



**В. В. Чемес, О. О. Абрагамович,
У. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, С. І. Гута**
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит: патогенез, діагностика та принципи диференційованого лікування

Вступ. Ревматичні хвороби належать до найбільш поширених у світі. Поширеність ревматоїдного артриту (РА) в Північній Європі та Північній Америці становить 0,5–1,0 %, і очікується, що вона зростатиме зі збільшенням віку [31, 32]. Зокрема, у 2017 р. на РА у Львівській області захворіли 8132 особи, тобто майже 4 особи на 1000 населення. Жінки хворіють на РА у 2–4 рази частіше ніж чоловіки, у співвідношенні 3:1 [32]. РА переважно уражає людей працездатного віку, пік хвороби для жінок становить 41 рік, а для чоловіків – 45 років [2]. Кожен із чотирьох жителів Європейського Союзу досягне 65 років до 2030 р. [37]. РА є великим економічним навантаженням для суспільства [25, 37, 50]. Розвинуті країни світу щороку витрачають на лікування хворих з РА близько 39 млрд доларів [73]. Лєвова частка цих коштів призначена для лікування коморбідних уражень, спричинених РА. Значна поширеність ревматичних хвороб, невпинне зростання захворюваності, ураження осіб працездатного віку, пізня діагностика, не завжди ефективне лікування та велика економічна шкода, що її завдають ці хвороби та їх ускладнення, ставлять перед медициною проблеми, які вимагають швидкого розв'язання.

Мета дослідження. Зробити огляд літератури та опис клінічного випадку з метою з'ясувати особливості патогенезу, діагностику та принципи диференційованого лікування кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного і порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на РА, патогенезу, методів діагностики, принципів диференційованого лікування. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline,

CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: РА, остеопороз, денситометрія, кальцій, фосфор, вітамін D, паратиреоїдний гормон, деносуаб. Проаналізовано 81 джерело англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлено патогенез, методи діагностики з доведеною високою чутливістю і специфічністю, принципи лікування. Описано клінічний випадок (історія хвороби № 24887).

Результати дослідження.

Огляд літератури. РА – хронічне автоімунне захворювання невідомої етіології, яке уражає суглоби, призводить до ранньої інвалідизації працездатного населення, характеризується системними ураженнями, ранньою смертю і великими соціально-економічними витратами [6, 27].

Незважаючи на те що перші повідомлення про випадки РА описані серед північноамериканських племен у 1500 р. до н. е., етіологія досі не повністю вивчена [6].

Науковці виокремлюють декілька чинників ризику виникнення РА, одним із яких є генетична схильність [39]. Відомо, що ризик виникнення РА утричі вищий у осіб, у яких РА спостерігався у родичів першої лінії, і що генетична схильність однаково впливає на виникнення РА як у чоловіків, так і у жінок [24, 39].

Багато чинників навколишнього середовища, а саме – куріння, професійні шкідливості, є тригерами в осіб, схильних до виникнення РА [3, 8]. Серед перелічених вище чинників куріння має найбільшу доказову базу, оскільки провокує утворення цитрулінових білків. Нещодавно з'ясовано, що ризик виникнення РА зростає більш ніж удвічі після 20 пачко-років незалежно від статі [62].

Значна кількість досліджень присвячена зв'язку між виникненням РА та пародонтиту. J. Schmikler зі

співавторами [56] підтвердили зв'язок між виникненням РА та наявністю *Porphyromonas Gingivalis* у ротовій порожнині. Дослідження показали, що у хворих на РА з-поміж інших мікроорганізмів є висока поширеність антитіл IgG до *Toxoplasma gondii* [21]. Зворотну кореляцію виявлено між високими титрами антитіл IgG до вірусу М.Е. Епштейна – І. Барр та парвовірусу В19 і ризиком виникнення серопозитивного РА [60].

Патогенез РА є наслідком взаємодії між генетичними чинниками та чинниками навколишнього середовища, що зумовлюють активацію вроджених і адаптивних процесів у імунній системі. Це своєю чергою призводить до розладів імунної толерантності, активації Т і В лімфоцитів та ненормальної продукції запальних цитокинів. Каскад реакцій завершується виникненням синовіту з подальшим субхондральним руйнуванням кісткової тканини.

РА уражає не тільки суглоби та кістки. Він може уражати також шкіру, легені, очі, серцево-судинну систему. Глибше розуміння патогенетичних шляхів, що є в основі РА, дасть змогу отримати більш адекватне та безпечне лікування, поліпшити діагностику на ранніх стадіях і отримати контроль над активністю захворювання [13].

Для найбільш прогностично сприятливого лікування РА, звичайно ж, дуже важлива рання діагностика. Завдяки виявленню симптомів упродовж 12 тижнів (оптимальне «терапевтичне вікно») уражається менше суглобів, можна досягти ремісії без використання базових протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг хвороби, *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) [16, 46].

Упродовж перших 5–6 років після появи ознак захворювання без належного лікування у половини хворих на РА настає інвалідність, а отже, погіршується якість життя людини, частково або повністю втрачається працездатність [3]. Оптимальне лікування РА дасть змогу уникнути обмеження функцій суглобів, частоті шпиталізації, знизити фінансові витрати на реабілітацію.

Суттєвий негативний вплив на стан хворого на РА, незалежно від активності та перебігу основного захворювання, мають коморбідні ураження [20, 48]. Недостатнє лікування супутніх хвороб є значною проблемою у хворих на РА [19], оскільки вони отримують недостатньо агресивне лікування РА [51]. Кожна додаткова супутня хвороба знижує ймовірність ремісії на 28,00 % [52].

Одним із найчастіших коморбідних уражень у хворих на РА є остеопороз (ОП), який трапляється у них значно частіше, ніж у загальній популяції [18, 30, 61]. ОП у хворих на РА належить до вторинних метаболічних остеопатій, що виникають унаслідок імуноопосередкованих порушень ремоделювання кісткової тканини, з переважанням резорбції, що призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і збільшення ризику переломів. Виникнення ОП у хворих на РА є одним із найважчих усклад-

нень РА, що погіршує перебіг і прогноз захворювання [73]. Близько 50,00 % жінок і 20,00 % чоловіків страждають від переломів, спричинених наявністю ОП [61]. У загальній популяції Європи зафіксовано 620 тис. переломів шийки стегнової кістки й стільки ж компресійних переломів хребта [37, 50]. Переломи шийки стегнової кістки і компресійних переломів у хворих на РА фіксують удвічі частіше, ніж у здорових людей такого ж віку [30]. У результаті численних досліджень виявлено, що у 25,60 % жінок віком 50–59 років, які хворіють на РА, ОП визначається у поперековому відділі хребта, у 30,80 % – на рівні шийки стегнової кістки, у 33,40 % – у кістках передпліччя [38]. Виникнення остеопенії та ОП тісно асоційоване з активністю, тривалістю РА та іншими загальними чинниками ризику, такими як вік, низький індекс маси тіла (<18,0), рання менопауза, низька фізична активність, куріння, вживання алкоголю, дефіцит вітаміну D, недостатнє споживання кальцію, вживання глюкокортикостероїдів (ГК) і схильність до падіння [42].

