



О. М. Павлюк<sup>1</sup>, Л. І. Маринич<sup>1</sup>, Л. П. Денищич<sup>1</sup>,  
І. П. Кувікова<sup>2</sup>, О. В. Шевчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова

<sup>2</sup> Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю  
Вінницького національного медичного університету  
імені М. І. Пирогова

## Особливості стану мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт: частота й характер порушень; вміст метаболічних показників синтезу та резорбції кісткової тканини, вітаміну D в сироватці крові; достовірні чинники порушень

**Вступ.** Остеопороз посідає важливе місце серед ускладнень анкілозивного спондиліту (АС) і часто спостерігається на ранніх стадіях захворювання. Втрата кісткової маси значно збільшує ризик виникнення низькоенергетичних переломів, які у хворих на АС трапляються в чотири рази частіше, ніж у загальній популяції [15]. Проте діагностика остеопорозу утруднена, оскільки патологічне кісткоутворення, яке властиве АС, викликає завищену оцінку загальної щільності кістки, а її значення можуть бути нормальними або високими навіть за наявності остеопорозу [8, 14]. Чітких механізмів наростання тяжкості остеопорозу у хворих на АС достеменно не визначено. Відомо, що саме системний запальний процес відіграє важливу роль у виникненні генералізованої втрати кісткової маси, безпосередньо впливаючи на ремоделювання кісткової тканини [25]. Повідомляється, що саме ціла низка прозапальних цитокінів (Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), ІЛ-1, ІЛ-17 тощо) стимулює утворення остеокластів і регулює їхню резорбтивну активність, що призводить до руйнування кісткової тканини у хворих на АС [7]. Водночас саме через гіперпродукцію медіаторів запалення відбуваються надмірна активація остеобластів і синтез патологічно нової кісткової тканини [13]. Тому наразі немає інформації про роль активного запального процесу у хворих на АС у формуванні порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Сьогодні значну увагу приділяють вивченню вітаміну D, який відіграє ключову роль у регулюванні

кальцієво-фосфорного обміну, а також є імуномодулятором природженої й адаптивної імунної системи [5]. За інформацією з літератури, у хворих на АС спостерігається зниження показника 25(OH)D в сироватці крові [21, 28, 29], проте немає відомостей щодо його зв'язку зі структурно-функціональним станом кісткової тканини.

Визначення показників маркерів кісткового метаболізму (остеокальцин (OC), N-кінцевий пропептид проколагену I типу, N-кінцевий телопептид колагену I типу (NTx)) є однією з найважливіших оцінок активності остеокластів і остеобластів [22]. Детальний аналіз цих показників можна використовувати для моніторингу змін МЩКТ й прогнозу наростання тяжкості втрати кісткової маси [10, 19]. Однак такі показники в осіб контрольної групи та чоловіків Подільської популяції, хворих на АС, не з'ясовано. Чітких відомостей щодо зв'язку між станом МЩКТ й метаболічними маркерами резорбції та кісткоутворення також немає.

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості стану мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, на основі визначення частоти й характеру її порушень, оцінки вмісту метаболічних показників синтезу та резорбції кісткової тканини, вітаміну D у сироватці крові, а також виявлення достовірних чинників порушень.

**Матеріали й методи дослідження.** У дослідження, після підписання добровільної згоди на участь, у рандомізований спосіб із попередньою стратифіка-

цією за наявністю АС, діагностованого відповідно до модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р., критеріїв (Assessment of Spondyloarthritis International Society) (ASAS) 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 анкілозним спондилоартритом (хворобою В. М. Бехтерева) (АС)», включено 83 особи віком від 22 до 59 років (середній вік  $40,7 \pm 0,8$  року) з тривалістю захворювання  $8,7 \pm 0,5$  року, що лікувалися в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова й не отримували будь-які лікарські засоби для лікування остеопорозу.

До контрольної групи включено 29 чоловіків, які на час огляду й анамнестично не мали будь-якої ревматологічної патології. Групу добирали методом випадкової вибірки населення м. Вінниця та Вінницької області. Вік осіб контрольної групи 24 – 65 років (середній вік  $49,01 \pm 0,73$  року).

