

А.В. Романовський, Т.В. Орлик  
Державна установа «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

## Оцінка впливу терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів обох статей із ревматоїдним артритом

**Мета** — оцінити вплив терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 145 пацієнтів із РА віком 18–72 роки: 117 (80,7%) жінок (середній вік — 45,4±13,0 року) та 28 (19,3%) чоловіків (середній вік — 46,4±16,9 року), які на момент обстеження регулярно застосовували моно- чи комбіновану терапію метотрексатом (МТ), глюкокортикоїдами (ГК), біологічними агентами (БА). Пацієнтів, які застосовували будь-які інші хворобо-модифікуючі та остеотропні лікарські засоби, не включали у дослідження. Пацієнтів розподілили на групи залежно від застосовуваної терапії. МТ застосовували 60,7% чоловіків, 87,0% жінок у репродуктивній (РП) та 85,4% — постменопаузальний період (ПМП); ГК — 64,3% чоловіків, 62,3% жінок у РП та 77,1% — у ПМП; БА — 46,4 та 33,3% жінок у РП та у ПМП відповідно, чоловіки БА не застосовували. **Результати.** Застосування ГК у жінок із РА достовірно негативно впливає на показники МЩКТ усіх відділів скелета, особливо стегнової кістки у РП. Застосування МТ пов'язано зі зниженням показників МЩКТ поперекового відділу хребта ( $L_{1-2}$ ) та всієї стегнової кістки у жінок у ПМП, а БА у цих хворих мають протекторні властивості щодо збереження кісткової маси (КМ) на рівні всієї стегнової кістки та ультрадистального відділу кісток передпліччя (КП). На тлі застосування ГК для моніторингу втрати КМ у жінок із РА на рівні КП слід звертати особливу увагу на показники МЩКТ ультрадистального відділу кістки у чоловіків із РА встановлено сайтспецифічний дозозалежний вплив терапії ГК на стан кісткової тканини, що достовірно асоціюється з індексами стандартизації дози ГК:  $\geq 5$  мг/добу з показником МЩКТ  $L_{1-2}$  і тривалість застосування ГК в дозі  $\geq 5$  мг/добу з показниками МЩКТ шийки стегнової кістки та середньої  $\frac{1}{3}$  КП. Застосування ГК в терапії при РА призводить до системної (зниження показників МЩКТ різних відділів скелета) і локальної (розвиток ерозій та прогресування Ро-стадії) втрати КМ у пацієнтів обох статей.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, метотрексат, глюкокортикоїди.

### Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) — запальне захворювання суглобів, що асоціюється із втратою кісткової маси (ВКМ) та розвитком остеопорозу (Shaw A.T., Gravalles E.M., 2016). ВКМ спричинена кількома групами факторів, зокрема запальним процесом, зниженням фізичної активності та особливостями лікування (Heidari B., Jalali F., 2005; Coulson K.A. et al., 2009; Heidari B., Hasanjanji Roushan M.R., 2012; Heidari B. et al., 2015). На тлі РА розвивається системний і локальний остеопороз, ступінь якого варіює залежно від тяжкості захворювання та ефективності контролю запального процесу протизапальними й хворобо-модифікуючими лікарськими засобами (Schett G., Gravalles E., 2012).

Препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів із РА — метотрексат (МТ) (Di Munno O. et al., 2004). У численних експериментальних та клінічних дослідженнях накопичено достатньо відомостей про відсутність негативного впливу МТ у низьких дозах, що застосовують для лікування пацієнтів із РА, на показники ремоделювання кісткової тканини (КТ), ризик розвитку остеопорозу, частоту малотравматичних переломів, а також запобігання виникненню та прогресії кісткових ерозій (Григор'єва Н.В., 2009). Інші лікарські засоби, що можуть сприяти зниженню активності РА та досягненню ремісії, — глюкокортикоїди (ГК), які володіють не лише потужною протизапальною та імуносупресивною дією, але й здатні знижувати швидкість супутньої деструкції при РА (Виноградова Н.А., 2004; Slavitsfeldt A.G. et al., 2018). Вважають, що ефективність застосування цих лікарських засобів зумовлює зниження та стабілізацію запального процесу, що повинно опосередковано сприяти зменшенню ВКМ. Проте тривале застосування та високі дози МТ та ГК можуть бути самостійними факторами її втрати (Crappey A.B. et al., 2001; Heidari B. et al., 2018). Існуючі на сьогодні протиріччя щодо впливу протизапальних та хворобо-модифікуючих препаратів на КТ можуть бути зумовлені різноманіттям аналізованих доз, тривалості застосування (ТЗ), ділянки дослідження мінеральної щільності КТ (МЩКТ).

