

С.В. Шевчук^{1,2}
 О.М. Павлюк¹
 О.А. Коробко¹

DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16347
 УДК: 616.721-002.77:616.71-007.234:79-055.1

¹Вінницький національний
 медичний університет
 ім. М.І. Пирогова

²Науково-дослідний
 інститут реабілітації осіб
 з інвалідністю (ннлк)
 Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: анкілозивний
 спондиліт, остеопороз,
 резорбція кісткової тканини.

РІВНІ N-КІНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДУ КОЛАГЕНУ І ТИПУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

За останні роки виявлено велику кількість маркерів, що характеризують деградацію кісткової тканини. Одним із найбільш інформативних маркерів резорбції кістки є N-кінцевий телопептид колагену I типу (NTx). Дані щодо його рівня при анкілозивному спондиліті (АС) на сьогодні невідомі, як і практично не вивченою є роль перебігу захворювання у формуванні порушень рівнів NTx. **Мета:** оцінити рівні NTx у чоловіків, хворих на АС, та визначити їх зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. **Матеріали та методи:** основна група складалася з 83 чоловіків, хворих на АС, віком $40,7 \pm 0,8$ року, середня тривалість захворювання дорівнювала $8,7 \pm 0,5$ року. Активність захворювання та ступінь функціональних обмежень визначали за індексом BASDAI, ASDAS-CPB та функціональним індексом BASFI. Лабораторне обстеження включало визначення C-реактивного білка (СРБ) та маркера резорбції кісткової тканини (NTx). Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) вимірювали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. **Результати:** рівні NTx істотно відрізнялися у чоловіків, хворих на АС, та в осіб контрольної групи. У групі контролю рівень маркера резорбції дорівнював $92,6 \pm 5,1$ нг/мл, тоді як у хворих на АС він був вищим в 1,2 раза і становив $105,8 \pm 3,4$ нг/мл. Зниження МЩКТ асоціювалося з посиленою деградацією кісткової тканини. У групі хворих з остеопорозом високий рівень маркера резорбції відмічали в кожного другого хворого, а середній рівень був на 39% вищим, ніж у групі зі збереженою МЩКТ. Крім цього, рівні NTx тісно асоціювалися з активністю запального процесу та з низькою функціональною спроможністю, що підтверджувалося отриманим вірогідним кореляційним зв'язком між концентрацією NTx та рівнем СРБ ($r=0,3$), індексом ASDAS ($r=0,21$) та BASDAI ($r=0,37$), функціональним індексом BASFI ($r=0,25$). **Висновки:** у чоловіків, хворих на АС, у 26,5% відмічається високий рівень маркера резорбції кісткової тканини, який тісно асоціюється з низькою МЩКТ, вираженими функціональними порушеннями (BASFI) та високою активністю (BASDAI, ASDAS, СРБ) запального процесу, слабко з глюкокортикоїдним навантаженням і не має зв'язку з віком хворих, тривалістю захворювання та індексом маси тіла.

ВСТУП

Відомо, що прогресування анкілозивного спондиліту (АС) характеризується утворенням патологічно нових кісткових розростань з подальшим розвитком синдесмофітів та анкілозу хребта [4, 10]. Однак останні дослідження показують, що у більшості хворих, як це не парадоксально, відмічають системну втрату кісткової тканини, яка виявляється розвитком остеопорозу [12]. Зниження мінеральної

щільності кісткової тканини (МЩКТ) та порушення її якісної структури може ускладнитися переломами з подальшою деформацією хребта [20, 23]. Точні механізми розвитку остеопорозу при АС на сьогодні залишаються повністю не вивченими. Вважається, що саме медіатори запального процесу відіграють важливу роль у виникненні остеопорозу, безпосередньо впливаючи на ремоделювання кісткової тканини [18]. Так, прозапальні цитокіни, такі як фактор

некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін (IL)-1 β , IL-6 та IL-17 синтезуються активованими імунними клітинами та діють синергічно із системою RANK-OPG, додатково посилюючи диференціацію остеокластів (OC) — сприяють резорбції кісткової тканини [7, 9]. У зв'язку з цим визначення маркерів деградації кісткової тканини є однією з найцінніших оцінок остеокластичної активності у хворих на АС. За останні 20 років виявлено кілька маркерів, які відображають загальну інтенсивність формування та/або резорбції кістки. Більшість із них імунологічні, в яких використовують антитіла, що розпізнають специфічні компоненти кісткового матриксу (наприклад колаген 1-го типу або неколагенові білки), які виділяються у кровотік під час формування кістки остеобластами або її резорбції остеокластами. Найбільш інформативним маркером при дослідженнях остеопорузу для оцінки резорбції кістки є N-кінцевий телопептид колагену I типу (NTx), який є продуктом деградації колагену I типу [8]. Більшість доступних нам досліджень щодо визначення рівнів NTx стосувалися його взаємозв'язку зі злякисними метастазами в кістковій тканині [14, 17, 25]. Лише поодинокі [3, 13] вказують на наявність негативного зв'язку між рівнями NTx в сироватці крові та МЩКТ при ревматоїдному артриті та остеоартриті. Роль цього маркера резорбції кісткової тканини у формуванні зниження МЩКТ у чоловіків, хворих на АС, на сьогодні є нез'ясованою. Також відсутні відомості щодо ролі перебігу захворювання у формуванні порушень цього метаболіту.

З огляду на вищезазначене, **метою** дослідження було визначити рівні N-кінцевого телопептиду колагену I типу у хворих на АС та оцінити їх зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини і перебігом захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основну групу включено 83 чоловіки, хворі на АС, віком $40,7 \pm 0,8$ року, середня тривалість захворювання — $8,7 \pm 0,5$ року. Контрольна група включала 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Діагноз АС встановлювали на основі критеріїв ASAS (2009). У результаті проведеної експертизи комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету встановлено, що методи дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації та відповідають правам людини відповідно до чинного законодавства України. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Клінічна активність АС визначалася за індексами BASDAI та ASDAS-CPB (<1,3 — неактивний АС; 1,3–2,1 — помірна активність; 2,1–3,5 — висока активність; >3,5 — дуже висока активність), а функціональну здатність оцінювали за допомогою функціонального індексу BASFI. Рівень маркерів активності запального процесу, таких як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ) аналізували за допомогою стандартних лабораторних методик у медичній установі.

Маркер резорбції кісткової тканини (N-кінцевий телопептид колагену I типу — NTx) визначали імуноферментним методом за набором «Human NTX1» (Elabscience, USA, catalog №: E-EL-H0836, Lot: 31DCADXW39) відповідно до інструкції фірми-виробника.

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

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали стандартними методами із застосуванням програм Microsoft Excel 10,0 та SPSS-10.0.5 for Windows. Обчислювали середнє арифметичне (M), стандартну помилку середнього арифметичного (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.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженням встановлено, що рівень NTx значно відрізнявся між групою контролю та хворими на АС (табл. 1). Зокрема, середній рівень NTx в контрольній групі становив $92,6 \pm 5,1$ нг/мл, тоді як у хворих на АС він був достовірно вищим і дорівнював $105,8 \pm 3,4$ нг/мл. У контрольній групі частка осіб з високим рівнем NTx становила 6,7%, гранично високий рівень виявлений у 20% пацієнтів і у 73,3% — в межах норми. Водночас у хворих на АС частка осіб з високим рівнем NTx була в 4 рази вищою, ніж у групі контролю, і становила 26,5%, гранично високий рівень відмічено у 19,2% хворих, а збережений — у 54,2% пацієнтів.