Усім пацієнтам проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження. Клінічну активність АС визначали відповідно до індексу Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ( $\geq 4$  бали – висока,  $< 4$  балів – низька активність) і за індексом Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-СРБ ( $< 1,3$  – неактивний АС;  $1,3$ – $2,1$  – помірна активність;  $2,1$ – $3,5$  – висока активність;  $> 3,5$  – дуже висока активність). Лабораторне обстеження включало визначення прозапального медіатора запалення – С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові. Маркери метаболізму кісткової тканини оцінювали імуноферментним методом. Оскільки в літературі не описано чітких критеріїв градації показників ОС та PINP і NTx, для подальшого аналізу ми обрали показники, які відповідали P5, P5–P95 і P95 контрольної групи. Оптимальним вважали ОС  $8,11$ – $21,5$  нг/мл (P5–P95), низьким – менше  $8,11$  нг/мл ( $< P5$ ), високим – більше  $21,5$  нг/мл ( $> P95$ ). Оптимальним вважали показник PINP у сироватці крові  $311,4$ – $986,8$  пг/мл (P5–P95), низьким – менше  $311,4$  пг/мл ( $< P5$ ), високим – більше  $986,8$  пг/мл ( $> P95$ ). Оптимальний показник NTx –  $< 104,5$  нг/мл ( $< P75$ ), гранично високий –  $104,5$ – $131,8$  нг/мл (P75–P95), високий –  $\geq 131,8$  нг/мл ( $> P95$ ). Вміст вітаміну D в організмі характеризувався як оптимальний ( $30,0$ – $50,0$  нг/мл), недостатній ( $20,0$ – $30,0$  нг/мл) та дефіцитний (вітамін D  $< 20,0$  нг/мл).

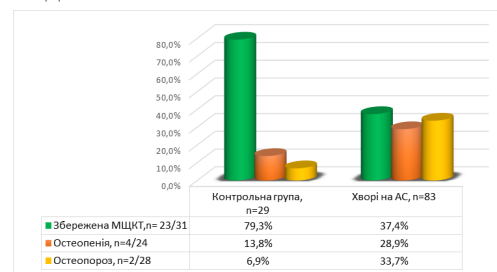
МЩКТ поперекового відділу хребта та шийки стегна визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті HologicDiscoveryWi (S/N 87227). Діагноз остеопорозу для чоловіків віком понад 50 років розглядали в разі зниження МЩКТ за Т-критерієм  $\leq -2,5$ , остеопенія відповідала показникам Т-критерію від  $-1$  до  $-2,5$ . Для чоловіків віком до 50 років застосовували Z-критерій, зниження якого  $\leq -2,0$  і більше вказувало на значну втрату кісткової маси.

На *першому етапі* дослідження оцінювали частоту й характер порушень МЩКТ у чоловіків, хворих на АС, а також у здорових осіб. Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері за допомогою програм MS Excel із використанням описової статистики. Створено таблицю та діаграму, в яких описано результати двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на АС та групи контролю. Відповідно до результатів першого етапу, дослідну групу поділили на три підгрупи: зі збереженою МЩКТ, остеопенією та з остеопорозом.

На *другому етапі* дослідження визначали вміст метаболічних показників синтезу та резорбції кісткової тканини, вітаміну D в сироватці крові в усіх хворих дослідної групи, а також у осіб групи контролю. Крім цього, виявляли статистичну відмінність усіх досліджених метаболічних маркерів та вітаміну D між трьома підгрупами дослідної групи, використавши кореляційний аналіз за К. Пірсоном, а також показник  $p$  для коефіцієнта кореляції з метою з'ясувати достовірність сили та зв'язку.

На *третьому етапі* дослідження визначали чинники порушень МЩКТ у чоловіків, хворих на АС, поєднання їх за допомогою методу множинного лінійного регресійного аналізу. Для створення адекватної та значущої математичної моделі використано метод Forward, який передбачає покрокове включення потенційних регресорів до рівняння регресії. Завдяки цьому на кожному кроці включали у регресійну модель той предиктор, який збільшує коефіцієнт множинної детермінації ( $R^2$ ) і має статистичний показник вірогідності критерію  $F \leq 0,05$ .

**Результати дослідження та їхнє обговорення.** Згідно з результатами першого етапу дослідження, серед чоловіків, хворих на АС, зниження МЩКТ спостерігали у 62,6 %, остеопороз – у 33,7 %, остеопенічний синдром – у 28,9 % (див. рисунок). Водночас у контрольній групі частка осіб із остеопорозом була в п'ять разів меншою, ніж у основній групі, й становила 6,9 %, остеопенія спостерігалася у 13,8 % хворих, а збережена МЩКТ – у 79,3 % відповідно.



Частота остеопорозу та остеопенічного синдрому у хворих на анкілозний спондиліт і в осіб контрольної групи.

Підтвердженням низької щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС, є також середні значення МЩКТ (Z-, T-критеріїв та індексу МЩКТ) на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки (табл. 1). Середні значення МЩКТ на рівні

поперекового відділу хребта суттєво не відрізнялись у контрольній та основній групах, а на рівні шийки стегна у хворих на АС були на 16,6 % меншими ( $0,747 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>), ніж у практично здорових осіб ( $0,90 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>). У контрольній групі Z-критерій на рівні поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки становив  $0,12 \pm 0,23$  SD та  $0,20 \pm 0,14$  SD, а у хворих на АС був у 9 та 4,5 рази нижчим:  $-1,08 \pm 0,15$  SD та  $-0,91 \pm 0,08$  SD відповідно. Аналогічні зміни спостерігалися і з T-критерієм.