**Мета** — вивчити вплив терапії на стан МЩКТ у пацієнтів із РА обох статей.

### Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 145 пацієнтів із РА віком 18–72 роки:

- 117 (80,7%) жінок (середній вік — 45,4±13,0 року; середній зріст — 165,0±5,7 см; середня маса тіла — 69,8±13,2 кг);
- 28 (19,3%) чоловіків (середній вік — 46,4±16,9 року; середній зріст — 175,1±6,3 см; середня маса тіла — 75,6±16,5 кг).

У дослідження включали пацієнтів, які на момент обстеження регулярно застосовували моно- чи комбіновану терапію МТ, ГК, біологічними агентами (БА) тривалістю >1 періоду напіввиведення відповідних лікарських засобів. У дослідження не включали пацієнтів, які на момент обстеження застосовували будь-які інші хворобо-модифікуючі та остеотропні лікарські засоби.

Пацієнтів розподілили на групи залежно від одержуваної терапії. МТ застосовували 60,7% чоловіків, 87,0% жінок у репродуктивній (РП) та 85,4% — у постменопаузальний період (ПМП); ГК — 64,3% чоловіків, 62,3% жінок у РП та 77,1% — у ПМП; БА — 46,4 та 33,3% жінок у РП і ПМП відповідно, чоловіки БА не застосовували. Клініко-анамнестична характеристика груп представлена в табл. 1 та 2.

**Таблиця 1.** Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів із РА чоловічої статі залежно від терапії

Показник	Група			
	МТ		ГК	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Кількість, п	17	11	10	18
Вік, років	44,9±17,8	48,6±15,8	43,9±17,7	47,8±16,7
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,9±5,1	24,1±3,8	24,0±4,2	24,9±4,9
Вік МРА, років	40,6±18,3	45,0±12,9	41,2±17,6	43,0±15,9
ТРА, років	4,3±3,8	4,0±4,7	5,0±3,1	4,9±3,3
DAS28	5,3±1,1	5,3±1,5	5,1±1,4	5,5±1,2
СРП, мг/л	19,8±16,3	31,2±30,3	27,2±31,7	22,7±17,3

Тут і в табл. 2: (+) — застосовували та (-) — не застосовували відповідний препарат; ІМТ — індекс маси тіла; МРА — маніфестація РА; ТРА — тривалість РА; СРП — С-реактивний протеїн.

**Таблиця 2.** Клініко-анамнестична характеристика пацієнток із РА жіночої статі залежно від терапії

Показник	Група					
	МТ		ГК		БА	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
<b>Пацієнтки РП</b>						
Кількість, п	60	9	43	26	32	37
Вік, років	<b>37,9±9,0*</b>	<b>29,7±7,6</b>	38,3±9,3	34,5±8,9	36,8±9,6	36,9±9,1
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2±4,7	24,0±2,0	24,0±4,3	24,5±4,7	23,5±4,6	24,8±4,2
Вік МРА, років	29,7±8,8	26,4±6,8	29,3±8,8	29,1±8,3	27,7±9,1	30,5±8,0
ТРА, років	8,3±6,1	4,4±4,7	<b>9,2±6,0*</b>	<b>5,8±4,6</b>	<b>9,1±4,6*</b>	<b>6,6±4,9</b>
DAS28	4,9±1,2	5,3±1,1	5,0±1,1	4,7±1,3	4,8±1,1	5,0±1,3
СРП, мг/л	21,9±25,9	25,9±26,4	25,2±25,0	17,8±27,0	18,1±20,5	26,2±29,4
<b>Пацієнтки ПМП</b>						
Кількість, п	41	7	37	11	16	32
Вік, років	57,3±6,0	59,0±5,0	56,8±5,8	60,1±5,6	<b>54,8±3,2*</b>	<b>59,0±6,4</b>
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6±4,6	28,6±3,9	28,1±4,2	26,5±5,1	29,7±5,2	26,7±3,7
Вік МРА, років	44,0±10,9	52,4±11,8	43,6±11,9	50,6±7,2	43,8±8,9	45,9±12,4
ТРА, років	<b>13,4±8,2*</b>	<b>6,6±12,2</b>	<b>13,2±9,7*</b>	<b>9,5±5,3</b>	11,0±7,1	13,1±10,0
DAS28	4,5±1,3	4,9±0,8	4,6±1,3	4,4±0,9	4,8±1,1	4,4±1,3
СРП, мг/л	<b>12,3±10,0*</b>	<b>39,2±32,0</b>	14,8±16,2	20,7±21,8	12,9±11,8	17,9±19,8

\*Достовірні відмінності між підгрупами залежно від наявності у схемі лікування (+/-) досліджуваного препарату (p<0,05).