Остеокластогенез регулюється головним чином за допомогою двох цитокинів: ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) і *osteoprotegerin* (OPG) [55]. RANKL – глікопротеїн, який зумовлює дозрівання остеобластів (ОБ) і належить до суперродини лігандів фактора некрозу пухлини – *tumor necrosis factor* (TNF) [64]. У разі підвищення експресії RANKL посилюється резорбція і втрачається кісткова тканина. Рецептор-активатор ядерного фактора каппа- β – *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK) – специфічний рецептор, розташований на поверхні мембрани ОБ. Збільшення вмісту RANKL і його взаємодія з RANK призводить до трансформацій у попередників остеокластів (ОК), що перетворюються на преостеокласти, а відтак – на зрілі ОК та здійснюють резорбцію кісткової тканини. Під час цього процесу одночасно гальмується апоптоз зрілих ОК [65]. Відкриття цитокинової системи RANK / RANKL / OPG дало можливість краще зрозуміти патогенез ОП [62]. Ця система регулює остеокластогенез і бере участь у регуляції процесів кісткової резорбції.

Проведено дослідження на мишах, яким вводили RANKL, і вже до кінця першої доби у них виникала гіперкальціємія, а до кінця третьої спостерігалася втрата кісткової маси. Ефект RANKL регулюється OPG, який теж є членом суперродини TNF. OPG секретується у багатьох органах (кістки, шкіра, печінка, шлунок, кишки, легені, нирки, плацента). У кістковій тканині OPG синтезується ОБ і є рецептором-пасткою для RANKL [62, 65].

У результаті взаємодії OPG-RANKL у кістковій тканині блокується диференціювання ОК з їх попередників і, таким чином, гальмується кісткова резорбція. Велика кількість цитокинів, гормонів і лікарських засобів можуть мати стимулювальний або інгібувальний ефект на RANKL чи OPG. Наприклад,

паратироїдний гормон (ПТГ), інтерлейкін-11 і простагландини можуть індукувати експресію RANKL на поверхні незрілих ОБ. ІК і ПТГ посилюють синтез RANKL і знижують синтез OPG. Вітамін D3 посилює продукцію RANKL, а естрогени стимулюють синтез OPG [55, 62, 65].

Численні дослідження на тваринах підтвердили, що гіперекспресія гена OPG у мишей викликала збільшення кісткової маси та характеризувалася зниженням кількості й активності ОК, тоді як «виключення» гена OPG призводило до зниження МЩКТ, збільшення кількості ОК та підвищувало ризик виникнення спонтанних переломів. Ці дослідження доводять, що функція OPG полягає у «виключенні» RANKL [45, 62].

У більшості загальнодоступних досліджень висловлюється припущення, що співвідношення RANKL і OPG є важливою ланкою кісткової резорбції. Тепер очевидно, що підтримка взаємозв'язку між RANKL і OPG є важливою умовою збереження балансу між резорбцією і формуванням кісткової тканини. Баланс цих двох процесів, відповідний вміст RANKL і OPG у кістковій тканині визначають головні детермінанти маси та сили кістки [45, 62].

Упродовж останніх років щораз частіше розглядають роль імунної системи в патогенезі ОП [49]. Деякі вчені вважають, що імунна система відіграє важливу роль у етіології кісткових хвороб, адже порушує рівновагу між ОБ, які беруть участь у формуванні кістки, та ОК, які відповідають за резорбцію кістки [29].

Упродовж останніх років проведено багато досліджень, які продемонстрували спільність між кістковою та імунною системами. По-перше, ОБ походять із тих самих мієлоїдних клітин-попередників, що й макрофаги та мієлоїдні дендритні клітини. По-друге, ОБ мають такі ж життєві цикли, як і дендритні клітини, що регулюються різними цитокінами та медіаторами запалення [13].

Під час автоімунного захворювання механізми, які уражають кістку, є складними та різноманітними, оскільки вони варіюють від прямого ураження кістки та хряща імунними клітинами до непрямих наслідків порушень системного контролю ремоделювання кісток [13]. Сьогодні проводиться багато досліджень, для того щоб відокремити роль запального процесу в патогенезі виникнення ураження кісткової тканини, що спостерігається за наявності ОП. Медіатори запалення є важливими регуляторами кісткового гомеостазу [34].

Під час хронічного запалення порушується баланс між формуванням і резорбцією кістки, що своєю чергою призводить до ОП та збільшує ризик виникнення переломів [14]. Це відбувається за участі RANKL-продукувальних імунних клітин (нейтрофілів, моноцитів, дендритних клітин і Т-лімфоцитів), які індукують диференціювання ОБ [4, 62]. Також відомо, що ці клітини провають синтез різних прозапальних цитокинів, а саме – інтерлейкін 1 α (ІЛ-1 α) і β (ІЛ-1 β), TNF- α , інтерлейкін 11 (ІЛ-11), інтерлейкін 17 (ІЛ-17) і ко-

лоніестимулювальний фактор макрофагів – macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), які регулюють дозрівання, проліферацію і диференціацію остеокластів. У хворих на РА ці цитокіни продукуються синовіальними тканинами.

Вплив запального процесу на кісткову тканину був проілюстрований різними дослідженнями на тваринах. У дослідженнях на мишах, що мали РА, виявлено прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , TNF- α та інтерлейкін 6 (ІЛ-6), що запускають активатор транскрипції 3 – signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) в ОБ і фібробластах [45]. Активація STAT3 викликає експресію RANKL [45]. Ключова роль RANKL у патогенезі ОП підтверджується дослідженням, у якому провели генетичне видалення RANKL або його рецептора RANK на тваринах, і виявили що їх відсутність захищає від втрати кісткової тканини [7, 45]. Спостереження підтвердили вплив запального процесу на ОП і кореляцію між продукцією ІЛ-1, ІЛ-6 і TNF- α моноцитами периферійної крові та резорбцією кісток [45].

На думку J. Sokolov і D. Pisetsky [61], наявність автоантитіл відіграє важливу роль у виникненні патологічної втрати кісткової тканини. Автоантитіла, такі як ревматоїдний фактор (РФ) та антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду – anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), є чинниками ризику виникнення ОП [61], і позитивний РФ трапляється приблизно у 50,00–90,00 % хворих на РА [33].

Проведено велику кількість досліджень, за результатами яких можна припустити, що ОП є генетично детермінованим захворюванням [42].

Часто ОП діагностується після переломів, що є вже пізнім проявом захворювання і наслідком повільного та безсимптомного ураження кісток. Найчастіше переломи локалізуються у ділянці шийки стегнової кістки, нижній третині передпліччя, хребті [57]. Для ОП характерні також біль у кістках, у грудному та поперековому відділах хребта, зменшення зросту, втрата зубів, крихкість нігтів.

Лабораторні методи діагностики дають змогу виключити вторинні причини захворювання і точно діагностувати хворобу. До них відносять оцінку гормонів щитоподібної і паращитоподібної залози, а також тестостерону. Ще одним чинником виникнення ОП є зменшення вмісту магнію у крові [74].

Біохімічні маркери обміну кісткової тканини визначають як у крові, так і в сечі. У кількох дослідженнях показано, що у жінок у постменопаузальному періоді вміст маркерів, які характеризують обмінні процеси в кістці, в сироватці крові та їх екскреція із сечею корелюють із ризиком виникнення переломів. Інші дослідження демонструють, що вміст біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок, які перебувають у постменопаузі, більший, ніж у жінок, які перебувають у пременопаузальному періоді, та ризик виникнення переломів хребців і переломів шийки стегнової кістки збільшується удвічі незалежно від віку й середніх значень МЩКТ [3].