Таблиця 1

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

Група	M \pm m	NTx, n (%)		
		Високий рівень (>131,8 нг/мл)	Гранично високий рівень (131,8–104,5 нг/мл)	Оптимальний рівень (<104,5 нг/мл)
Контроль n=30	92,6 \pm 5,1	2 (6,7%)	6 (20%)	22 (73,3%)
Хворі з АС, n=83	105,8 \pm 3,4*	22 (26,5%)*	16 (19,2%)	45 (54,2%)

Примітка: знаком * позначена достовірна відмінність щодо контролю.

Дослідженням встановлено, що зниження МЩКТ, очевидно, зумовлено посиленою резорбцією кісткової тканини (табл. 2). Так, середня концентрація NTx у хворих зі збереженою МЩКТ

становила $91,7 \pm 3,3$ нг/мл, в групі з остеопенією — $104,4 \pm 5,1$ нг/мл, а в осіб з остеопорозом — $128,0 \pm 6,8$ нг/мл, що виявилось на 39% вище, ніж у групі зі збереженою МЩКТ. Слід відмітити, що в осіб з остеопорозом високий рівень маркера резорбції відмічали в кожного другого хворого. У групі хворих з остеопенічним синдромом 25% пацієнтів мали високий рівень NTx, у 20,8% визначався гранично високий рівень і у 54,2% концентрація NTx була збережена. В осіб з нормальним станом МЩКТ у 83,9% випадків рівень маркера резорбції був у межах норми і лише у 16,1% пацієнтів відмічали його значення вище оптимального рівня.

Таблиця 2

Рівні NTx залежно від змін МЩКТ у хворих на АС

Група	M±m	NTx, n (%)		
		Високий рівень (>131,8 нг/мл)	Гранично високий рівень (131,8–104,5 нг/мл)	Оптимальний рівень (<104,5 нг/мл)
Хворі зі збереженою МЩКТ (n=31)	$91,7 \pm 3,3$	2 (6,4%)	3 (9,7%)	26 (83,9%)
Хворі з остеопенією (n=24)	$104,4 \pm 5,1^*$	6 (25%)	5 (20,8%)	13 (54,2%)*
Хворі з остеопорозом (n=28)	$128,0 \pm 6,8^{**}$	14 (50%)*	9 (32,1%)*	5 (17,8%)**

Примітка: знаком * позначена достовірна відмінність щодо групи хворих зі збереженою МЩКТ; знаком ** – достовірна відмінність щодо групи хворих з остеопенічним синдромом.

Нами не виявлено зв'язку між рівнем NTx та віком хворих (табл. 3). Найбільша частка хворих з високим вмістом маркера резорбції виявлена у віковій групі до 35 років і становила 36,4%, у групі 35–50 років високий рівень NTx відмічено в 22% випадків, а у хворих віком старше 50 років — у 27,3% відповідно. Тривалість захворювання також не впливала на посилення резорбтивних процесів у чоловіків, хворих на АС. У 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 налічувалося 26,7%, а в осіб з тривалістю захворювання більше 10 років — 24%. Не встановлено зв'язку між концентрацією NTx та ІМТ. Частка осіб з високим рівнем NTx була практично зрівняною між двома досліджуваними групами.

Підвищення сумарної дози глюкокортикоїдів (ГК) призводило до часткового посилення резорбтивних процесів у кістковій тканині (табл. 4), на що вказувала тенденція до підвищення в сироватці крові рівня NTx в групі з високою сумарною дозою ГК (>21,6 г) порівняно з низькою сумарною дозою ГК (<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 — лише 23,3%.

Дослідженням встановлено зв'язок активності запального процесу з рівнем NTx в сироватці крові

у чоловіків, хворих на АС (табл. 5). Так, в осіб з дуже високою активністю захворювання (ASDAS >3,5) частка хворих з високим рівнем NTx була в 1,5 раза вищою, ніж у групі з ASDAS 2,1–3,5 бала. Подібні закономірності виявлені і за індексом активності BASDAI. Зокрема, у групі з низькою активністю (BASDAI <4) середня концентрація NTx становила — $95,5 \pm 4,3$ нг/мл, а в групі з високою активністю (BASDAI >4) цей показник був вірогідно вищим і становив $111,1 \pm 4,5$ нг/мл.

