



**В. В. Чемес, О. О. Абрагамович,
У. О. Абрагамович, О. П. Фаюра,
Н. В. Дробінська, Л. О. Кобак**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Показники кальцієво-фосфорного обміну та ремоделювання кісток як чинники ризику виникнення порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит

Вступ. Остеопороз (ОП) – одна з найчастіших причин інвалідності й зменшення тривалості життя серед осіб похилого віку [5]. Ризик виникнення остеопорозних переломів можна порівняти з ризиком виникнення раку молочної залози і серцево-судинних хвороб у жінок, що досягли 50-річного віку [6]. Ця проблема особливо актуальна у хворих на ревматоїдний артрит (РА) [2]. Хронічний запальний процес, що його провокує активація інтерлейкінів, а саме – інтерлейкіну 1 β , інтерлейкіну 6, фактора некрозу пухлин α , посилює резорбцію кісткової тканини, унаслідок чого виникає остеопенія різного ступеня тяжкості, а згодом і ОП [3]. До основних чинників ризику виникнення ОП у хворих на РА належать сімейна схильність, вік, жіноча стать, менопауза, хронічний запальний процес та його лікування, застосування цитостатиків і глюкокортикостероїдів (ГКС). Крім цих чинників ризику треба врахувати традиційні чинники ризику виникнення ОП. Варто зауважити, що ОП у хворих на РА діагностується недостатньо й не лікується належним чином [9]. Актуальним завданням є оцінювання чинників ризику виникнення ОП у хворих на РА.

Існує доконечна потреба оцінювати чинники ризику виникнення ОП у хворих на РА за результатами лабораторних досліджень кальцієво-фосфорного обміну та маркерів кісткового ремоделювання, що полегшить діагностику порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Мета дослідження. Визначити показники кальцієво-фосфорного обміну та ремоделювання кісток як чинники ризику виникнення порушень мінеральної

щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали й методи дослідження. У дослідження, після підписання добровільної згоди на участь, як вимагають Гельсінкська декларація прав людини, Конвенція Ради Європи про права людини і біомедицину, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю РА (серопозитивний (ревматоїдний) фактор, антитіла до цитрулінового віментину, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду); поліартрит (із ураженням дрібних суглобів кистей, променево-зап'ясткових, плечових, колінних суглобів; рентгенстадія II-III; функційна недостатність суглобів II); активна фаза, активність II ступеня; тривалістю від 1 до 11 років (у середньому $4,63 \pm 0,30$)), діагностованого згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «ревматологія»» [4] та критеріями Американської колегії ревматологів і Європейської ліги проти ревматизму 2010 р. [7], залучено 76 хворих (64 жінки (84,21 %) у пременопаузальному періоді та 12 чоловіків (15,78 %) віком від 38 до 60 років (середній вік на час обстеження жінок – $48,67 \pm 2,34$ року, чоловіків – $45,42 \pm 2,78$ року)), які лікувалися (вживали метилпреднізолон за схемою дозою від 4,0 мг/добу та коротким курсом під час загострення до 24,0 мг/добу (в середньому на курс $7600,0 \pm 260,0$ мг) і не отримували лікарські засоби для лікування порушень МЩКТ) у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» з 2013 по 2019 рік.

Таблиця 1

Показники кальцієво-фосфорного обміну як чинники ризику виникнення порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит (ОД; %; p)