Маркери кісткового метаболізму поділяються на маркери резорбції та маркери формування кісткової тканини. До маркерів, які відповідають за процеси формування кісткової тканини, відносять остеокальцин, кісткову лужну фосфатазу, N-термінальний пропептид колагену I типу – Procollagen type I N propeptide (PINP), C-термінальний пропептид колагену I типу – Procollagen type I C-terminal propeptide (PICP). Остеокальцин є чутливим маркером стану кісткової тканини і відображає метаболічну активність ОБ кісткової тканини, оскільки змінюється завдяки синтезу, а не вивільняється під час резорбції кістки [9]. Остеокальцин вказує на швидкість ремоделювання кісткової тканини [28]. PINP, PICP синтезуються у шкірі, рогівці, судинах, хрящовій тканині та інших органах, проте найбільшим джерелом їх синтезу є кістка.

До маркерів резорбції кісткової тканини відносять C-телопептид колагену I типу – beta-C-terminal telopeptide (β -CTX, β -CrossLaps). Його концентрацію досліджують у сироватці крові та сечі, оскільки він не проходить метаболізму в печінці та нирках і в незміненому вигляді виділяється нирками. Для діагностики ОП цей маркер є високоспецифічним, оскільки його вміст швидко збільшується у разі захворювань, які викликають резорбцію кістки та впродовж кількох тижнів швидко зменшується після проведення антирезорбтивного лікування [6]. Наприклад, ефективність антирезорбтивного лікування за допомогою показника β -crossLaps можна оцінити через 3–6 місяців [3].

Маркери кісткового метаболізму використовують як засіб моніторингу лікування ОП [16, 47]. Хоча не доведено, які саме маркери брати й які інтервали моніторингу застосовувати.

Вітамін D впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини. За гіповітамінозу вітаміну D виникає гіпокальціємія, внаслідок чого збільшується вміст паратгормону в сироватці крові, тобто настає вторинний гіперпаратироз. Останній стимулює резорбцію кісткової тканини та вивільнення кальцію з кісткового депо. Вторинний гіперпаратироз стає причиною остеопенії і остеопорузу. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями (M. Holick та ін., 2011), дефіцит вітаміну D визначається, якщо показник 25(OH) вітаміну D менше 20,00 нг/мл (50,00 нмоль/л), недостатність вітаміну D – вміст 25(OH) вітаміну D становить 21,00–29,00 нг/мл (50,10–74,90 нмоль/л), норма – вміст 25(OH) вітаміну D більше 75,00 нмоль/л. Епідеміологічні дослідження, проведені професором В. В. Поворознюком (2012), показали, що лише 4,60 % жителів України мають 25 (OH) вітаміну D в межах норми, у 13,60 % відзначено його недостатність, а у 81,80 % – дефіцит вітаміну D. Із огляду на вплив вітаміну D на МЩКТ особливо актуальним є його дослідження у сироватці хворих на ОП.

Паратиріодний гормон (ПТГ) – гормон, який регулює вміст кальцію і фосфору в крові. Він впливає на процеси резорбції кісткової тканини та сприяє вивільненню кальцію і фосфору з кістки, а також

збільшує реабсорбцію кальцію і пригнічує реабсорбцію фосфатів у дистальних відділах каналців нефрону, активує α 1-гидроксилазу, посилює синтез кальцитріолу та абсорбцію кальцію і фосфору з кишки.

Не слід забувати про визначення таких рутинних показників, як вміст кальцію і фосфору в сироватці крові. Оскільки гіперкальціємія є характерною ознакою первинного або третинного гіперпаратирозу, злоякісних пухлин, інтоксикації деякими ліками (препаратами вітаміну D, літію, тiazидними діуретиками), а гіпофосфатемія виникає за дефіциту вітаміну D, гіперпаратирозу, при спадковій гіпофосфатемії, синдромі Фанконі, паранеопластичній остеомаліції, у разі зловживання алкоголем, респіраторного алкалозу, тяжких опіків, лікування діабетичного кетоацидозу. Гіперфосфатемія виникає за гіпопаратирозу, гіпервітамінозу D, мієломної хвороби.

До інструментальних методів діагностики належить ультразвукова денситометрія, яку вперше розробили С. М. Langton і співавтори у 1984 р. Вони запропонували використовувати широкосмугове ослаблення ультразвукової хвилі – broadband ultrasound attenuation (BUA) п'яtkової кістки, оскільки вважали його потенційним індикатором переломів стегнової кістки. Зміст обстеження базується на тому, що швидкість ультразвукової хвилі залежить від щільності, еластичності й структури тканини, через яку вона проходить. BUA залежить від структури кістки, а саме – кількості й товщини кісткових трабекул. Метод ультразвукової денситометрії дозволяє отримати інформацію щодо швидкості ультразвукових коливань, що є основою для висновку. Це обстеження можна проводити в ділянці променевої кістки, п'яtkової кістки, фаланг пальців і великогомілкової кістки.

Основні переваги цього методу – неінвазивність, висока точність, безпечність і швидкість проведення та отримання результатів одразу після завершення обстеження. Тому УЗ-денситометрію можна використовувати як скринінговий метод для діагностики стану кісткової тканини у хворих на РА [3]. Висока специфічність і чутливість ультразвукової денситометрії порівняно з двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією – Dual X-ray absorptometry (DXA) як скринінгового методу діагностики ОП доведена в дослідженні У. О. Абрагамович [1].

Часто для діагностики ОП використовують рентгеноденситометрію кисті, яка ґрунтується на застосуванні рентгенографії периферійних кісток скелета, метакарпальних кісток і комп'ютерної денситометрії рентгенограм. До основних переваг цього методу належать доступність і швидкість обстеження, адже нескладне обладнання можна встановити у будь-якій клініці з рентгенкабінетом [1].

«Золотим стандартом» діагностики ОП сьогодні є DXA. Обстеження виконують на рівні поперекового відділу хребта, у ділянці променевої кістки та шийки стегнової кістки [72].

Отримані показники, що вказують на стандартне відхилення від піка МЩКТ, називаються T-score.

Стандартне відхилення від середнього значення МЩКТ для віку пацієнта називається Z-score. Відповідно до рекомендацій Міжнародного Товариства клінічної денситометрії (МТКД), T-score використовується для чоловіків віком 50 років і більше та для жінок у період постменопаузи, тоді як Z-score – для чоловіків до 50 років і жінок у пременопаузі.

Метод DXA досить зручний, оскільки дає можливість визначити МЩКТ як усього скелета, так і окремих його відділів, а саме тих, що мають найвищий ризик виникнення переломів. МЩКТ оцінюють у відділі, що сканується. Для виявлення деформацій тіл хребців використовують латеральні зображення хребта, що дає можливість діагностувати переломи тіл хребців у тому випадку, якщо значення T-показника не відповідає значенням ОП. DXA має менше опромінення, ніж звичайне рентгенологічне обстеження. Метод чутливий і специфічний, за його допомогою визначають до 90,00 % переломів. Завдяки високому рівню безпеки цей метод набув широкого застосування у світовій клінічній практиці [1, 3].

Оскільки DXA вимірює лише МЩКТ, це інколи є дуже серйозним обмеженням, адже результати дослідження не вказують на зміни у структурі кістки, а це має не менш важливе значення за оцінки стійкості кісток до переломів.

У деяких випадках, навіть за наявності компресійного перелому хребта внаслідок ОП, показники МЩКТ можуть бути в нормі або хибно свідчити про наявність остеопенії, що, звичайно, не відповідає клінічному стану хворого [72].

