spondyloarthritis? *Immunol Lett.* Aug;212:1-5.
136. Yazmalar, L., Ediz, L., Alpayci, M. (2013). Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr Health Sci* 13(1):47-55. doi:10.4314/ahs.v13i1.7
137. Guła, Z., Kopczyńska, A., Hańska, K. (2018). Vitamin D serum concentration is not related to the activity of spondyloarthritis - preliminary study. *Reumatologia.* 56(6):388-391. doi:10.5114/reum.2018.80717
138. Lange, U., Jung, O., Teichmann, J., Neeck G. (2001). Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and



- parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis International*. 12(12):1031–1035. doi: 10.1007/s001980170013
139. Official Positions of the ISCD as updated in 2019. <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Adult-1.pdf>
140. Krugh, M., & Langaker, M. D. (2022). Dual Energy X-ray Absorptiometry. In StatPearls. StatPearls Publishing
141. Kilic, E., Ozgocmen, S. (2015). Bone mass in axial spondyloarthritis: A literature review. *World J Orthop*. 18;6(2):298-310. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.298. PMID: 25793171; PMCID: PMC4363813
142. Deminger, A., Klingberg, E., Lorentzon, M., Geijer, M., Göthlin, J., Hedberg, M. (2017). Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study. *Arthritis Res Ther*;19:273.
143. Fitzgerald, G., Anachebe, T., McCarroll, K., O'Shea, F. (2020). Measuring bone density in axial spondyloarthropathy: time to turn things on their side? *Int J Rheum Dis*.; 23:358–366
144. Lorentzon, M., Branco, J., Brandi, M. L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Cooper, C., Cortet, B., Diez-Perez, A., Ferrari, S., Gasparik, A., Herrmann, M., Jorgensen, N. R., Kanis, J., Kaufman, J. M., Laslop, A., Locquet, M., Matijevic, R., McCloskey, E., Minisola, S., Pikner, R., ... Cavalier, E. (2019). Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Advances in therapy*, 36(10), 2811–2824. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>
145. Kuzniak, N. B., Boytsanyuk, S. I., & Sukhovolets, I. O.(2015). Використання біохімічних маркерів кісткового метаболізму в стоматології. *Клінічна Стоматологія*. 99-104
146. Greenblatt, M. B., Tsai, J. N., & Wein, M. N. (2017). Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clinical chemistry*, 63(2), 464–474. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.259085>

147. Oury, F., Khrimian, L., Denny, C. A., Gardin, A., Chamouni, A., Goeden, N., Huang, Y. Y., Lee, H., Srinivas, P., Gao, X. B., Suyama, S., Langer, T., Mann, J. J., Horvath, T. L., Bonnin, A., & Karsenty, G. (2013). Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell*, 155(1), 228–241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.042>
148. Oury, F., Sumara, G., Sumara, O., Ferron, M., Chang, H., Smith, C. E., Herno, L., Suarez, S., Roth, B. L., Ducy, P., & Karsenty, G. (2011). Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*, 144(5), 796–809. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.004>
149. Chong, W., Molinolo, A., Chen, C., Collins, M. (2011). Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*; 18 (3): R53–77. DOI: 10.1530/ERC-11-0006
150. Seibel, M. J. (2005). Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26(4), 97–1
151. Поворознюк, В. В., & Балацька, Н. І. (2013). Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу. *Мистецтво лікування*, (2-3), 12-14.
152. Garnero, P., Ferreras, M., Karsdal, M.A., Nicamhlaibh, R., Risteli, J., Borel, O., Qvist, P., Delmas, P.D., Foged, N.T., Delaisse, J.M. (2003). The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J. Bone Miner. Res.*; 18:859–867
153. Vasikaran, S., Eastell, R., Bruyere, O., Foldes, A.J., Garnero, P., Griesmacher, A., McClung, M., Morris, H.A., Silverman, S., Trenti, T. (2011). Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos. Int.* 22:391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1\
154. Garnero, P., Delmas, P.D. (2004). Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* Mar. 4(1). P. 50–63.