Групи хворих на РА	Показники кальцієво-фосфорного обміну	Показники ефекту впливу			p
		Відношення шансів	Абсолютний ризик	Відносний ризик	
ГП	Са (сироватка крові)	6,4	66,67	2,8	0,015#
	Са йонізований	-	100,00	38,89	0,000#
	Фосфор (сироватка крові)	1,25	50,00	1,12	0,836
	Са (у сечі)	0,21	20,00	0,375	0,134
	Фосфор (у сечі)	-	-	-	-
	Вітамін D	0,76	43,33	0,87	0,718
	ПТГ	3,33	62,5	1,875	0,074
ДГ 1	Са (сироватка крові)	0,45	72,09	1,92	0,162
	Са йонізований	0,916	63,64	0,97	0,901
	Фосфор (сироватка крові)	2,82	71,43	1,11	0,709
	Са (у сечі)	0,00	33,33	0,49	0,400
	Фосфор (у сечі)	-	100,00	1,94	0,000#
	Вітамін D	2,79	69,05	1,55	0,258
	ПТГ	1,29	67,74	1,09	0,683
ДГ 2	Са (сироватка крові)	0,45	50,00	0,72	0,231
	Са йонізований	3,82	75,00	1,70	0,046#
	Фосфор (сироватка крові)	2,82	75,00	1,46	0,157
	Са (у сечі)	0,00	0,00	0,00	-
	Фосфор (у сечі)	-	100,00	1,85	0,000#
	Вітамін D	8,46	62,85	3,77	0,150
	ПТГ	0,35	41,17	61,77	0,137

Примітка: # – статистично достовірний зв'язок між показниками у групах ($p < 0,050$).

Оцінку МЩКТ проводили згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я з визначенням Т-критерію [8], отриманого за допомогою ультразвукової кісткової денситометрії (УЗК-ДМ) п'яткової кістки приладом SONOST-2000 (OsteoSysCo., Ltd, Seoul, Korea), яка, як доведено, не поступається діагностичною цінністю «золотому стандарту» – двоенергетичній рентгенівській денситометрії [1].

Якщо стандартне відхилення (standard deviation – SD) було більше -1,0 SD, ми трактували його як показник нормальної МЩКТ, якщо від -1,0 до -2,5 SD, це свідчило про наявність остеопенії, якщо менше -2,5 SD – про наявність ОП.

За отриманими результатами хворих стратифікували на три групи: 18 хворих на РА без порушення МЩКТ (15 жінок (83,33 %) і 3 чоловіки (16,67 %) віком від 38 до 52 років) – група порівняння (ГП); 34 хворі на РА із остеопенією (31 жінка (91,18 %) і 3 чоловіки (8,82 %) віком від 38 до 54 років) – дослідна група 1 (ДГ1); 24 хворі на РА із ОП (18 жінок (75,00 %) і 6 чоловіків (25,00 %) віком від 41 до 53 років) – ДГ 2. Визначено показники вмісту кальцієво-фосфорного обміну в сироватці крові, а саме – загального Са та його йонізованої форми, фосфору, а також Са і фосфору в сечі; маркери регулювання вітаміну D та паратгормону (ПТГ). Щоб оцінити показники ремоделювання кісток, а саме – маркери формування кістки, визначали остеокальцин (ОК) і амінотермінальний пропептид проколагену I типу (Procollagen type I N propeptide – P1NP), та резорбції кістки, а саме – С-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістковій тканині (beta-C-terminal telopeptide – β -CrossLaps). Дослідження проводили за допомогою біохімічного аналізатора COBASINTEGRA 400 plus фірми Roche (Швейцарія) за стандартною методикою. Референтні показники базувалися на еталонних значеннях, наданих компанією-виробником тест-систем у інструкції.

До контрольної групи (КГ) увійшли 22 особи аналогічних статі й віку. Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері за допомогою програм MSExcel. Побудовано таблиці спряженості з кількістю tp , tn , fp і fn випадків, обчислено показники абсолютних ризиків, абсолютного скорочення ризиків, відносних ризиків і співвідношення шансів із відповідними довірчими інтервалами та p -значеннями. Достовірними вважали відносні ризики та співвідношення шансів із $p < 0,05$. Також порівнювали різні констеляції (комбінації) показників і запропонували констеляцію, для якої сума чутливості й специфічності максимальна, а показники відносного ризику та співвідношення шансів достовірні.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Показники кальцієво-фосфорного обміну як чинники ризику виникнення порушень МЩКТ у хворих на РА із остеопенією та ОП наведено в табл. 1.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається зниження показника загального Са у сироватці крові, становить 66,67 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо показник загального Са у ме-

жах референтних значень, становить 28,81 %. Атрибутивний ризик становить 37,86 %, відносний ризик – 2,80 разу. Шанс того, що хворий на РА за умови зниження показника загального Са в сироватці крові належатиме до ГП, у 6,40 разу більший, ніж шанс належати до ГП, якщо загальний Са у межах референтних значень. Довірчий інтервал – 1,57–26,03 разу, $p < 0,015$.