Таблиця 1

**Характеристика показників мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, і осіб контрольної групи (M ± m)**

Група	Середні значення показників МЩКТ, M ± m					
	Z-score, SD		T-score, SD		МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	
	ПВХ	ШСК	ПВХ	ШСК	ПВХ	ШСК
Контрольна, n = 29	0,12 ± 0,23	0,20 ± 0,14	-0,24 ± 0,21	-0,21 ± 0,16	1,05 ± 0,02	0,90 ± 0,02
Хворі на АС, n = 83	-1,08 ± 0,15	-0,91 ± 0,08	-1,31 ± 0,15	-1,36 ± 0,08	0,945 ± 0,02	0,747 ± 0,010
P <sub>2,1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

**Примітки:** АС – анкілозивний спондиліт; ПВХ – попереково-шийний відділ хребта; ШСК – шийка стегнової кістки.

На другому етапі дослідження аналізували, як змінюється кісткова маса за високої активності захворювання та як саме впливають метаболічні чинники ризику на порушення структурно-функційного стану кісткової тканини.

Зниження МЩКТ зумовлюється, очевидно, високою активністю запального процесу (табл. 2). Так, середні показники індексу ASDAS у хворих зі збереженою МЩКТ становили  $3,3 \pm 0,1$  бала, у групі з остеопенією –  $3,4 \pm 0,2$  бала, а в осіб із остеопорозом –  $3,9 \pm 0,1$  бала, що достовірно більше, ніж у групі зі збереженою кістковою масою. У групі хворих із остеопорозом високий показник індексу BASDAI фіксували у більшості пацієнтів (92,8 %), тоді як у групі зі збереженою МЩКТ – лише у 48,4 %. Зниження МЩКТ та відповідно зростання кількості осіб із остеопорозом і остеопенією доволі тісно асоціювалися із вмістом СРБ в сироватці крові. Зокрема, у чоловіків із остеопорозом середній показник СРБ був удвічі вищим ( $15,3 \pm 1,1$  нг/мл), ніж у чоловіків зі збереженою МЩКТ ( $7,9 \pm 1,1$  нг/мл).

Таблиця 2

**Зв'язок мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, із показниками активності за ASDAS, BASDAI та вмістом С-реактивного білка (M ± m), n (%), r**

Показник	Хворі на анкілозивний спондиліт, n = 83		
	Збережена МЩКТ, n = 31	Остеопенія, n = 24	Остеопороз, n = 28
ASDAS (M ± m)	3,3 ± 0,1	3,4 ± 0,2	3,9 ± 0,1*#
2,1–3,5, n (%)	18 (58,1 %)	13 (54,2 %)	6 (21,4 %)*#
>3,5, n (%)	13 (41,9 %)	11 (45,8 %)	22 (78,6 %)
Коефіцієнт кореляції	r = -0,30		
BASDAI (M ± m)	4,3 ± 0,2	5,6 ± 0,3*	6,1 ± 0,3*
2,0–3,9, n (%)	16 (51,6 %)	5 (20,8 %)*	2 (7,1 %)*#
>4,0 n (%)	15 (48,4 %)	19 (79,2 %)*	26 (92,8 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = -0,32		
СРБ (M ± m)	7,9 ± 1,1	11,9 ± 1,7	15,3 ± 1,1*
<5,4, n (%)	13 (41,9 %)	4 (16,6 %)*	1 (3,6 %)*#
5,4–13,4, n (%)	14 (45,2 %)	16 (66,8 %)	14 (50 %)
≥13,4, n (%)	4 (12,9 %)	4 (16,6 %)	13 (46,4 %)*#
Коефіцієнт кореляції	r = -0,41		

**Примітки:** \* – достовірна відмінність до групи хворих зі збереженою МЩКТ,  $p < 0,05$ ; # – достовірна відмінність до групи хворих із остеопенією,  $p < 0,05$ . ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (шкала оцінки активності АС); BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (індекс активності АС).