За рекомендаціями МТКД, для діагностики ОП у хворих на РА віком від 30 до 50 років потрібно проводити DXA на рівні поперекового відділу хребта. Не слід очікувати, що остеопорозні зміни у пацієнтів молодого віку спостерігатимуться у ділянці шийки стегнової кістки, адже відомо, що втрата МЩКТ у ділянці стегнової кістки починається в осіб віком 65 років. Слід пам'ятати, що хворим на РА не рекомендується проводити оцінку МЩКТ у ділянці дистального кінця променевої кістки. Цей результат буде характеризуватися надмірним проявом ОП внаслідок РА і спричиненим ним запальним процесом, що зумовлює локальну втрату МЩКТ [7].

Часто переломи хребців є безболісними і вчасно не діагностуються. Лише близько 30,00 % цих видів переломів супроводжується больовим синдромом. У таких випадках біль у грудній клітці та поперековому відділі хребта помилково ідентифікують як запалення нервових корінців. У осіб, в анамнезі яких був один такий перелом, ризик переломів збільшується у 5–7 разів [2, 30].

Численні дослідження підтверджують значне збільшення ризику переломів у хворих на РА порівняно зі здоровими особами такого ж віку [30].

У клінічному дослідженні у дослідній (191 хвора на РА у період постменопаузи) та контрольній (713 пацієнток у період постменопаузи) групах (у обох групах пацієнтки були у віковій групі 45–65 років)

оцінювали кількість компресійних переломів на основі рентгенівських знімків. Виявлено, що у хворих на РА компресійні переломи спостерігалися вдвічі частіше, ніж у контрольній групі. Такі дослідження підтверджують важливість оцінки стану МЩКТ поперекового відділу хребта [30].

За допомогою DXA не можна діагностувати компресійні переломи в поперековому відділі хребта [59].

Один із альтернативних методів оцінки МЩКТ – кількісна комп'ютерна томографія (ККТ). ККТ є більш точним методом вимірювання МЩКТ, ніж DXA [40]. Одна з переваг цього дослідження – можливість отримати тривимірне зображення. Найбільшою перевагою ККТ є можливість відображення кісткової структури та виконання диференціювання між кортикальними і трабекулярними кістками [40]. Завдяки цьому можна оцінити об'єм МЩКТ у поперековому відділі хребта навіть у хворих зі значними дегенеративними ураженнями в цій ділянці. Результати ККТ можуть бути оцінені за допомогою визначення об'єму МЩКТ лише на прикладі трабекулярної кістки, у якій процеси формування відбуваються швидше, ніж у кортикальній кістці [40].

Недостатня диференціація кісткової тканини під час DXA зумовлює маскування ОП і хибне збільшення МЩКТ, спричинене дегенеративними змінами, вимагає значних інтервалів між обстеженнями, щоб показати зміни величин МЩКТ.

Головним обмеженням щодо кількості проведених ККТ є велика доза рентгенівського випромінювання. У середньому вона становить 2500,00–3000,00 мкЗв, а в DXA – приблизно 13,00 мкЗв [41], що робить DXA рутинним методом обстеження і часто використовується для контролю лікування.

Найважливіше завдання лікування ОП – мінімізація ризику виникнення переломів у хворих на РА і поліпшення якості життя.

Упродовж останніх років лікарськими засобами вибору для лікування ОП є бісфосфонати. Основна дія бісфосфонатів полягає у збільшенні МЩКТ та нормалізації обмінних процесів у кістках. Бісфосфонати ефективні у разі лікування постменопаузального ОП та ОП, індукованого ГК. Результати досліджень показують, що близько 50,00 % остеопорозних переломів можна запобігти, використовуючи бісфосфонати [38, 44, 59]. Однак у клінічних дослідженнях доведена ефективність цієї групи лікарських засобів лише за умов тривалого їх застосування [9, 50].

Ще одним лікарським засобом вибору для лікування ОП є ПТГ, який захищає ОБ від апоптозу і підвищує їх активність [69, 70, 71]. Використання ПТГ досліджували у жінок з РА у постменопаузальному періоді, які вживали ГК та естрогени. У цій популяції щоденне лікування терипаратидом збільшило МЩКТ хребта й меншою мірою МЩКТ стегнової кістки. Введення ПТГ сприяє початковому збільшенню утворення кісткової тканини з поступовим збільшенням резорбції кісткової тканини.

У 2007 р. проведено багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження для порівняння ефектів терипаратиду та алендронової кислоти у пацієнтів, які отримували тривале лікування ГКС із високим ризиком виникнення переломів. У цьому дослідженні оцінювали МЩКТ у поперековому відділі хребта [43, 44]. Результати дослідження показали, що терипаратид був більш ефективний, ніж алендроніва кислота, а також те, що він викликав такі незначні побічні ефекти, як місцева реакція у місці введення, біль голови, що свідчить про високий рівень безпеки.

Нещодавно завершилася фаза клінічних випробувань ще одного лікарського засіб – абалопаратиду. Його функція полягає в селективній активації рецептора паратироїдного гормону I типу [35]. Дослідження показало вищу ефективність препарату порівняно з плацебо й терипаратидом у профілактиці нових остеопорозних переломів хребців, а також виникнення гіперкальціємії [43].

У рутинну практику давно увійшло призначення препаратів кальцію та вітаміну D₃, які розглядаються як базове лікування ОП. Проте не слід забувати, що цих лікарських засобів недостатньо, щоб запобігти втраті кісткової маси у хворих із високим ризиком виникнення переломів [17, 23].

Часто пацієнтам, які живають ГКС для лікування основної хвороби, рекомендують вітамін D та препарати кальцію, що запобігають втраті кісткової маси й відновлюють уміст кальцію в сироватці крові [23]. Вітамін D збільшує поглинання киснем кальцію та його реабсорбцію в дистальних канальцях нирки, внаслідок чого збільшується вміст кальцію в сироватці крові. У дворічному рандомізованому дослідженні хворі на РА, що отримували преднізолон (середня доза становила 5,60 мг/добу), продемонстрували зменшення МЩКТ на 0,90 % на рік у поперековому відділі хребта і в шийці стегнової кістки [23]. Пацієнти, що були рандомізовані додатково і вживали кальцій (1000,00 мг/добу) та вітамін D (500,00 МО/день), мали щорічний приріст МЩКТ на 0,72 % у хребті й на 0,85 % у шийці стегнової кістки [10, 23]. Зазначмо, що пацієнти, які отримують ГКС, можуть виявляти резистентність до вітаміну D. Отже, хворі мають отримувати достатню кількість вітаміну D для підтримання концентрації вмісту 25-гідроксिवітаміну D істотно більшого, ніж мінімальний, нормальний вміст 30,00 нг/мл. Багато експертів рекомендують підтримувати концентрацію 25-гідроксिवітаміну D >40,00 нг/мл або 110,00 нмоль/л [10, 11, 23]. Кількість вітаміну D для досягнення цієї мети часто становить 1000,00–2000,00 МО щодня або еквівалентне щотижневе дозування.

Одні дослідники ставлять під сумнів ефективність лікарських засобів, які містять кальцій, інші вважають, що препарату вітаміну D цілком досить [15, 29, 54], ще інші – що призначення препаратів кальцію незначно збільшує МЩКТ, але цього недостатньо, щоб запобігти переломам [53, 63]. Деякі вчені вважають, що препарати кальцію не слід регулярно використо-

увати, бо побоюються негативного їх впливу на нирки, шлунково-кишковий канал та серцево-судинну систему [15, 54]. Імовірно, настав час переглянути рекомендації щодо доцільності призначення препаратів кальцію [57].