155. Tian, A., Ma, J., Feng, K. (2019). Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 14:68. doi: 10.1186/s13018-019-1100-6
156. Linden, S. V. D., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
157. Braun, J. V., Van Den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E., ... & Geher, P. (2011). 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(6), 896-904
158. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 року № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія“, додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерєва)» Електронний документ. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06#Text>
159. Олексів, Н. М., Масик, О.М., & Надашкевич, О.Н. (2010) Валідизація україномовної версії шкал BASDAI та BASFI. Український ревматологічний журнал, 2 (40), 51-56.
160. Zochling, J. (2011). Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS - G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ - S). *Arthritis care & research*, 63(S11), S47-S58.

161. Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Dual energy x-ray absorptiometry (dxa) procedures manual. National Health and Nutrition Examination Survey.
162. Alawi, M., Begum, A., Harraz, M., Alawi, H., Bamagos, S., Yaghmour, A., & Hafiz, L. (2021). Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) Scan Versus Computed Tomography for Bone Density Assessment. *Cureus*, 13(2), e13261. <https://doi.org/10.7759/cureus.13261>
163. Rosenbaum, J., Chandran, V., Atul Deodhar, Daniel Clegg. (2012). Management of Comorbidities in Ankylosing Spondylitis. *American Journal of the Medical Sciences*, Volume 343, Issue 5, 364 – 366.
164. Briot, K., & Roux, C. (2015). Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD open*, 1(1), e000052. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000052>
165. Pavliuk O., Shevchuk S., Zviahina O., Smaha T. (2022). The quality of life in patients with ankylosing spondylitis evaluated under SF-36 questionnaire, its connection with the disorder of bone mineral density. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81, 1542.
166. Shevchuk, S., Pavliuk, O. (2020). The role of age, duration of the disease and cumulative glucocorticoid dose in the formation of disorders of the structural and functional state of bone tissue in men with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1652-1653.
167. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2020). Структурно – функціональний стан кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт в залежності від форми та активності захворювання. *Матеріали XVII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2020»* Вінниця. С. 505-506.
168. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2021). Levels of osteocalcin and procollagen I N-terminal propeptide (PINP) in men suffering from ankylosing spondilitis. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(10 pt 1), 2384-2391.

169. Kwon, S., Lim, M., Suh, C., Park, S., Hong, Y., Yoon, B. (2012). Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int.*; 32(8):2523–2527
170. Visvanathan, S., van der Heijde, D., Deodhar, A., Wagner, C., Baker, D. G., Han, J., & Braun, J. (2009). Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(2), 175–182. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084426>
171. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2021). Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Тернопіль, С. 17-18.
172. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2021). Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини. Матеріали XVIII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021». Вінниця. С. 541.
173. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2020). Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) у чоловіків хворих на анкілозивний спондилоартрит, зв'язок з перебігом захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень». Львів. С. 31-32.
174. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2020). Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». Дніпро. С. 62-64

175. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2021). Levels of osteocalcin and procollagen I N-terminal propeptide (PINP) in men suffering from ankylosing spondylitis. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(10 pt 1), 2384-2391.
176. De Martinis, M., Sirufo, M. M., & Ginaldi, L. (2020). Osteoporosis: Current and Emerging Therapies Targeted to Immunological Checkpoints. *Current medicinal chemistry*, 27(37), 6356–6372. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190730113123>
177. Zhao, S., Thong, D., Duffield, S. (2017) Vitamin D Deficiency in Axial Spondyloarthritis is Associated With Higher Disease Activity. *Arch Rheumatol*. Mar 24;32(3):209-215
178. Павлюк, О.М. (2021). The level of vitamin D in men suffering from ankylosing spondylitis, connection with disease activity and structural and functional state of bone tissue. *Матеріали 75-ої Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Самарканд, Узбекистан. Частина I*. С. 140.
179. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М. (2020). Рівень вітаміну D у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з віком, тривалістю захворювання та глюкокортикоїдним навантаженням. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини»*. Одеса, 2020. С. 85-88.
180. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Шевчук, О.В., Маринич, Л.І., Денищич, Л.П. (2020). Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. *Український ревматологічний журнал*, 82(4), 12-19.
181. Clunie, G., & Horwood, N. (2020). Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features?. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12, 1759720X20969260. <https://doi.org/10.1177/1759720X20969260>