Далі аналізували й порівнювали концентрацію метаболічних чинників ризику виникнення остеопорозу та вітаміну D у хворих на АС і осіб контрольної групи (табл. 3). У хворих на АС спостерігалось незначне щодо осіб контрольної групи зниження показників маркерів кісткового синтезу (ОС і PINP). Зокрема, середня концентрація ОС у хворих на АС була на 12,0 % нижчою, ніж у практично здорових осіб, і становила  $11,3 \pm 0,6$  нг/мл проти  $12,9 \pm 0,9$  нг/мл, середні значення PINP в основній групі дорівнювали  $606,7 \pm 42,1$  пг/мл, у контрольній –  $622,6 \pm 46,9$  пг/мл. Натомість середній вміст маркера резорбції (NTx) та вітаміну D був вірогідно більшим та відповідно меншим у хворих на АС, ніж у осіб контрольної групи ( $105,8 \pm 3,4$  нг/мл проти  $92,6 \pm 5,1$  нг/мл і  $22,4 \pm 1,0$  нг/мл проти  $27,3 \pm 1,7$  нг/мл).

Таблиця 3

**Вміст маркерів ремоделювання кісткової тканини та вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, і практично здорових осіб (M ± m)**

Групи	Маркери ремоделювання кісткової тканини			Вітамін D, нг/мл
	OC, нг/мл	PINP, пг/мл	NTx, нг/мл	
Контрольна, n = 29	12,9 ± 0,9	622,6 ± 46,9	92,6 ± 5,1	27,3 ± 1,7
Хворі на АС, n = 83	11,3 ± 0,6	606,7 ± 42,1	105,8 ± 3,4*	22,4 ± 1,0*

**Примітки:** \* – достовірна відмінність контрольної групи,  $p < 0,05$ ; АС – анкілозивний спондиліт.

Ми не виявили суттєвого зв'язку між маркерами кісткового метаболізму та МЩКТ, хоча й простежувалась чітка тенденція до зниження показників OC і PINP пропорційно до зменшення кісткової маси (табл. 4). Натомість зі зростанням показника маркера резорбції кісткової тканини достовірно збільшувалась частка хворих із остеопорозом та остеопенією. Так, середня концентрація NTx у хворих зі збереженою МЩКТ становила  $91,7 \pm 3,3$  нг/мл, у хворих із остеопенією –  $104,4 \pm 5,1$  нг/мл, у хворих із остеопорозом –  $128,0 \pm 6,8$  нг/мл, що на 39,0 % більше, ніж у групі зі збереженою МЩКТ. Зазначмо, що високий показник маркера резорбції фіксували в кожного другого хворого з остеопорозом, у 83,9 % осіб із нормальним станом МЩКТ показник маркера резорбції був у межах норми і лише у 16,1 % – вищим за оптимальний. Вміст вітаміну D також асоціювався з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини. Так, у групі хворих із найменшою кістковою масою середній показник вітаміну D становив  $18,0 \pm 1,5$  нг/мл, при цьому дефіцит виявлено у 57,2 % осіб, що удвічі більше, ніж у хворих зі збереженою МЩКТ (29,0 %). У хворих із остеопенічним синдромом дефіцит вітаміну D фіксували в 43,0 % осіб, недостатній вміст – у 32,0 % і лише у 25,0 % він був оптимальним. У хворих із нормальною кістковою масою середній показник вітаміну D був в 1,4 разу вищим, ніж у хворих із остеопорозом, і становив  $25,7 \pm 1,5$  нг/мл, при цьому частка осіб із оптимальним показником (41,9 %) також була найбільшою.

Таблиця 4

**Зв'язок мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, із маркерами метаболізму кісткової тканини та вмістом вітаміну D (M ± m), n (%), r**

Метаболічні чинники ризику	Хворі на АС, n = 83		
	Збережена МЩКТ, n = 31	Остеопенія, n = 24	Остеопороз, n = 28
1	2	3	4
OC (M ± m)	10,8 ± 0,9	9,4 ± 0,2	9,1 ± 0,1
Збережений показник >8,11 нг/мл, n (%)	19 (61,3 %)	14 (58,3 %)	13 (46,4 %)

Закінчення табл. 4

1	2	3	4
Низький показник, <8,11 нг/мл, n (%)	12 (38,7 %)	10 (41,7 %)	15 (53,6 %)
Коефіцієнт кореляції	r = 0,15		
PINP (M ± m)	703,8 ± 63,3	627,1 ± 81,6	543,8 ± 71,1
Збережений показник >311,4 пг/мл, n (%)	17 (54,8 %)	13 (54,2 %)	12 (42,8 %)
Низький показник, <311,4 пг/мл, n (%)	14 (45,2 %)	11 (45,8 %)	16 (57,2 %)
Коефіцієнт кореляції	r = 0,14		
NTx (M ± m)	91,7 ± 3,3	104,4 ± 5,1*	128,0 ± 6,8*#
Оптимальний показник >104,5 нг/мл, n (%)	26 (83,9 %)	13 (54,2 %)*	5 (17,8 %)*#
Гранично-високий показник, 104,5–131,8, n (%)	3 (9,7 %)	5 (20,8 %)	9 (32,1 %)*
Високий показник >131,8 нг/мл	2 (6,4 %)	6 (25 %)	14 (50 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = -0,45		
Вітамін D (M ± m)	25,7 ± 1,5	22,8 ± 1,6	18,0 ± 1,5*
Оптимальний показник 30,0–50,0 нг/мл, n (%)	13 (41,9 %)	6 (25,0 %)	2 (7,1 %)*
Недостатній показник (20,0–30,0 нг/мл), n (%)	9 (29,1 %)	8 (32,0 %)	10 (35,7 %)
Дефіцитний стан ≤20 нг/мл, n (%)	9 (29,0 %)	10 (43,0 %)	16 (57,2 %)*
Коефіцієнт кореляції	r = 0,38		