О. В. Синенький досліджував виявлення дефіциту вітаміну D у хворих на РА. До схеми базового протиревматичного лікування він додавав індивідуальне цільове лікування дефіциту вітаміну D з метою зниження болювого синдрому [4].

Інший клас лікарських засобів, які застосовуються для лікування ОП, представлений селективними модуляторами естрогенних рецепторів, але з 2012 р. цю групу перестало рекомендувати Європейське агентство з лікарських засобів для лікування ОП через підвищений ризик виникнення онкологічних захворювань за умов тривалого застосування [26].

В останні роки часто використовують стронцію ранелат, який має антирезорбтивну та анаболічну дію щодо кісткової тканини, завдяки чому вважається препаратом із подвійним ефектом, хоча до кінця механізм його дії не вивчено [12].

Ще одним препаратом вибору для лікування ОП є деносумаб. У дослідженнях [22, 58, 64, 75] порівнювали монотерапію деносумабом та ефективність комбінації з препаратами вітаміну D і кальцієм. За результатами досліджень, вміст кальцію в сироватці знижувався лише в групі хворих, яких лікували деносумабом. Після додавання до лікувального комплексу вітаміну D і кальцію відсоткові зміни у МЩКТ значно зростали. Багато вчених [59] рекомендують комбінацію деносумабу та вітаміну D у хворих із первинним ОП, які мають високий ризик виникнення перелому в ділянці шийки стегнової кістки.

На стадії досліджень перебувають інгібітори янускінази, які використовуються для лікування РА. Зараз проводиться багато досліджень, які демонструють, що селективні інгібітори Jak1 і Jak2, такі як барицитиніб, філготиніб, гальмують остеокластогенез, пригнічуючи експресію RANKL в остеобластах. У хворих на РА барицитиніб блокує наростання рентгенологічних змін захворювання [66, 67], але механізм дії, за допомогою якого барицитиніб запобігає руйнуванню кісток за наявності артриту, ще до кінця не вивчено.

Незважаючи на те що відомо багато груп лікарських засобів для лікування ОП, у практичній медицині виникають значні труднощі щодо вибору групи препаратів, тривалості лікування, правильності переведення пацієнта з одного лікарського засобу на інший, добору дозування. Особливо це актуально для хворих із важким ОП та високим ризиком виникнення переломів, що впродовж багатьох років уживали препарати для лікування ОП. Крім цього, низький комплаєнс призводить до зниження ефективності протиостеопорозних препаратів, чим значно зменшує очікуваний ефект від лікування. Тому триває пошук нових схем лікування, нових лікарських засобів, що дасть змогу оптимізувати профілактику та лікування ОП.

Опис клінічного випадку. Пацієнтка Г.І., 1974 р. народження, звернулася зі скаргами на виражений біль у поперековому відділі хребта, що посилюється під час рухів, періодичний ниючий біль у дрібних суглобах кистей і стіп, променево-зап'ясткових, плечових суглобах, у грудному та поперековому відділах хребта, який посилюється під час фізичного навантаження, періодичне припухання дрібних суглобів кистей, відчуття ранкової скутості до 1 год, періодичне відчуття серцебиття, почервоніння очей, затерпання пальців рук та ніг, набрякання нижніх кінцівок, виражену загальну слабкість.

Із анамнезу хвороби: вважає себе хворою від червня 2013 р., відколи вперше відчула мігруючий біль помірної інтенсивності у суглобах. Звернулася за медичною допомогою до ревматолога за місцем проживання. Запідозрено РА і призначено диклоберл, дексаметазон, нейрорубін. Лікування не дало позитивного ефекту. Хвору ушпиталено в ревматологічний відділ ЛОКЛ, де поставлено діагноз «Ревматоїдний артрит». Після лікування (медрол 24,00 мг, сульфасалазин 2,00 г/добу) стан поліпшився. Через 6 місяців пацієнтка самостійно перестала вживати сульфасалазин і зменшила добову дозу ГКС до 8,00 мг/добу, після чого стан погіршився. Упродовж останніх двох місяців з'явився біль у поперековому відділі хребта. Лікувалась у невропатологів, ортопеда з незначним поліпшенням стану. Біль у поперековому відділі хребта значно посилюється впродовж останніх трьох днів. Через погіршення стану була ушпиталена в ревматологічний відділ ЛОКЛ.

Із анамнезу життя: перенесені захворювання у дитинстві – вітряна віспа, краснуха, часті загострення хронічного тонзиліту. Туберкульоз, венеричні хвороби, вірусні гепатити, малярію, цукровий діабет, інші хронічні хвороби, травми заперечує. Не курить, алкоголем не зловживає. Спадковість: у матері – рак підшлункової залози, у батька – рак легень. Інші захворювання: 1982 р. – апендектомія, 2010 р. – тироїдектомія.

Об'єктивне обстеження: загальний стан – середньої важкості. Маса тіла – 63,00 кг. Зріст – 163,00 см. Індекс маси тіла – 24,00 %. S-подібний сколіоз шийно-грудного відділу хребта. Конституція – нормостенічна. Слизові оболонки – блідо-рожеві, вологі чисті. Шкірні покриви – блідо-рожеві, вологі; трофічна виразка передньої поверхні лівої гомілки. Набряки параорбітальних ділянок. Лімфатичні вузли – доступні для пальпації, не збільшені, не болючі. Пастозність нижніх кінцівок, більше справа. Органи дихання: частота дихання (ЧД) – 19 за 1 хв; перкуторно – ясний легеневиий звук; аускультативно – дихання везикулярне над усією поверхнею легень. Органи серцево-судинної системи: частота серцевих скорочень (ЧСС) – 76 за 1 хв; пульс – 76 за 1 хв, середнього наповнення, напруження – задовільне; дефіцит пульсу – немає; пальпаторно: верхівковий поштовх локалізований у V міжребер'ї по lin. med.-clav. sin., помірно резистентний; аускультативно: тони серця ритмічні, чисті, звучні, артеріальний тиск (АТ) зліва – 120/80 мм рт.

ст., справа – 120/80 мм рт. ст. Органи системи травлення: язик вологий, обкладений білим нашаруванням; живіт – овальної форми, післяопераційний рубець (апендектомія); під час поверхневої пальпації м'який, не болючий; глибока пальпація: кишка еластична, не болюча; нижній край печінки – +1,0 см виступає з-під краю реберної дуги, не болючий, заокруглений; селезінка не пальпується; розміри печінки за М. Г. Курловим: 9,00–8,00–7,00 см; аускультативно: вислуховуються перистальтичні шуми. Органи сечовидільної системи: під час огляду ділянка нирок не змінена; пальпаторно – нирки не пальпуються, с-м Ф. І. Пастернацького: зліва «+», справа «+»; дизуричних проявів немає. Кістково-суглобова система: дефігурація дрібних суглобів кистей і стіп; активні й пасивні рухи різко обмежені у всіх відділах хребта; незначно обмежені у суглобах кистей; сила кистей значно знижена; тонус скелетних м'язів збережений; хода порушена (через біль у хребті). Ендокринна система: екзофтальм, на передній поверхні шиї післяопераційний рубець (тироїдектомія).