182. Chen, B., Huang, K., Ye, L. (2015) Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. *J Transl Med.* 13:36. doi:10.1186/s12967-015-0394-3158.
183. Terkawi, M. A., Matsumae, G., Shimizu, T., Takahashi, D., Kadoya, K., & Iwasaki, N. (2022). Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms23031786>
184. Dischereit, G., Lange, U. (2019). Rheumatism and bone metabolism. *Orthopade*; 48:911-916.
185. Lange, U., Teichmann, J., Strunk, J., Müller-Ladner, U., & Schmidt, K. L. (2005). Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(12), 1999–2004. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1990-5>
186. Wang, D., Hou, Z., Gong, Y., Chen, S., Lin, L., Xiao, Z. Bone edema on magnetic resonance imaging is highly associated with low bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *PloS one.* 2017, 12(12), e0189569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189569>
187. Vasdev, V., Bhakuni, D., Garg, M. (2011). Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 14(1):68–73.
188. Lange, U., Boss, B., Teichmann, J., Klör, H., Neeck, G. (2000). Serum amyloid A - an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 19 (4): 119-122. doi: 10.1007/s002960050114
189. Nazir, L., Rehman, S., Riaz, A., Saeed, M., & Perveen, T. (2015). Frequency of low bone mineral density in spondyloarthropathy presenting at a tertiary care hospital. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 65(9), 973–977.

190. Hu, L. Y., Lu, T., Chen, P. M., Shen, C. C., Hung, Y. M., & Hsu, C. L. (2019). Should clinicians pay more attention to the potential underdiagnosis of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? A national population-based study in Taiwan. *PloS one*, 14(2), e0211835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211835>
191. Marques, M. L., Ramiro, S., Machado, P. M., van der Heijde, D., & van Gaalen, F. A. (2020). No relationship between bone mineral density and syndesmophyte formation at the same level in the lumbar spine of patients with radiographic axial Spondyloarthritis. *RMD open*, 6(3), e001391. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001391>
192. Nigil Haroon, N., Szabo, E., Raboud, J. M., Mcdonald-Blumer, H., Fung, L., Josse, R. G., Inman, R. D., & Cheung, A. M. (2015). Alterations of bone mineral density, bone microarchitecture and strength in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study using high-resolution peripheral quantitative computerized tomography and finite element analysis. *Arthritis research & therapy*, 17, 377. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0873-1>
193. Cai, P. L., Yan, Y. Y., Wei, W., Chen, X. S., Zhao, J., Zhang, Z. K., & Zhang, P. (2020). The bone mineral density of hip joint was reduced in the initial stage of ankylosing spondylitis?. *Medicine*, 99(8), e19132. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019132L>
194. Swanson, C., Lorentzon, M., Conaway, H., Lerner, U. (2006). Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. *Endocrinology*. 147(7):3613-22. doi: 10.1210/en.2005-0717
195. Sato, A. Y., Richardson, D., Cregor, M., Davis, H. M., Au, E. D., McAndrews, K., Zimmers, T. A., Organ, J. M., Peacock, M., Plotkin, L. I., & Bellido, T. (2017). Glucocorticoids Induce Bone and Muscle Atrophy by Tissue-Specific Mechanisms Upstream of E3 Ubiquitin Ligases. *Endocrinology*, 158(3), 664–677. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1779>