**Примітки:** \* – достовірна відмінність до групи хворих зі збереженою МЩКТ,  $p < 0,05$ ; # – достовірна відмінність до групи хворих із остеопенією,  $p < 0,05$ .

На третьому етапі дослідження проводили множинний лінійний регресійний аналіз з метою виявити достовірні чинники, що якнайбільше причетні до виникнення остеопорозу у чоловіків, хворих на АС, та визначити найбільш прогностично несприятливе поєднання їх. Для створення математичної моделі обрали такі змінні: залежна критеріальна змінна (Y) – Z-критерій поперекового відділу хребта; сім незалежних змінних (X<sub>i</sub>), які можуть бути предикторами стану кісткової тканини у хворих на АС. До потенційних регресорів віднесли такі: X<sub>1</sub> – вік хворого, роки; X<sub>2</sub> – тривалість захворювання, роки; X<sub>3</sub> – вміст СРБ, мг/л; X<sub>4</sub> – вміст остеокальцину в сиро-

ватці крові, нг/мл;  $X_5$  – показник 25-ОН вітаміну D в сироватці крові (25-ОН D), нг/мл;  $X_6$  – сумарна доза глюкокортикоїдів, г;  $X_7$  – показник N-кінцевого телопептиду колагену I типу (NTx), нг/мл. Найвагомішими предикторами порушень стану кісткової тканини були такі: вміст СРБ, 25-ОН вітаміну D та N-кінцевого телопептиду колагену I типу в сироватці крові. Порівняння показників стандартизованих коефіцієнтів ( $\beta$ ) за модулем показало, що всі предиктори мали різну цінність у прогнозуванні стану кісткової тканини: найбільше значення мав показник N-кінцевого телопептиду колагену I типу ( $\beta = -0,402$ ), трохи менше – вміст СРБ ( $\beta = -0,327$ ) і найменше – показник 25-ОН вітаміну D ( $\beta = 0,243$ ) (табл. 5). Між вказаними незалежними змінними немає ознак мультиколінеарності: значення VIF не перевищують 10, коефіцієнти парціальної кореляції прийнятні.

Таблиця 5

Статистична характеристика регресорів,  
поданих у математичній моделі

Регресори	$\beta$	Стандартна похибка $\beta$	t	P	Статистика колінеарності	
					Допуск	VIF
Константа		0,270	2,116	0,035		
$X_7$ (NTx)	-0,402	0,005	-4,374	0,000	0,517	1,234
$X_3$ (СРБ)	-0,327	0,020	-3,411	0,001	0,475	0,989
$X_5$ (25-ОН D)	0,243	0,015	3,091	0,003	0,704	1,389

Результати нашого дослідження підтверджують, що мети досягнуто, починаючи з того, що МЦКТ у чоловіків, хворих на АС, має певні особливості, які полягають у тому, що у 62,6 % виявлено остеодеструктивні зміни, при цьому остеопороз мав кожний третій хворий. У сучасній літературі є доволі чимала кількість досліджень, присвячених вивченню змін МЦКТ у хворих на АС. Повідомляється, що поширеність остеопорозу за наявності АС коливається від 19,0 до 62,0 % [23, 26], а остеопенії – від 50,0 до 92,0 % [1]. На нашу думку, така варіабельність результатів імовірно зумовлена особливостями досліджуваних популяцій, наявністю чи відсутністю остеопроліферативних змін, а також застосуванням широкого спектра методів оцінки МЦКТ.

Причин і механізмів втрати кісткової тканини чимало. Однак саме висока активність запального процесу є рушійною силою у виникненні порушень структурно-функційного стану кісткової тканини [25]. Прозапальні цитокіни (ІЛ-1,-6,-17,-23 та чинник некрозу пухлини  $\alpha$ ) індуюють остеокластогенез диференціюванням і активацією остеокластів, провокуючи збільшення синтезу RANKL та окремих про-

стагландинів, які виявляють високу резорбтивну активність і провокують руйнування кісткової тканини [2]. Згідно з нашими дослідженнями, зменшення МЦКТ у чоловіків, хворих на АС, тісно асоціюється з високою активністю запального процесу, визначеною за індексами ASDAS, BASDAI та вмістом СРБ. Отримані нами показники перевертаються із результатами інших дослідників [8, 16, 24]. Проте в деяких джерелах літератури вказується на відсутність зв'язку між виникненням остеопроліферативних і остеодеструктивних змін із активністю захворювання [6].