Таблиця 3

Показники NTx залежно від віку хворих, тривалості захворювання та ІМТ

Група	M±m	NTx, n (%)		
		Високий рівень (>131,8 нг/мл)	Гранично високий рівень (131,8–104,5 нг/мл)	Оптимальний рівень (<104,5 нг/мл)
Вік хворих				
<35 років (n=22)	$106,3 \pm 7,4$	8 (36,4%)	2 (9,1%)	12 (54,5%)
35–50 років (n=50)	$107,5 \pm 4,4$	11 (22%)	11 (22%)	28 (56%)
>50 років (n=11)	$104,6 \pm 9,1$	3 (27,3%)	3 (27,3%)	5 (45,4%)
Тривалість захворювання				
<5 років (n=13)	$102,2 \pm 8,0$	4 (30,8%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)
5–10 років (n=45)	$106,5 \pm 4,8$	12 (26,7%)	11 (24,4%)	22 (48,9%)
>10 років (n=25)	$109,7 \pm 6,4$	6 (24%)	4 (16%)	15 (60%)
Індекс маси тіла				
ІМТ <25 (n=44)	$107,8 \pm 4,3$	12 (27,3%)	10 (22,7%)	22 (50%)
ІМТ >25 (n=39)	$105,6 \pm 5,6$	10 (25,7%)	6 (15,4%)	23 (58,9%)

Таблиця 4

Концентрація NTx залежно від ГК-навантаження

Група	M±m	NTx, n (%)		
		Високий рівень (>131,8 нг/мл)	Гранично високий рівень (131,8–104,5 нг/мл)	Оптимальний рівень (<104,5 нг/мл)
Хворі із сумарною дозою ГК <21,6 (n=60)	$103,7 \pm 3,9$	14 (23,3%)	10 (16,7%)	36 (60%)
Хворі із сумарною дозою ГК >21,6 (n=23)	$114,8 \pm 7,1$	8 (34,8%)	6 (26,1%)	9 (39,1%)

Рівні NTx асоціювалися 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%.

Додатковим підтвердженням причетності високої активності захворювання, низької функціональної здатності до посиленої деструкції кісткової тканини став виявлений нами вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем NTx в сироватці крові та індексами ASDAS, BASDAI та BASFI ($r=0,21; 0,37; 0,25$ відповідно).

Таблиця 5

Зв'язок NTx з показниками активності за ASDAS та BASDAI, та з функціональним індексом BASFI

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

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності стосовно хворих із найнижчими показниками ASDAS, BASDAI та BASFI; знаком # – достовірний кореляційний зв'язок;

Рівні NTx також асоціювалися зі зростанням в сироватці крові прозапального медіатора — С-реактивного білка (табл. 6). 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 та 116,8±6,7 нг/мл відповідно. Також достовірно зростала частка хворих з високим рівнем N-кінцевого тепопептиду колагену I типу з 11,1% в групі з оптимальним рівнем СРБ до 33,3% в групі з високим рівнем СРБ.

Таким чином, дослідженням встановлено, що у чоловіків, хворих на АС, високий рівень N-кінцевого тепопептиду колагену I типу як маркера резорбції кісткової тканини виявлено у 26,5%, у 19,2% хворих відмічали гранично високий рівень, а у 54,2% концентрація NTx була збереженою. У контрольній групі високий рівень NTx діагностовано у 6,7%, гранично високий — у 20%, а нормальні значення — у 73,3% обстежених. Нами не знайдено відомостей щодо змін даного маркера у хворих на АС. Однак існують повідомлення про вірогідне (відносно контролю) підвищення рівнів NTx у хворих на ревматоїдний артрит та з пошкодженням суглобів при тяжкому остеоартриті [11, 13].