Абсолютний ризик хворих належати до ГП, якщо у них фіксували зниження показника йонізованого Са, сягає 100,00 %. Абсолютний ризик належати до ГП у хворих на РА серед тих, у кого йонізований Са у межах референтних значень, становить 38,89 %. Атрибутивний ризик сягає 61,11 %, відносний ризик – 2,57 разу, $p < 0,000$.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається зниження показника фосфору в сироватці крові, становить 50,00 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо показник фосфору в сироватці крові у межах референтних значень, становить 44,45 %. Атрибутивний ризик сягає 6,65 %, відносний ризик – 1,12 разу. Шанс того, що хворий належатиме до ГП за умови зменшення вмісту фосфору в сироватці крові, у 1,25 разу більший, ніж шанс належати до ГП, якщо фосфор у сироватці крові в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,15–9,87 разу, $p < 0,836$.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо є зниження показника Са в сечі, становить 20,00 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо Са у сечі в межах референтних значень, сягає 53,33 %. Атрибутивний ризик становить 33,33 %, відносний ризик – 0,37 разу. Довірчий інтервал – 0,03–1,20 разу, $p < 0,134$.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо фосфор у сечі в межах референтних значень, становить 45,00 %.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається зниження показника вітаміну D, становить 43,33 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо показник вітаміну D в межах референтних значень, сягає 50,00 %. Атрибутивний ризик становить 7,77 %, відносний ризик – 0,87 разу. Довірчий інтервал – 0,18–3,21 разу, $p < 0,718$.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається зниження показника ПТГ, становить 62,50 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо показник ПТГ в межах референтних значень, становить 33,33 %. Атрибутивний ризик становить 29,17 %, відносний ризик – 1,87 разу. Шанс належати до ГП за зниженого показника ПТГ у 3,33 разу більший, ніж тоді, коли ПТГ у межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,88–12,48 разу, $p < 0,070$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника загального Са в сироватці крові, становить 72,09 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких показник загального Са в межах референтних значень, становить 37,50 %. Атрибутивний ризик становить 34,59 %, відносний ризик – 1,92 разу. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниження показника загального Са в сироватці виникне остеопенія, у 4,40 разу більший, ніж шанс виникнення

остеопенії у хворих на РА, якщо загальний Са в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,88–20,88 разу, $p < 0,161$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зменшення вмісту йонізованого Са, становить 63,64 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких підвищення показника йонізованого Са в межах референтних значень, сягає 65,85 %. Відносний ризик становить 0,96 разу. Довірчий інтервал – 0,22–3,63 разу, $p < 0,901$. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зменшення вмісту Са в сечі, становить 72,09 %.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника фосфору в сироватці крові, сягає 71,42 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник фосфору в сироватці у межах референтних значень, становить 64,44 %. Атрибутивний ризик становить 6,98 %, відносний ризик – 1,11 разу. Шанс, що у хворих на РА за умови зниження показника фосфору в сироватці крові виникне остеопенія, у 1,38 разу більший, ніж шанс виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо фосфор у сироватці в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,23–7,94 разу, $p < 0,709$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається підвищення показника Са в сечі, становить 33,33 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник Са в сечі у межах референтних значень, сягає 67,34 %. Атрибутивний ризик становить 34,01 %, відносний ризик – 0,49 разу. Довірчий інтервал – 0,02–2,87 разу, $p < 0,399$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника фосфору в сечі, сягає 100,00 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник фосфору в сечі у межах референтних значень, становить 51,35 %. Атрибутивний ризик становить 48,65 %, відносний ризик – 1,95 разу, p (RR) $< 0,000$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника вітаміну D, становить 69,05 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник вітаміну D в межах референтних значень, становить 44,44 %. Атрибутивний ризик становить 24,61 %. Відносний ризик становить 1,55 разу. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниженого показника вітаміну D виникне остеопенія, у 2,78 разу більший, ніж шанс виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо вітамін D в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,64–12,11 разу, $p < 0,257$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника ПТГ, становить 67,74 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник ПТГ в межах референтних значень, становить 61,90 %. Атрибутивний ризик становить 5,84 %, відносний

ризик – 1,09 разу. Шанс того, що у хворих на РА за зниженого показника ПТГ виникне остеопенія, у 1,29 разу більший, ніж шанс виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо ПТГ у межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,40–4,12 разу, $p < 0,664$.

