

*Mokslinis straipsnis*

## Kaulų masės netekimas: kada jis prasideda sergantiesiems imuniniais artritais

L. Vencevičienė<sup>1</sup>, A. Venalis<sup>2</sup>, I. Butrimienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Vidaus ligų, šeimos medicinos, gerontologijos ir onkologijos klinika, Vilnius

<sup>2</sup> Vilniaus universiteto Reumatologijos, traumatologijos–ortopedijos ir plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas, Vilnius

### Santrauka

**Darbo tikslas.** Išmatuoti ir palyginti kaulų mineralų tankį, išreikštą Z lygmeniu, sergantiesiems reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis, nustatyti kaulų mineralų tankio (KMT) ir ligos trukmės ryšį, matuojant kaulų mineralų tankį skirtingose skeleto vietose: juosmeninėje stuburo srityje ir abiejų šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.

**Tyrimo medžiaga ir metodai.** Ištirti 139 spondiloartropatijomis, 104 reumatoidiniu artritu sergantys pacientai ir 114 sveikų kontrolinės grupės asmenų. Kaulų mineralų tankis išmatuotas dvisrautės radioabsorbcimetrijos metodu (DXA) LEXXOS–DMS, Prancūzija osteodensitometru juosmeninėje stuburo dalyje ir abiejų šlaunikaulių proksimalinėse srityse. Nustačius kaulų mineralų tankį, apskaičiuotas Z lygmuo stubure, kairiajame šlaunikaulyje ir dešiniajame šlaunikaulyje.

Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 16.0 (for Windows) programinę įrangą.

**Rezultatai.** Lyginant kontrolinę grupę su sergančiaisiais

spondiloartropatijomis ir reumatoidiniu artritu nustatytas statistiškai reikšmingas KMT ir Z lygmens skirtumas visose skeleto srityse: stubure ir abiejuose šlaunikauliuose ( $p < 0,001$ ). Lyginant Z lygmenį abiejų ligų – reumatoidinio artrito ir spondiloartropatijų grupėse, jis nesiskyrė nė vienoje tirtose skeleto srityje ( $p = 0,908$ ). Iki 10 metų nuo diagnozės nustatymo kaulų masės pakitimai sergantiesiems spondiloartropatijomis stubure yra gerokai ryškesni nei sergantiesiems reumatoidiniu artritu ( $p = 0,032$ ), šlaunikaulių proksimalinėse dalyse tokių skirtumų nerasta ( $p = 0,264$ ). Analizuojant reumatoidinio artrito ir spondiloartropatijų grupes atskirai, Z lygmens skirtumų tarp sergančių iki 5 metų ir ilgiau kaip 10 metų visose tirtose skeleto srityse nerasta.

**Išvados.** Kaulų masės netekimas sergantiesiems reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis yra panašus ir reikšmingai skiriasi nuo sveikų, atitinkančių amžių ir lytį, kontrolinės grupės asmenų. Sergančiųjų imuniniais artritais KMT daugiausia sumažėja vyksta ankstyvoje ligos stadijoje, sergantiesiems spondiloartropatijomis jis būna labiausiai išreikštas stubure.

### Raktažodžiai:

spondiloartropatijos, reumatoidinis artritas, kaulų mineralų tankis

Adresas: L. Vencevičienė

Šeimos medicinos centras VUL Santariškių klinikos

Santariškių g. 2, Vilnius

El. paštas: linaven@gmail.com

Tel.: mob. 8-612 78840; d. 8-5 2365034

Osteoporozė (OP) – sisteminė griaučių liga, kuriai būdinga maža kaulų masė ir kaulinio audinio mikroarchitektūros pokyčiai, dėl to padidėjęs kaulų trapumas ir polinkis lūžti. Pagrindiniai ir neretai gyvybei grėsmingi OP simptomai yra kaulų lūžiai, t. y. lūžiai, kurie įvyksta savaime ar dėl mažo išorinio poveikio, dažniausiai griūvant iš stovimos padėties, bei lūžių komplikacijos. Kiekvieno asmens kaulų masei ir rizikai OP išsivystyti turi įtakos daugybė veiksnių, tokių kaip maksimali kaulų masė (30–35 gyvenimo metais yra didžiausia), lytis, mažas kūno masės indeksas (KMI) ( $< 19 \text{ kg/m}^2$ ), vyresnis amžius, šeimos anamnezėje buvę OP lūžiai, bloga sveikata apskritai, sumažėjęs lytinių hormonų aktyvumas, kitos lėtinės ligos, vartojami vaistai (steroidai, antikoagulantai ir kt.), gyvensena (nepakankama mityba, t. y. mažas kalcio ( $< 1200 \text{ mg/d}$ ) kiekis maiste, rūkymas, gausiai vartojamas alkoholis, t. y.  $> 3$  standartiniai alkoholio vienetai per dieną, nebuvimas lauke po 20 min. 3 kartus per savaitę, fizinio krūvio stoka [1].