Пацієнтці проведено лабораторні та інструментальні обстеження: 1) загальний аналіз крові – лейкоцитоз (лейк. /WBC/ – $16,10/17,90 \cdot 10^9/\text{л}$), нормохромна анемія (еритроцити – $3,55/3,63 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 115,00/118,00 г/л), лімфопенія – лімфоцити (10,00/14,00 %), ШОЕ (16,00/17,00 мм/год.); 2) загальний аналіз сечі – б/о; 3) біохімічний аналіз крові – РФ – 68,10 (N < 14,0 ОД/л), холестерин – 5,80 ммоль/л (N < 5,20 ммоль/л), β -ліпопротеїди – 70,00 (N 35,00–55,00 ммоль/л), йонізований кальцій – 1,06 ммоль/л (N 1,15–1,27 ммоль/л), кальцій загальний – 1,70 ммоль/л (N 2,12–2,52 ммоль/л); фосфор у сироватці крові – 1,09 ммоль/л (N 0,87–1,45 ммоль/л); β -crossLaps – 0,27 нг/мл (N 0,57 нг/мл); P1NP – 20,20 нг/мл (N 15,00–59,00 нг/мл); остеокальцин – 14,75 нг/мл (N 11,0–43,0 нг/мл); паратгормон – 3,97 пг/мл (N 15,00–65,00 пг/мл); вміст вітаміну Д 57,19 нг/мл (N 30,00–100,00 нг/мл). 4) біохімічний аналіз сечі: кальцій у сечі – 4,54 ммоль/24 год (N 1,00–8,80 ммоль/24 год); фосфор у сечі – 32,76 ммоль/24 год (N 12,0–42,0 ммоль/24 год); креатинін у сечі – 15,47 ммоль/24 год (N 5,30–13,30 ммоль/24 год). 5) імунологічний аналіз – підвищення антинуклеарних антитіл – 1:100 (N < 1:100), підвищення рівня anti-CCP > 500,00 ОД/мл (N 0–17 од/мл); 6) аналіз крові на вірус імунодефіциту людини, маркери гепатитів В і С, RW – негативний результат.

Серед відхилень у результатах інструментальних досліджень: 1) Rtg-графія шийно-грудного відділу хребта – поширені остеопорозні зміни, випрямлення шийного лордозу, сходиноподібна деформація на рівні С6-С7-Th1, S-подібний сколіоз шийно-грудного відділу хребта I-II стадії, зниження висоти міжхребцевих дисків С4–С6, звуження відповідних міжхребцевих отворів, с/х склероз, плоскісні вдавнення с/х пластин, кутові, крайові, апікальні остеофіти. Висновок: р-ознаки міжхребцевого остеохондрозу шийного та грудного відділів хребта;

2) Rtg-графія колінних суглобів – на Rtg-грамі колінних суглобів (правий) визначаються звуження суглобової щілини, субхондральний склероз, регіональний ОП, по медіальному контуру в/гомількової кістки визначається загострення (шипоподібної форми) кісткової структури. Висновок: ознаки остеоартрозу I-II ступеня;

3) на Rtg-грамі грудного відділу хребта (у двох проєкціях) тіла Th3–Th8 ротовані, Th7 клиновидно звужений допереду на 1/3 висоти хребця, що підкреслює гіперкіфоз грудного відділу хребта від фізіологічного; міжхребцеві проміжки Th3 до Th11 звужені, замикаючі пластини ущільнені, поверхні тіл загострені. З переходом на попереково-крижовий відділ хребта спостерігається випрямлення фізіологічного лордозу і зміщення тіла L5 дозаду від S1; усі міжхребцеві проміжки у грудному та поперековому відділах хребта звужені (максимально L4–L5, L5–S1) із субхондральним остеосклерозом і незначним загостренням передніх поверхонь тіл хребців. Висновок: остеохондроз грудного і поперекового відділів хребта. Rtg-графія кистей – звуження суглобових щілин, субхондральний склероз, епіфізарний остеопороз; деформація справа в ділянці міжфалангових суглобів I-II ступ. Висновок: ознаки поліостеоартрозоартриту II-III ступ.;

4) МРТ хребта – дегенеративні зміни хребта; МР-ознаки ОП; свіжий компресійний перелом тіла хребця L1, тіл Th10, Th11, Th12; перенесені компресійні переломи з незначним зниженням висоти тіл хребців Th5, Th7, Th9; остеохондроз шийного та грудного відділів хребта; протрузії дисків C3–C4, C4–C5, C5–C6; артроз реберно-хребцевих зчленувань; дегенеративні зміни ілеосакральних зчленувань; незначне збільшення розмірів спинномозкових гангліїв поперекового відділу хребта. Вимагає клінічної кореляції, імовірність перенесеного гангліоніту;

5) спірограма: порушення вентиляційної здатності легень за рестриктивним типом I ступ., незначне зменшення бронхіальної прохідності за рестриктивним типом I ступ.;

6) DEXA – передпліччя – норма (T-score (-0,40), Z-score (0,30)), поперековий відділ хребта – остеопенія (T-score (-1,20), Z-score (-0,90)), права стегнова кістка – остеопенія (T-score (-0,50), Z-score (-0,30));

7) ультразвукова денситометрія (BQI – 73,90; T-Score –1,70; Z-Score –1,30; T-коефіцієнт – 70,40 %; Z-коефіцієнт – 74,60 %);

8) рентгеноденситометрія з визначення індексів E. Barnett — B. Nordin (T-Score –2,04; Z-Score –1,37; T-коефіцієнт 71,10 %; Z-коефіцієнт 78,53 %).

Пацієнтка також отримала консультації невропатолога – торако-люмбалгія на ґрунті дегенеративних змін грудного, поперекового відділів хребта, деформація тіл Th5, Th7 хребців з ознаками компресії зі стійким больовим синдромом; ортопеда

– свіжі компресійні злами тіл L1, Th10–11, Th12, несвіжі переломи Th5, Th7, Th9, остеохондроз; судинного хірурга – лімфостаз обох нижніх кінцівок; гінеколога – вузлової лейоміоми матки; офтальмолога – ендокринна офтальмопатія, ангіопатія сітківки; кардіолога – артеріальна гіпертензія: II стадія (гіпертензивна ангіопатія сітківки), I ступ., ризик II, СН 0-I; ЛОР – хронічний тонзиліт; хірурга – пупкова вправлювана кіла; ендокринолога – післяопераційний гіпотироз (важка форма), медикаментозний гіперкортицизм.

На основі скарг пацієнтки, інформації з анамнезу, результатів об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень поставлено клінічний діагноз: «Ревматоїдний артрит: серопозитивний (РФ-, anti-MCV, anti-CCP-positiv); поліартрит (із ураженням дрібних суглобів кистей, променево-зап'ясткових, плечових, колінних суглобів, рентгенстадія II-III, функціональна недостатність суглобів II ступ.); активна фаза (активність I-II ступ.); ускладнений: остеопорозом змішаного генезу – основне захворювання + медикаментозний із компресійними переломами тіл L1, Th10–11, Th12, консолидованими переломами Th5, Th7, Th9 та вираженим больовим синдромом; артеріальною гіпертензією: змішаного генезу (медикаментозна + ендокринна): II стадія (гіпертензивна ангіопатія сітківки), I ступ., ризик II, СН 0-I (зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка ФВ 63,00 %), I ФК за NYHA.

Гіпотироз: післяопераційний (тироїдектомія з приводу дифузно-токсичного зоба в 2010 р.): важкого ступеня; у стадії медикаментозної компенсації; ускладнений: метаболічно-ендокринною міокардіопатією, дисметаболічною полінейропатією кінцівок, двобічним екзофтальмом.