У хворих на РА з остеопенією зниження показника фосфору в сечі вказує на те, що ризик виникнення остеопенії у хворих на РА достовірно вищий, ніж у хворих на РА, у яких ці показники в межах референтних значень.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається зменшення вмісту загального Са в сироватці крові, становить 50,00 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких показник загального Са у межах референтних значень, сягає 68,75 %. Атрибутивний ризик становить -18,75 %, відносний ризик – 0,72 разу. Довірчий інтервал – 0,12–1,71 разу, $p < 0,231$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається підвищення показника йонізованого Са, сягає 75,00 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо підвищення показника йонізованого Са у межах референтних значень, становить 44,00 %. Відносний ризик становить 1,70 разу. Шанс того, що у хворих на РА у разі підвищення показника йонізованого Са в сироватці крові виникне ОП, у 3,81 разу більший, ніж шанс виникнення ОП у хворих на РА, якщо йонізований Са у сироватці крові в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,96–15,17 разу, $p < 0,046$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких фіксували зниження показника фосфору в сироватці крові, сягає 75,00 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник фосфору в сироватці крові в межах референтних значень, становить 51,51 %. Атрибутивний ризик становить 23,49 %, відносний ризик – 1,45 разу. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниження показника фосфору в сироватці крові виникне ОП, у 2,82 разу більший, ніж шанс виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо фосфор у сироватці крові в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,49–16,08 разу, $p < 0,156$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких фіксували підвищення показника Са в сечі, становить 0,00 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо показник Са в сечі у межах референтних значень, становить 58,97 %. Атрибутивний ризик сягає -58,97 %, відносний ризик – 0,00 разу.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника фосфору в сечі, сягає 100,00 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо показник фосфору в сечі у межах референтних значень, становить 53,84 %. Атрибутивний ризик становить 46,16 %, відносний ризик – 1,85 разу, p (RR) $< 0,000$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника вітаміну D, сягає 62,85 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо показник вітаміну D в межах референтних значень, становить 16,67 %. Атрибутивний ризик становить 46,18 %, відносний ризик – 3,77 разу. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниженого показника вітаміну D виникне ОП, у 8,46 разу більший, ніж шанс виникнення ОП у хворих на РА, якщо вітамін D в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,88–80,59 разу, $p < 0,150$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника ПТГ, становить 41,17 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо показник ПТГ в межах референтних значень, сягає 66,67 %. Атрибутивний ризик становить 25,50 %, відносний ризик – 0,61 разу. Довірчий інтервал – 0,09–1,26 разу, $p < 0,136$.

Для ОП у хворих на РА підвищення показника йонізованого Са та зниження показника фосфору в сечі свідчить про те, що ризик мати ОП достовірно вищий, ніж у хворих на РА, у яких ці показники в нормі.

Показники маркерів кісткового ремоделювання як чинники ризику виникнення порушень МЩКТ у хворих на РА із остеопенією та ОП наведено в табл. 2.

Таблиця 2
Показники маркерів кісткового ремоделювання та їхня констеляція з показником кальцієво-фосфорного обміну як чинники ризику виникнення порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит (ОД; %; p)

Групи хворих на РА	Показники кісткового ремоделювання	Показники ефекту впливу			P
		Відношення шансів	Абсолютний ризик	Відносний ризик	
1	2	3	4	5	6
ГП	ОК	-	100,00	2,69	0,000#
	P1NP	4,2	75,00	1,8	0,092
	β -CrossLaps	-	-	-	-
	ОК і/або загального Са	13,33	71,14	4,52	0,005*
ДГ 1	ОК	0,93	64,28	0,59	0,927
	P1NP	0,31	4,00	0,98	0,345
	β -CrossLaps	-	100,00	1,58	0,000#

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6
ДГ 2	ОК	3,38	72,22	1,66	0,068
	P1NP	0,00	0,00	0,00	-
	β -CrossLaps	-	100,00	1,85	0,000#
	ОК+ йонізований Са	7,4	73,07	2,74	0,023*

Примітки: # – статистично достовірний зв'язок між окремими показниками у групах ($p < 0,050$); * – констеляція зі статистично достовірним зв'язком ($p < 0,050$).