За основними клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи пацієнток чоловічої статі не відрізнялися; жіночої статі — достовірно відрізнялися (p<0,05) за віком і тривалістю РА, які є самостійними факторами ВКМ при РА. Тому абсолютні (середні) показники МШКТ не порівнювали, а використовували відносні величини й непараметричні методи статистичного дослідження.

Під час обстеження пацієнток застосовували загальноприйнятні методи: опитування, огляд, загальноклінічне й ортопедичне обстеження, анкетування, функціональне тестування, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Інформацію щодо застосування, тривалості та доз окремих лікарських засобів (МТ, ГК, БА) одержували шляхом опитування та підтверджували даними з особистих медичних карток пацієнток.

Залежно від етапу дослідження визначали категорії пацієнток:

- за фактом застосування ГК, МТ, БА: пацієнтки, які застосовували (+) та не застосовували (-) відповідні лікарські засоби;
- дозозалежний вплив ГК та МТ: пацієнтки, які застосовували ГК у перерахунку на преднізолон (ПЗ) у дозі <5 та >5 мг/добу; пацієнтки, які застосовували МТ у дозі <10; 10–15 та >15 мг/тиж;
- за ТЗ ГК у дозі >5 мг/добу: <3 міс, 3 міс – 2 роки; 2–5 та >5 років.

Крім того, підраховували індекси стандартизації дози (ІСД) ГК:

- кумулятивна доза (КД) ГК (г) — визначали, враховуючи усі прийнятні дози ГК за весь період лікування у перерахунку на ПЗ;
- КД ГК на площу поверхні тіла (ППТ) (г/м<sup>2</sup>) — розраховували з використанням формули Мостеллера.

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

МШКТ визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті «HOLOGIC Discovery» на рівні поперекового відділу хребта (L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>), проксимального відділу стегнової кістки (шийка стегнової кістки (ШСК), вся стегнова кістка (ВСК)), кісток передпліччя (КП) (середня ½ КП) — ділянка 33%, дистальна ½ КП, ультрадистальний відділ (УДВ) КП (Heidari B. et al., 2018).

Статистичний аналіз проводили з використанням пакетів програм «Statistica 6.0». Для оцінки наявності зв'язків між змінними залежно від розподілу використовували параметричні та непараметричні кореляційні аналізи. Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали p<0,05.

## Результати та їх обговорення

На початковому етапі вивчали зв'язки між фактом застосування (застосовує/не застосовує) ГК, МТ, БА та показниками МШКТ досліджуваних ділянок скелета залежно від статі. Встановлено, що у пацієнток жіночої статі на стан КТ всіх відділів скелета достовірно негативно впливає застосування

ГК та позитивно — БА на МШКТ УДВ КП (рівень значущості коефіцієнта В <0,05 та p<0,05). Крім того, зв'язки між показниками МШКТ та застосуванням лікарських засобів залежать від фізіологічного періоду життя, в якому перебуває жінка. Так, у пацієнток у РП достовірно негативний вплив має застосування ГК, особливо на МШКТ ШСК та ВСК, у пацієнток у ПМП — МТ (негативний на МШКТ L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> та ВСК) та БА (позитивний на МШКТ ВСК та УДВ КП). У пацієнток чоловічої статі визначено лише тенденцію до негативного впливу застосування ГК на показник МШКТ L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (табл. 3).

**Таблиця 3.** Зв'язки між показниками МШКТ різних відділів скелета і застосуванням лікарських засобів у пацієнток із РА залежно від статі

Показник	Пацієнтки			Чоловіки
	усі	у РП	у ПМП	
МШКТ L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>	ГК (-)	ГК (-?)	МТ (-)	ГК (-?)
МШКТ ШСК	ГК (-)	ГК (-)	МТ (-)/БА (+?)	
МШКТ ВСК	ГК (-)	ГК (-)	МТ (-)/БА (+)	
МШКТ УДВ КП	ГК (-)/БА (+)		БА (+)/ГК (-?)	

(-) – негативний зв'язок (p<0,05); (+) – позитивний зв'язок (p<0,05); (?) – тенденція (p=0,06–0,08).