Таблиця 6

Показники NTx залежно від концентрації СРБ в сироватці крові

Показник	M±m	NTx, n (%)		
		Високий рівень (>131,8 нг/мл)	Гранично високий рівень (131,8–104,5 нг/мл)	Оптимальний рівень (<104,5 нг/мл)
СРБ <5,4 (n=18)	88,8±6,8	2 (11,1%)	-	16 (88,9%)
СРБ 5,4–13,4 (n=44)	109,4±4,6*	13 (29,5%)	9 (20,5%)	22 (50%)*
СРБ >13,4 (n=21)	116,8±6,7*	7 (33,4%)	7 (33,3%)	7 (33,3%)*
Коефіцієнт кореляції –0,3*				

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності стосовно хворих з оптимальним рівнем СРБ; знаком # – помірний кореляційний зв'язок.

Дослідженням встановлений тісний асоціативний зв'язок між досліджуваним маркером кісткової резорбції та МЦКТ. Так, при низькій МЦКТ середній рівень NTx був достовірно (на 39%) вищим, ніж при збереженій МЦКТ. У групі хворих з остеопорозом та остеопенічним синдромом високі показники NTx відмічали у 50 та 25% хворих відповідно. Літературні дані теж чітко вказують на те, що генералізована втрата кісткової тканини у хворих на АС пов'язана з високим вмістом маркерів кісткової деструкції. Зокрема, в дослідженні М.С. Park та співавторів (2008) підвищений маркер резорбції кісткової тканини (С-кінцевий тепопептид колагену I типу) продемонстрував тісну обернену кореляцію з МЦКТ у хворих на АС [16]. Негативні кореляційні зв'язки виявлені між маркерами резорбції кісткової тканини та низькою МЦКТ, визначеною за Z-та T-критерієм, і в дослідженні S. Arends та співавторів (2014) [2].

Не виявлено зв'язку між рівнем NTx в сироватці крові з віком хворих, тривалістю захворювання та ІМТ. Однак на противагу нашим даним, в дослідженні S. Arends та співавторів (2011) виявлені тісні асоціації С-кінцевого тепопептиду колагену I типу (маркер резорбції кісткової тканини) з віком та тривалістю захворювання [1].

Літературні дані чітко вказують, що запалення може впливати на метаболізм кісткової тканини через надмірну активацію прозапальних цитокінів (TNF-α, інтерлейкін (IL)-1β, IL-6 та IL-17), які стимулюють остеокластогенез, що веде до зниження МЦКТ та виникнення остеопорозу [7]. Ми показали, що у хворих з високою активністю захворювання (BASDAI ≥4) достовірно вищими (на 16,8%) були середня концентрація NTx та частка хворих з високим рівнем маркера резорбції, ніж у групі хворих з BASDAI ≤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 раза вищою, ніж у групі з помірною активністю. У групі хворих із високим вмістом СРБ (>13,4 нг/л) рівень NTx був на 24% вищим,

ніж в осіб із оптимальним (<5,4 нг/л) рівнем СРБ. Літературні дані щодо даного питання є суперечливими, зокрема, подібні закономірності продемонстровані і в дослідженні Pnar Borman та співавторів (2001), де у хворих з високою активністю захворювання був вірогідно вищим рівень сечового N-телопептиду, а індекс BASDAI та рівні досліджуваного маркера суттєво корелювали між собою [6]. Підвищена концентрація маркерів резорбції добре корелювала з індексом активності BASDAI та МЦКТ ($p < 0,05$) і в дослідженні А. Таулан та співавторів (2012) [21]. Однак є й такі дані, в яких не виявлено зв'язків між активністю захворювання та маркерами кісткової резорбції у хворих на АС [15].