OP dažniausiai siejama su pagyvenusio amžiaus žmonių problemomis, tačiau reumatologai su ja susiduria kur kas anksčiau, reumatiniams pacientams ji nustatoma žymiai jaunesniame amžiuje. Reumatinėmis ligomis sergančius asmenis veikia bendrieji visiems OP rizikos veiksniai, tačiau tam tikrą reikšmę gali turėti tik su konkrečia liga susiję veiksniai, tokie kaip aktyvus uždegimas, ligos eiga ir trukmė, gydymas steroidais ir imunosupresantais, funkcinis nepakankamumas. Daugiausia darbų, nagrinėjančių OP reumatologijoje, skirta reumatoidiniam artritui (RA). Nustatyta, kad RA susijęs su lokaliu ir sisteminiu kaulų masės netekimu [2, 3], taip pat su padidėjusia rizika susirgti OP ir patirti OP lūžį [4, 5]. Įrodyta, kad pagrindiniai veiksniai, nulemiantys kaulų mineralų tankio (KMT) sumažėjimą RA metu, yra ligos aktyvumas, funkcinis nepakankamumas, ligos trukmė ir steroidų vartojimas [6, 7]. Tyrimai, siejantys KMT mažėjimą su ligos trukme, sergantiesiems RA yra labai nevienareikšmiai. Vieni autoriai randa, kad KMT ryškiai mažėja tik pradinėse ligos stadijose, kiti nurodo, kad jis mažėja ilgėjant ligos trukmei [3, 8, 9].

Spondiloartropatijos (SpA) – grupė uždegiminių ligų, kurios apima ankilozinį spondilitą, reaktyvų artritą, artropatiją, susijusią su uždegiminėmis žarnyno ligomis (Crohno liga, opiniu kolitu), psoriazinį artritą, nediferencijuotas spondiloartropatijas. Visas jas sieja bendri klinikiniai požymiai, taip pat ryšys su ŽLA B27. SpA savo sunkumu, gydymo principais, sukeliama negalia neretai nesiskiria nuo RA. Nors pastaruoju metu

SpA tiriamos kaip viena ligų grupė, nes joms būdingi bendri klinikiniai, radiologiniai ir genetiniai požymiai, bet KMT daugiausia tyrinėtas sergantiems ankiloziniu spondilitu, o duomenys apie kaulų masės pokyčius sergant kitomis SpA, yra tik pavieniai. Darbų, nagrinėjančių kaulinio audinio pokyčius sergantiems SpA yra nedaug, jų rezultatai taip pat labai nevienareikšmiai, o tyrinėjimų, nagrinėjančių KMT pokyčius sergantiems ankiloziniu spondilitu priklausomai nuo ligos trukmės, yra tik keletas [10–15].

Ankstesniame savo darbe nustatėme, kad KMT sergantiesiems visomis tirtomis SpA ligomis yra sumažėjęs, lyginant su sveikais asmenimis, o tarpusavyje – panašus. Taip pat nustatėme, kad KMT mažėja proporcingai ilgėjant ligos trukmei, bet nevienodai įvairiose skeleto srityse. Visuotinai pripažinta, kad sergant sunkia imunine liga – RA, KMT tyrimus būtina atlikti jau ankstyvose ligos stadijose, anksti imtis OP prevencijos ir gydymo. SpA – dažniausiai ne mažiau agresyvios ligos, tačiau nėra įrodymais pagrįstų tyrimų, kada reikia įtarti kaulų masės pakitimus ir juos koreguoti. Taip pat išlieka neaišku, kuriose skeleto srityse kaulų masės pakitimai išryškėja anksčiausiai. Todėl mūsų tyrimas buvo numatytas norint palyginti KMT pokyčius sergantiesiems RA ir SpA, išnagrinėti, kaip juos veikia ligos trukmė.

### Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

**Tirtųjų kontingentas.** Ištirti 139 sergantys SpA, 104 – RA, gydyti 2006–2008 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Reumatologijos skyriuje, ir 114 kontrolinės grupės asmenų (tiriamųjų amžius 20–75 metai). RA diagnozė nustatyta remiantis Amerikos reumatologų kolegijos (1987) [16], o konkrečios spondiloartropatijos – Europos spondiloartropatijų studijų grupės patvirtintais kriterijais (1991) [17]. Kontrolinė grupė sudaryta iš savanorių asmenų, kurie kreipėsi dėl profilaktinio sveikatos patikrinimo į VUL SK Šeimos medicinos centrą 2006–2008 metais. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas. Prieš atliekant tyrimą, visi tiriamieji buvo supažindinti su informacija apie tyrimą ir pasirašė sutikimą dalyvauti jame. Į tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, sergantys kitomis ligomis (inkstų, kepenų, skydliaukės ir prieskydinių liaukų, taip pat vėžiniais susirgimais ir kt.), kurios gali turėti įtaką kalcio metabolizmui arba sutrikdyti kaulinio audinio apykaitą. Tiriamieji negalėjo būti gydomi vaistais (priešosteoporoziniais, tiroksinu, insulinu, antikoagulantais, prieštraukuliais, pakaitine hormonų terapija), kurie