На наступному етапі вивчали дозозалежний вплив застосування ГК та МТ на втрату МШКТ (системний ефект) та розвиток рентгенологічних змін (локальний ефект) у пацієнток із РА обох статей. В усіх пацієнток встановлено достовірний дозозалежний вплив застосування ГК (p<0,05) на зниження показників МШКТ L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, ШСК, середньої ½ КП, кортикально-трабекулярного співвідношення (КТС) та наявності ерозій (Нер), підвищення рентгенологічної (Ro) стадії за Штейнброкером і показником рахунку ерозій (Рер) за модифікованою методикою Шарпа, що свідчить про достовірний негативний ефект застосування ГК щодо ВКМ та розвитку як системного, так і локального остеопорозу в осіб жіночої статі. У пацієнток у РП застосування ГК достовірно асоціювалося з прогресуванням усіх досліджуваних Ro-ознак РА, а у пацієнток у ПМП — з розвитком ВКМ на рівні L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> та підвищенням Ro-стадії за Штейнброкером й показником Рер за модифікованою методикою Шарпа в модифікації ван дер Хейде. Застосування МТ в усіх пацієнток достовірно негативно (p<0,05) впливало на ВКМ на рівні середньої ½ КП та зменшення КТС, причому у пацієнток у РП цей ефект вірогідно підтверджений для ділянок середньої ½ КП та ШСК, а у пацієнток у ПМП — для L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>. У пацієнток чоловічої статі зниження показників МШКТ L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> та ШСК, Нер та Ro-стадії за Штейнброкером достовірно асоціювалися з дозозалежним застосуванням ГК — з підвищенням дози знижувалися показники МШКТ. Достовірних зв'язків між показниками МШКТ та застосуванням МТ не виявлено (табл. 4).

**Таблиця 4.** Кореляційні зв'язки між змінами показників МШКТ, Ro-ознак у пацієнток із РА обох статей (R)

Дозозалежне застосування	L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>	ШСК	Середня ½ КП	Нер	Ro-стадія	Рер	КТС
МТ	-0,19	0,15	<b>-0,21</b>	-0,01	-0,04	-0,03	-0,21
ГК	<b>-0,34</b>	<b>-0,17</b>	<b>-0,20</b>	<b>0,76</b>	<b>0,49</b>	<b>0,30</b>	<b>-0,21</b>
<b>Пацієнтки у РП</b>							
МТ	-0,10	<b>-0,30</b>	<b>0,36</b>	0,02	-0,12	-0,05	-0,19
ГК	-0,19	0,19	-0,24	<b>0,69</b>	<b>0,53</b>	<b>0,29</b>	<b>-0,24</b>
<b>Пацієнтки у ПМП</b>							
МТ	<b>-0,35</b>	-0,13	-0,09	-0,16	0,15	0,02	<b>-0,36</b>
ГК	<b>-0,49</b>	0,02	0,06	1,00	<b>0,36</b>	<b>0,28</b>	-0,13
<b>Пацієнтки чоловічої статі</b>							
МТ	-0,41	0,22	-0,14	0,16	0,15	нд	нд
ГК	<b>-0,50</b>	<b>-0,44</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,71</b>	<b>0,56</b>	нд	нд

нд – недостатньо даних. У табл. 4–8: достовірні зв'язки виділені жирним курсивом; p<0,05.

Зважаючи на отримані результати, а також дані літератури щодо негативного впливу терапії РА із застосуванням ГК, на наступному етапі проведено аналіз:

- зв'язків між показниками МШКТ та ІСД ГК (застосування ГК в дозі >5 мг/добу, ТЗ ГК в дозі >5 мг/добу) (роки);
- КД ГК у перерахунку на ПЗ (г);
- КД ГК ППТ (г/м<sup>2</sup>).

В усіх пацієнток показники МШКТ основних ділянок ризику розвитку остеопорозу та ВКМ, а відповідно й переломів (L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>,

ШСК, ВСТ), достовірно негативно корелюють з усіма ІСД ГК ( $p < 0,05$ ). Крім того, у пацієнок у РП всі індекси, що вивчали, достовірно негативно корелювали з показниками МЩКТ ШСК та ВСК; з показником МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  достовірно корелював лише показник КД ГК ППТ. У пацієнок у ПМП всі ІСД вірогідно пов'язані лише з показником МЩКТ  $L_1-L_{IV}$ . Зазначимо, що серед досліджуваних ділянок КП лише показник МЩКТ УДВ КП в усіх пацієнок мав достовірно негативний кореляційний зв'язок з індексом КД ГК, що може свідчити про «накопичувальний» вплив застосування ГК у пацієнок незалежно від віку та наявності менопаузи. У пацієнтів чоловічої статі встановлено достовірні ( $p < 0,05$ ) кореляції між показниками МЩКТ усіх досліджуваних ділянок скелета, крім УДВ КП, та ІСД застосовуваних ГК.