Відомим і дуже важливим фактором ризику виникнення остеопорозу при ревматичних захворюваннях, включаючи АС, є прийом ГК. Вважається, що прийом ГК в низьких дозах перешкоджає активності захворювання, що мало б сприяти нормалізації метаболізму кісткової тканини [22]. Однак є дані, що саме ці препарати викликають деградацію кісткової тканини шляхом підвищення експресії RANKL та зниження експресії остеопротегерину в остеобластичних клітинах і, як наслідок, відмічається порушення остеобластогенезу, що призводить до зниження синтезу кісткової тканини [5]. Згідно з отриманими нами даними резорбтивні процеси в кістковій тканині були слабко пов'язані з прийомом ГК. Так, відмічалася лише тенденція до зростання рівнів NTx пропорційно зростанню ГК-навантаження. Однак літературні дані щодо цього питання є суперечливими: тісний зв'язок між прийомом ГК та зниженням МЦКТ при АС виявлено в дослідженні J. Ramírez та співавторів (2018) [19], однак є дані, в яких ГК не чинили негативного впливу на МЦКТ [24].

Таким чином, у чоловіків, хворих на АС, має місце вірогідне зростання (відносно осіб контрольної групи) рівнів NTx в сироватці крові, які не мають зв'язку з віком хворих та тривалістю захворювання, мають слабкий зв'язок з ГК-навантаженням і тісно асоціюються з високою активністю запального процесу та структурно-функціональними змінами кісткової тканини. На нашу думку, висока активність захворювання і виражені функціональні порушення (більшою мірою) та прийом ГК (меншою мірою) зумовлюють посилений розпад кісткової тканини у чоловіків, хворих на АС.

ВИСНОВКИ

1. У 26,5% чоловіків, хворих на АС, має місце високий рівень N-кінцевого телопептиду колагену І типу, у 19,2% — гранично високий, а у 54,2% нормальний. У контрольній групі високий рівень NTx діагностовано у 6,7% осіб, гранично високий — у 20%, нормальні значення — у 73,3% обстежених.

2. Рівні N-кінцевого телопептиду колагену І типу тісно асоціюються з активністю (BASDAI, ASDAS, СРБ) запального процесу, слабко — з ГК-навантаженням і не мають зв'язку з віком хворих, тривалістю захворювання та ІМТ. Між маркером резорбції та зниженням МЦКТ існують асоціативні

зв'язки. У групі хворих з остеопорозом достовірно частіше виявляють осіб з посиленням деструктивних процесів у кістковій тканині.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Arends S., Spoorenberg A., Bruyn G.A. 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.
2. **Arends S., Spoorenberg A., Erde M. et al.** (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.* Jun 11;9(6): e99685.
3. **Bettica P., Cline G., Hart D.J. et al.** (2002) Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum.* Dec; 46(12): 3178–84.
4. **Bleil J., Sieper J., Maier R. et al.** (2015) Cartilage in facet joints of patients with ankylosing spondylitis (AS) shows signs of cartilage degeneration rather than chondrocyte hypertrophy: implications for joint remodeling in AS. *Arthritis Res Ther.* 17(1): 170. Published 2015 Jul 17.
5. **Briot K., Roux C.** (2015) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 8; 1(1): e000014. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014.
6. **Borman P., Bodur H., Bingöl N. et al.** (2001) Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in a Group of Male Ankylosing Spondylitis Patients: Relationship to Disease Activity, *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, Volume 7, Issue 5: 315–321.
7. **Chen B., Huang K., Ye L. et al.** (2015) Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. *J Transl Med.* 13: 36. Published 2015 Jan 28. doi:10.1186/s12967-015-0394-3158.
8. **Ganesan G.R., Vijayaraghavan P.V.** (2019) Urinary N-telopeptide: The New Diagnostic Test for Osteoporosis. *Surg. J. (N.Y.)* 5(1): e1–e4.
9. **H.-R. Kim, H.-Y. Kim, S.-H. Lee** (2006) Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology*, Volume 45, Issue 10, October 2006: 1197–1200.
10. **Hu Z.B., Wei B., Wu S.K. et al.** (2018) Changes in bone mineral density and bone metabolic indexes in ankylosing spondylitis mouse model complicated with osteoporosis. *Exp Ther Med.* 16(2):811–815.
11. **Kelman A, Lui L, Yao W, et al.** (2006) Association of higher levels of serum cartilage oligomeric matrix protein and N-telopeptide crosslinks with the development of radiographic hip osteoarthritis in elderly women. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan; 54(1): 236–43.
12. **Klingberg E., Lorentzon M., Mellström D. et al.** (2012) Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res. Ther.* 14(3): R108.
13. **Korcowska I., Lacki J.K., Hrycaj P.** (2013) Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei. Med. J.* 1; 54(1): 183–8. doi: 10.3349/yjm.2013.54.1.183.
14. **Liu B., Zhao Y., Yuan J. et al.** (2017) Elevated N-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* Nov 28; 12(11): e0187860.
15. **Muntean L., Rojas-Vargas M., Font P. et al.** (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.
16. **Park M.C., Chung S.J., Park Y.B. et al.** (2008) Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 30; 49(2): 288–94.
17. **Pectasides D., Nikolaou M., Farmakis D. et al.** (2005) Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anticancer Res.* Mar-Apr; 25(2B): 1457–63.
18. **Perpétuo I.P., Raposeiro R., Caetano-Lopes J. et al.** (2015) Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclast Precursors in Ankylosing Spondylitis. *PLoS One.* 10(12): e0144655. Published 2015 Dec 16.