Остеохондроз хребта: шийного, грудного та поперекового відділів; III стадія (з протрузією дисків C3–C4, C4–C5, C5–C6); S-подібний сколіоз шийно-грудного відділу хребта I-II ступ.

Лімфостаз обох нижніх кінцівок. Вправлювана пупкова кіла. Вузлової лейоміоми матки. Хронічний тонзиліт. Стан після апендектомії (1982 р.). Функціональний клас терапевтичного хворого III».

Проблема ОП у хворих на РА вимагає подальшого вивчення особливостей патогенетичних механізмів і методів ранньої діагностики, що дасть змогу обґрунтувати нові схеми ефективного диференційованого лікування цієї категорії хворих.

Висновки. Огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку свідчать про те, що хворим на ревматоїдний артрит притаманні суттєві порушення кальцієво-фосфорного обміну з ураженням кісток, проте інформації про патогенетичні механізми, оптимальні методи діагностики остеопорозу та його лікування недостатньо, а часто вона суперечлива, що є підставою для проведення досліджень за цим напрямом.

Список літератури

1. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеностеоденситометрії 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). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
2. Ногас АО. Ревматоїдний артрит – сучасний стан проблеми. Матеріали конференції «Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві»: зб. наук. пр. Східноєвропейського нац. ун-ту ім. Лесі Українки. Луцьк, 2013;1(21):298–302 (Nogas AO. Rheumatoid arthritis - current state of the problem. Materials of the conference "Physical education, sports and health culture in modern society": collection of scientific works of Lesya Ukrainka Eastern European National University. Lutsk, 2013;1(21):298-302). (Ukrainian).
3. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу. *Мистецтво лікування*. 2013;2–3(98–99):12–14 (Povoroznyuk VV, Balacka NI. The role of markers of bone remodeling in diagnosing systemic osteoporosis. *Art of Treatment*. 2013;2-3(98-99):12-14). (Ukrainian)
4. Синенький ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту і шляхи його корекції. *Львівський клінічний вісник*. 2017;4(20):15–24 (Synenkyi OV. The influence of vitamin d deficiency on the rheumatoid arthritis activity and the ways of its corrections. *Lviv Clinical Bulletin*. 2017;4(20):15-24). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.04.015>
5. Шимон ВМ, Стойка ВВ, Шеремій АА, Лемко П, Кубаш ВІ. Ужгородський національний університет. Біохімічні маркери стану кісткової тканини у хворих із переломами вертлогової ділянки стегнової кістки на фоні тиреотоксикозу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017;16(2):179–185 (Shimon VM, Stoyka VV, Sheremy AA, Lemko P, Kubash VI. Uzhgorod National University. Biochemical markers of bone tissue in patients with subtrochanteric femoral fracture and thyrotoxicosis. *Clinical and Experimental Pathology*. 2017;16(2):179-185). (Ukrainian)
6. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:615-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
7. Alves CH, Farrell E, Vis M, Colin EM, Lubberts E. Animal models of bone loss in inflammatory arthritis: from cytokines in the bench to novel treatments for bone loss in the bedside-a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(1):27-47. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8522-7>
8. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4580. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4580>
9. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4483–4492. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1597>
10. Bragazzi N, Wadat A, Neumann S, Simon M, Brown S, Abu Much A et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):378-388. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000397>
11. Bellan M, Sainaghi P, Pirisi M. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:155-168. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_13. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_13
12. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in highrisk groups. *Health Technol Assess*. 2014;18(11):1-180. <https://doi.org/10.3310/hta18110>
13. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio A, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):175-184.
14. Cavalier E, Bergmann P, Bruyere O, Delanaye P, Durnez A, Devogelaer JP et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian bone Osteoporos Int. 2016;27(7):2181-2195. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3561-3>
15. Cesareo R, Iozzino M, D'Onofrio L, Terrinoni I, Maddaloni E, Casini A et al. Effectiveness and safety of calcium and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. *Minerva Endocrinol*. 2015;40(3):231-237.
16. Cho SK, Kim D, Won S, Lee J, Choi CB, Choe JY et al. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2017. Available from: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2017.113>. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.113>
17. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-1322. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>
18. Di Munno O, Ferro F. The effect of biologic agents on bone homeostasis in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov 19.
19. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-68. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
20. Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E, Gossec L, Fayet F, Gilson M et al. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1725-1733. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204733>
21. El-Henawy AA, Hafez EAR, Nabih N, Shalaby NM, Mashaly M. Anti-Toxoplasma antibodies in Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(5):785-790. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3703-8>
22. Farooki A, Fournier M, Boland P. Atypical femur fractures associated with use of bisphosphonates and denosumab. *Ann Oncol*. 2015;26(4):819-820. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv014>
23. Fautrel B, Verstappen SM, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:607-624. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.001>

24. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2773-2782. <https://doi.org/10.1002/art.38097>
25. Gavan S, Harrison M, Iglesias C, Barton A, Manca A, Payne K. Economics of stratified medicine in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:468. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0468-x>
26. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:469-483. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.009>
27. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
28. Hamdi RA. Evaluation of Serum Osteocalcin level in Iraqi Postmenopausal women with primary osteoporosis. *J Fac Med Baghdad*. 2013;55(2):166-169.
29. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3773-6>
30. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):559-571. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.997709>
31. Humphreys J, Verstappen S, Hyrich K, Chipping J, Marshall T, Symmons D. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (8):1315–20. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201960> PMID: 22945499; PubMed Central PMCID: PMC3711368. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201960>
32. Hunter T, Boytsov N, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo A. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatol Int*. 2017; 37(9):1551-1557. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1>
33. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-734. <https://doi.org/10.1155/2013/726598>
34. Iseme RA, Mcevoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Attia J. Is osteoporosis an autoimmune mediated disorder? *Bone Rep*. 2017;7:121-131. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2017.10.003>
35. Isogai Y, Takao-Kawabata R, Takakura A, Sugimoto E, Nakazono O, Ikegaki I et al. Early effects of single and low-frequency repeated administration of teriparatide, hPTH(1-34), on bone formation and resorption in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(4):412-420. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0026-1>
36. Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women. *Ind J Clin Biochem*. 2013;26(1):70-73. <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0074-2>
37. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>
38. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2015;94(4):534–539. <https://doi.org/10.1177/0022034515572021>
39. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Shaw SWS et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology*. 2017;56:928-933. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew500>
40. Li N, Li XM, Xu L, Sun WJ, Cheng XG, Tian W. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:895474. <https://doi.org/10.1155/2013/895474>
41. Link TM, Lang T. Axial QCT: Clinical Applications and New Developments. *J Clin Densitom*. 2014;17:438-448. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.04.119>
42. Luo Y, Hu Z, Hao J, Jiang W, Shen J, Zhao J. Significant associations between the A163G and G1181C polymorphisms of the osteoprotegerin gene and risk of osteoporosis, especially in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2014;18(3):211-219. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0420>
43. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(7):722-733. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11136>
44. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3163-3170. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1801>
45. Mori T, Miyamoto T, Yoshida H, Asakawa M, Kawasumi M. IL-1 β and TNF α -initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis. *Int Immunol*. 2011;23(11):701-712. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxr077>
46. Moura CS, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Lacaille D, Wang Y, Boire G et al. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:197. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0713-3>
47. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):21-31. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3145-7>
48. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):99-110. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes262>
49. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Föger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of osteoporosis: a mini-review. *Gerontology*. 2016;62(2):128-137. <https://doi.org/10.1159/000431091>