galėjo turėti įtaką kaulinio audinio apykaitai, išskyrus vaistus, vartojamus pagrindinei ligai gydyti: ligą modifikuojančius, gliukokortikoidus ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo. Nėščiosios, vegetarai, piktnaudžiaujantys alkoholiniais gėrimais į tyrimą taip pat nebuvo įtraukti.

Visi duomenys gauti objektyvios apžiūros metu bei analizuojant medicininius dokumentus. Buvo matuojamas tiriamųjų ūgis ir svoris, apskaičiuojamas kūno masės indeksas (KMI). Tiriamieji atsakė į anketos klausimus apie demografinius rodiklius: amžių, lytį, menopauzės trukmę, rūkymą, alkoholio vartojimą; klinikinius duomenis: laikotarpį nuo pirmųjų ligos simptomų atsiradimo iki tyrimo, laikotarpį nuo diagnozės nustatymo iki tyrimo, gydymą, gretutines ligas.

KMT buvo matuojamas dvisrautės radioabsorbcionetrijos metodu (DXA) LEXXOS – DMS, Prancūzija osteodensitometru. Tirta juosmeninė stuburo dalis ir abiejų šlaunikaulių proksimalinės sritys. Juosmeninės stuburo dalies KMT matuotas L1–L4 slanksteliuose priekinėje–užpakalinėje projekcijoje, o šlaunikauliuose – šlaunikaulio kaklelyje, didžiojo gumburo, tarpgumburinėje srityje ir apskaičiuotas bendras kairiojo ir dešiniojo šlaunikaulių KMT. Kiekvieną dieną buvo atliekama osteodensitometro darbo kokybės kontrolė ir tikrinama matavimų paklaida. Stuburo slankstelių etalono (fantomo) skenavimo rodmenys kito ne daugiau kaip 2%, o tyrėjo matavimų paklaida stuburo slanksteliuose – 1,5%, šlaunikaulio proksimalinėje dalyje – 2,1% (apskaičiuojama pagal ISCD (angl. *International Society for Clinical Densitometry*) rekomendacijas ištyrus 30 savanorių asmenų 2 kartus, po kiekvieno skenavimo asmenį pastatant ir vėl paguldant) [18]. KMT rodmenys išreikšti absoliučiais skaičiais ( $g/cm^2$ ), taip apskaičiuoti T ir Z lygmenys: **T lygmuo** – tiriamojo paciento kaulų mineralų tankio nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių nuo maksimalaus jaunų, sveikų tos pačios lyties žmonių kaulų mineralų tankio vidurkio skaičiumi. **Z lygmuo** – tiriamojo paciento kaulų mineralų tankio nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių nuo to paties amžiaus ir lyties, sveikų žmonių kaulų mineralų tankio vidurkio skaičiumi. Esminis rodiklio pranašumas tai, kad nereikia vienodinti lyginamų grupių pacientų amžiaus bei lyties atžvilgiu. Pastarieji veiksniai, kaip žinia, yra labai svarbūs osteoporozės patogenezėje. Nustatyta, kad kontrolinės grupės, sveikų Lietuvos asmenų vidutinis kaulų mineralų tankis statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo LEXXOS pateikiamų europidų rasės asmenų vidutinio kaulų mineralų tankio. Kadangi tyrime dalyvavo moterys iki menopauzės ir vyrai, jaunesni kaip

50 metų, pagal ISCD rekomendacijas, KMT nuokrypis nuo normos nustatomas pagal Z lygmenį: kai Z lygmuo  $< -2,0$  nustatytas KMT yra mažesnis nei turėtų būti to paties amžiaus asmenims; kai Z lygmuo  $> -2,0$  KMT, vertinamas kaip normalus, t. y. toks, koks ir turi būti to paties amžiaus asmenims [19].

### Statistinė analizė

Duomenys apdoroti statistiniu programų paketu SPSS 16.0 (for Windows). Aprašomojoje statistikoje pateikiamas vidurkis (standartinis nuokrypis). Jei lyginant grupes taikytas neparаметrinis testas, tai papildomai pateikiama mediana ir 5% kvantilis bei 95% kvantilis (Me [5% kv.; 95% kv.]). Lyginant grupes tarpusavyje kiekybiniais kintamiesiems taikyta vienfaktorinė dispersinė analizė (poriniams palyginimams naudota Tukey statistika). Netenkinant dispersijų lygybės prielaidai, taikytas neparаметrinis Kruskal–Wallis testas. Dviejų grupių atveju taikytas t testas arba neparаметrinis Mann–Whitney testas. Kokybinių kintamųjų atveju taikytas chi kvadrato testas.