Метаболічний дисбаланс кісткової тканини також доволі тісно асоціюється з перебігом захворювання і водночас зі зменшенням МЦКТ [3, 12, 17]. Оцінивши інтенсивність ремоделювання кісткової тканини у хворих на АС, на основі аналізу маркерів метаболізму кісткової тканини ми з'ясували, що генералізована втрата кісткової маси зв'язана з високим вмістом маркерів кісткової деструкції (NTx) і не зв'язана з маркерами синтезу (OC, PINP). Інформація з літератури теж чітко вказує на те, що у хворих із низькою кістковою масою підвищується концентрація маркерів резорбції [4, 22]. Доволі суперечливими є результати стосовно зв'язку маркерів кісткового синтезу з МЦКТ. Повідомляється, що у хворих із малою кістковою масою можливе як збільшення [12], так і зменшення концентрації остеокальцину [17].

Ще одним важливим чинником виникнення остеопорозу є дефіцит вітаміну D [9, 27]. Так, саме за його нестачі зменшується всмоктування кальцію в кишці, що призводить до вивільнення паратиреоїдного гормону, який опосередковує мобілізацію кальцію з кістки, стимулюючи резорбцію кісткової тканини [18]. Згідно з результатами деяких досліджень, частка хворих із остеопорозом досить велика саме серед хворих із дефіцитом вітаміну D порівняно з пацієнтами із нормальним вмістом вітаміну D [11, 20]. S. Arends et al. [3] зазначили, що у хворих із остеопорозом фіксували суттєве зменшення вмісту вітаміну D. Крім цього, констатовано взаємозв'язок між низьким показником вітаміну D і маркером резорбції кісткової тканини. Ми спостерігали у групі хворих із остеодеструктивними змінами вірогідно нижчі середні показники вітаміну D та вдвічі частіше – осіб із дефіцитним станом.

На завершальному етапі дослідження для виявлення достовірних чинників, які найбільшою мірою причетні до виникнення остеопорозу у чоловіків, хворих на АС, ми провели множинний лінійний регресійний аналіз. Найвагомішими предикторами порушень стану кісткової тканини були вміст СРБ, вітаміну D та N-кінцевого телопептиду колагену I типу в сироватці крові.

Отже, у чоловіків, хворих на АС, відбувається складний процес кісткового метаболізму, який асоціюється з активністю захворювання і є чинником зниження МЦКТ.

**Висновки.** Серед чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, остеопороз виявляється у 33,7 %, остеопенія – у 28,9 %, нормальні показники мінеральної щільності кісткової тканини – у 37,4 %. Зменшення мінеральної щільності кісткової тканини тісно асоціюється з високою активністю запального процесу, визначеною за індексами Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index та за С-реактивним білком ( $r = -0,30$ ;  $r = -0,32$ ;  $r = -0,41$ ), підвищенням

маркера кісткової резорбції NTx ( $r = -0,45$ ) та дефіцитом вітаміну D ( $r = -0,38$ ) і не має зв'язку з вмістом остеокальцину та PINP. За результатами множинного лінійного регресійного аналізу, незалежними предикторами порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, є показники N-кінцевого телопептиду колагену I типу ( $\beta = -0,402$ ), трохи менше – вміст С-реактивного білка ( $\beta = -0,327$ ) і найменше – показник 25-ОН вітаміну D ( $\beta = 0,243$ ).