З метою визначення прогностичної цінності ІСД ГК для моніторингу ВКМ різних відділів скелета в пацієнтів із РА проведено покроковий регресійний аналіз. Так, у всіх пацієнок із РА факт застосування ГК ( $p < 0,05$ ), незалежно від дози і ТЗ, достовірно негативно впливав на показники МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  ( $p = 0,03$ ) та ШСТ ( $p = 0,006$ ). Для втрати МЩКТ ШСК в усіх пацієнок додатково інформативними є КД ГК у перерахунку на ПЗ ( $p = 0,02$ ), а для МЩКТ середньої  $\frac{1}{2}$  КП — доза ГК  $\geq 5$  мг/добу ( $p = 0,008$ ) (табл. 5).

**Таблиця 5.** Результати регресійного аналізу між показниками МЩКТ і терапією РА в усіх пацієнок

Показник	КВ	СВ КВ	р КВ	R <sup>2</sup>	F	p
<b>МЩКТ <math>L_1-L_{IV}</math>, г/см<sup>2</sup></b>						
Застосування ГК	<b>-0,22</b>	<b>0,10</b>	<b>0,03</b>			
КД ГК, г	-0,14	0,09	0,12	0,13	4,33	<b>0,006</b>
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	-0,11	0,10	0,25			
<b>МЩКТ ШСК, г/см<sup>2</sup></b>						
Застосування ГК	<b>-0,27</b>	<b>0,09</b>	<b>0,006</b>			
КД ГК, г	<b>-0,36</b>	<b>0,15</b>	<b>0,02</b>	0,17	5,59	<b>0,0004</b>
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	0,23	0,16	0,14			
<b>МЩКТ середньої <math>\frac{1}{2}</math> КП, г/см<sup>2</sup></b>						
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	<b>-0,24</b>	<b>0,09</b>	<b>0,008</b>	0,12	7,29	<b>0,008</b>

У табл. 5–8: КВ – коефіцієнт В; СВ КВ – стандартні відхилення коефіцієнта В; р КВ – рівень значущості коефіцієнта В; R<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; F – критерій адекватності регресійної моделі, що визначає відношення дисперсії оцінки моделі до дисперсії залишку.

У пацієнок у РП прогностичну цінність для моніторингу стану МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  ( $p = 0,01$ ) та ШСК ( $p = 0,001$ ) має також сам факт застосування ГК, незалежно від дози і ТЗ. Для прогнозування ВКМ на рівні ШСК додаткову інформативність мають також інші ІСД ГК: КД ГК у перерахунку на ПЗ ( $p = 0,05-0,004$ ) та доза ГК  $\geq 5$  мг/добу ( $p = 0,02$ ). Що стосується МЩКТ КП, то у пацієнок у РП виявлено достовірний регресійний зв'язок лише між МЩКТ УДВ КП та ІСД ГК, зокрема з КД ГК у перерахунку на ПЗ ( $p = 0,0001$ ) та дозою ГК  $\geq 5$  мг/добу ( $p = 0,0001$ ) (табл. 6).

**Таблиця 6.** Результати регресійного аналізу між показниками МЩКТ і терапією РА у пацієнок у РП

Показник	КВ	СВ КВ	р КВ	R <sup>2</sup>	F	p
<b>МЩКТ <math>L_1-L_{IV}</math>, г/см<sup>2</sup></b>						
Застосування ГК	<b>-0,29</b>	<b>0,12</b>	<b>0,01</b>			
КД ГК ППТ, г/м <sup>2</sup>	-0,23	0,11	0,05	0,12	4,56	<b>0,01</b>
<b>МЩКТ ШСК, г/см<sup>2</sup></b>						
Застосування ГК	<b>-0,41</b>	<b>0,12</b>	<b>0,001</b>			
КД ГК ППТ, г/м <sup>2</sup>	<b>-0,21</b>	<b>0,10</b>	<b>0,05</b>			
КД ГК, г	<b>-0,69</b>	<b>0,22</b>	<b>0,004</b>	0,32	7,51	<b>0,00005</b>
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	<b>0,56</b>	<b>0,23</b>	<b>0,02</b>			
<b>МЩКТ УДВ КП, г/см<sup>2</sup></b>						
КД ГК ППТ, г/м <sup>2</sup>	-0,21	0,10	0,06			
КД ГК, г	<b>-0,96</b>	<b>0,23</b>	<b>0,0001</b>	0,27	5,88	<b>0,0004</b>
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	<b>1,03</b>	<b>0,24</b>	<b>0,0001</b>			
Застосування ГК	-0,2233	0,12	0,07			