19. **Ramírez J., Nieto-González J.C., Curbelo Rodríguez R. et al.** (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.

20. **Sambrook P.N., Geusens P.** (2012) The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv. Musculoskelet. Dis.* 4(4): 287–292.

21. **Taylan A., Sari I., Akinci B. et al.** (2012) Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* Oct 2;13:191.

22. **Tengstrand B., Larsson E., Klareskog L. et al.** (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. doi: 10.1080/03009740701394021.

23. **Van der Weijden M.A., van Denderen J.C., Lems W.F. et al.** (2011) Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clin. Rheumatol.* 30(4): 497–503.

24. **Zhang Y.P., Gong Y., Zeng Q.Y. et al.** (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.* Jun. 3; 5(6): e006957. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006957.

25. **Zhang Y., Yi M., Cao J. et al.** (2016) Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: Meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* Apr; 44(2): 192–200.

УРОВНІ N-КОНЕЧНОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА І ТИПА У МУЖЧИН, БОЛЬНИХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**С.В. Шевчук^{1,2}, О.М. Павлюк¹,
Е.А. Коробко¹**

¹Винницький національний медичинський університет ім. Н.И. Пирогова

²Научно-дослідницький інститут реабілітації людей з інвалідністю Вінницького національного медичинського університету ім. Н.И. Пирогова

Резюме. За последние годы выявлено большое количество маркеров, характеризующих деградацию костной ткани. Одним из самых информативных маркеров резорбции кости является N-концевой телопептид коллагена I типа (NTx). Данные по его уровню при анкилозирующем спондилите (АС) на сегодня неизвестны, как и практически не изучена роль течения заболевания в формировании нарушений уровней NTx. **Цель:** оценить уровни NTx у мужчин, больных АС, и определить их связь со структурно-функциональным состоянием костной ткани и течением заболевания. **Материалы и методы:** основная группа состояла из 83 мужчин, больных АС, в возрасте $40,7 \pm 0,8$ года, средняя продолжительность заболевания составляла $8,7 \pm 0,5$ года. Активность заболевания и степень функциональных ограничений определяли по индексу BASDAI, ASDAS-СРБ и функциональному индексу BASFI. Лабораторное обследование включало определение