Reikšmingumo lygmuo fiksuotas ir laikomas lygiu 0,05. Visur pateikiamos dvipusės p reikšmės.

### Rezultatai

#### Tirtos populiacijos charakteristikos

Ištirti 357 asmenys: 114 (31,9%) buvo sveiki, 104 (29,1%) sirgo RA ir 139 (38,9%) sirgo SpA. Pacientų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje. Tirtos grupės nesiskyrė KMI, fizinio aktyvumo ir šeiminės anamnezės atžvilgiu, tuo tarpu lyties bei amžiaus atžvilgiu grupės nebuvo homogeniškos, RA pacientų ligos trukmė buvo ilgesnė nei SpA, o laikas nuo pirmųjų ligos simptomų iki diagnozės nustatymo buvo ilgesnis SpA grupėje.

#### Z lygmens palyginimas grupėse

Siekiant išsiaiškinti, kuri liga labiau veikia KMT, kartu ir Z lygmenį, lyginome trijų grupių vidurkius pasitelkę dispersinę analizę, taip pat atlikome porinius palyginimus (2 lentelė). Nei stubure, nei šlaunikauliuose Z lygmuo RA ir SpA grupėse nesiskyrė, tuo tarpu šios abi grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi, palyginti su kontroline grupe.

Tiriamųjų grupėse apskaičiavome pacientų, turinčių Z lygmenį  $\leq -2$  ir turinčių Z lygmenį  $> -2$ , procentą (3 lentelė). Gauti rezultatai sutampa su vidurkių lyginimo rezultatais: Z lygmuo  $\leq -2$  buvo dažniau randamas RA ir SpA grupėse nei kontrolinėje grupėje, RA ir SpA grupės šio lygmens dažnio atžvilgiu statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

**1 lentelė.** Sergančių reumatoidiniu artritu (RA), spondiloartropatijomis (SpA) ir sveikų (kontrolinė grupė) asmenų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

	Sveiki (n = 114)	RA (n = 104)	SpA (n = 139)	P reikšmė
Amžius	46,61 (13,89) 48,50 [25,00;68,00]	50,09 (11,10) 51,00 [33,00;66,00]	42,44 (12,92) 43,00 [21,00;63,00]	<0,0011
KMI	26,59 (4,57)	25,73 (4,98)	26,07 (5,06)	0,415
Laikas mėn. nuo diagnozės nustatymo	–	119,86 (101,21) 90,00 [1,00;300,00]	61,56 (77,42) 36,00 [1,00;240,00]	<0,0011
Laikas mėn. nuo pirmų ligos simptomų pradžios	–	148,49 (109,60) 120,00 [12,00;360,00]	116,32 (98,05) 84,00 [2,00;324,00]	0,0131
Laikas mėn. nuo pirmų simptomų iki diagnozės nustatymo	–	28,63 (44,71) 12,00 [0,00;118,00]	54,75 (64,06) 26,00 [0,00;180,00]	<0,0011
Lytis <sup>2</sup>				
Moterys, premenopauzė	33 (28,9)	25 (24,0)	15 (10,8)	<0,001
Moterys, postmenopauzė		48 (46,2)	28 (20,1)	
Vyrų	46 (40,4)	31 (29,8)	96 (69,1)	
Mankšta 20 min				
>=4 k. per savaitę	26 (22,8)	25 (24,0)	34 (24,5)	0,077
1–3 k. per savaitę	28 (24,6)	27 (26,0)	41 (29,5)	
3 k. per mėn.	31 (27,2)	17 (16,3)	16 (11,5)	
Nesimankština	29 (25,4)	35 (33,7)	48 (34,5)	
Šeiminė lūžių anamnezė	30 (26,3)	28 (26,9)	40 (28,8)	0,900

1 – taikytas neparametrinis testas, papildomai pateikiamos mediana ir 5 bei 95 % kvantiliai (Me [5% kv.; 95% kv.]);

2 – kokybiniais kintamiesiems procentas pateikiamas nuo bendro tiriamųjų skaičiaus grupėje.