### Список літератури

1. Борткевич ОП, Ситенко АО. Аналіз факторів ризику розвитку порушень мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з анкілозивним спондилітом. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1–5 (Bortkevych OP, Sytenko AO. Analysis of risk factors for the development of bone mineral density disorders in patients with ankylosing spondylitis. Ukrainian Journal of Rheumatology. 2022;87(1):1-5).
2. Amarasekara DS, Yu J, Rho J. Bone loss triggered by the Cytokine network in inflammatory autoimmune diseases. J Immunol Res. 2015;2015:832127. <https://doi.org/10.1155/2015/832127>
3. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA et al. 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. 2011;22(5):1431-1439. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1338-7>
4. Arends S, Spoorenberg A, Efte M et al. 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. 2014;9(6):e99685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099685>
5. Baek F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Current Opinion in Pharmacology. 2010;10(4):482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
6. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2008;10(5):R104. <https://doi.org/10.1186/ar2496>
7. Chen B, Huang K, Ye L et al. Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. J Transl Med. 2015;13:36. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0394-3>
8. Deminger A, Klingberg E, Lorentzon M, Gejzer M, Göthlin J, Hedberg M et al. 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. 2017;19(1):273. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1480-0>
9. Durmus B, Altay Z, Baysal O, Ersoy Y. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? Chinese Medical Journal. 2012;125(14):2511-2515.
10. Garner P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. 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. Ann Rheum Dis. 2009;60(6):619-626. <https://doi.org/10.1136/ard.60.6.619>
11. Hmamouch I, Allali F, El Hamdaoui B, Amine H, Rostom S, Abouqa R et al. The relation between disease activity, vitamin D levels and bone mineral density in men patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Reports. 2013;5:7-11. <https://doi.org/10.4081/rr.2013.e3>
12. Huang J, Song G, Yin Z, Fu Z, Ye Z. Alteration of bone turnover markers in canonical wingless pathway in patients with ankylosing spondylitis. Arch Rheumatol. 2016;31(3):221-228. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2016.5857>
13. Jo S, Wang S, E, Lee YL, Kang S, Lee B, Han J et al. IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1582-3>
14. Kilic E, Ozgocmen S. Bone mass in axial spondyloarthritis: A literature review. World J Orthop. 2015;6(2):298-310. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i2.298>
15. Kim JW, Park S, Jung JY, Kim HA, Kwon SR, Choi St et al. 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. J Clin Med. 2022;11(10):2830. <https://doi.org/10.3390/jcm11102830>
16. Kim J, Chung MK, Lee J. Low bone mineral density of vertebral lateral projections can predict spinal radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2019;38:3567-3574. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04743-7>
17. Korczowska I, Przepiera-Bedzak H, Brzosko M, Lacki JK, Trefler J, Hrycaj P. Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis. Adv Med Sci. 2011;56(2):264-269. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0049-4>
18. Laird E, Ward M, McSorley E et al. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. Nutrients. 2010;2(7):693-724. <https://doi.org/10.3390/nu2070693>
19. Landewé R, Geusens P, Boers M, van der Heijde D, Lems W, te Koppele J et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2019;50(5):1390-1399. <https://doi.org/10.1002/art.20222>
20. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. Osteoporosis Int. 2001;12(12):1031-1035. <https://doi.org/10.1007/s001980170013>
21. Mermerci Zhan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran, K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2010;30(3):375-381. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0975-7>
22. Park MC, Chung SJ, Park YB et al. Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. Yonsei Med J. 2008;49(2):288-294. <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.2.288>

23. Singh HJ, Nimarpreet K, Ashima Das S, Kumar A, Prakash S. Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Journal of clinical and diagnostic research. JCDR. 2013;7(12):2832-2835. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6779.3770>
24. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH. 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. 2006;147(7):3613-3622. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0717>
25. Szentpetery A, Horvath A, Gulyas K. et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. Autoimmun Rev. 2017;16(3):313-320. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.014>
26. Van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: A systematic review. Clin Rheumatol. 2015;31(11):1529-1535. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2018-0>
27. Zhang YP, Gong Y, Zeng QY, Hou ZD, Xiao ZY. 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. 2015;5(6):e006957. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006957>
28. Zhao SZ, Thong D, Duffield S et al. Vitamin D deficiency in axial spondyloarthritis is associated with higher disease activity. Arch Rheumatol. 2017;32(3):209-215. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6212>
29. Zhao SZ, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(9):1595-1603. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu042>

Стаття надійшла до редакції журналу 19.03.2023 р.

#### Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Особливості стану мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт: частота й характер порушень; вміст метаболічних показників синтезу та резорбції кісткової тканини, вітаміну D в сироватці крові; достовірні чинники порушень

О. М. Павлюк, Л. І. Маринич, Л. П. Денищич, І. П. Кувікова, О. В. Шевчук

**Вступ.** Зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і виникнення остеопорозу є поширеним і маловивченим ускладненням анкілозивного спондиліту (АС). Посилений кістковий обмін та висока активність запального процесу мають важливе значення у патофізіології асоційованого з АС остеопорозу, а маркери кісткового ремоделювання є цінними маркерами для виявлення втрати кісткової маси.

**Мета.** З'ясувати особливості стану мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, на основі визначення частоти й характеру порушень мінеральної щільності кісткової тканини, а також виявлення достовірних чинників порушень.

**Матеріали й методи.** Дослідна група складалася з 83 чоловіків, хворих на АС, контрольна – із 29 здорових осіб. Лабораторне обстеження включало визначення С-реактивного білка (СРБ), маркерів метаболізму кісткової тканини та вітаміну D. МЩКТ вимірювали за допомогою рентгенівської абсорбціометрії.