У пацієнок у ПМП достовірно інформативного ІСД ГК для МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  не виявлено. Встановлено лише тенденцію зв'язку між МЩКТ цієї ділянки скелета і дозою ГК  $\geq 5$  мг/добу ( $p = 0,07$ ). Цей індекс виявився достовірним для прогнозування ВКМ у ділянці середньої  $\frac{1}{2}$  КП ( $p = 0,02$ ). При дослідженні стегнової кістки у пацієнок у ПМП визначена ділянка МЩКТ ВСК (показник Total) достовірно пов'язана з КД ГК у перерахунку на ПЗ ( $p = 0,02-0,007$ ) та дозою ГК  $\geq 5$  мг/добу ( $p = 0,02$ ). Аналогічною зоною ризику, пов'язаною з КД ГК у пацієнок у РП, була ділянка передпліччя (табл. 7).

**Таблиця 7.** Результати регресійного аналізу між показниками МЩКТ і терапією РА в пацієнок у ПМП

Показник	КВ	СВ КВ	р КВ	R <sup>2</sup>	F	p
<b>МЩКТ <math>L_1-L_{IV}</math>, г/см<sup>2</sup></b>						
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	-0,26	0,14	0,07	0,07	3,29	0,08
<b>МЩКТ ВСК, г/см<sup>2</sup></b>						
КД ГК ППТ, г/м <sup>2</sup>	<b>-4,50</b>	<b>1,60</b>	<b>0,007</b>			
КД ГК, г	<b>3,79</b>	<b>1,49</b>	<b>0,02</b>	0,20	3,62	<b>0,02</b>
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	<b>0,64</b>	<b>0,23</b>	<b>0,02</b>			
<b>МЩКТ середньої <math>\frac{1}{2}</math> КП, г/см<sup>2</sup></b>						
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	<b>-0,44</b>	<b>0,18</b>	<b>0,02</b>	0,11	2,89	0,06
ТЗ ГК $\geq 5$ мг/добу, роки	0,33	0,18	0,07			

У пацієнтів чоловічої статі із РА прогностичну цінність мають: доза ГК  $\geq 5$  мг/добу для МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  і ТЗ ГК в дозі  $\geq 5$  мг/добу для МЩКТ ШСК та середньої  $\frac{1}{2}$  КП. Крім того, сам факт застосування ГК у складі терапії при РА у пацієнтів чоловічої статі є фактором ризику для ВКМ на рівні ШСК (табл. 8).

**Таблиця 8.** Результати регресійного аналізу між показниками МЩКТ та ІСД ГК у чоловіків із РА

Показник	КВ	СВ КВ	р КВ	R <sup>2</sup>	F	p
<b>МЩКТ <math>L_1-L_{IV}</math>, г/см<sup>2</sup></b>						
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	<b>-0,44</b>	<b>0,18</b>	<b>0,01</b>	0,24	6,13	<b>0,02</b>
<b>МЩКТ ШСК, г/см<sup>2</sup></b>						
ТЗ ГК $\geq 5$ мг/д, роки	<b>-1,69</b>	<b>0,68</b>	<b>0,02</b>	0,34	3,18	<b>0,04</b>
Застосування ГК	<b>1,06</b>	<b>0,47</b>	<b>0,03</b>			
Доза ГК $\geq 5$ мг/добу	0,55	0,37	0,15			
<b>МЩКТ середньої <math>\frac{1}{2}</math> КП, г/см<sup>2</sup></b>						
ТЗ ГК $\geq 5$ мг/добу, роки	<b>-0,64</b>	<b>0,26</b>	<b>0,03</b>	0,41	6,33	<b>0,03</b>

## Висновки

1. Застосування ГК у лікуванні пацієнок із РА достовірно негативно впливає на показники МЩКТ усіх відділів скелета, особливо на стан КТ стегнової кістки у пацієнок у РП. Застосування МТ пов'язано зі зниженням показників МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  та ВСК у пацієнок у ПМП, а БА мають протекторні властивості щодо збереження кісткової маси на рівні ВСК та УДВ КП у цієї групи хворих. На тлі застосування ГК для моніторингу ВКМ у пацієнок жіночої статі на рівні КП слід звертати особливу увагу на показники МЩКТ УДВ КП та ВСК.

2. У пацієнтів чоловічої статі із РА встановлено сайтспецифічний дозозалежний вплив терапії ГК на стан КТ, що достовірно асоціюється з ІСД ГК: доза ГК  $\geq 5$  мг/добу — з показником МЩКТ  $L_1-L_{IV}$  і ТЗ ГК в дозі  $\geq 5$  мг/добу — з показниками МЩКТ ШСК і середньої  $\frac{1}{2}$  КП.