**2 lentelė.** Sergančių reumatoidiniu artritu (RA), spondiloartropatijomis (SpA) ir sveikų (kontrolinė grupė) asmenų kaulų mineralų tankio, išreikšto Z lygmeniu, vidurkiai

	Sveiki (n = 114)	RA (n = 104)	SpA (n = 139)	P reikšmė <sup>1,2</sup>
Z stubure	0,045 (0,941)	-1,061 (1,096)	-1,248 (1,082)	<0,001
Z kairiajame šlaunikaulyje	0,097 (0,842)	-1,014 (1,001)	-1,106 (0,957)	<0,001
Z dešiniajame šlaunikaulyje	-0,014 (0,838)	-1,143 (1,161)	-1,197 (0,957)	<0,001

1 – p reikšmė rodo skirtumą tarp visų trijų grupių;

2 – atliekant porinius palyginimus, RA ir SpA visuose segmentuose statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės (visais atvejais p reikšmė <0,001); lyginant RA ir SpA grupes tarpusavyje, dešiniajame šlaunikaulyje gauta p reikšmė 0,908, kairiajame – 0,730, stubure – 0,349.

### Kaulų mineralų tankio tyrimai, atsižvelgus į ligos trukmę

Ligos trukmė buvo matuota dvejopai: nuo klinikinės ligos diagnozės nustatymo ir nuo pirmųjų ligos simptomų pradžios. Ligos trukmė iki atlikto KMT tyrimo RA grupėje buvo ilgesnė nei SpA, o laikas nuo pirmųjų ligos simptomų iki diagnozės nustatymo buvo statistiškai patikimai ilgesnis SpA nei RA grupėje (žr. skyrelį „Tirtos populiacijos charakteristikos“).

RA ir SpA grupių pacientai pagal ligos trukmę buvo suskirstyti į tris grupes (naudojome laiką nuo diagnozės nustatymo iki tyrimo atlikimo): sergančius < 5 m., sergančius 5–10 m. ir sergančius > 10 m. Tirtų skeleto lokalizacijų Z lygmens skirtumai RA ir SpA grupėse pateikti 4 lentelėje. Iki 5 metų sirgusiųjų SpA grupėje Z lygmuo stubure statistiškai patikimai mažesnis nei RA grupėje. Toks pats Z lygmens skirtumas stubure stebimas ir sergantiesiems iki 10 metų (įtraukti pacientai, sirgę iki 5 ir

**3 lentelė.** Sergančių reumatoidiniu artritu (RA), spondiloartropatijomis (SpA) ir sveikų (kontrolinė grupė) asmenų kaulų mineralų tankio, išreikšto Z lygmeniu ( $\leq -2$ ), dažnis

		Sveiki (n = 114)	RA (n = 104)	SpA (n = 139)	P reikšmė <sup>1,2</sup>
Z dešiniame šlaunikaulyje, skaičius (%)	Z>-2	114 (100,0)	82 (78,8)	112 (80,6)	<0,001
	Z<=-2	0 (0,0)	22 (21,2)	27 (19,4)	
Z kairiajame šlaunikaulyje, skaičius (%)	Z>-2	114 (100,0)	83 (79,8)	115 (82,7)	<0,001
	Z<=-2	0 (0,0)	21 (20,2)	24 (17,3)	
Z stubure, skaičius. (%)	Z>-2	114 (100,0)	83 (79,8)	103 (74,1)	<0,001
	Z<=-2	0 (0,0)	21 (20,2)	36 (25,9)	

1 – p reikšmė rodo skirtumą tarp visų trijų grupių;

2 – atliekant porinius palyginimus, RA ir SpA visuose segmentuose statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės (visais atvejais p reikšmė <0,001); lyginant RA ir SpA grupes tarpusavyje, dešiniame šlaunikaulyje gauta p reikšmė 0,740, kairiajame – 0,561, stubure – 0,299.

**4 lentelė.** Reumatoidinio artrito (RA) ir spondiloartropatijų (SpA) grupių pacientų kaulų mineralų tankis, išreikštas Z lygmeniu, atsižvelgus į ligos trukmę<sup>1</sup>

		RA		SpA		P reikšmė
		Vid. (SN)	Me[5% kv.;95% kv.]	Vid. (SN)	Me[5% kv.;95% kv.]	
Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo iki 5 metų <sup>2</sup>	ZDŠ	-0,92 (0,71)	-1,00 [-2,00;0,30]	-1,11 (0,78)	-1,10 [-2,40;0,40]	0,497
	ZKŠ	-0,94 (0,72)	-0,75 [-2,00;0,10]	-1,01 (0,77)	-1,20 [-2,10;0,50]	0,808
	ZS	-0,83 (0,80)	-0,65 [-2,40;0,30]	-1,49 (0,89)	-1,70 [-2,40;-0,20]	0,014
Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo iki 10 metų <sup>3</sup>	ZDŠ	-0,78 (0,68)	-0,70 [-2,00;0,30]	-1,11 (0,75)	-1,10 [-2,30;0,30]	0,165
	ZKŠ	-0,72 (0,77)	-0,70 [-2,00;0,50]	-0,99 (0,75)	-1,10 [-2,05;0,40]	0,264
	ZS	-0,94 (0,74)	-0,90 [-2,40;0,30]	-1,44 (0,91)	-1,70 [-2,40;-0,20]	0,032
Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo ilgiau kaip 10 metų <sup>4</sup>	ZDŠ	-1,19 (1,21)	–	-1,24 (1,04)	–	0,805
	ZKŠ	-1,06 (1,03)	–	-1,16 (1,03)	–	0,506
	ZS	-1,08 (1,14)	–	-1,16 (1,14)	–	0,615