**Результати.** Серед чоловіків, хворих на АС, остеопороз фіксували у 33,7 %, остеопенічний синдром – у 28,9 %, нормальні показники МЩКТ – у 37,4 %. Мала кісткова маса була тісно зв'язана із сумарними показниками активності запального процесу за Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index та вмістом СРБ. У чоловіків, хворих на АС, переважають процеси кісткової резорбції над процесами біосинтезу кісткової тканини, на що вказує збереження концентрації маркерів синтезу та зростання маркера кісткової резорбції в сироватці крові. Крім цього, втрата кісткової маси тісно зв'язана з дефіцитом вітаміну D.

**Висновки.** У чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, із високою частотою (62,6 %) виявлено зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, при цьому остеопороз трапляється у кожного третього. Втрата кісткової маси залежить від активності запального процесу, високого показника маркера резорбції кісткової тканини та дефіциту вітаміну D.

**Ключові слова:** анкілозивний спондиліт, остеопороз, маркери кісткового метаболізму, вітамін D.

## Peculiarities of Bone Mineral Density in Men with Ankylosing Spondylitis: Frequency and Nature of Disorders; Content in Blood Serum of Metabolic Indicators of Synthesis and Resorption of Bone Tissue, Vitamin D; Reliable Factors Involved in its Violations

O. Pavliuk, L. Marynych, L. Denishchich, I. Kuvikova, O. Shevchuk

**Introduction.** Decreased bone mineral density (BMD) and the development of osteoporosis are common and poorly understood complications of ankylosing spondylitis (AS). Increased bone turnover and high inflammatory activity are important in the pathogenesis of AS-associated osteoporosis, and markers of bone remodeling are valuable markers for detecting bone loss

**The aim of the study.** To investigate specific features of bone mineral density disorders in men with diagnosed AS, detecting blood serum concentration of vitamin D – a metabolic indicator of bone tissue synthesis and resorption, as well as identifying reliable factors involved in its violations.

**Materials and methods.** The group under investigation consisted of 83 men with AS, with an average age of  $40.7 \pm 0.8$  years and a disease duration of  $8.7 \pm 0.5$  years. Disease activity was determined according to Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score (ASDAS)-C-reactive protein (CRP) index. Laboratory examination included determination of CRP and vitamin D as markers of bone tissue metabolism. BMD was measured using dual-energy X-ray absorptiometry.

**Results.** In men with AS, osteoporosis was detected in 33.7 %, osteopenic syndrome – in 28.9 %, and normal BMD – in 37.4 % of patients. It was revealed that decreased bone mass was closely correlated to indices of inflammatory process according to ASDAS, BASDAI and CRP content. In particular, in the group of patients with very high degree of inflammatory activity, the count of people with osteoporosis was equal to 78.6 %, being 1.8 times higher than in the group of patients with moderate activity of AS. Similar patterns were observed for the BASDAI activity index and pro-inflammatory CRP marker.

In men with AS, the processes of bone resorption prevailed over the processes of bone tissue renovation, as indicated by the decreased levels of synthesis markers (osteoporosis, PINP) and the increased level of bone resorption marker – N-terminal telopeptide of type 1 collagen (NTx) in blood serum. Additionally, in the group of patients with osteoporosis, elevated NTx index was diagnosed in every second patient, the average concentration being 39.0 % higher than in the group with preserved BMD. Loss of bone mass is closely related to a vitamin D deficiency. Therefore, in the group of patients with osteoporosis, a high proportion (57.2 %) of patients with a severe vitamin D deficiency was found, the insufficient level was estimated in 43.0 %, while the optimal level of vitamin D corresponded only to 29.0 % of people under investigation.

**Conclusions.** Patients with ankylosing spondylitis have a high frequency (62.6 %) of a decreased bone mineral density, while osteoporosis was diagnosed in every third patient. Loss of bone mass depend on the inflammatory process activity, increased levels of bone resorption markers and vitamin D deficiency.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, osteoporosis, markers of bone metabolism, vitamin D.

### Відомості про авторів

1. Павлюк Оксана Миколаївна; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 2 (21012, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56); асистентка кафедри; +38(096)111-91-23; pavliukoksana@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5582-3800>
2. Маринич Любов Іванівна; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 2 (21012, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; +38(097)578-87-01; lyuba27@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-2191-3477>
3. Денищич Людмила Петрівна; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №2 (21012, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56); кандидатка медичних наук, асистентка кафедри; +38(097)149-53-80; denishchich12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9366-8648>
4. Кувікова Інна Петрівна; науковий співробітник Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (21012, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 104); кандидатка медичних наук; +38(067)787-83-45; innakuvikova17@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1891-6263>
5. Шевчук Олена Василівна; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра фармакології (21012, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; ov.shevchuk7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2357-2189>