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається зниження показника ОК, сягає 100,00 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо показник ОК в межах референтних значень, становить 37,14 %. Атрибутивний ризик становить 62,86 %, відносний ризик – 2,69 рази, $p < 0,000$.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається підвищення показника P1NP, сягає 75,00 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо P1NP в межах норми, становить 41,66 %. Атрибутивний ризик становить -33,34 процентного пункту, відносний ризик – 1,80 рази. Шанс належати до ГП за наявності зниженого показника P1NP у 4,20 рази більший, ніж тоді, коли P1NP у межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,39–44,40 рази, $p < 0,092$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких β -CrossLaps був у межах норми, становить 45,00 %.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника ОК, становить 64,28 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо показник ОК в межах референтних значень, становить 65,78 %. Атрибутивний ризик становить -1,50 %, відносний ризик – 0,98 рази. Довірчий інтервал – 0,25–3,37 рази, $p < 0,927$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника P1NP, становить 40,00 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо P1NP у межах норми, сягає 68,09 %. Атрибутивний ризик становить -28,09 процентного пункту, відносний ризик – 0,59 рази. Довірчий інтервал – 0,04–2,07 рази, $p < 0,345$.

Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, у яких спостерігається підвищення показника β -CrossLaps, сягає 100,00 %. Абсолютний ризик виникнення остеопенії у хворих на РА, якщо β -CrossLaps у межах норми, становить 63,26 %. Атрибутивний ризик становить 36,71 процентного пункту, відносний ризик – 1,58 рази, $p < 0,000$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника ОК,

сягає 72,22 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо ОК у межах норми, становить 43,47 %. Атрибутивний ризик становить 25,75 %, відносний ризик – 1,66 процентного пункту. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниженого показника ОК виникне ОП, у 3,38 рази більший, ніж шанс виникнення ОП у хворих на РА, якщо ОК в межах референтних значень. Довірчий інтервал – 0,90–12,65 рази, $p < 0,068$.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається відхилення показника P1NP від референтних значень, становить 0,00 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо P1NP в межах норми, становить 60,52 %. Атрибутивний ризик сягає -60,52 %, відносний ризик – 1,85 процентного пункту.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається підвищення показника β -CrossLaps, сягає 100,00 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо β -CrossLaps у межах норми, становить 53,84 %. Атрибутивний ризик становить 46,16 %, відносний ризик – 1,86 рази, $p < 0,000$.

Згідно з отриманими даними, підвищення показника β -CrossLaps у хворих на РА є чинником ризику виникнення остеопенії та ОП.

Проаналізовано також усі можливі варіанти констеляцій показників кальцієво-фосфорного обміну та маркерів ремоделювання кісток. Виявлено, що констеляція зниженого показника ОК і/або зниженого показника загального Са характерна для ГП.

Абсолютний ризик належати до ГП, якщо спостерігається зниження показника ОК і/або зниження загального Са, становить 71,42 %. Абсолютний ризик належати до ГП, якщо показники ОК і/або загального Са в межах референтних значень, становить 15,78 %. Атрибутивний ризик становить 55,64 %, відносний ризик – 4,52 рази. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниженого показника ОК і/або зниженого показника загального кальцію належати до ГП, у 7,46 рази більший, ніж шанс належати до ГП, якщо ОК і/або загальний Са у межах референтних значень. Довірчий інтервал – 2,81–63,11 рази, $p < 0,005$.

Для хворих на РА з остеопенією констеляцій показників кальцієво-фосфорного обміну та кісткових маркерів, які б мали сильний кореляційний зв'язок, ми не виявили.

Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, у яких спостерігається зниження показника ОК та підвищення показника йонізованого Са, сягає 73,07 %. Абсолютний ризик виникнення ОП у хворих на РА, якщо показники ОК та загального Са в межах референтних значень, становить 26,67 %. Атрибутивний ризик становить 46,40 %, відносний ризик – 2,74 рази. Шанс того, що у хворих на РА за наявності зниженого показника ОК та підвищеного показника йонізованого Са виникне ОП, у 7,46 рази більший, ніж шанс виникнення ОП у хворих на РА, якщо ОК та йонізований Са у межах референтних значень. До-

вірчий інтервал – 1,77–31,36 разу, $p < 0,023$. Констеляція зниженого показника ОК та підвищеного показника йонізованого Са має сильний кореляційний зв'язок і є чинником ризику виникнення ОП у хворих на РА.

Висновки. Ризик належати до групи хворих на ревматоїдний артрит без порушення мінеральної щільності кісткової тканини достовірно більший, якщо є: статистично достовірне зниження лише показника загального кальцію або лише показника йонізованого кальцію в сироватці крові, або лише зниження показника остеокальцину, або одночасне зниження показників вмісту загального кальцію та остеокальцину в сироватці крові. Ризик належати до групи хворих на ревматоїдний артрит із остеопенією

достовірно більший, якщо є: статистично достовірне зменшення вмісту фосфору в сечі або підвищення показника вмісту С-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену І типу в кістковій тканині, в сироватці крові. Ризик належати до групи хворих на ревматоїдний артрит із остеопорозом достовірно більший, якщо є: статистично достовірне підвищення лише показника йонізованого кальцію в сироватці крові, або лише зменшення вмісту фосфору в сечі, або лише підвищення показника в сироватці крові С-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену І типу в кістковій тканині, або одночасне підвищення показника йонізованого кальцію у сироватці крові та зниження показника остеокальцину.

Список літератури

1. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. *Львівський клінічний вісник*. 2017;1(17):32–37 (Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Guta SI. Comparative evaluation of bone mineral density based upon the results of ultrasound osteodensitometry, X-ray osteodensitometry, and dual-energy X-ray absorptiometry tests in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lviv Clinical Bulletin*. 2017;1(17):32-37). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
2. Головач ІО, Митник ЗМ, Семенів ІП, Юрійчук ЛМ. Вік хворих на ревматоїдний артрит, ступінь активності та тривалість захворювання як основні детермінанти розвитку ревматоїдасоційованої остеопенії. *Український ревматологічний журнал*. 2003;3(13):69–73 (Holovach IU, Mytnyk ZM, Semeniv IP, Yuriichuk LM. Age of patients with rheumatoid arthritis, the degree of activity and the duration of the disease as the main determinants of the development of rheumatoid-associated osteopenia. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2003;3(13):69-73).
3. Головач ЮІ. Ревматоїдний артрит та остеопороз: вплив віку дебюту захворювання та тривалості перебігу ревматоїдного процесу на структурно-функціональний стан кісткової тканини. *Буковинський медичний вісник*. 1999;3(1):38–43 (Holovach IU. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: influence of age of onset disease and the duration of the course of the rheumatoid process on the structural functional state of bone tissue. *Bukovinian Medical Herald*. 1999;3(1):38-43).
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ревматологія”» (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 676 dated 12.10.2006 On approval of medical care protocols in the specialty "Rheumatology").
5. Паньків ІВ. Фактори ризику розвитку остеопорозу при первинному гіпотиреозі. *Травма*. 2015;16(4):90–95 (Pankiv IV. Risk factors of osteoporosis in primary hypothyroidism. *Trauma*. 2015;16(4):90-95). <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.16.2015.80182>
6. Поворознюк ВВ. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 3 т. Київ; 2009. 664 с. (Povoroznyuk VV. Diseases of the musculoskeletal system in people are different age (selected lectures, reviews, articles): In 3 volumes. K.; 2009. 664 p.).
7. Stuenkel P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):74-80. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223413>
8. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep*. 1994;843:5-6. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
9. Wysham KD, Shofer J, Lui G, Trupin L, Andrews JS, Black DM et al. Low cumulative disease activity is associated with higher bone mineral density in a majority Latinx and Asian US rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151972. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151972>