196. Ramírez, J., Nieto-González, J. C., Curbelo Rodríguez, R., Castañeda, S., Carmona, L. (2018). Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 48 (1): 44-52.
197. Adami, G., Fassio, A., Rossini, M., Caimmi, C., Giollo, A., Orsolini, G., Viapiana, O., & Gatti, D. (2019). Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5867. <https://doi.org/10.3390/ijms20235867>
198. Головач, І. Ю. (2011). Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: етапи розвитку вчення в Україні та сучасний стан проблеми. *Боль. Суставы. Позвоночник*, (3), 47-53
199. Барна, О. М., Корост, Я. В., Аліфер, О. О., Головач, І. Ю., Пехенько, В. С., Дивнич, Є. Ю., & Лотушко, В. В. (2018). Оцінка стану кісткової тканини за показниками ультразвукової денситометрії у гендерному аспекті (дослідження СКЕЛЕТ).
200. Kim, R., Hong, Y., Park, S., Ju, J., Kang, K. (2018). The mineral density predicts the formation of new syndesmophytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 16; 20(1): 231. doi: 10.1186/s13075-018-1731-8. PMID: 30326956; PMCID: PMC6235222
201. Schett, G., Landewé, R., van der Heijde, D. (2007). Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis.* 66(6): 709-11.
202. Diarra, D., Stolina, M., Polzer, K., Zwerina, J., Ominsky, M., Dwyer, D., Korb, A., Smolen, J., Hoffmann, M., Scheinecker, C., Heide, D., van der Landewe, R., Lacey, Richards, W., Schett, G. (2007). Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 13:156–163. doi: 10.1038/nm1538.
203. Lories, R., Derese, I., de Bari, C., Luyten, F. (2007). Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 56:489–497. doi: 10.1002/art.22372

204. Kim, J., Chung, M.K., Lee, J. et al. Low bone mineral density of vertebral lateral projections can predict spinal radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. (2019). *Clin Rheumatol.* 38; 3567–3574. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04743-7>.
205. Poddubnyy, D., Protopopov, M., Haibel, H., Braun, J., Rudwaleit, M., Sieper, J. (2016). High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 75:2114–8. [10.1136/annrheumdis-2016-209209](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209209)
206. Baraliakos, X., Listing, J., Rudwaleit, M., Sieper, J., Braun, J. (2008). The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 10(5):R104. doi: [10.1186/ar2496](https://doi.org/10.1186/ar2496)
207. Grazio, S., Kusić, Z., Cvijetić, S. (2012). Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 32; 2801–2808 <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2066-9>
208. Howe, T.E., Shea, B., Dawson, L.J. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 7. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858 [http://www.kdpu-nt.gov.ua/sites/default/files/work\\_files/R35\\_1.doc](http://www.kdpu-nt.gov.ua/sites/default/files/work_files/R35_1.doc)
209. Kang, K., Kim, I., Jung, S., Kwok, S., Ju, J., Park, K., Hong, Y., Park, S. (2014). Incidence and predictors of morphometric vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 16;16(3):R124. doi: [10.1186/ar4581](https://doi.org/10.1186/ar4581).
210. Özlem Altindag, Mehmet Karakoç1, Neslihan Soran, Hasan Tabur, Ahmet Demirkol. (2008). Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatism*; 23: 42-5

211. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. (2013) Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 25;5(7):2502-21. doi: 10.3390/nu5072502
212. Grisar, J., Bernecker, P., Aringer, M., Redlich, K., Sedlak, M., Wolozczuk, W., Spitzauer, S., Grampp, S., Kainberger, F., Ebner, W., Smolen, J., Pietschmann, P. (2002) Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol.*; 29(7):1430-6. PMID: 12136902., ML, Tsai, T., Lai, P., Chen, W. (2017). Correlation of blood bone turnover biomarkers and Wnt signaling antagonists with AS, DISH, OPLL, and OYL. *BMC Musculoskelet Disord*. 2;18(1):61.
213. Perpétuo, I., Caetano-Lopes, J., Vieira-Sousa, E. (2017). Ankylosing Spondylitis Patients Have Impaired Osteoclast Gene Expression in Circulating OPsteoclast Precursors [published correction appears in *Front Med (Lausanne)*. 4:38.
214. Li, X., Liang, A., Chen, Y., Lam, N., Long, X., Xu, X., Zhong, S. (2021). Procollagen I N-terminal peptide correlates with inflammation on sacroiliac joint magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis but not in non-radiographic axial spondyloarthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. Aug 12:roab044.
215. Borman, P., Bodur, H., Bingöl, N., Bingöl, S., Bostan, E. (2001). Bone mineral density and bone turnover markers in a group of male ankylosing spondylitis patients: relationship to disease activity. *J Clin Rheumatol*. 7(5):315-321. doi:10.1097/00124743-200110000-00011
216. Kaneko, K., & Kawai, S. (2011). *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi* Japanese journal of clinical immunology, 34(3), 138–148. <https://doi.org/10.2177/jsci.34.138>.
217. Goldring, S. (2013). Osteoimmunology and bone homeostasis: relevance to spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 15(7):342. doi:10.1007/s11926-013-0342-2

218. Coury, F., Peyruchaud, O., & Machuca-Gayet, I. (2019). Osteoimmunology of Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00679>
219. Muntean, L., Rojas-Vargas, M., Font, P., Simon, S., Rednic, S., Schiotis, R., Stefan, S., Tamas, M., Bolosiu, H., Collantes-Estévez, E. (2011). Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. May; 30(5):691-5. doi: 10.1007/s10067-010-1648-3. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21221691.
220. Gamez-Nava, J., de la Cerda-Trujillo, L., Vazquez-Villegas, M. (2016). Association between bone turnover markers, clinical variables, spinal syndesmophytes and bone mineral density in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 45(6):480-490. doi:10.3109/03009742.2016.1152399
221. Arends, S., Spoorenberg, A., Houtman, P., Leijnsma, M., Bos, R., Kallenberg, C., Groen, H., Brouwer, E., van der Veer, E. (2012). The effect of three years of TNF $\alpha$  blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. Apr 30;14(2):R98. doi: 10.1186/ar3823.
222. Taylan, A., Sari, I., Akinci, B., Bilge, S., Kozaci, D., Akar, S., Colak, A., Yalcin, H., Gunay, N., Akkoc, N. (2012). Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2;13:191. doi: 10.1186/1471-2474-13-191. PMID: 23025387; PMCID: PMC3492209.
223. Dovio, A., Perazzolo, L., Osella, G., Ventura, M., Termine, A., Milano, E., Bertolotto, A., Angeli, A. (2004). Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(10):4923-8. doi: 10.1210/jc.2004-0164

224. Tengstrand, B., Larsson, E., Klareskog, L. (2007) Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* Sep-Oct;36(5):351-8..
225. Epsley, S., Tadros, S., Farid, A., Kargilis, D., Mehta, S., & Rajapakse, C. S. (2021). The Effect of Inflammation on Bone. *Frontiers in physiology*, 11, 511799. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.511799>
226. Ogasawara, T., Yoshimine, Y., Kiyoshima, T., Kobayashi, I., Matsuo, K., Akamine, A., & Sakai, H. (2004). In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *Journal of periodontal research*, 39(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00699.x>.
227. Arends, S., Spoorenberg, A., Efde, M., Bos, R., Leijnsma, M. K., Bootsma, H., Veeger, N. J., Brouwer, E., & van der Veer, E. (2014). Higher bone turnover is related to spinal radiographic damage and low bone mineral density in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *PloS one*, 9(6), e99685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099685>
228. Žagar, I., Delimar, V., Čota, S. (2019) Correspondence of vitamin D status with functional scores and disease activity among Croatian patients with ankylosing spondylitis: a preliminary study. *Psychiatr Danub.* Mar;31(Suppl 1):105-111.
229. Dhawan, P., Christakos, S. (2010) Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem.* Aug 15;110(6):1314-23.
230. Kurahashi, I., Matsunuma, A., Kawane, T. (2002) Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrine.* Mar;17(2):109-18.