50. Project Europe 2030. <http://espas.eu/orbis/sites/default/files/generated/document/en/Project%20Europe%202030.pdf>. Accessed 30 December 2015.
51. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21-22):786-790. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1090-x>
52. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1809-1817. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket224>
53. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med.* 2015;278(4):354-368. <https://doi.org/10.1111/joim.12394>
54. Reid IR. Should we prescribe calcium supplements for osteoporosis prevention? *J Bone Metabol.* 2014;21(1):21-28. <https://doi.org/10.11005/jbm.2014.21.1.21>
55. Ruysse-Witrand A, Degboé Y, Cantagrel A, Nigon D, Lukas C, Scaramuzzino S et al. Association between RANK, RANKL and OPG polymorphisms with ACPA and erosions in rheumatoid arthritis: results from a meta-analysis involving three French cohorts. *RMD Open.* 2016 Sep 8;2(2):e000226. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000226. eCollection 2016. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000226>
56. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2017;88(4):368-379. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160355>
57. Schweser KM, Crist BD. Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2017;10(2):265-274. <https://doi.org/10.1007/s12178-017-9410-y>
58. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Minl Res.* 2014;29(1):1-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998>
59. Sheedy KC, Camara MI, Camacho PM. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2015;21(3):275-279. <https://doi.org/10.4158/EP14106.OR>
60. Sherina N, Hreggvidsdottir HS, Bengtsson C, Hansson M, Israelsson L, Alfredsson L et al. Low levels of antibodies against common viruses associate with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis; implications for disease aetiology. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):219. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1423-9>
61. Sokolove J., Pisetsky D. Bone loss, pain and inflammation: three faces of ACPA in RA pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First. 2016. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208308>
62. Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A et al. Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(5):616-624. <https://doi.org/10.1002/acr.22987>
63. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4183. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4183>
64. Tanaka Y, Ohira T. Mechanisms and therapeutic targets for bone damage in rheumatoid arthritis, in particular the RANK-RANKL system. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:110-119. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.006>
65. Tanaka S, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Takeuchi T. RANKL: A therapeutic target for bone destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(1):9-16. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1369491>
66. Taylor P, Keystone E, van der Heijde D, Weinblatt M, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-662. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>
67. Taylor P, Abdul Azeez M, Kiriakidis S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(10):1181-1187. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1372422>
68. Tenne M, McGuigan F, Besjakov J, Gerdhem P, Åkesson K. Degenerative changes at the lumbar spine-implications for bone mineral density measurement in elderly women. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1419-1428. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2048-0>
69. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Zhu Y, Derrico N et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):39-45. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2315>
70. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2023-2030. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1160>
71. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9886):50-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9)
72. Węsierska M, Dura M, Blumfield E, Żuchowski P, Waszczak M, Jeka S. Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2016;54(1):29-34. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.58759>
73. Whittington M, McQueen R, Ollendorf D, Chapman R, Kumar V, Synnott P et al. Assessing the Value of Sarilumab Monotherapy for Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(1):80-87. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.1.080>
74. Zheng J, Mao X, Ling J, He Q, Quan J, Jiang H. Association between serum level of magnesium and postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2014;159(1-3):8-14. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9961-3>
75. Zhou Z, Chen C, Zhang J, Ji X, Liu L, Zhang G et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2113-2122.

Стаття надійшла до редакції журналу 16.03.2018 р.

Особливості кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит: патогенез, діагностика та принципи диференційованого лікування

В. В. Чемес, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, С. І. Гута

Вступ. Значна поширеність ревматоїдного артриту (РА), невпинне зростання захворюваності, ураження осіб працездатного віку, пізня діагностика, не завжди ефективне лікування та велика економічна шкода, що її завдають захворювання та його ускладнення, ставлять перед медициною проблеми, які вимагають подальшого вивчення.

Мета. Зробити огляд літератури та опис клінічного випадку, присвячених з'ясуванню особливостей патогенезу, діагностики та принципів диференційованого лікування кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на РА, патогенезу, методів діагностики та принципів диференційованого лікування. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: РА, остеопороз, RANK/RANKL/OPG, денситометрія, P₁NP, кальцій, фосфор, вітамін D, партироїдний гормон. Проаналізовано 75 джерел англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлено патогенез, методи діагностики з доведеною високою чутливістю і специфічністю, принципи лікування. Описано клінічний випадок.

Результати. РА та його ускладнення, яким найчастіше є порушення кальцієво-фосфорного обміну, призводить до ранньої інвалідизації осіб переважно працездатного віку через виникнення переломів. Клінічні ознаки остеопорозу у хворих на РА часто є неспецифічними, а діагностика невчасною. Тому питання ранньої діагностики та принципів лікування не втрачає актуальності.

Висновки. Огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку свідчать про те, що хворим на ревматоїдний артрит притаманні суттєві порушення кальцієво-фосфорного обміну з ураженням кісток, проте інформації про патогенетичні механізми, оптимальні методи діагностики остеопорозу та його лікування недостатньо, а часто вона суперечлива, що є підставою для проведення досліджень за цим напрямом.

Ключові слова: РА, остеопороз, RANK/RANKL/OPG, денситометрія, P1NP, кальцій, фосфор, вітамін D, партироїдний гормон.

Peculiarities of Calcium-Phosphorus Metabolism and Bone State in Patients with Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Diagnosis and Principles of Differential Treatment (Literature Review and Clinical Case Description)

V. Chemes, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, S. Guta

Introduction. Significant prevalence of rheumatoid arthritis (RA), an unceasing increase in morbidity, affliction of working age population, late diagnosis, not always effective treatment and large economic damage due to this disease and its complications, are the actual problems in medical field and should be further explored.

The aim of the study. To make the review of the literature and the description of the clinical case devoted to finding out the features of pathogenesis, diagnosis and principles of differentiated treatment of calcium-phosphorus metabolism and bone state in patients with RA.

Materials and methods. The content analysis, the method of system and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying the actual scientific research of the features of calcium-phosphorus metabolism and the state of bones in patients with RA, pathogenesis, diagnostic methods and principles of differentiated treatment were used. The search for the sources was carried out in the scientific-medical databases: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate by keywords: RA, osteoporosis, RANK / RANKL / OPG, densitometry, P1NP, calcium, phosphorus, vitamin D, parathyroid hormone. In total, 75 sources in English and Ukrainian have been analyzed. The selected sources highlight the pathogenesis, diagnostic methods with proven high sensitivity and specificity, treatment principles. In addition, the clinical case is described.

Results. RA and its complications, which are mostly the result of calciumphosphorus exchange disorders, lead to early disability of people of working age, due to the occurrence of fractures. Clinical signs of osteoporosis in patients with RA are often nonspecific and diagnosed untimely. Therefore, the issue of early diagnosis and treatment principles is still relevant.

Conclusions. The overview of modern literature and the description of the clinical case suggest that patients with rheumatoid arthritis exhibit the significant disturbances in calcium-phosphorous metabolism with bone defeat, but the information on pathogenetic mechanisms, optimal methods for diagnosis of osteoporosis and its treatment are insufficient, and sometimes contradictory. That is why there is a need to continue the research in this direction.

Keywords: RA, osteoporosis, RANK / RANKL / OPG, densitometry, P1NP, calcium, phosphorus, vitamin D, parathyroid hormone.