Стаття надійшла до редакції журналу 26.06.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Показники кальцієво-фосфорного обміну та ремоделювання кісток як чинники ризику виникнення порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит

В. В. Чемес, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, О. П. Фаюра,
Н. В. Дробінська, Л. О. Кобак

Вступ. До основних чинників ризику виникнення остеопорозу (ОП) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) належать: сімейна схильність, вік, жіноча стать, менопауза, хронічний запальний процес та його лікування. Актуальним завданням є оцінювання чинників ризику виникнення ОП у хворих на РА, а також чинників ризику виникнення ОП у хворих на РА за результатами лабораторних досліджень кальцієво-фосфорного обміну та маркерів кісткового ремоделювання, що уможливить поліпшення діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Мета дослідження. Визначити показники кальцієво-фосфорного обміну та ремоделювання кісток як чинники ризику виникнення порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали й методи дослідження. У дослідження в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю РА залучено 76 хворих (64 жінки (84,21 %) у пременопаузальному періоді та 12 чоловіків (15,78 %) віком від 38 до 60 років (середній вік на час обстеження жінок $48,67 \pm 2,34$ року, чоловіків – $45,42 \pm 2,78$ року)), які вживали метилпреднізолон за схемою дозою від 4,0 мг/добу та коротким курсом під час загострення до 24,0 мг/добу та не отримували лікарські засоби для лікування порушень МЩКТ. Усім хворим оцінювали МЩКТ за допомогою ультразвукової кісткової денситометрії п'яткової кістки, визначали показники кальцієво-фосфорного обміну та маркерів ремоделювання кісток.

Результати дослідження. У хворих на РА з остеопенією зниження показника фосфору в сечі вказує на те, що ризик виникнення остеопенії у хворих на РА достовірно вищий, ніж у хворих на РА, у яких ці показники в межах референтних значень, $p < 0,000$. Для ОП у хворих на РА підвищення показника йонізованого кальцію або зниження показника фосфору в сечі свідчить про те, що ризик мати ОП достовірно вищий ($p < 0,050$), ніж у хворих на РА, у яких ці показники в нормі. Згідно з отриманими результатами, підвищення показника β -CrossLaps у хворих на РА є чинником ризику виникнення остеопенії та ОП, $p < 0,050$. Також проаналізовано усі можливі варіанти констеляцій показників кальцієво-фосфорного обміну та маркерів ремоделювання кісток. Виявлено, що констеляція зниженого показника остеокальцину та підвищеного показника йонізованого кальцію має сильний кореляційний зв'язок і є чинником ризику виникнення остеопорозу у хворих на РА ($p < 0,023$).

Висновки. Ризик належати до групи хворих на ревматоїдний артрит із остеопенією достовірно вищий, якщо є: статистично достовірне зниження показника фосфору в сечі або підвищення в сироватці крові показника С-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену І типу в кістковій тканині. Ризик належати до групи хворих на ревматоїдний артрит із остеопорозом достовірно вищий, якщо є: статистично достовірне підвищення лише показника йонізованого кальцію в сироватці крові або лише зменшення вмісту фосфору у сечі, або лише підвищення показника у сироватці крові С-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену І типу в кістковій тканині, або одночасне підвищення показника йонізованого кальцію у сироватці крові та зниження показника остеокальцину.

Ключові слова: кальцієво-фосфорний обмін, ремоделювання кісток, остеопороз, остеокальцин, ревматоїдний артрит, мінеральна щільність кісткової тканини.

Indicators of Calcium-Phosphorus Metabolism and Bone Remodeling as Risk Factors for Bone Mineral Density Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis

V. Chemes, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, O. Fayura,
N. Drobinska, L. Kobak

Introduction. Osteoporosis (OP) is one of the most common causes of disability decrease in life expectancy among the elderly. The main risk factors for the occurrence of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (RA) include family predisposition, female sex, age, the presence of menopause, chronic inflammatory process and its treatment. The current task remains the assessment of risk factors for the occurrence of OP in patients with RA, and there is also the need to assess risk factors for the occurrence of OP in patients with RA based on the results of laboratory parameters of calcium-phosphorus metabolism and markers of bone remodeling, which will improve the diagnosis of bone mineral density (BMD) disorders.