3. Застосування ГК в терапії при РА пов'язано з системною (зниження показників МЩКТ різних відділів скелета) та локальною (збільшення кількості ерозій, прогресування Ro-стадії) ВКМ в обох статях.

## Список використаної літератури

- Виноградова Н.А.** (2004) Влияние комбинированной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом на суставную деструкцию при ревматоидном артрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 134 с.
- Григорьева Н.В.** (2009) Метотрексат и костная ткань (обзор литературы). Нов. мед. фармац., 19 (293) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/10567>).
- Blavnsfeldt A.G., de Thurah A., Thomsen M.D. et al.** (2018) The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Bone, 114: 172–180.
- Coulson K.A., Reed G., Gilliam B.E. et al.** (2009) Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. J. Clin. Rheumatol., 15: 155–160.
- Cranney A.B., McKenedry R.J., Wells G.A. et al.** (2001) The effect of low dose methotrexate on bone density. J. Rheumatol., 28: 2395–2399.
- Di Munno O., Mazzantini M., Sinigaglia L. et al.** (2004) Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. J. Rheumatol., 31 (7): 1305–1309.
- Heidari B., Firouzjahi A.R., Haj Mirghassemi M. et al.** (2015) Relationship between bone mineral density and duration of rheumatoid arthritis. Ind. J. Rheumatol., 10: 10–15.
- Heidari B., Hassanjani Roushan M.R.** (2012) Rheumatoid arthritis and osteoporosis. Casp. J. Intern. Med., 3: 445–446.
- Heidari B., Heidari P., Hajian-Tilaki K. et al.** (2018) Effect of long-term low dose prednisolone administration on bone mineral density: relating to non-compliant women with rheumatoid arthritis. Casp. J. Intern. Med., 9 (2): 171–177.

Heidari B., Jalali F. (2005) Bone densitometry in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Med. Iran.*, 43: 99–104.

Schett G., Gravalles E. (2012) Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 8: 656–664.

Shaw A.T., Gravalles E.M. (2016) Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 49: 2–10.

## Влияние терапии на состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов обоих полов с ревматоидным артритом

А.В. Романовский, Т.В. Орлик

**Резюме.** *Цель* — оценить влияние терапии на состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациентов обоих полов с ревматоидным артритом (РА). *Объект и методы исследования.* Обследовано 145 пациентов с РА в возрасте 18–72 года: 117 (80,7%) женщин (средний возраст — 45,4±13,0 года) и 28 (19,3%) мужчин (средний возраст — 46,4±16,9 года), которые на момент обследования регулярно применяли моно- или комбинированную терапию метотрексатом (MT), глюкокортикоидами (ГК), биологическими агентами (БА). Пациентов, применявших какие-либо другие болезнью-модифицирующие и остеотропные лекарственные препараты, в исследовании не включали. Пациентов распределили на группы в зависимости от применяемой терапии. MT применяли 60,7% мужчин, 87,0% женщин в репродуктивный (РП) и 85,4% — постменопаузальный период (ПМП); ГК — 64,3% мужчин, 62,3% женщин в РП и 77,1% — в ПМП; БА — 46,4 та 33,3% женщин в РП и ПМП соответственно; пациенты мужского пола БА не применяли. *Результаты.* Применение ГК в лечении пациенток с РА достоверно негативно влияет на показатели МПКТ всех отделов скелета, особенно в области бедренной кости у женщин в РП. Применение MT связано со снижением показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) и всей бедренной кости у женщин в ПМП, а БА в этой группе больных имеют протекторные свойства в отношении сохранения костной массы (КМ) для участков всей бедренной кости и ультрадистального отдела костей предплечья (КП). На фоне применения ГК для мониторинга потери КМ у женщин с РА на уровне КП необходимо обращать особое внимание на показатели МПКТ ультрадистального отдела КП и всей бедренной кости. У мужчин с РА установлено сайтспецифическое дозозависимое влияние терапии ГК на состояние костной ткани, что достоверно ассоциируется с индексами стандартизации дозы ГК: >5 мг/сут — с показателем МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, длительность применения ГК в дозе >5 мг/сут — с показателями МПКТ шейки бедренной кости и средней 1/3 КП. Применение ГК в терапии при РА приводит к системной (снижение показателей МПКТ разных отделов скелета) и локаль-

ной (развитие эрозий и прогрессирование Ro-стадии) потере КМ у пациентов обоих полов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, метотрексат, глюкокортикоиды.