ZDŠ – Z dešiniame šlaunikaulyje; ZKŠ – Z kairiajame šlaunikaulyje; ZS – Z stubure;

1 – neparametriniam testui pateikiamos medianos ir kvantiliai;

2 – RA grupėje buvo 10 pacientų, SpA grupėje – 37 pacientai;

3 – RA grupėje buvo 13 pacientų, SpA grupėje – 43 pacientai;

4 – RA grupėje buvo 91 pacientas, SpA grupėje – 96 pacientai;

5 – RA grupėje buvo 101 pacientas, SpA grupėje – 127 pacientai.

**5 lentelė.** Trumpai ir ilgai sergančių pacientų kaulų mineralų tankis, išreikštas Z lygmeniu, reumatoidinio artrito (RA) ir spondiloartropatijų (SpA) grupėse (ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo)<sup>1</sup>

		Ligos trukmė nuo diagnozės $\leq 5$ m.		Ligos trukmė nuo diagnozės >10 m.		P reikšmė
		Vid. (SN)	Me[5% kv.; 95% kv.]	Vid. (SN)	Me[5% kv.; 95% kv.]	
RA <sup>2</sup>	ZD	-0,92 (0,71)	-1,00 [-2,00;0,30]	-1,19 (1,21)	-1,10 [-2,80;0,60]	0,520
	ZK	-0,94 (0,72)	-0,75 [-2,00;0,10]	-1,06 (1,03)	-1,00 [-2,60;0,70]	0,769
	ZS	-0,83 (0,80)	-0,65 [-2,40;0,30]	-1,08 (1,14)	-1,20 [-2,60;0,90]	0,336
SpA <sup>3</sup>	ZD	-1,11 (0,78)	–	-1,24 (1,04)	–	0,497
	ZK	-1,01 (0,77)	–	-1,16 (1,03)	–	0,429
	ZS	-1,49 (0,89)	–	-1,16 (1,14)	–	0,124

ZDŠ – Z dešiniame šlaunikaulyje; ZKŠ – Z kairiajame šlaunikaulyje; ZS – Z stubure;

1 – neparametriniam testui pateikiamos medianos ir kvantiliai;

2 – trumpai sirgusių grupėje buvo 10 pacientų, ilgai sirgusių grupėje – 91 pacientas;

3 – trumpai sirgusių grupėje buvo 37 pacientai, ilgai sirgusių grupėje – 96 pacientai.

nuo 5 iki 10 metų). Z lygmuo RA ir SpA grupėse ligonių, kurie sirgo ilgiau kaip 10 metų, visose tirtose skeleto srityse statistiškai patikimai nesiskyrė (4 lentelė).

Atskirai RA ir SpA pacientų grupėse lyginome Z lygmens rezultatus iki 5 metų sergančiųjų grupėje su ilgiau kaip 10 metų sergančiųjų grupe (5 lentelė). Tiek RA, tiek SpA grupėse Z lygmuo reikšmingai nesiskyrė tarp trumpai (<5 m.) ir ilgai (>10 m.) sergančių pacientų.

### Rezultatų aptarimas

Atliktame tyrime nustatėme, kad Z lygmuo abiejų imuninių ligų – RA ir SpA grupėse nesiskyrė nė vienoje tirtose skeleto srityje; nustatytas Z lygmuo buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sveikų asmenų (kontrolinė grupė). Atrodo, kad kaulų masės netekimą abiejų ligų patogenezėje labiausiai sąlygoja tie patys veiksniai. Tai visų pirma vietinis ir sisteminis uždegiminis procesas bei jame dalyvaujantys citokinai (tumoro nekrozės faktorius (TNF)- $\alpha$ , interleukinai (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18)), augimo faktoriai: tumoro augimo faktoriumi beta (TGF- $\beta$ ), insulininis augimo faktorius (IGF), kurie yra tiesioginiai ir netiesioginiai osteoklastų aktyvatoriai. OP procese didelę reikšmę turi nuo minėtų citokinų ir uždegimo mediatorių priklausoma branduolio faktorių receptorių aktyvatoriaus – kB ligando (angl. *receptor activator of nuclear factors – kB ligand (RANKL)*) gamyba ir su juo susijusi osteoklastų aktyvacija [20–22]. Svarbus yra ir osteoblastų sekretuojamo osteoprotegerino (OPG) vaidmuo, kuris inhibuoja osteoklasto brendimą ir aktyvumą, taip pat skatina jo apoptozę [23]. Be uždegimo, abiejų ligų atveju ne mažiau svarbūs yra ir vartojami medikamentai (visų pirma gliukokortikosteroidai), sumažėjęs funkcinis pajėgumas, hormonų disbalansas [24–26].