The aim of the study. To determine the indices of calcium-phosphorus metabolism and bone remodeling as risk factors for the occurrence of bone mineral density disorders in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. To the study were randomly enrolled 76 patients with RA (64 women (84.21 %) in the premenopausal period and 12 men (15.78 %) 38-60 years old (the average age at the time of examination of women – 48.67 ± 2.34 years, men – 45.42 ± 2.78). All patients were receiving methylprednisolone at a dose of 4.0 mg/day and a short course during an exacerbation up to 24.0 mg/day for RA treatment, but received no drugs for the treatment of BMD disorders. All patients underwent an assessment of BMD using ultrasound bone densitometry of the calcaneus, indicators of calcium-phosphorus metabolism and markers of bone remodeling were determined. Based on the obtained results, patients were stratified into three groups as follows: (1) 18 patients – 15 women and 3 men, aged 38-52, with RA without BMD disorders; (2) 34 patients – 31 women and 3 men, aged 38-54, with RA and osteopenia; (3) 24 patients – 18 women and 6 men, aged 41-53, with RA and OP. The control group consisted of 22 practically healthy individuals.

Results. Patients with RA without BMD disorders significantly more often observed a decrease in the content of total calcium ($p < 0.015$) and ionized calcium ($p < 0.000$) in the blood serum, as well as a decrease in the individual osteocalcin (OK) index ($p < 0.000$). These patients were also endangered with reduced OC and/or total Ca in blood serum ($p < 0.005$). It was also revealed that in RA patients a decrease in urinary phosphorus indicates higher risk of osteopenia compared to RA patients with normal reference values of the same index ($p < 0.000$). Moreover, in patients with RA increased ionized calcium and decreased phosphorus indices in urine correlated with significantly higher risk of osteoporosis compared to RA patients with these indices normal levels ($p < 0.050$). According to the obtained data, an increase in the β -CrossLaps index in patients with RA is a risk factor for the occurrence both osteopenia and OP ($p < 0.050$). It was also founded that the reduced OC and increased ionized calcium levels can be treated as a risk factor for the occurrence of OP in patients with RA ($p < 0.023$).

Conclusions. The risk of osteopenia in patients with rheumatoid arthritis without a violation of the mineral density of bone tissue is significantly higher in case of decreased content of blood serum total calcium or ionized calcium levels, or reduced osteocalcin index, or a simultaneous decreased content of total calcium and osteocalcin levels in blood serum. The risk of osteopenia in patients with rheumatoid arthritis is significantly higher if there is detected decreased phosphorus content in urine, or an increased content of C-terminal telopeptide in blood serum, specific for the degradation of type I collagen. The risk of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis is significantly higher if there is a statistically significant increased level of ionized calcium in blood serum, or decreased content of phosphorus in the urine, or increased serum level of C-terminal telopeptide, or an increased level of ionized calcium in the blood serum accompanied by a reduced level of osteocalcin.

Keywords: calcium-phosphorus metabolism, bone remodeling markers, osteoporosis, osteocalcin, rheumatoid arthritis, bone mineral density.

Відомости про авторів

1. Чемес Вікторія Вікторівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); асистентка кафедри; 79013, м. Львів, вул. Київська, 34; +38(098)134-92- 93, viktoriya0001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9584-637X>
2. Абрамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63);

доктор медичних наук, професор, завідувач катедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20, docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>

3. Абрагамович Уляна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, катедра внутрішньої медицини № 2; 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, доцентка катедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(067)757-21-09, doculyana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>
4. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, катедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка катедри; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7; +38(096)814-17-49, +38(032)271-27-65; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
5. Дробінська Наталія Вікторівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, катедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор філософії (PhD), асистентка катедри; 79005, м. Львів, вул. Шота Руставелі, 30; +38(093)112-59-91; doktornataliia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
6. Кобак Любов Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, катедра внутрішньої медицини № 1; 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38 (032) 276-97-63); асистентка катедри; 79053, м. Львів, вул. Григорія Граб'янки, 7; +38(067)585-20-10; k_liubov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>