## Interaction of therapy on bone mineral density in male and female patients with rheumatoid arthritis

A.V. Romanovsky, T.V. Orlik

**Summary.** *Objective* — to assess the effect of therapy on bone mineral density (BMD) in male and female patients with rheumatoid arthritis (RA). *Object and research methods.* The study was performed on 145 RA patients aged 18–72 years: 117 (80.7%) women (mean age 45.4±13.0 years) and 28 (19.3%) men (mean age 46.4±16.9 years), who received mono- or combination therapy by methotrexate (MT), glucocorticoids (GC), and biological agents (BA). The study did not include patients used any other disease-modifying and osteotropic drugs. Patients were divided on groups, depending on received therapy. MT received 60.7% men, 87.0% women in reproductive (RP) and 85.4% — in postmenopausal period (PM); GK — 64.3% men, 62.3% women RP and 77.1% — PM; BA — 46.4 and 33.3%, respectively; male patients did not receive BA. *Results.* GC in women with RA significantly decrease BMD in all parts of skeleton, especially hip in women RP. MT treatment associated with decreased BMD on lumbar spine (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) and total hip in women PM, BA protect bone mass (BM) lost on total hip and ultradistal part of forearm. GK on women RA is required to special attention for BM monitoring at total hip and ultradistal part of forearm. In men with RA, the site-specific dose-dependent GC effect is associated with standardization GC dose: >5 mg/day — with BMD L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, spine and duration of GC administration on dose >5 mg/day — with BMD femur neck and middle part of forearm. The GC using in RA patients leads to systemic (reduction in BMD on different parts of the skeleton) and local (erosions and progression of the Ro-stage) loss of BM on male and female patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone mineral density, methotrexate, glucocorticoids.

### Адреса для листування:

Романовський Андрій Віталійович  
02000, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Державна установа «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»  
E-mail: k300b600@gmail.com

Одержано 23.09.2019

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Грип у період вагітності

Вагітні належать до детермінованої групи ризику захворювання на грип. Зміни в їх імунній, серцевій і дихальній системах внаслідок вагітності роблять їх більш схильними до тяжкого перебігу грипу, підвищують ризик госпіталізації і навіть смерті. Тому Центри з контролю і профілактики хвороб (Centers for Disease Control and Prevention) закликають всіх вагітних проводити вакцинацію перед сезоном грипу, адже грип у період вагітності несе високий ризик не тільки для самих жінок, а й їхніх дітей.

Міжнародний досвід свідчить, що найефективнішим захистом проти грипу залишається специфічна профілактика шляхом щеплення. Вакцинація проти грипу рекомендована всім вагітним у період підвищення захворюваності на цю патологію (за відсутності протипоказань) і не залежить від терміну вагітності. Введення інактивованої вакцини вагітній не лише знижує ризик захворювання на грип, але й захищає дитину від захворювання на грип у перші 6 міс після народження. Протипоказанням у період вагітності є лише жива ослаблена вакцина проти грипу.

Грип у період вагітності може впливати на плід навіть за відсутності трансплацентарної передачі. Проведені у 2013 р. систематичний огляд і метааналіз досліджень грипу чи грипозоподібних захворювань у I триместр свідчать, що ці перенесені захворювання пов'язані з підвищеним ризиком вроджених аномалій. Також грип у період вагітності пов'язаний із підвищеним ризиком само-

вільних абортів, передчасних пологів, недостатньої маси тіла при народженні, недоношеності, смерті плода.

Якщо вагітна хворіє, і лікар підозрює грип, важливо, щоб вона негайно почала отримувати противірусне лікування. Вагітним із підтвердженим або ймовірним діагнозом «грип» слід якомога швидше призначити озельтамівір, незалежно від триместру вагітності. Дози і кратність введення не відрізняються у вагітних і невагітних. Рішення про призначення озельтамівіру має приймати лікар на підставі фізикального огляду, а не діагностичного тестування: це пов'язано з низькою чутливістю діагностичних експрес-тестів грипу і тривалим часом для проведення точнішої діагностики. Оптимально розпочати противірусне лікування в перші 48 год після появи симптомів.

Медичні працівники повинні інформувати вагітних про підвищений ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із грипом, і закласти їх до проведення вакцинації. Вагітні повинні бути проінформовані, що вакцинація проти грипу у період вагітності може захистити їх дитину від захворювання на грип протягом перших 6 міс життя.

Також CDC рекомендує, щоб усі діти, починаючи з віку 6 міс, отримували вакцину проти грипу щорічно.

Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Bresee J.S. et al. (2008) Pandemic Influenza and Pregnant Women. *Emerg. Infect. Dis.*

Анна Хиць