Lyginant RA ir SpA grupes tarpusavyje, negavome Z lygmens patikimo skirtumo šlaunikaulių proksimalinėse dalyse tarp sergančiųjų iki 5, nuo 5 iki 10 metų ir ilgiau kaip 10 metų. Svarbus ir įdomus faktas yra tai, kad vertinant iki 10 metų laikotarpį nuo diagnozės nustatymo, kaulų masės pakitimai sergantiesiems SpA stubure yra žymiai ryškesni nei sergantiesiems RA, nes jų stubure nustatėme patikimai mažesnę Z lygmenį. Žinoma, vienareikšmiškai to vertinti negalima, nes SpA diagnostika paprastai vėluoja apie 6 metus [27]. Mūsų tirtų ligonių grupėje laikotarpis nuo pirmųjų ligos simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo SpA grupėje buvo beveik 2 kartus ilgesnis nei RA grupėje. Nustatyti Z lygmens skirtumai ryškiausiai stubure matyt yra dėl to, kad sergant SpA kaulų masės netekimą labiausiai lemia stiprus vietinis

uždegimas raiščių, sausgyslių prisitvirtinimo prie kaulo (entezių) vietose, įtraukiantis labiausiai stuburo slankstelius ir sakroileinių jungčių sritis.

Šis reikšmingas skirtumas tarp pacientų grupių, rastas stubure, sergantiesiems ilgai (daugiau nei 10 metų) išnyksta: RA ir SpA sergantiesiems Z lygmuo praktiškai nesiskiria nė vienoje tirtose skeleto srityje. Įdomu pažymėti, kad buvęs reikšmingai mažesnis Z lygmuo stubure sergantiesiems iki 10 metų tampa panašus su atitinkamu sergančiųjų RA Z lygmeniu. Galbūt šie SpA stuburo kaulų masės pokyčiai yra tarsi „tariamai geresni“ dėl SpA būdingų stuburo išilginių raiščių ir tarpslankstelinų diskų sukaulėjimo, sindesmofitų susiformavimo pacientams su ilga ligos trukme. Tokius „tariamai geresnius“ stuburo osteodensitometrijos rezultatus aprašo ir kiti autoriai [28, 29].

Tiek RA, tiek SpA grupes nagrinėjant atskirai patikimas Z lygmens skirtumas tarp sergančių iki 5 metų, nuo 5 iki 10 metų ir ilgiau kaip 10 metų neišryškėjo. Tai leidžia manyti, jog iš esmės KMT sumažėja ankstyvoje ligos stadijoje, galbūt dar nenustačius diagnozės. Diagnozavus ligą, pradedamas etiopatogenetinis ligos gydymas, stipriai slopinantis uždegimą, taip pat efektyvios profilaktikos priemonės ir tokiu būdu sumažinama kaulinio audinio rezorbcija. Anksčiau aprašyti mūsų nustatyti dėsniniai literatūroje labai prieštaringi ir aprašomi labai negausiai [30, 31].

Kaulų masės netekimas, būdamas sisteminis procesas visose skeleto srityse, yra pagrindinis veiksnys, turintis įtakos kaulų lūžiams, todėl mūsų nustatytas kaulų masės netekimas jau ankstyvosiose ligos stadijose labai svarbus klinikinėje praktikoje rekomenduojant kuo ankstesnę diagnozės nustatymą, laiku atlikti kaulų masės tyrimus, efektyvias profilaktikos ir gydymo priemones.

### Išvados

1. Kaulų mineralų tankis ir jį atspindintis Z lygmuo reumatoidinio artrito ir spondiloartropatijų grupėse nesiskyrė nė vienoje tirtose skeleto srityje; nustatytas Z lygmuo buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sveikų asmenų (kontrolinė grupė).
2. Iki 10 metų laikotarpyje nuo diagnozės nustatymo kaulų masės pakitimai sergantiesiems spondiloartropatijomis stubure yra žymiai ryškesni nei sergantiesiems reumatoidiniu artritu; sergančiųjų spondiloartropatijomis stubure nustatytas patikimai mažesnis Z lygmuo nei sergančiųjų reumatoidiniu artritu.
3. Lyginant pagal įvairią ligos trukmę, reumatoidinio

artrito ir spondiloartropatijų grupės pagal kaulų masės sumažėjimą šlaunikaulių proksimalinėse dalyse nesiskyrė.

4. Daugiausia KMT sumažėja ankstyvoje ligos stadijoje: tiek reumatoidinio artrito, tiek spondiloartropatijų grupėse Z lygmens skirtumų tarp sergančių iki 5 metų ir ilgiau kaip 10 metų nerasta.