C-реактивного белка (СРБ) и маркера резорбции костной ткани (NTx). Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. **Результаты:** уровни NTx существенно отличались у мужчин, больных АС, и у лиц контрольной группы. В группе контроля уровень маркера резорбции равен $92,6 \pm 5,1$ нг/мл, тогда как у больных АС он был выше в 1,2 раза и составил $105,8 \pm 3,4$ нг/мл. Снижение МПКТ ассоциировалось с усиленной деградацией костной ткани. В группе больных с остеопорозом высокий уровень маркера резорбции отмечали у каждого второго больного, а средний уровень был на 39% выше, чем в группе с сохраненной МПКТ. Кроме этого, уровни NTx тесно ассоциировались с активностью воспалительного процесса и с низкой функциональной способностью, что подтверждалось полученной вероятной корреляционной связью между концентрацией NTx и уровнем СРБ ($r=0,3$), индексом ASDAS ($r=0,21$) и BASDAI ($r=0,37$), функциональным индексом BASFI ($r=0,25$). **Выводы:** у мужчин, больных АС, в 26,5% отмечается высокий уровень маркера резорбции костной ткани, который тесно ассоциируется с низкой МПКТ, выраженными функциональными нарушениями (BASFI) и высокой активностью (BASDAI, ASDAS, СРБ) воспалительного процесса, слабо с глюкокортикоидной нагрузкой и не имеет связи с возрастом больных, длительностью заболевания и индексом массы тела.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз, резорбция костной ткани.

LEVELS OF N-TERMINAL TELEPEPTIDE OF COLLAGEN TYPE I IN MEN WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS, CONNECTION WITH THE COURSE OF THE DISEASE

**S.V. Shevchuk^{1,2}, O.M. Pavliuk¹,
O.A. Korobko¹**

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

²Scientific and research institute of invalid rehabilitation (educational scientific treatment complex) of National Pirogov Memorial Medical University

Abstract. Over the last years, a large number of markers characterizing the degeneration of bone tissue were discovered which. One of the most informative markers of bone resorption is N-terminal telopeptide of collagen type I (NTx). As of today, there are no data on its level in case of ankylosing spondylitis (AS) and the role of clinical course in case of formation of disorders of levels of NTx remains practically unstudied. **Study objective:** to evaluate the levels of NTx in men suffering from AS and to establish their connection with structural and functional state of bone tissue and clinical

course. **Materials and methods:** main group consisted of 83 men suffering from ankylosing spondylitis aged $40,7 \pm 0,8$ years, average clinical course was equal to $8,7 \pm 0,5$ years. Disease activity and the level of functional limitations was determined using BASDAI, ASDAS-CRP scores and BASFI functional index. A laboratory study included the determination of C-reactive protein (CRP) and the marker of bone resorption (NTx). Bone mineral density (BMD) was measured using double energy X-ray absorptiometry. **Results:** levels of NTx differed significantly in men suffering from AS and in persons of the control group. In the control group the level of resorption was $92,6 \pm 5,1$ ng/ml, while in persons suffering from AS it was 1,2 times higher and made up $105,8 \pm 3,4$ ng/ml. It was established that low bone mineral density is associated with an increased degeneration of bone tissue. Thus, in the group of persons with osteoporosis, high level of resorption marker was found in every second patient and the average level was 39% higher than in the group with a preserved BMD. It was also found that NTx levels

are closely related to the activity of the inflammatory process and low functional capacity, which was confirmed by the obtained probable correlation between NTx concentration and the level of CRP ($r = 0,3$), ASDAS ($r = 0,21$) and BASDAI ($r = 0,37$), BASFI functional index ($r = 0,25$). **Conclusions:** 26,5% of men suffering from AS show a high level of bone resorption marker which is closely associated with low BMD, marked functional disorders (BASFI) and high activity (BASDAI, ASDAS, CRP) of inflammation process, has little relation to cumulative dose of GCs and no connection to the age of patients, disease duration and BMI.

Key words: ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone resorption.

Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович
21100, Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 104
НДІ реабілітації осіб з інвалідністю ВНМУ
ім. М.І. Пирогова
Відділ клінічної ревматології