231. Mora, J., Iwata, M., von Andrian, U. (2008) Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* Sep;8(9):685-98. doi: 10.1038/nri2378.
232. Laird, E., Ward, M., McSorley, E. (2010) Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients.* 2(7):693-724.

## ДОДАТКИ А

### **Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М. (2021). Disorders of the structural and functional state of bone tissue in men with ankylosing spondylitis, the connection with the course of the disease. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(8), 1856-1862.
2. Павлюк, О.М., Шевчук, С.В. (2021). Levels of osteocalcin and procollagen I N-terminal propeptide (PINP) in men suffering from ankylosing spondilitis. *Wiadomosci Lekarskie*, 74(10 pt 1), 2384-2391.
3. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Шевчук, О.В., Маринич, Л.І., Денищич, Л.П. (2020). Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. *Український ревматологічний журнал*, 82(4), 12-19.
4. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Коробко, О.А. (2021). Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання. *Український ревматологічний журнал*, 85(3), 1-7.

### **Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

5. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М. (2021). Якість життя у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок із перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. *Біль. Суглоби. Хребет*, 11(2), 26-34.

### **Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Shevchuk, S., Pavliuk, O. (2020). The role of age, duration of the disease and cumulative glucocorticoid dose in the formation of disorders of the structural and functional state of bone tissue in men with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 1652-1653. (Тези).

7. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Роль активності захворювання в формуванні порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвячена 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Харків, 2020. С. 187 – 188. (Тези).
8. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Структурно – функціональний стан кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт в залежності від форми та активності захворювання. Матеріали XVII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2020» Вінниця, 2020. С. 505-506. (Тези).
9. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Зв'язок рівнів остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) зі структурно – функціональним станом кісткової тканини у чоловіків хворих на анкілозивний спондилоартрит. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». Тернопіль, 2020. С. 46-47. (Тези).
10. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) у чоловіків хворих на анкілозивний спондилоартрит, зв'язок з перебігом захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень». Львів, 2020. С. 31-32. (Тези).
11. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні остеокальцину та N-кінцевого пропептиду проколагену I типу (PINP) у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». Дніпро, 2020. С. 62-64. (Тези).



12. Шевчук С.В., Павлюк О.М. Рівень вітаміну D у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з віком, тривалістю захворювання та глюкокортикоїдним навантаженням. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини». Одеса, 2020. С. 85-88. (Тези).
13. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Тернопіль, 2021. С. 17-18. (Тези).
14. Павлюк О.М., Шевчук С.В. Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини. Матеріали XVIII Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021». Вінниця, 2021. С. 541. (Тези).
15. Павлюк О.М. The level of vitamin D in men suffering from ankylosing spondylitis, connection with disease activity and structural and functional state of bone tissue. Матеріали 75-ої Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Самарканд, Узбекистан, 2021. Частина I. С. 140. (Тези).
16. Шевчук С.В., Павлюк О.М. Якість життя у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з активністю захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. International Scientific and practical conference “Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries”. Czestochowa, Польща. 2021. С. 124-126. (Тези).
17. Pavliuk O., Shevchuk S., Zviahina O., Smaha T. (2022). The quality of life in patients with ankylosing spondylitis evaluated under SF-36 questionnaire, its connection with the disorder of bone mineral density. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81, 1542. (Тези).