### Literatūra

1. Russel G. Pathogenesis of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.). *Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Mosby; 2003: 2075–80.
2. Sambrook PN, Spector TD, Seeman E, Bellamy N, Buchanan RR, Duffy DL, Martin NG, Prince R, Owen E, Silman AJ. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995; 38(6): 806–9.
3. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344(8914): 23–7.
4. Hooyman JR, Melton LJ, Nelson AM, Ofallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis. A population – based study. *Arthritis & Rheumatism*. 1984; 27(12): 1353–61.
5. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54(I): 49–52.
6. Dequeker J, Westhovens R. Low dose corticosteroid associated osteoporosis in rheumatoid arthritis and its prophylaxis and treatment bones of contention. *J Rheumatol*. 1995; 22(6): 1013–6.
7. Celicer R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, Ariyurek M, Renda N, Koray Z, Basgoze O. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: affect of disease activity. *Clin Rheumatol*. 1995; 14(4): 429–33.
8. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring EF et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994; 33: 541–5.
9. Lodder MC, Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ETH, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JMW, Dijkmans BAC, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1576–80.
10. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(Suppl. 3): 8–18.
11. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barca N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003; 23(3): 121–6.
12. Meirelles ES, Borelli A, Pamargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol*. 1999; 18: 364–8.
13. El Maghraoul A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999; 26: 2205–9.
14. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 117–21.
15. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density *Rheumatology*. 2000; 39: 85–9.
16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1988; 31(3): 315–24.
17. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 1218.
18. ISCD Position Statements. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of international Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2004; 7: entire issue.
19. Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2002; 13: 527–36.
20. Illei GG, Lipsky PE. Novel, non-antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol*. 2000; 12: 712–18.
21. Rehman Q, Lane NE. Therapeutic approaches for preventing inflammatory bone loss in inflammatory arthritis. *Arthritis Res*. 2001; 3: 221–7.
22. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998; 93: 165–76.
23. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin se-

- rum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2236–41.
24. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in ankylosing spondylitis patients with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005; 32: 1290–8.
  25. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002; 41: 1088–94.
  26. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Br J Reumatol.* 1996; 35: 309–22.
  27. Butrimienė I. Uždegiminės spondiloartropatijos. *Reumatologija I.* Vilnius: UAB „Baltijos kopija“, 2008: 84–106.
  28. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EKW. Bone mineral density in ankylosing spondylitis: DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1994; 76: 660–5.
  29. Toussiroot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing Spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40(8): 882–8.
  30. Gough AKS, Lilley J, Eyre S et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994; 344: 23–6.
  31. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1430–6.

*Straipsnis įteiktas redakcijai 2008 m. kovo 3 d.,  
parengtas spaudai 2008 m. birželio 28 d.*

#### LOSS OF BONE MASS: WHEN IT BEGINS IN IMMUNE ARTHRITIDES

L. Vencevičienė<sup>1</sup>, A. Venalis<sup>2</sup>, I. Butrimienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vilnius University, Clinic of Internal diseases, Family medicine, Gerontology and Oncology, Vilnius

<sup>2</sup> Vilnius University, Clinic of Rheumatology, Traumatology, Orthopedics and Plastic and Reconstructive Surgery, Vilnius University Institute of Experimental and Clinical Medicine, Vilnius

##### Abstract

*Objective.* To measure and compare bone mineral density (BMD), indicated as Z score patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in different skeletal locations (lumbar spine and proximal side of femur), and determine the link between BMD and duration of the disease.

*Patients and methods.* Study sample included 139 patients with spondyloarthropathies, 104 rheumatoid arthritis, and 114 healthy persons of control group. BMD of lumbar spine and proximal sides of both femurs was measured using dual energy X-Ray absorptiometry method (DXA) LEXXOS – DMS, France osteodensitometer. BMD computed as Z score in spine and both femurs. For data analysis SPSS 16.0 (for Windows) software was used.

*Results.* Statistical significant difference of BMD and Z score in all measured skeletal sites was found when comparing patients with spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis, and healthy control group ( $p < 0,001$ ). BMD and Z score among studied spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis patients group was not significant in any tested site ( $p = 0.908$ ). In the period up to 10 years after making diagnosis changes in bone mass found in the spine of patients with spondyloarthropathies were more expressed than in rheumatoid arthritis patients ( $p = 0.032$ ), while in femur sites differences were not significant ( $p = 0.264$ ). Separate analysis of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies groups indicated no significant differences in BMD and Z score in tested sites between patients disease duration up to 5 years and more than 10 years.

*Conclusions.* Loss of bone mass in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis is similar but differs significantly from healthy controls of the same age and gender. The greatest loss in BMD in patients with both tested immune arthritides occurs in the early stage of the disease and in spondyloarthropathies it is mostly expressed in the spine.

##### Keywords:

spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis, bone mineral density