## ДОДАТКИ Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор з наукової роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І. Пирогова  
 д.м.н. проф. О.В. Власенко  
 » травня 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини».
2. **Установа-розробник:** «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету», кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
 Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Павлюк Оксана Миколаївна
3. **Джерело інформації:** стаття  
 Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Шевчук, О.В., Маринич, Л.І., Денишич, Л.П. (2020). Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. Український ревматологічний журнал, 82(4), 12-19.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №2
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №2.
6. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №2.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 26.05.22 (протокол № 8)

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2  
 Вінницького національного  
 медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
 доктор медичних наук, професор

  
 С. В. Шевчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор ЗВО з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
професор Олег ВЛАСЕНКО

*Олег Власенко*  
«26» жовтня 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівні N-кінцевого пропептиду проколагену I типу та остеокальцину у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок зі структурно – функціональним станом кісткової тканини».
2. **Установа-розробник:** “Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету”, кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Павлюк Оксана Миколаївна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Pavliuk O., Shevchuk S. (2021). Levels of osteocalcin and procollagen I N-terminal propeptide (PINP) in men suffering from ankylosing spondylitis. Wiadomosci Lekarskie, 74(10 pt 1), 2384-2391.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1
6. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики остеопроліферативних процесів у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №1
9. Затверджено на засіданні кафедри від 24.10.22 (протокол № 4)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

*Микола Станіславчук*

Микола СТАНІСЛАВЧУК



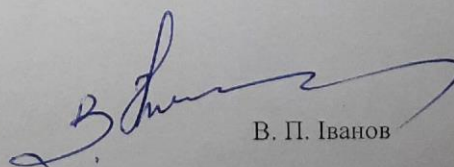
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.м.н. проф. О.В. Власенко  
» 25.03.22 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з мінеральною щільністю кісткової тканини».
2. **Установа-розробник:** «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету», кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Павлюк Оксана Миколаївна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Шевчук, О.В., Маринич, Л.І., Денищич, Л.П. (2020). Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. Український ревматологічний журнал, 82(4), 12-19.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №3
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №3
6. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики остеопорозу у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №3.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 25.03.22 (протокол № 3)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

  
В. П. Іванов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Науково-дослідного інституту  
реабілітації осіб з інвалідністю нлнк  
ВНМУ ім. М. І. Пирогова

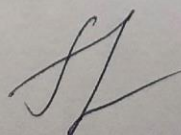
Куриленко І. В.

« 18 » листопада 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень остеокальцину у чоловіків хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок зі структурно – функціональним станом кісткової тканини».
2. **Установа-розробник:** «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету», кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Павлюк Оксана Миколаївна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Pavliuk O., Shevchuk S. (2021). Levels of osteocalcin and procollagen I N-terminal propeptide (PINP) in men suffering from ankylosing spondylitis. Wiadomosci Lekarskie, 74(10 pt 1), 2384-2391
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ревматологічне відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю навчально-наукового лікувального комплексу Вінницького національного медичного університету.
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній, лікувальній та профілактичній роботі ревматологічного відділення
6. **Строк впровадження:** 2021-2022 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній, лікувальній та профілактичній роботі ревматологічного відділення дозволяє покращити діагностику остеопроліферативних процесів у хворих на анкілозивний спондиліт
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну, лікувальну та профілактичну роботу ревматологічного відділення

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач ревматологічного відділення  
Науково-дослідного інституту  
реабілітації осіб з інвалідністю нлнк  
ВНМУ ім. М. І. Пирогова



О. Ю. Галютіна



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор Комуніального некомерційного  
 підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня  
 імені М.І.Пирогова Вінницької обласної Ради»  
 Жупанов О.Б.  
 « 29 » листопада 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з мінеральною щільністю кісткової тканини».
2. **Установа-розробник:** «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету», кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Павлюк Оксана Миколаївна
3. **Джерело інформації:** стаття
4. Шевчук, С.В., Павлюк, О.М., Коробко, О.А. (2021). Рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 85(3), 1-7.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ревматологічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня №1».
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі ревматологічного відділення.
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі ревматологічного відділення дозволяє покращити діагностику остеопорозу у хворих на анкілозивний спондиліт.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу ревматологічного відділення.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач Високоспеціалізованого  
 клінічного Центру ревматології,  
 остеопорозу та біологічної терапії

Школіна Н. В.